

Romatoid faktörü negatif olan 0-12 yaş grubu çocuklarda parvovirus B19 IgM antikorlarının araştırılması *

Hamza Bozkurt, Muhammet Güzel Kurtoğlu, Hüseyin Güdücüoğlu, Mustafa Berktaş

Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van.

Amaç: Çalışmada ateş, deri döküntüsü ve eklem ağrıları gibi şikayetlerle başvuran ve romatoid faktörü (RF) negatif olan 0-12 yaş grubu çocuklarda Parvovirus B19 enfeksiyonunun sıklığının araştırılması amaçlanmıştır. **Yöntem:** Çalışmaya yukarıdaki şikayetlerle başvuran 100 hasta alınmış, bunlardan RF'ü pozitif olan 6'sı çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma kapsamındaki 94 hastanın serumlarında ELISA yöntemiyle parvovirus B19 IgM antikorları aranmıştır. **Bulgular:** Çalışma sonucunda 94 olgunun 14'ünde (% 14.9) parvovirus B19 IgM antikorları saptanmış olup bu olguların 1'inin (% 7.1) 0-1 yaş, 4'ünün (% 28.6) 2-5 yaş, 9'unun (% 64.3) ise 6-12 yaş grubunda olduğu gözlenmiştir. **Sonuç:** Özellikle çocukluk döneminde görülen ateşli, döküntülü ve eklem şikayetleriyle seyreden hastalıklarda parvovirus B19 enfeksiyonunun da düşünülmesi gerektiği sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Çocukluk yaş grubu, romatoid faktör, parvovirus B19 IgM antikor

The investigation of Parvovirus B19 IgM antibodies in RF negative children aged 0-12 years

Objective: In this study, it was aimed to investigate the prevalence of Parvovirus B19 infection in children aged 0-12 years, applying with complaints such as fever, skin rash and artralgia and negative Rheumatoid Factor (RF). **Methods:** 100 patients applying with aforementioned complaints were used in the study. Of these, six patients were excluded because of RF positivity. Parvovirus B19 IgM antibodies were investigated by ELISA in 94 patients. **Results:** At the end of the study, parvovirus B19 IgM antibodies were found in 14 patients (14.9%). Of these, 1 patient (7.1%) was aged 0-1; 4 patients (28.6%) were aged 2-5; 9 patients (64.3%) were aged 6-12 years. **Conclusion:** It was concluded that in patients with complaints such as fever, skin rash and joint complaints, especially in childhood, parvovirus B19 infection should be thought.

Key words: Childhood, romatoid factor, parvovirus B19 IgM antibody

Genel Tıp Derg 2001;11 (4): 139-142.

Parvoviruslar, *Parvoviridae* familyasında yer alan küçük, tek zincirli DNA viruslarıdır. *Parvoviridae* familyasında; *Parvovirus*, *Densovirus* ve *Dependovirus* olmak üzere 3 cins bulunmaktadır. İlk olarak 1975'te Cossart tarafından İngiltere'de tanımlanan Parvovirus B19 (PVB19) bu familyada yer alan ve insanlar için patojen olduğu bilinen tek virus türüdür (1,2).

Parvoviridae familyasındaki viruslar ikozahedral, kapsüllü, zarfsız, yaklaşık 18-26 nm çapında, eter ve kloroform gibi lipid çözücülere dirençli olan, 56 °C'de pH 3'de 60 dakika ve daha fazla dayanabilen viruslardır. İlk olarak 1974'te Hepatit B antijeni için test edilen asemptomatik kan donörlerinden alınan serum örneklerinden parvovirus benzeri partiküllerin saptanmasıyla dikkati çekmiştir (3). 1980'lerin başlarında kronik hemolitik anemili hastalarda gözlenen geçici aplastik krizin majör nedeni olduğu saptanmıştır (4,5). 1985 yılında çocukluk çağının eritematöz bir hastalığı olan Eritema İnfeksiyozum'un beşinci hastalık etkeni olarak tanımlanmıştır (6).

*Bu çalışma, 9.Türk Klinik Mikrobiyoloji Enfeksiyon Hastalıkları Kongresinde (3-8 Ekim 1999-Antalya) poster olarak sunulmuştur.

