

Sistemik Lupus Eritematozus ve Romatoid Artritde Virus Antikor Düzeyleri

VIR US ANTIBODY LEVELS
IN SYSTEMIC LUPUS ERYTHEMATOSUS AND
RHEUMATOID ARTHRITIS

Dürdai ERSOZ

Şemsettin USTAÇELEBİ

Hacettepe Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

Geliş Tarihi: 31 Temmuz 1985

ÖZET

• *Sistemik Lupus Eritematozus (SLE) ve Romatoid Artrit (RA) kronik seyreden, sistemik belirtileri olan inflamatuvar otoimmün hastalıklardır. Bu hastalıkların patogenezinin bilinmesine rağmen henüz etiyojisi ve oluş mekanizması açıklık kazanmamıştır. Ancak etiyojide kronik viral enfeksiyonların rolü üzerindeki çalışmalar son yıllarda yoğunluk kazanmıştır. Bu çalışmada, SLE ve RA'li hastalardaki viral antikorların türelerini göstermek amacıyla toplam 200 hasta ve 106 kontrolden sağlanan serumlar çalışılmıştır. Bu serumlarda kızamık ve Herpes simplex virus tip 1 antikor türeleri mikrokompleman birleşmesi testi ile incelenmiş ve sonuçlar bu otoimmün hastalıkların etiyojileri açısından tartışılmıştır.*

Anahtar kelimeler: Sistemik Lupus Eritematozus, Romatoid Artrit, kızamık virus antikorları, Herpes simplex tip 1 virus antikorları

T Ki Tıp Bil Araştırma Der C.3.S.4, 349-352,1985

Otoimmün hastalıkların tanısında bugün, hastalıkların patogenezi ile ilgili kriterlerin saptanması önemli yer tutmaktadır. Etiyojisi tam olarak bilinmeyen ve sık görülen otoimmün hastalıklar arasında SLE ve RA yer almaktadır. SLE ve RA'in viral etiyojili olabileceği fikri birçok araştırmacı tarafından konu edilmiş ve çalışılmıştır (4, 6, 7, 8, 12,18). Özellikle çalışılan viruslar arasında kızamık virusuna karşı artan antikor düzeyleri, SLE'de dikkati çekmiştir (2, 13, 14, 18, 22, 23). RA'li hastalarda da yapılan serolojik çalışmalar, kızamık virusu dahil diğer bazı viruslara karşı da antikorların arttığını ortaya koymuştur (4, 6, 12, 20). Böylece SLE ve RA'de viral etiyojisi serolojik çalışmalarla kuvvet kazanmasına karşın humoral cevabın hiperaktivitesinin de ortaya çıkması etiyojistik yorumu zorlaştırmaktadır (1, 2, 15, 16,22).

SUMMARY

Systemic Lupus Erythematosus and Rheumatoid Arthritis are systemically manifested, chronic and inflammatory autoimmune diseases. The pathogenesis of these diseases are well documented however the aetiology is still obscure. In recent years data are accumulating in favor of the idea that these diseases might be connected to the chronic viral infections. In this paper, 200 patients and 106 healthy control sera were tested in order to determine the viral antibody levels. Sera were tested for measles virus and Herpes simplex virus type 1 antibodies by microcomplement fixation test and the results are discussed on the basis of the aetiology.

Key words: Systemic Lupus Erythematosus, Rheumatoid Arthritis, measles virus antibodies, Herpes simplex virus type 1 antibodies

T j Research Med Sci V,3, N.4, 349-352, 1985

Bu çalışmada, Hacettepe Üniversitesi hastanelerinde SLE ve RA tanısı konulan hasta serumları kızamık ve Herpes simpleks virus tip 1 (HSV-1) antikorları yönünden incelenmiş ve yaş ve cins uygunluğu gösteren kontrollerle kıyaslanmıştır.

MATERYAL VE METOD

Çalışmada, kızamık virusu antijeni Vero (devamlı yeşil maymun böbrek) hücre kültürlerinde, HSV-1 ise HeLa (devamlı insan serviks karsinoma) ve RK (tavşan böbrek) hücre kültürlerinde üretildi. Hücre kültürleri orijinal olarak Flow Laboratuvarları, Irwine, Scotland'dan sağlandı.

Kızamık virusu (Edmonston B suşu) ve HSV-1 (Mayo suşu) NIH, Bethesda, Maryland, ABD den sağlandı. Bu viruslar uygun hücre kültürlerinde stan-

dart yöntemlere göre üretildi ve kompleman birleşmesi (KB) antijeni hazırlandı (5,19).

Çalışmaya alınan SLE ve RA'li hasta serumları H.Ü. hastahanelerine başvuran ve tanı konulan hastalardan toplandı. Kontrol serumları ise sağlıklı kişilerden sağlandı. Serumlar test edilinceye kadar -25°C de saklandı.

