

ROMATOİD ARTRİTTE VİRAL ANTİKORLAR

FÜZÜN, S., YÜCE, A., YILMAZ, Ö.,
ALPER, S., PEKER, Ö.

ÖZET: Romatoid artritli hastalar ile normal kontrol serumunda ELISA yöntemi ile EBV, Kızamık, Rubella, CMV IgG ve IgM antikorları incelendi. Hasta ve kontrol grubundaki EBV, ve Kızamık IgG ve IgM antikor absorbans değerleri arasında istatistiksel anlamlılık bulunmamasıyla birlikte, EBV, IgM antikorları romatoid artritli hastaların %38'inde kontrol grubunun %9'unda olumlu bulundu. CMV, ve Rubella IgG ve IgM antikorları romatoid artritli ve normal kontrol serumunda bazı farklılıklar gösterdi. Kızamık IgG ve IgM antikorlarında ise her iki grupta farklılık gözlenmedi.

ABSTRACT: Sema Füzün, Ayşe YÜCE, Özlem YILMAZ, Serap ALPER, Özlen PEKER. Viral antibodies in rheumatoid arthritis. Physical Medicine and Rehabilitation Department and Microbiology Department of Dokuz Eylül University Faculty of Medicine. EBV, Measles, Rubella, CMV IgG and IgM antibodies were investigated in the sera of patients with rheumatoid arthritis and normal control group by ELISA technique. Statistical importance was not found between the two groups for IgG and IgM absorbance evaluations of EBV and Measles. However EBV, IgM antibodies were detected 38 and 9 percent in patients with rheumatoid arthritis and normal control group respectively.

We detected some differences in IgG and IgM antibodies to CMV and Rubella between the two groups. On the other hand any difference was not found in IgG and IgM antibodies of Measles between the involved groups.

Anahtar sözcükler: Romatoid artrit, Epstein-Barr virus (EBV), Kızamık, Rubella, Sitomegalovirus (CMV).

Key words: Rheumatoid arthritis, Epstein-Barr virus (EBV), Measles, Rubella, Cytomegalovirus (CMV).

Doç.Dr.Sema FÜZÜN, Uzm.Dr.Ayşe YÜCE, Dr.Özlem YILMAZ, Yard.Doç.Dr.Serap ALPER, Dr.Özlen PEKER, D.E.Ü.T.F.Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon ve Mikrobiyoloji Anabilim Dalı.

Romatoid artrit (RA) immün sistemde bozukluk ile karakterize kronik romatizmal bir hastalıktır. Bunun en çarpıcı invivo örneği olguların %80'ninin serumlarında dolayan antikorların (romatoid faktör) saptanmasıdır. Öte yandan invitro olarak RA'li hastaların immün sistem hücrelerindeki defektleri göstermek için çeşitli deneysel yöntemler kullanılmaktadır (10).

Hormonal ve hücreyel immünite bozukluklarının iyi tanımlanmış olmasına karşın, RA'de immün sistemde altta yatan eksiklik tam olarak bilinmemektedir (22).

RA'li hastaların serumlarında kızamık virüsünün zarf antijenine, hemolizin ve hemagglütinine, Epstein-Barr virus (EBV) kapsid ve nükleer antijenine (EBVCA-EBNA), rubella virüsü hemagglütinine karşı oluşmuş antikorların yüksek titrasyonları gösterilmiştir (13). Rubella, Measles, Epstein-Barr, Sitomegalovirus (CMV) ve parvo virusun RA. etyolojisine aday olabileceği düşünülmüş ve bu konuda çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Ancak bu viral antikorların RA'in etyopatogenezinde kesin rolü ile spesifitesi henüz tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.

Çalışmada D.E.Ü.T.F. Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon Anabilim Dalına müracaat eden RA'li hastalarla normal kontrollarda serumda ELİSA yöntemi ile EBV, Kızamık, Rubella ve CMV antikorları (IgG ve IgM) araştırılmış, bunların klinik bulgularla ilişkileri belirlenmeye çalışılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM: Çalışma EBV ve Kızamık için 34 RA'li hasta ve 11 kontrol, SMV ve Rubella için 34 RA'li hasta ve 9 normal kontrol ile yapıldı.