Yazışma adresi: Doç.Dr.Mustafa Berktaş, Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Van

Dünyada yaygın olarak görülen PVB19 enfeksiyonu her yaş grubunda ortaya çıkabilirse de en sık okul çağındaki çocuklarda epidemilere neden olabilen enfeksiyonlar oluşturmaktadır. Aile bireyleri arasında sekonder enfeksiyon sık olup yaş ilerledikçe sekonder enfeksiyon atağı oranı azalır. Enfeksiyonun görülme sıklığı bakımından cinsiyet farkı gözlenmemektedir. Okul salgınları sırasında duyarlı çocukların % 10-60'ında eritema enfeksiyozum gelişmektedir (7).

Çocukluk döneminde başlıca solunum yolu ile bulaşan virus, ateş, titreme, halsizlik, baş ağrısı ve kaşıntı gibi bulgularla başlayan ve bir süre sonra yanaklarda eritemli, vücudun diğer bölgelerinde ise makülopapüler tarzda döküntülerle devam eden, 2-3 gün sonra kendiliğinden iyileşen bir klinik seyir gösterir. Eritema enfeksiyozum adı verilen bu klinik tablo dışında PVB19'a bağlı olarak genellikle erişkinlerde artropati ve aplastik kriz, hamilelikte ise intrauterin enfeksiyon tabloları gelişebilmektedir (3). Hastalığın yaklaşık 17. gününde 2-3 gün devam eden eritematöz raşlar, daha sonraki günlerde diz, dirsek ve el parmak eklemlerinde katılık ve şişlik gözlenir. Hastalığın başlangıcından 10 gün sonra IgM-B19 kompleksleri yaklaşık 1 ay süreyle saptanır (8). Viremiden sonra yaklaşık bir hafta içinde de spesifik IgG'ler gelişir ve ömür boyu kalıcı olur (9).

PVB19 ile ilişkili artropatisi olan hastaların % 67'sinde romatoid artrit ile irtibatlı olarak IILA-DR4 saptanmıştır. PVB19 enfeksiyonu, kızamık, kızamıkçık, enterovirus enfeksiyonları ve ilaçlara bağlı döküntülerle karıştırılabilir. Bu nedenle serolojik tanı önem taşır (10,11).

PVB19 enfeksiyonunun kesin tanısı, viral DNA'nın veya virusa karşı spesifik IgM antikorlarının saptanması ile konur. Serumda spesifik IgM ve IgG'lerin saptanması RIA veya ELISA yöntemleriyle yapılabilir. Ayrıca çeşitli klinik örneklerde hibridizasyon ve PCR yöntemi ile PVB19 DNA'sını saptamak da mümkündür (12). Elektron mikroskobu da serum veya dokularda PVB19'un tanımlanmasında kullanılabilir (13).

Çalışmada; ateş, deri döküntüsü ve eklem şikayetleri ile baş vuran 0-12 yaş grubundaki çocuklarda PVB19 virus enfeksiyonunun rolünü araştırmak amaçlanmıştır.

Yöntem

Çalışmaya, yukarıda açıklanan şikayetlerle hastanemize başvuran 0-12 yaş grubundaki 100 hasta çocuk alınmıştır.

Bu hastalardan alınan kan örneklerinin serumları ayrıldıktan sonra Biosistem kitleri kullanılarak Bio-3 Turbitometer (BIOSER-Fransa) cihazında romatoid faktör (RF) düzeylerine bakılmış ve RF'ü negatif olan 6 hasta çalışma dışı bırakılmıştır. Çalışma kapsamındaki 94 olgunun serumlarında (ELISA yöntemiyle) Parvovirus B19'a karşı IgM tipi antikorlar aranmıştır. Çalışmaya dahil edilen 0-12 yaşları arasındaki 94 çocuk hastanın ortalama yaşı 8.2 idi. Antikorların tayininde Parvovirus B19-IgM ELISA (IBL-Hamburg) kitleri ile Lab Systems firmasına ait iEMS Reader ve Multiwash cihazları kullanılmıştır.

Bulgular

Öndört (% 14.9) olguda Parvovirus B19 IgM pozitifliği saptandı. Çalışma sonucunda elde edilen PVB19 IgM antikor sonuçlarının yaş gruplarına göre dağılımları Tablo'da verilmiştir.

Tablo. Çalışma grubunda alınan sonuçların yaş gruplarına göre dağılımı.

