



Ankilozan Spondilitli Hastalarda Parvovirüs B19 Seropozitifliği

The Seropositivity of Parvovirus B19 in Patients with Ankylosing Spondylitis

Vicdan KÖKSALDI MOTOR¹, Nilgün ÜSTÜN², Ömer EVİRGEN¹, Melek İNCİ³, Erkan YULA³, Yusuf ÖNLEN¹

¹Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

²Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

³Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Hatay, Türkiye

Özet

Amaç: Parvovirüs B19 viral artritlerin en sık nedenlerindendir. Bazı hastalarda romatoid artrit benzeri kronik bir poliartrite neden olması, parvovirüs B19'un otoimmün hastalıkların patogeneğinde önemli bir etken olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada, ankilozan spondilitli (AS) hastalarda parvovirüs B19 seropozitifliğinin araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler: Ankilozan spondilit tanısı ile takip edilen 43 kişi hasta grubunu, herhangi bir kemik eklemleri şikayeti olmayan 70 kişi ise kontrol grubunu oluşturdu. Tüm serum örneklerinde ELISA yöntemi ile anti parvovirüs B19 IgM ve IgG antikorlarına bakıldı.

Bulgular: Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında, parvovirüs B19 IgM pozitifliği AS'li hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0,001$).

Sonuç: Ankilozan spondilitli hastalarda yüksek oranda parvovirüs B19 IgM pozitifliğinin saptanması, bu hastalarda immün yetmezliğine bağlı virüsün reaktivasyonu veya persistansını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Ankilozan spondilit, immün yetmezlik, parvovirüs B19

Abstract

Objective: Parvovirus B19 is one of the most common causes of viral arthritis, which suggests that it can be a significant factor in the pathogenesis of chronic inflammatory diseases, such as rheumatoid arthritis. The aim of the present study was to investigate the seropositivity of parvovirus B19 in patients with ankylosing spondylitis (AS).

Material and Methods: The patient group consisted of 43 patients with ankylosing spondylitis; the control group consisted of 70 subjects who did not have any bone joints complaints. Anti-parvovirus B19 IgM and IgG antibodies were measured by ELISA.

Results: Parvovirus B19 IgM antibody positivity in patients with AS was significantly higher than that in the control group ($p<0.001$).

Conclusion: The high frequency of anti-parvovirus B19 IgM positivity in patients with AS suggests that the virus reactivates or persists in these patients due to immuno deficiency.

Key Words: Ankylosing spondylitis, immuno deficiency, parvovirus B19

Giriş

Virüsler, otoimmün romatizmal hastalıkların patogeneğinde önemli çevresel faktörler olarak suçlanmaktadır. Bu konuda yapılmış önemli çalışmalar ve kayıtlar bulunmaktadır. Virüsler akut veya subakut, bazen de kronik artrite neden olabilirler. Viral artrit sendromları, iyi tanımlanmış klinik bulgular yanında viral antikor ve nükleik asitlerin saptanması ile tanınmaktadır (1).

Parvovirüs B19, 1975 yılında keşfedildikten sonra ilk kez 1981 yılında kronik anemili hastalarda aplastik krizin nedeni olarak kabul edilmiştir (2,3). Parvovirüs B19 enfeksiyonu çoğu

kişide asemptomatik veya nonspesifik, hafif seyirli soğuk algınlığı semptomları şeklinde seyreder. Bununla birlikte eritema infeksiyozum, artropati, geçici aplastik kriz, el ve ayaklarda papüler purpurik erüpsiyonlar ve hidrops fetalis gibi klinik durumlara neden olabilmektedir. Ensefalopati, epilepsi, menenjit, miyokardit, dilate kardiyomiyopati ve otoimmün hepatit gibi klinik durumlarla da bağlantılı olduğu düşünülmektedir (4).