Kızamık ve HSV-1 viruslarına karşı pozitif ve negatif kontrol serumları NIH, Bethesda, Maryland, ABD'den sağlandı.

Kızamık ve HSV-1 viruslarına karşı serum antikorları mikrokompleman birleşmesi testinde 2 ünite antijen, 4 hemolitik doz % 50 kompleman ve % 4'lük hemolitik sistem kullanılarak standart yöntemlere göre saptandı (5, 19).

BULGULAR

Çalışmaya, yaşları 8-67 arasında değişen SLE'li 115 hasta (93 kadın, 22 erkek) ve 4-64 arasında değişen RA'li 85 hasta (57 kadın, 28 erkek) olmak üzere 200 hasta dahil edildi. Kontrol olarak ise yaşları 2-67 arasında değişen 106 birey (59 kadın, 47 erkek) çalışmaya alındı. Hasta ve kontroller yaş ve cinsleri yönünden eşleştirildi.

SLE, RA'li hasta ve kontrol serumlarında saptanan kızamık antikor titreleri: Hasta ve kontrol serumlarında, kompleman birleşmesi (KB) deneyi ile saptanan kızamık antikor titreleri Tablo-I'de gösterilmiştir. Görüldüğü gibi, 1/32 ve daha yüksek titrede kızamık antikorları SLE'li hastaların 21'inde (% 18.3), RA'li hastaların 7'sinde (% 8.3) saptanırken, kontrol serumlarında bu fitreler mevcut değildi.

Çalışılan serumlarda, 1/4 ve daha düşük titreler ile 1/8 ve daha yüksek titreler gösteren gruplar saptanarak sıklıkları belirlenmiş ve Tablo-II'de gösterilmiştir. Bu sonuçlara göre, hasta serumlarında ve özellikle SLE'li hastalarda kızamık KB antikor titreleri kontrollere oranla oldukça yüksektir. SLE ve RA'li hastalarda kızamık antikor titrelerinin yüksek olması önemli bulunmuştur ($p < 0.05$).

SLE, RA'li hasta ve kontrol serumlarında saptanan HSV-1 antikor titreleri: Hasta ve kontrol serumlarında, KB deneyi ile saptanan HSV-1 antikor titreleri Tablo-III'de gösterilmiştir. HSV-1 KB antikor titrelerinin dağılımı incelendiğinde, 1/32 ve daha yüksek fitrelerin SLE'li hastalarda diğer gruplara göre daha fazla oranda (% 34) saptandığı görülmektedir. Bu oran RA'li hastalarda % 22.4, kontrollerde ise % 13'dür. SLE ve RA'li hastalarda 1/32 ve daha yüksek titrelerdeki bu artış önemli bulunmuştur ($p < 0.05$).

Çalışılan serumlarda 1/4 ve daha düşük titreler ile 1/8 ve daha yüksek titreler gösteren gruplar saptanarak sıklıkları belirlenmiş ve Tablo-IV'de gösterilmiştir. 1/8 ve daha yüksek titrede HSV-1 antikorları,

SLE'li hastaların yaklaşık % 84'ünde, RA'li hastaların % 74'ünde ve kontrollerin % 78'inde saptanmıştır. Hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında, bu titreler yönünden aralarında önemli bir fark bulunamamıştır ($p > 0.05$).

Tablo - I

SLE, RA'li Hasta ve Kontrol Serumlarının Kızamık KB Antikor Titreleeri

| | Kızamık KB antikor titreleri | | | | | | Toplam | |
|---------|------------------------------|-----|-----|------|------|------|--------|-------|
| | 1/4 > | 1/4 | 1/8 | 1/16 | 1/32 | 1/64 | | 1/128 |
| SLE | 32 | 14 | 16 | 32 | 15 | 5 | 1 | 115 |
| RA | 27 | 19 | 20 | 12 | 6 | 1 | | 85 |
| Kontrol | 73 | 18 | 12 | 3 | | | | 106 |

Tablo - II

SLE, RA'li Hasta ve Kontrol Serumlarında Kızamık KB Antikorları ve Sıklığı

| | Kızamık KB antikorları | | Toplam |
|---------|------------------------|--------------------|--------|
| | 1/4 ve daha düşük | 1/8 ve daha yüksek | |
| SLE | 46 (% 40)* | 69 (% 60) | 115 |
| RA | 46 (% 54) | 39 (% 46) | 85 |
| Kontrol | 91 (% 86) | 15 (% 14) | 106 |

(* Parantez içindeki sayılar yüzde oranlarını göstermektedir.)