PV B19	0-1 yaş (%)	2-5 yaş (%)	6-12 yaş (%)	Toplam (%)
IgM pozitif	1 (7.7)	4 (14.3)	9 (17.0)	14 (14.9)
IgM negatif	12 (92.3)	24 (85.7)	44 (83.0)	80 (85.1)
Toplam	13	28	53	94 (100.0)

Tablo'dan da anlaşılacağı üzere 0-1 yaş arasındaki 13 olguda % 7.7 ile en düşük, 2-5 yaş arasındaki oyun çocukluğu dönemindeki 28 olguda % 14.3, ilkökul dönemindeki 53 çocuktan oluşan grupta ise % 17.0 ile en yüksek oranda PVB19 IgM pozitifliği elde edilmiştir.

Parvovirus B19 IgM pozitifliği bulunan 14 olgunun 1'inin 0-1 yaş, 4'ünün 2-5 yaş, 9'unun ise 6-12 yaş grubunda olduğu gözlenmiştir.

Tartışma ve sonuç

PVB19'a bağlı olarak çocuk ve erişkin gruplarda birbirinden farklı hastalık tabloları gözlenmektedir. Bunun yanında PVB19'a karşı antikor tarama testlerinde çapraz reaksiyonlar nedeni ile bir çok yanlış sonuçlar da alınabilmektedir. Bunlardan en çok bilineni RF olup çalışmamızda RF negatif olan

grup çalışma kapsamına alınmıştır. Ayrıca diğer otoantikörlerin varlığında da yanlış pozitif sonuçlar alınabilmektedir. İnsan PVB19 enfeksiyonunun serolojik tanısında yalancı pozitiflik oranı üzerine bir araştırma yapan Rivera ve arkadaşlarının Madrid'de Ocak 1993 - Aralık 1995 yılları arasında 584 örnek üzerinde yaptıkları bir çalışmada (14) 65 hastadan alınan 95 örneğin PVB19 IgM antikörleri açısından pozitif olduklarını saptamışlardır. Bunlardan 46 hastanın klinik bilgileri yeterince incelenerek 12 (% 26)'sinde yalancı pozitiflik olduğunu, 34 (% 74) vakanın ise Parvovirus ile ilişkili, yani gerçek pozitif olduğunu saptamışlardır.

Moore ve ark. (15) PVB19 enfeksiyonu gösteren pediatrik yaş grubundaki hastaların Sistemik Lupus Eritematosus benzeri semptomatoloji de gösterdiklerini saptamışlardır. Bu çalışmada yaşları 6-15 arasında olan 7 hastanın medikal kayıtları retrospektif olarak taranmış 6 hastanın anamnezinde molar rash, hastaların tümünde uzamış artralji ve yorgunluk, 6'sında 1/40 ila 1/640 arasında değişen değerlerde Antinükleer Antikor (ANA) pozitifliği, ikisinde yüksek Romatoid Faktör değerleri (24 ve 275 IU/ml) bulunmuştur.

Cassinotti ve ark. (16)'nın İsviçre'de sağlıklı kan donörlerinin kemik iliğinde PCR yöntemiyle PVB19 DNA'sının varlığını ve ELISA yöntemiyle kan örneklerinden PVB19-IgG varlığının araştırılması konusunda 45 olgu üzerinde yaptıkları bir çalışmada PVB19 enfeksiyonu geçirmiş olanların % 9'unda kemik iliğinde PVB19'un kalıcı olabileceği sonucuna varmışlardır. Ayrıca serolojik olarak PVB19 IgG antikörleri pozitif ve kemik iliğinde PVB19-DNA'sı mevcut olanların oranını ise % 11 bulmuşlardır. Klouda ve ark. (17)'nin yaptığı diğer bir çalışmada ise erken sinovit kliniği veren hastaların % 12'sinde artritinin sebebinin PVB19 IgM olduğu sonucuna varılmıştır.

Singapur'da Matsunaga ve ark. (18) 5 yaş altı çocuklarda seropozitiflik saptamazlarken, 5-14 yaş arası çocuklarda % 3.5, Brezilya'da Nascimento ve ark (19) ise 5 yaş altı çocuklarda % 35, 11-15 yaş arasındaki çocuklarda % 80, Çekoslovakya'da Sodja ve ark. (20) 0-4 yaş arası çocuklarda % 9.8, okul öncesi ve okul çağı çocuklarda % 27-35.7, İngiltere'de Cohen ve Buckley (21) 1-5 yaş arası çocuklarda % 5-15, daha büyük çocuklarda % 50-60, Almanya'da Eis-Hubinger ve ark (22) 12 yaş grubundaki çocuklarda % 61, Kuveyt'te Al Saeid ve

ark (23) 16 yaş altı çocuklarda % 17.4, İstanbul'da Yenen ve ark (24) 5-14 yaş arası çocuklarda % 45 ve Antalya'da Çolak ve ark (25) ise 4-6 yaş arası çocuklarda % 38.6 oranında seropozitiflik saptamışlardır.