RA'li hastalarda yaş en küçük 24, en büyük 75 olup, ortalama 46,8 idi. Hastalık süresi 3 ay ile 40 yıl arasında değişmekte olup, ortalama süre 9.52 yıl idi. A.R.D. kriterlerine göre hastaların 21'i klasik RA, 12'si kesin RA, 1'i ise muhtemel RA. idi.

Kontrol grubuna alınan kişilerin hiçbirinde RA'e özgü anamnez ve klinik bulgular bulunmadığı gibi, romatoid faktör (RF) tetkikleri de olumsuz idi. Bu grubun tümü kadın olup, yaş en küçük 20, en büyük 74, ortalama 45,2 idi. Hastalarda ve normal kontrol grubunda ELİSA yöntemi ile serumda EMV (Clark kiti), Measles (Behring kiti), Rubella ve CMV (her ikisi için Sorin kiti) IgG ve IgM antikor düzeyleri saptanmıştır. Hastalık yaşı, süresi, klinik seyri, hastalık tanısının klasik veya kesin oluşu ve inceleme esnasındaki klinik durum ile laboratuvar verilerinin ilişkileri incelendi.

EBV. ve Measles IgG ve IgM antikor absorbanans değerlerinin RA'li ve normal kontrol grubu arasındaki istatistiksel değerlendirmeleri için Mann Whitney U testi kullanıldı (15).

SONUÇLAR: 34 RA'li hastanın 25'inde (%73) RF. olumlu idi. Hastaların 21'si (%52) klasik, 12'si (%36) kesin, 1'i (%2) muhtemel RA'li idi.

a)34 RA'li ve 11 normal kontrol grubuna ait EBV. ve Kızamık virüsüne ait IgG ve IgM antikor absorbanans değerlerinin RA'li ve normal kontrol grubundaki ortalamaları ile Mann Whitney U testine göre aralarındaki istatistiksel farklılık Tablo 1'de görülmektedir. Tablodan izleneceği gibi, gerek EBV. gerekse Kızamık virüsüne karşı oluşmuş antikor absorbanans değerleri arasında RA'lilerle normal kontrol grubu arasında istatistiksel anlamlılık bulunmadı ($p > 0.05$). Bununla birlikte Tablo 2 incelendiğinde EBV.e ait IgG antikor absorbanans değerleri RA.li hastaların %100'ünde, kontrol grubunun ise 91'inde olumlu idi. EBV.a ait IgM antikor absorbanans değerlerine bakıldığında RA.li hastalarda %38, kontrol grubunda ise %9 olumluluğun bulunduğu gözlemlendi. EBV. IgM'si olumlu olan RA.li 13 hastanın 9'unda (%69) RF. olumlu, 4'ünde (%31) ise RF. olumsuz idi. IgM olumluluğunun hastalık yaşı, süresi, hastalık aktivitesi ve A.R.D. kriterleri ile ilişkisi saptanmadı. IgM olumluluğu ile IgG değerleri arasında da ilişki yoktu. 11 kontrol grubunun ise 1'inde (%9) IgM olumlu idi.

b)Kızamık virüsüne ait IgG antikor absorbanans değerleri RA'li hastaların %97'sinde, kontrol grubunun ise %100'ünde olumlu iken, IgM antikor absorbanans değerleri gerek RA'li hastalarda gerekse kontrol grubunda tüm olgularda olumsuz idi (Tablo 3).

c)34 RA'li ve 9 normal kontrol grubuna ait Rubella ve CMV. IgG ve IgM antikor düzeyleri de Tablo 4 ve Tablo 5'de görülmektedir. Tablo 4'den izleneceği gibi RA'li hastaların %97'sinde, kontrol grubunun ise %77'sinde Rubella IgG antikorları olumlu bulundu. IgM antikorları ise RA'li hastaların %12'sinde olumlu bulunurken kontrol grubunun tümünde olumsuz idi.