Parvovirüs B19 ile ilişkili eklem bulguları genellikle yetişkinlerde elleri, bilekleri ve dizleri tutan, kendi kendini sınırlayan akut simetrik poliartrit şeklindedir. Hastaların az bir kısmında romatoid artrit benzeri kronik bir poliartrit görülür, ki bu durum parvovirüs

B19'un otoimmün hastalıkların patogeneğinde önemli bir etken olabileceğini düşündürmektedir (3).

Ankilozan spondilit (AS); aksiyal iskelet, sakroiliak ve periferik eklemleri tutan kronik, ilerleyici, inflamatuvar bir hastalıktır (5). İmmünogenetiğiyle ilgili pek çok gelişme olmasına rağmen, etyolojisi tam olarak anlaşılamamıştır (6).

Bu çalışmada, AS'li hastalarda parvovirüs B19 seropozitifliği araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntemler

Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne 2012 yılında 4 ay süre ile AS tanısı şeklinde başvurup, tedavi ve takip edilen 43 kişi hasta grubu olarak, bu süre içinde herhangi bir kemik eklem şikayeti olmayan 70 kişi ise kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Çalışma için Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Klinik Etik Kurulu'ndan onay alınarak her bir hasta için onam formu dolduruldu. Ankilozan spondilitli hastaların kullandıkları ilaçlar ve BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) skoruna göre hastalık aktiviteleri tespit edildi (7). Hasta ve kontrol grubundan toplanan tüm serum örneklerinde ELISA yöntemi ile (NovaTec Immundiagnostica GmbH, Germany) parvovirüs B19'a karşı, IgM ve IgG yapısındaki antikorlara bakıldı. Antikor pozitiflik oranları, hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldı.

Hasta grubu; ilaç tedavisi alanlar ve almayanlar, BASDAI skoru <4 (düşük hastalık aktivitesi) ve ≥4 (orta-yüksek hastalık aktivitesi) olanlar şeklinde alt gruplara ayrıldı. IgM ve IgG antikorlarının pozitiflik oranları, bu alt gruplarda da karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi için Ki-kare ve Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Tüm veriler için p değerinin 0,05'in altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Hasta grubu, yaş ortalaması 39,9±11,4 olan 36 (%83,7) erkek ve 7 (%16,3) kadından oluşuyordu. Kontrol grubunun ise yaş ortalaması 39,3±14,4 olup, 53 (%75,7) erkek ve 17 (%24,3) kadından oluşuyordu. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında parvovirüs B19 IgM pozitifliği, AS'li hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulundu (p<0,001). Gruplar arasında parametrelerin karşılaştırılması Tablo 1'de gösterilmiştir.

Ankilozan spondilitli hastalar, medikal tedavileri açısından değerlendirildiğinde 15 hastanın ilaçsız takip edildiği gözlemlendi. Hastaların 21'i hastalık modifiye edici antiromatizmal ilaç (DMARD) tedavisi almaktayken, 7'si biyolojik DMARD (tümör nekroz faktör inhibitörleri) kullanmaktaydı. BASDAI skoru 4'den küçük olan 24 hastaya (düşük hastalık aktiviteli hastalar) karşılık, BASDAI skoru 4 ve 4'den büyük olan 19 hasta (orta-yüksek hastalık aktiviteli hastalar) tespit edildi.

İlaç tedavisi alan (n=28) ve almayan (n=15) AS'li hastalar parvovirüs B19 IgM ve IgG seropozitiflikleri açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunamadı (sırasıyla p=0,757, p=0,844). Benzer şekilde hastalık aktivite skoru <4 (n=24) ve ≥4 (n=19) olan AS'li hastalar IgM ve IgG seropozitiflikleri açısından karşılaştırıldığında yine anlamlı bir fark bulunamadı (sırasıyla p=0,859, p=0,149) (Tablo 2).