Ülkemizde yapılan diğer bir çalışma, Kocabeyoğlu ve arkadaşları (2) tarafından GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesinde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları servisine başvuran 70 çocuk üzerinde yapılmış ve bu çalışmada hastaların 8 (% 11.4)'inde PVB19 IgG, 1 (% 1.4)'inde PVB19 IgM antikörleri pozitif olarak bulunmuştur (seropozitiflik oranı % 12.9).

PVB19 ile ilgili olarak yaptığımız diğer bir çalışmada (26), erişkin yaş grubunda yer alan ve RF'ü negatif 100 hastanın serumu ELISA yöntemiyle test edilmiş ve 6 (% 6) hastada PVB19'a karşı IgM pozitifliği saptanmıştır. Bu çalışma sonucunda bölgemizdeki çocuk grubunda erişkin gruba oranla PVB19 geçirme insidansının yaklaşık 2.5 kat daha fazla olduğu görülmüştür.

Sosyo-kültürel düzeyin düşük olduğu bir bölge olan Van bölgesinde ateş, deri döküntüleri ve eklem şikayetlerinden bir veya birkaçına sahip 0-12 yaş grubundaki çocuklarda saptadığımız % 14.9 oranındaki seropozitiflik alt yapı yetersizliği olan bölgelerde bireylerin mikroorganizmalarla karşılaşma oranının arttığını göstermektedir.

Sonuç olarak, bölgemizde dar kapsamlı olarak yaptığımız bu çalışma sonucunda özellikle çocukluk dönemindeki ateşli ve döküntülü hastalıklarda PVB19'un da düşünülmesi ve bu yönde daha geniş çalışmaların yapılması gerektiği kanaatine varılmıştır. PVB19 enfeksiyonuna karşı bir aşının henüz bulunmamış olması nedeniyle risk grubunda olan; hamileler, kronik hemolitik anemili ve immün sistemi baskılanmış hastaların izlenmesinde bu enfeksiyona karşı da dikkatli olunmalıdır. Bu amaçla genel hijyenik önlemlerin yanı sıra özellikle döküntülü hastalık salgınları esnasında bu tür hastaların korunmasına dikkat edilmelidir.

Kaynaklar

1. Bozkaya E, Yılmaz G, Badur S: DNA Virusları, Klinik Viroloji ve Viral Enfeksiyonların Laboratuvar Tanısı. İstanbul, 1996: 1-2.
2. Kocabeyoğlu Ö, Bahar A, Akbulut T, Karademir F, Emekdaş G, Göçmen İ, et al. Çocuklarda parvovirus B19 enfeksiyonları prevalansı, IgG ve IgM antikörleri dağılımı. İçinde: XXVIII. Türk Mikrobiyoloji Kongre Özet Kitabı; 4-9 Ekim 1998; Antalya; 1998. p.04-73.