Rubella IgM'si olumlu olan 4 hastanın hepsi de klasik RA'li olup, RF. tümünde de olumlu idi. IgM'si olumlu olan bu 4 hastanın yaşları 60,60,61 ve 53, hastalık süreleri ise 11,8, 4 ve 5 yıl idi. 4 hastanın 2'si akut alevlenme döneminde idi.

d)CMV. IgG antikorları ise RA'li hastaların %100'ünde, kontrol grubunun ise %89'unda olumlu iken, IgM antikorları RA'lilerin %6'sında olumlu, kontrol grubunun ise hepsinde olumsuz bulundu (Tablo 5). CMV IgM'si olumlu olan iki hastada da RF. olumlu idi.

Çalışmada Rubella IgM'si olumlu olan iki hastanın birinde aynı zamanda EBV IgM, diğerinde ise CMV IgM'de olumlu idi.

		R.A.	Kontrol	z	p
E.B.V	IgG	1.446	0.983	1.01	$p > 0.05$
	IgM	0.900	0.529	0.42	$p > 0.05$
Kızamık	IgG	1.501	1.676	1.42	$p > 0.05$
	IgM	0.177	0.157	1.46	$p > 0.05$

Tablo 1: EBV. ve Kızamık virüsüne karşı oluşmuş IgG ve IgM antikor absorbans değerlerinin RA. ve kontrol grubundaki ortalama değerleri ile iki grubun Mann Whitney U testine göre kıyaslanması.

		R.A	Kontrol
IgG	Yüksek ($2 >$)	7 (% 20.5)	1 (%9)
	Olumlu (1.808-0.643)	27 (%79.5)	9 (% 82)
	Olumsuz (≤ 0.493)	-	1 (%9)
IgM	Yüksek ($2 >$)	2 (%6)	-
	Olumlu (1.895-0.930)	11 (% 32)	1 (%9)
	Olumsuz(0.868-0.287)	21 (%62)	10(% 91)

Tablo 2: EBV. IgG ve IgM antikor absorbans değerlerinin RA'li hastalar ile kontrol grubundaki dağılımı.

		R.A	Kontrol
IgG	Yüksek ($2 >$)	4 (% 12)	3 (% 27)
	Olumlu (1.861-0.766)	29 (% 85)	8 (% 73)
	Kros reaksiyon	1 (% 3)	-
IgM	Yüksek ($2 >$)	-	-
	Olumlu (0.258 >)	-	-
	Olumsuz (0.258-0.133)	34 (% 100)	11 (% 100)

Tablo 3: Kızamık IgG ve IgM antikor absorbans değerlerinin RA'li hastalar ile kontrol grubundaki dağılımı.

		R.A	Kontrol
IgG	Olumlu	33 (% 97)	7 (% 77)
	Olumsuz	1 (% 3)	2 (% 23)
IgM	Olumlu	4 (% 12)	-
	Olumsuz	30 (% 88)	9 (% 100)

Tablo 4: Rubella IgG ve IgM antikor olumluluk veya olumsuzluğunun RA'li hastalar ile kontrol grubunda dağılımı.

		R.A	Kontrol
IgG	Olumlu	34 (% 100)	8 (% 89)
	Olumsuz	-	1 (% 11)
IgM	Olumlu	2 (% 6)	-
	Olumsuz	32 (% 94)	9 (% 100)

Tablo 5: CMV IgG ve IgM antikor olumluluk veya olumsuzluğunun RA'li hastalar ile kontrol grubundaki dağılımı.

TARTIŞMA: RA. etyolojisi hala kesin olarak bilinmeyen otoimmün bir hastalıktır. Birçok klinik ve laboratuvar özellikleri enfeksiyon ile uyumlu olmakla birlikte, titiz bakteriyolojik çalışmalar kan, sinovyal sıvı, sinovyal dokular veya subkutaneal dokularda ajanı gösterememişlerdir (3).

Son yıllarda RA'in nedeni ve patogenezinde çeşitli virüsler tekrar gözden geçirilmektedir. Deppler ve Zvaifler'e göre EBV. ile RA'in ilişkisi konusunda çeşitli olasılıklar vardır (4). Bunlardan en çarpıcı olanı virüsün RF. oluşumunu arttırabilmesi veya intraartiküler enflamasyonu destekleyip, devam ettirebilmesidir (11).