Tablo - III

SLE, RA'li Hasta ve Kontrol Serumlarının HSV-1 KB Antikor Titreleeri

| | HSV-1 KB antikor titreleri | | | | | | | Toplam |
|---------|----------------------------|-----|-----|------|------|------|-------|--------|
| | 1/4 > | 1/4 | 1/8 | 1/16 | 1/32 | 1/64 | 1/128 | |
| SL | 11 | 8 | 19 | .38 | 25 | 7 | 7 | 115 |
| RA | 17 | 5 | 12 | 32 | 13 | 6 | - | 85 |
| Kontrol | 1 | 1 | 12 | 28 | 41 | 12 | 2 | 106 |

Tablo - IV
SLE, RA'li Hasta ve Kontrol Serumlarında
HSV-1 KB Antikorları ve Sıklığı

| | HSV-1 KB antikorları | | |
|---------|----------------------|--------------------|--------|
| | 1/4 ve daha düşük | 1/8 ve daha yüksek | Toplam |
| SLE | 19 (16.5)* | 96 (83.5) | 115 |
| RA | 22 (25.9) | 63 (74.1) | 85 |
| Kontrol | 23 (21.7) | 83 (78.3) | 106 |

(*) Parantez içindeki sayılar yüzde oranlarını göstermektedir.

TARTIŞMA

Genellikle bir hastalığın etiolojisinde virusların rolünün saptanması virüs izolasyonu ve serolojik olarak artan antikor titresinin gösterilmesiyle yapılabilir. SLE ve RA'de etiolojinin saptanması yönünden yapılan virüs izolasyonu çalışmalarının başarısız olması farklı şekillerde yorumlanmaktadır (1, 18, 22). Serolojik testlerde çeşitli virüslere karşı antikor düzeylerinin artışı birçok araştırmacı tarafından gösterilmiştir (3, 10, 12, 17). Ancak, aynı hastada birçok virusa karşı artan antikorların varlığı poliklonal hipergamaglobulinemi olarak değerlendirilebilir (6, 15, 18). Buna rağmen SLE'lu hastalardan alınan böbrek biopsi örneklerinde ve RA'li hastalardan alınan sinovyal sıvı örneklerinde zarflı virüs morfolojisindeki partiküllerin gösterilmesi ve zarflı virüslere karşı antikorların artmasının saptanması ilginçtir (9, 11, 21).

Çalışmamızda, kızamık ve HSV-1 virüslerine karşı antikor düzeylerinin saptanması planlanmıştır.

Kızamık antikor düzeyleri yönünden araştırılan SLE'lu hastaların % 60'ında 1/8 ve daha yüksek kızamık antikor titreleri saptanmıştır (Tablo-II). RA'li hastalarda ise bu oran % 46'dır. Bu sonuçlar, kontrolde bulunan orana göre (% 14) oldukça önemlidir

($p < 0.05$). Bunun yanısıra kontrollerde 1/32 ve daha yüksek kızamık antikor titreleri mevcut değilken SLE'lu hastalarda % 18, RA'li hastalarda % 8 gibi bir sıklığa sahiptir (Tablo-I). Bulgularımız daha önce literatürde bildirilen sonuçlara büyük bir uygunluk göstermekte ve kızamık virüsünün bu hastalıklardaki önemini ifade etmektedir (13, 23).

SLE ve RA'li hasta serumları, HSV-1 antikor titreleri yönünden de incelenmiş ve kontrol sonuçları ile karşılaştırılmıştır. SLE'lu hastalarda % 83.5 ve RA'li hastalarda % 74.1 oranında 1/8 ve daha yüksek titrelerde HSV-1 antikorları saptanmıştır. Bu titrelerde kontrollerde belirlenen oran % 78.3'tür ve hasta grubunda saptanan sonuçlar ile önemli bir fark göstermemektedir ($p > 0.05$) (Tablo-IV). Oysa, 1/32 ve daha yüksek HSV-1 antikor titreleri incelendiğinde hasta ve kontrol grupları arasındaki fark belirginleşmektedir. Buna göre, SLE'lu hastalarda % 34 oranında 1/32 ve daha yüksek antikor titreleri saptanırken, bu oran RA'de % 22.4, kontrollerde ise % 13'tür (Tablo-III). Dolayısıyla, yüksek titrelerde özellikle SLE'da göze çarpan bu oran önemlidir ($p < 0.05$).

HSV-1 antikor titreleri, kızamık virüs antikor titreleri ile kıyaslandığında daha az farklılığın mevcudiyeti ortaya çıkmaktadır. Bu bulgularımız da Evans ve Rothfield (3) 'in SLE'daki bulgularına ve Simsarian ve arkadaşlarının (20) RA'de bulduğu orana uyumluluk göstermektedir.