Tablo 1. Gruplar arasında parametrelerin karşılaştırılması

	Hasta	Kontrol	p
Cinsiyet, n (E/K)	43 (36/7)	70 (53/17)	0,312
Yaş, yıl, mean±SD	39,9±11,4	39,3±14,4	0,653
Parvovirüs B19 IgM pozitif, n (%)	17 (39,5)	3 (4,3)	<0,001
Parvovirüs B19 IgG pozitif, n (%)	10 (23,3)	21 (30)	0,435

Tablo 2. Ankilozan spondilitli hastalarda tedavi durumu ve hastalık aktivite skoruna göre Parvovirüs B19 IgM ve IgG seropozitifliklerinin karşılaştırılması

	İlaç tedavisi		p
	Tedavi alan (n=28)	Tedavi almayan (n=15)	
Parvovirüs B19 IgM pozitif, n (%)	11 (%39,3)	6 (%40)	0,757
Parvovirüs B19 IgG pozitif, n (%)	7 (%25)	3 (%20)	0,844
	Hastalık aktivite skoru		p
	<4 (n=24)	≥4 (n=19)	
Parvovirüs B19 IgM pozitif, n (%)	10 (%41,7)	7 (%36,8)	0,859
Parvovirüs B19 IgG pozitif, n (%)	8 (%33,3)	2 (%10,5)	0,149

Tartışma

Viral enfeksiyonlar, artralji ve artrit gibi önemli belirtilerle seyreden inflamatuvar sendromlara neden olabilirler (1). Parvovirüs B19, viral artritlerin en sık nedenlerindendir. Eklem bulguları, geçici olarak anti B19 IgM üretimi ile ilişkilidir (8).

Pek çok çalışma, romatoid artrit (RA) etyopatogeneğinde parvovirüs B19'un etkili olabileceğini bildirmektedir (9-15). Akut parvovirüs B19 enfeksiyonunun, romatoid faktör ve otoantikorlarla seyreden erken RA'yı stimüle edebildiği düşünülmektedir (13). Bazı çalışmalarda ise, RA sinovitisinde sinovyal hücrelerde parvovirüs B19'un varlığına işaret edilmiştir (12,14). Virüse ait NS1 transaktivatör proteini ve VP1 kapsid proteinin, otoimmün reaksiyon gelişmesinde önemli roller oynadıkları düşünülmektedir (16). Takahashi ve ark. (14) sinovyumda B19 DNA ve VP1 protein salınımının, RA için spesifik olduğunu raporlamışlardır. Klasik romatoid artrit (RA)'de parvovirüs B19'un etkisi defalarca gündeme gelse de, büyük araştırmalar eroziv RA ve parvovirüs B19 arasındaki ilişkiyi göstermede başarısız kalmıştır (8). Çalışkan ve ark. (11) artrit ile seyreden kronik inflamatuvar hastalarda yaptıkları çalışmada, RA'lı kadın hastalarda parvovirüs B19 IgM antikor oranlarını sağlıklı kadınlara göre anlamlı olarak yüksek bulmuşlardır (p<0,01). Romatoid artrit hastalarda yapılan bazı çalışmalarda ise, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında hem IgM hem de IgG oranlarında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (17,18).

Romatoid artrit dışında başka hasta gruplarında da, etyopatogeneşte parvovirüs B19 araştırılmıştır. Büyükköse ve ark. (19) çalışmalarında, fibromiyalji sendromu etyopatogeneğinde parvovirüs B19'un etken veya hastalığı tetikleyici bir faktör ola-

bileceğini bildirmişlerdir. Psöriasisli hastalarda yapılan bir çalışmada ise, parvovirüs B19 DNA'sı hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunmasına rağmen, parvovirüs B19 IgM ve IgG oranlarında istatistiksel olarak bir fark saptanmamıştır (20). Sistemik lupus eritematozus'lu (SLE) hastaları içeren başka bir çalışmada, parvovirüs B19 DNA'sı pozitif olan hastalarda parvovirüs B19'a karşı antikorların eksikliği, konağın immünsüprese olması veya immünsüpresif tedavi almasına bağlanmıştır (21).