Çalışmamızda 34 RA'li hastanın 25'inde (%73,5) RF. olumlu olup, bunların 9'unda (%36) EBV. IgM antikor absorpsiyon değeri olumlu idi.

EBV. enfeksiyonunda oluşan antikorlar üç büyük antijene karşı oluşur. Bunlar virüs kapsid antijeni (VCA), early antijen (EA) ve Epstein-Barr nükleer antijen (EBNA)'dir (6,8,13,17,20). Çalışmada EBV. için kullanılan Clark kiti indirekt immunassay yöntemi olup, hiç monoklonal antikor içermemekte az miktarda EBNA, EA. ve membran antijenini içermekte idi.

EBV ve RA. arasındaki ilişki a) etyolojik midir ?, b) virüse normal dışı bir cevap mıdır ? yoksa c) RA'deki otoimmüniteye bir delil olarak gösterilen RANA diye isimlendirilen EBV ile şifrelenmiş antijene verilen serolojik bir cevap mıdır ? Bunları araştırmak için yapılan bir çalışmada a) virüsün in vivo ve invitro otoantikör oluşturan B hücrelerinin poliklonal aktivatörü olduğu (5,10,13,17,23), b) RA'li hastalardan alınan lenfositlerin EBV. enfeksiyonuna karşı invitro olarak gösterdiği reaksiyonun bozulmuş olduğu c) RA'li hastaların serumlarında EBV. antijenlerine karşı antikorların yükseldiği gösterilmiştir (6,8,17,20). RA'li hastalarda EBV. antikorlarının görülme sıklığı başlangıçta çelişkiliydi (13,17).

RA. etyolojisinde EBV'nun rolünü araştırmak için yapılan ilk çalışmalar anti RANA'nın RA için bazı tanı koydurucu özelliklerini gösterdi. RANA, EBV ile şifrelenmiş nükleer bir antijendir. Normal kişiler buna karşı antikor cevabı göstermez (8). Başlangıçta anti RANA, hastaların %67'sinde, kontrollerin %8'inde belirlendi (17). Venables ve arkadaşları ELISA yöntemi ile 35 RA'li serumda kontrol grubuna göre 3 kat yükselmiş EBNA'e karşı oluşmuş antikorlar bulmuşlar (18). Catalano ve ark. ise dana hassas mikroimmunodifüzyon yöntemi ile RA serumlarında daha yüksek oran (%94) ancak buna paralel olarak normal serumlarda da artış (%25) saptamışlardır (17).

Immunofloresans yöntemle Ng ve ark. RA'li hastaların %94'ünde, sağlıklı kontrollerin %15'sinde anti RANA saptamışlar ve bu antikorun seropozitif ve seronegatif hastalığın belirtisi olduğunu iddia etmişlerdir. O sırada Vaughan'a göre RA etyolojisinde en güçlü aday EBV. idi ve çok sayıda araştırmacı bu düşünceye katılıyordu. Oysa; bundan sonra yapılan çalışmalarda kontrol gruplarında da anti RANA titrasyonlarında artış sağlandığı gözlemlendi (17).

Bazı araştırmacılar hem yetişkin RA'lilerde hem de juvenil kronik artritlilerde EBVCA'e karşı oluşmuş antikorların iki kat yükselmiş titrasyonlarını bildirirken (1,7) diğerleri RA'dekileri kontrollerle aynı bulmuşlardır (5,19,20).

Venables bir araştırmada, immünodiffüzyon ile anti RANA'nin sağlıklı erişkinlerde %54, juvenil kronik artritlilerle yapılan bir başka araştırmada kontrol grubu olan sağlıklı çocuklarda ise %50 olumlu olduğunu bildirmektedir (17).