3. Portmore Amy C. Parvoviruses (Erythema infectiosum, Aplastic crisis). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R Edi. Principles and Practice of Infectious Diseases, 4th ed. New York: Churchill Livingstone. 1995: 1439-46.
4. Naides SJ, Field EH. Transient rheumatoid factor positivity in acute human parvovirus B19 infection. Arch Intern Med 1988;148: 2587-9.
5. Serjeant GR, Topley JM, Mason K, Serjeant BE, Pattison JR, Jones SE, Mohammed R. Outbreak of aplastic crisis in sickle cell anemia associated with parvovirus-like agent. Lancet 1981;2: 595-7.
6. Anderson MJ, Jones SE, Fisher-Hoch SP, Lewis E, Hall SM, Bartlett CL, Cohen BJ, Mortimer PP, Pereira MS. Human parvovirus, the cause of erythema infectiosum (Fifth Disease)? Lancet 1983; 1:1378.
7. Doğru Ü. Eritema İnfeksiyozum (5. Hastalık). İçinde: Willke AT, editör. İnfeksiyon Hastalıkları. İstanbul: Nobel; 1996. p.734-5.
8. Skeikh AU, Ernest JM, O'Shea M. Long term outcome in fetal hydrops from parvovirus B19 infection. Am J Obstet Gynecol 1992;167: 337-41.
9. Kurtzman GJ, Cohen BJ, Field AM, Oseas R, Blaes RM, Young NS. Immune response to B19 parvovirus and an antibody defect in persistent viral infection. J Clin Invest 1989;84:1114-23.
10. Simpson RW, McGinty L, Simon L. Association of parvoviruses with rheumatoid arthritis of humans. Science 1984;223:1425-28.
11. Reid DM, Reid TM, Brown T, Remic JA, Eastmond CJ. Human parvovirus-associated arthritis. A clinical and laboratory description. Lancet 1985;1:422-5.
12. Sevall JS, Ritenhouse J, Peter JB. Laboratory diagnosis of parvovirus B19 infection. J Clin Lab Anal 1992;6:171-5.
13. Knisely AS, O'Shea PA, McMillan P, Singer DB, Magid MS. Electron microscopic identification of parvovirus virions in erythroid-line cells in fetal hydrops fetalis. Pediatr Pathol 1988;8:163-70.
14. Rivera M, Menasalvas A, Gijon P. False positive results in the serologic diagnostic of the Human Parvovirus B19 infection, 8th ed. Europ Cong Clin Microbiol Infect Dis Lausanne. Switzerland: 25-28 May 1997;3:2:1447.
15. Moore TL, Bandlamudi R, Alam SM, Neshor G. Parvovirus infections mimicking systemic lupus erythematosus in a pediatric population Saint Louis University Health sciences center USA. Semin Arthritis Rheu 1999;28:314-18.
16. Cassinotti P, Burtonboy G, Siegl G. Persistence of human parvovirus B19 DNA in bone marrow of healthy donors. 8th ed. Europ Cong Clin Microbiol Infect Dis Lausanne. Switzerland: 25-28 May 1997;3:2:1448.
17. Klouda PT, Corbin SA, Bradley BA, Cohen BJ, Woolf AD. HLA and acute arthritis following human parvovirus infection. Tissue Antigens 1986;28:318-9.
18. Matsunaga Y, Goh KT, Utagawa E, Muroi N. Low prevalence of antibody to human parvovirus B19 in Singapore. Epidemiol Infect 1994;113:537-40.
19. Nascimento JP, Buckley MM, Brown KE, Cohen BJ. The prevalence of antibody to human parvovirus B19 in Rio de Janeiro. Brazil. Rev Inst Med Trop 1990;41-5.
20. Sodja I, Mrazova M, Smelhausova M, et al. Seroprevalence of IgG antibodies against parvovirus B19 in the population of the Czech Republic. Epidemiol Microbiol Immunol 1995;44;171-4.
21. Cohen BJ, Buckley MM. The prevalence of antibody to human parvovirus B19 in England and Wales. J Med Microbiol 1988;25:151-3.
22. Eis-Hubinger AM, Oldenburg J, Brackmann HH, Matz B, Schneeweis KE. The prevalence of antibody to parvovirus B19 in hemophiliacs and in the general population. Zentralbl Bakteriell 1996;284:232-40.
23. Al Saeid K, Al Saeid M, Essa S, Dimitrov D, Pacsa A. Seroprevalence of human parvovirus B19 in children of a desert region. Ann Trop Paediatr 1996;16:255-7.
24. Yenen OŞ, Keskin K, Çavuşlu S, Göçmen İ, Mete Z. 5-14 yaş grubu çocuklarda ve yetişkinlerde parvovirus B19 antikorlarının araştırılması. Türk Mikrobiyol Cemiy Derg 1991;21:314-8.
25. Çolak D, Ögünç D, Aktekin M, Başustaoğlu AC, Gültekin M. Antalya'nın Ahatlı bölgesinde 4-6 yaş grubu çocuklarda parvovirus B19 antikor seroprevalansı. Klimik Derg 1998;11:61-2.
26. Bozkurt H, Berktaş M, Kurtoglu MG, Gündüçoğlu H, Andiç Ş, Dalkılıç AE. Erişkin yaş grubunda parvovirus B19 antikorlarının ELISA yöntemiyle araştırılması. İçinde: 9. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi; 3-8 Ekim 1999; Antalya; 1999. p.097.