Ankilozan spondilitli hastaların incelendiği bu çalışmada, hasta ve kontrol grubu arasında anti parvovirüs IgG antikor oranlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmezken ($p=0,435$), anti parvovirüs IgM antikor oranları hasta grubunda istatistiksel olarak daha yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). Benzer bir çalışmada Sözen ve ark. (22) 83 AS'li hastanın 19'unda (%22,9), kontrol grubundaki 50 sağlıklı kişinin ise 9'unda (%18) parvovirüs B19 IgG antikorlarını pozitif olarak bulmuşlardır. Hasta ve kontrol grubunda, IgG antikor pozitiflik oranlarında istatistiksel olarak bir fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Parvovirüs B19 IgM antikorlarına ise bakılmamıştır.

Sonuç

Parvovirüs B19 IgG pozitiflik oranlarının her iki grupta benzer bulunması AS etyopatogenezinde parvovirüs B19'un etkin olabileceği düşüncesinden uzaklaştırmaktadır. Yine de bu konuda geniş serili başka çalışmalara ihtiyaç vardır. Ankilozan spondilitli hastalarda yüksek oranda parvovirüs B19 IgM pozitifliğinin saptanması, bu hastalarda gerek hastalığın seyri, gerekse kullandıkları ilaçlara bağlı gelişen bir immün yetmezliğine bağlı virüsün reaktivasyonu veya persistansını düşündürmektedir. Her ne kadar hastalık aktivitesi veya ilaç kullanımı ile parvovirüs B19 IgM pozitifliği arasında bir ilişki bulamasak da, benzer çalışmaların daha büyük hasta serilerinde yapılması gerekmektedir.

Etik Komite Onayı: Bu çalışma için etik komite onayı Mustafa Kemal Üniversitesi Tayfur Ata Sökmen Tıp Fakültesi Klinik Etik Kurulu'ndan alınmıştır.

Hasta Onamı: Yazılı hasta onamı bu çalışmaya katılan hastalardan alınmıştır.

Hakem değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - V.K.M.; Tasarım - V.K.M., N.Ü.; Denetleme - V.K.M., Ö.E., Y.Ö.; Kaynaklar - V.K.M., N.Ü.; Malzemeler - V.K.M.; Veri toplanması ve/veya işlemesi - V.K.M., N.Ü., M.İ.; Analiz ve/veya yorum - V.K.M., N.Ü., Ö.E., M.İ., E.Y.; Literatür taraması - V.K.M., N.Ü.; Yazıyı yazan - V.K.M.; Eleştirel İnceleme - V.K.M., N.Ü., Ö.E., M.İ., E.Y., Y.Ö.; Diğer - V.K.M., N.Ü., Ö.E.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması bildirmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Ethics committee approval was received for this study from the ethics committee of Mustafa Kemal University Tayfur Ata Sökmen Medical School

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - V.K.M.; Design - V.K.M., N.Ü.; Supervision - V.K.M., Ö.E., Y.Ö.; Funding - V.K.M., N.Ü.; Materials - V.K.M.; Data Collection and/or Processing - V.K.M., N.Ü., M.İ.; Analysis and/or Interpretation - V.K.M., N.Ü., Ö.E., M.İ., E.Y.; Literature Review - V.K.M., N.Ü.; Writer - V.K.M.; Critical Review - V.K.M., N.Ü., Ö.E., M.İ., E.Y., Y.Ö.; Other - V.K.M., N.Ü., Ö.E.

Conflict of Interest: No conflict of interest was declared by the authors.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