Otoimmün hastalıkların etiolojisinde, otoimmün mekanizmayı yaratabilecek hücre membranının antijenitesini değiştirebilecek virüslerin rolü hala geçerliliğini korumaktadır. Özellikle hücre membranından zarf alarak olgunlaşan ve kronik ve latent enfeksiyonlara neden olan kızamık ve HSV-1 virüslerinin etiolojideki rolleri, çalışmamızdaki bulgularla da desteklenmiştir. Ancak, hipergamaglobulinemiye bağlı antikor artışını gözönüne almak gerekir. Buna rağmen, özellikle kızamık virusuna bağlı antikor artışının özgül olarak SLE'da saptanması bu konudaki ileri çalışmaların gereksinimini ortaya koymaktadır.

KAYNAKLAR

1. Alekberova ZS, MI Parlanovıclı, VA Nasonova, VM Zhdanov: Molecular pathogenesis of systemic lupus erythematosus. Arch. Virol. 47:109-121, 1975.
2. Christian CL, PE Phillips: Viruses and autoimmunity. Am. J. Med. 54:611-621, 1973.
3. Evans AS, NE Rothfield, JC Niederman: Clinical and laboratory aspects of raised virus antibody titres of systemic lupus erythematosus. Ann. Rheum. Dis. 32:238-245, 1973.
4. Eerrell PB, CT Aitchison, GR Pearson, EM Tan: Seroepidemiological study of relationships between Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis. J. Clin. Invest. 67:681-687, 1981.
5. Grist NR, EJ BeU, EAC Follett, GED Urquhart (eds.): Cell Culture, Complement Fixation Tests and Reagents and Methods. In: Diagnostic Methods in Clinical Virology. Blackwell Scientific Pub. pp. 60-80, 95-115, 215-223, 1979.
6. Gruth CA: The viral aetiology of rheumatoid arthritis. Lancet 1:772-774, 1984.
7. Györkey F, JG Sincovics, KW Min, P Györkey: Systemic lupus erythematosus and myxovirus. N. Engl. J. Med. 280:333, 1969.
8. Györkey F, KW Min, P Györkey: Myxovirus like structures in human Collagen diseases. Arthr. and Rheum. 12: 300, 1969.

9. Györkey F, JG Sincovics: Microtubules of systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1:131, 1971.
10. Hollinger FB, JT Sharp, MD Linsky, WE Raw's: Antibodies to viral antigens in systemic lupus erythematosus, *Arthr. and Rheum.* 14:1-11, 1971.
11. Kelso AB, CC Tisher, JC Gunnells, RR Robinson, PM Burkholder: Myxovirus like structures in kidneys of patients with systemic lupus erythematosus. *Clin. Res.* 19:57, 1970.
12. Laitinen O, T Vesicari, A Vaheri: Virus antibody levels in rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. *Acta. Med. Scand.* 192:37-40, 1972.
13. Lucas C, R Brouwer, T Feitkamp, J Terveen, J Van-Loghem: Measles antibodies in sera from patients with autoimmune diseases. *Lancet* 1:115-117, 1972.
14. Morgan EM, F Rapp: Measles virus and its associated diseases. *Bacteriol. Rev.* 41:636-666, 1977.
15. Norden CW, LH Kuller: Identifying infectious etiologies of chronic disease. *Rev. Infect. Dis.* 6:200-213, 1984.
16. Notkins AL, SE Mergenhagen, RJ Howard: Effect of virus infections on the function of the immune system. *Ann. Rev. Microbiol.* 24:525, 1970.
17. Phillips PE, CJ Christian: Virus antibody studies in the connective tissue disease. *Arthr. and Rheum.* 14:180-181, 1971.
18. Phillips PE: Viruses and systemic lupus erythematosus. *Am. Heart J.* 88:120-121, 1974.
19. Schmidt NJ: Cell Culture Techniques for Diagnostic Virology. In: Lennette EH, NJ Schmidt (eds.) *Diagnostic Procedures for Viral, Rickettsial and Chlamydia! Infections.* Washington DC, American Public Health Association, Inc., pp. 65-139, 1979.
20. Simsarian JP, II Roth, HE Ilopps, RD Douglas, MS Williams, IIM Meyer: Serologic and virologic studies in patients with rheumatoid arthritis. *Arthr. and Rheum.* 13:348-355, 1970.
21. Smith C, D Hamerman: Significance of persistant differences between normal and rheumatoid synovial membrane cells in culture. *Arthr. and Rheum.* 12:639-643, 1969.
22. Talal N: Immunologic and viral factors in the pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Arthr. and Rheum.* 13:887-894, 1970.
23. Vesicari T, O Laitinen, A Vaheri: Elevated measles antibody titers in systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Scand. j. Clin. Lab. Invest, (suppl.)* 116:51-59, 1971.