Gear ve ark.rı 133 JRA'li hasta grubu ile yaptıkları bir başka çalışmada EBVCA ve RANA antikor titrelerini hasta ve kontrol gruplarında benzer bulduklarını, bu nedenle çocuklardaki JRA'yi de içeren kronik artritlerde EBV'nun etyolojik rolünün desteklenmediğini, erişkin RA'da görülen yüksek RANA antikor titrelerinden sorumlu olan mekanizmaların çocuklarda oluşmadığını bildirmişlerdir (9).

Çalışmamızda IgM 34 RA'li hastanın %38'inde, 11 kişilik kontrol grubunun %9'unda; IgG ise hasta grubunun %100'ünde, kontrol grubunun %91'inde olumlu idi.

EBV. ile enfeksiyonlar erken çocukluk çağı döneminden itibaren toplumlarda yaygın olarak gözlenmektedir. Endüstrileşmiş toplumlarda erişkinlerin %80-90'ı virüs ile enfektedir (24). Londra'da EBVCA'e karşı oluşmuş IgG sıklığının 12 yaşında %50, 25 yaş ve üstündeki yetişkinlerde %92 olduğu bildirilmektedir (17). Gelişmekte olan ülkelerde ise serokonversiyon yaşamın daha erken yıllarında ortaya çıkar (24). Çalışmadaki yaş ortalaması 40 yaş civarı olduğundan yüksek IgG olumluluğu da doğaldır.

Shirodaria ve ark.rı RA'li hastaların serumlarında kızamık virüsünün zarf antijenine, hemolizin ve hemagglütinine karşı oluşmuş antikorların yüksek titrede olduğunu göstermişlerdir (13). Çalışmamızda Benring kiti ELISA yöntemi ile uygulandı. IgM hasta ve kontrol grubunun tümünde olumsuz bulunurken, IgG hasta grubunun %97'sinde, kontrolün %100'ünde olumlu bulundu. Kros reaksiyon saptanan bir hastada RF de olumlu idi. Rubella virüsü sistemik olarak enjekte edildiğinde kıkırdaga

yerleşme eğiliminde olan bir virüsdür. Üstelik insanlarda rubella enfeksiyonu veya rubella immunizasyonunu takiben inflamatuvar poliartrit oluşabilir (14,16). RA'li hastalarda rubella virüsü hemagglütinine karşı oluşmuş yüksek antikor titrelere gösterilmiştir (13). Vergani ve ark.rı rubella virüsü ile immunizasyondan 10-15 gün sonra eklem bulguları gelişen 3 yetişkinin 3'ünde ve aşıyla ilgili eklem bulguları olmayan daha önce rubella antikoru negatif olan 7 yetişkinin sadece 1'inde serumda dolaşan immun komplekslerde artış olduğunu bildirmişlerdir (21).

Uzun süreli rubella artriti olan hastaların, periferik kan mononükleer hücrelerinde rubella virüsünün sebat edildiğinin saptanması (2), tekrarlayan rubella virus antijenemisini ve bunun sonucunda dolaşan immun komplekslerin oluşumunu sağlamaktadır. Çeşitli çalışmalarda rubella ile ilgili eklem bulguları gelişen kişilerde, dolaşan immun komplekslerde artış olduğu gözlenmekle birlikte, rubella enfeksiyonundan sonra dolaşan immun komplekslerde artış ile artrit veya artrozit gelişimi arasında kesin ilişki kurulamamıştır (14). Bununla birlikte sinovyal sıvı veya eklem dokuları içinde rubellaya özgü immun komplekslerin varlığı, depolanması veya lokal oluşumunun rubella ile ilgili artritlerin patogenezinde önemli rolü olabileceği bildirilmektedir (14).

Rubella virüs enfeksiyonu, hafif ve birkaç gün süren kas ve eklem ağrısından, uzun süre devam eden artrite kadar değişen kas-iskelet sistemi ağrı sendromları ile karakterizedir (2,16). Semptomlar çoğunlukla şiddetli rubella enfeksiyonunda rash oluşumunun 1. haftesi içinde veya rubella immunizasyonundan sonra 2-4 hafta içinde başlar. Tingle ve ark. yaptıkları çalışmada gerek rubella enfeksiyonu gerekse rubella aşısından sonra gelişen artritlerde dizlerin ve parmak eklemlerinin en fazla tutulduğunu bildirmişlerdir (16). Bizim çalışmamızda Rubella IgM'si olumlu olan 4 RA'li kadın hastanın da diz ve parmak eklem tutuluşları ön planda idi.