Kaynaklar

1. Perl A. Mechanisms of viral pathogenesis in rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 1999;58:454-61. [CrossRef]
2. Cossart YE, Field AM, Cant B, Widdows D. Parvovirus-like particles in human sera. *Lancet* 1975;1:72-3. [CrossRef]
3. Colmegna I, Alberts-Grill N. Parvovirus B19: its role in chronic arthritis. *Rheum Dis Clin N Am* 2009;35:95-110. [CrossRef]
4. Servey JT, Reamy BV, Hodge J. Clinical presentations of parvovirus B19 infection. *Am Fam Physician* 2007;75:373-6.
5. Brophy S, Calin A. Ankylosing spondylitis: interaction between genes, joints, age at onset, and disease expression. *J Rheumatol* 2001;28:2283-8.
6. Gürçay E, Ekşioglu E, Yüzer S, Bal A, Çakıcı A. Ankilozan spondilitli hastalarda ilaç uyumunu ve uyumsuzluğunu etkileyen faktörler. *Türk Fiz Tıp Rehab Derg* 2006;52:163-7.
7. Garrett S, Jenkinson T, Kennedy LG, Whitelock H, Gaisford P, Calin A. A new approach to defining disease status in ankylosing spondylitis: the Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index. *J Rheumatol* 1994;21:2286-91.
8. Naides SJ. Rheumatic manifestations of parvovirus B19 infection. *Rheum Dis Clin North Am* 1998;24:375-401. [CrossRef]
9. Broliden K, Tolfvenstam T, Norbeck O. Clinical aspects of parvovirus B19 infection. *J Intern Med* 2006;260:285-304. [CrossRef]
10. Tzang BS, Tsai CC, Tsay GJ, Wang M, Sun YS, Hsu TC. Anti-human parvovirus B19 nonstructural protein antibodies in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Chim Acta* 2009;405:76-82. [CrossRef]
11. Caliskan R, Masatlioglu S, Aslan M, Altun S, Saribas S, Ergin S, et al. The relationship between arthritis and human parvovirus B19 infection. *Rheumatol Int* 2005;26:7-11. [CrossRef]
12. Murai C, Munakata Y, Takahashi Y, Ishii T, Shibata S, Muryoi T, et al. Rheumatoid arthritis after human parvovirus B19 infection. *Ann Rheum Dis* 1999;58:130-2. [CrossRef]
13. Meyer O. Parvovirus B19 and autoimmune diseases. *Joint Bone Spine* 2003;70:6-11. [CrossRef]
14. Takahashi Y, Murai C, Shibata S, Munakata Y, Ishii T, Ishii K, et al. Human parvovirus B19 as a causative agent for rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:8227-32. [CrossRef]
15. Takasawa N, Munakata Y, Ishii KK, Takahashi Y, Takahashi M, Fu Y, et al. Human parvovirus B19 transgenic mice become susceptible to polyarthritis. *J Immunol* 2004;173:4675-83. [CrossRef]
16. Lehmann HW, von Landenberg P, Modrow S. Parvovirus B19 infection and autoimmune disease. *Autoimmun Rev* 2003;2:218-23. [CrossRef]

17. Solak Ö, Altındış M, Toktaş H, Dünder Ü, Köken R, Türel A ve ark. Romatoid artritli hastalarda human parvovirüs B19'un serolojik ve moleküler tanısı. *Türk J Rheumatol* 2009;24:17-20.
18. Kamanlı A, Calaşyer İ, Kaya A. Romatoid artritli hastalarda Human Parvovirus B19 IgG ve IgM antikor düzeyleri. *Romatizma* 2001;16:138-42.
19. Buyukkose M, Kozanoglu E, Basaran S, Bayramoglu O, Yarkin F. Seroprevalence of parvovirus B19 in fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol* 2009;28:305-9. [\[CrossRef\]](#)
20. Yazici AC, Aslan G, Baz K, İkizoglu G, Api H, Serin MS, et al. A high prevalence of parvovirus B19 DNA in patients with psoriasis. *Arch Dermatol Res* 2006;298:231-5. [\[CrossRef\]](#)
21. Hsu TC, Tsay GJ. Human parvovirus B19 infection in patients with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40:152-7. [\[CrossRef\]](#)
22. Sözen E, Bayram A, Onat AM, Balcı İ. Ankilozan spondilit ve behçet sendromunun etyolojisinde herpesvirusların ve parvovirus B19'un rolü. *İnfeksiyon Dergisi* 2008;22:75-8.