Rubella ile ilgili önceki çalışmalar, geçici eklem bulgularını vurgularken, sonraları yapılan az sayıdaki çalışmalar enfeksiyon sonrası uzun süreli semptomların oluştuğunu göstermektedir (16). Tingle ve ark.rı 18 ay veya daha uzun süre devam eden aktif eklem bulgularının aşıla grupta %4,5, şiddetli rubella enfeksiyonu olan grupta ise kadınlarda %30,4, erkeklerde %8,7 olduğunu bildirmişlerdir (16).

CMV. de, EBV. gibi tükürük bezlerini tutan, bir kez enfeksiyon olduktan sonra ömür boyu latent kalan ve immunolojik anormalliklerde tetik çekici rol oynayan bir herpes virüsdür (20). Venables yaptığı bir çalışmada EBVCA ve CMV'a karşı IgG antikor titrelere; RA, primer sikka sendromu ve kontrol grubunda benzer olduğunu (20) ancak RA'de EBVCA'e karşı oluşan antikor titresinde önemsiz bir artış olduğunu bil-

dirmektedir. Bu çalışmada gerek RA'da, gerekse sikka sendromunda kontrol grubu ile kıyaslandığında virüse karşı aşırı immunolojik cevabın oluşmadığı da belirtilmektedir (20). Shillitoe ve ark. ise ELISA yöntemi ile primer sikka sendromlu hastalarda, CMV'e karşı hem IgG hem de aktif enfeksiyonu gösteren IgM antikorlarının yükselmiş olduğunu ve IgM antikor olumsuzluğunun RF'e ait yanlış olumluluk olmadığını bildirmişlerdir (12). Çalışmamızda CMV IgG antikorları RA'li hastalarda %100 kontrol grubunda %89 olumlu, IgM ise RA'lilerde %6 olumlu, kontrol grubunda ise tümünde olumsuz idi.

Sonuç olarak bu çalışmada EBV, Rubella ve CMV IgG ve IgM antikorlarının RA'li hastalarda kontrollere kıyasla bazı farklılıklar gösterdiği, ancak viral antikorlara yönelik ileri çalışmalarla bu konuya kesinlik kazandırılabileceği düşüncesindeyiz.

KAYNAKLAR

1. Alsbaugh MA, Henle G, Lennette ET, Henle W: Elevated levels of antibodies to Epstein-Barr virus antigens in patients with rheumatoid arthritis. *J. Clin. Invest.* 1981; 67: 1134-1140.
2. Chantler JK, Ford DK, Tingle AJ.: Persistent rubella infection and rubella-associated arthritis. *Lancet*, 1982; i: 1323-1325.
3. Currey HLF: Aetiology and pathogenesis of rheumatoid arthritis. In JT Scott (ED): *Copeman's Textbook of the Rheumatic Diseases*. 5 th Ed. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1978; 261.
4. Depper JM, Zvaifler NJ: Epstein-Barr virus. Its relationship to the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum*, 1981; 755-761.
5. Elson CJ, Crawford DM, Bucknall RC, et al. Infection with EB virus and rheumatoid arthritis. *Lancet* 1979; i: 105.
6. Fawcett, M.C. Walker D.J. and Griffiths I.B.: Demonstration of impaired T cell regulation of Epstein-Barr virus stimulated B lymphocytes in rheumatoid arthritis with HLA identical, disease discordant sibling pairs. *Ann. Rheum. Dis*, 1988; 47: 372-376.
7. Ferrel FB, Aitchison CT, Pearson GR, Tan EM.: Seroepidemiological study of relationships between Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis. *J. Clin. Invest.* 1981; 67: 681-687.
8. Gaston J.S.H, Rickinson A.B. Yao Q, Y. and Epstein M.A.: The abnormal cytotoxic T cell response to Epstein-Barr virus in rheumatoid arthritis is correlated with disease activity and occurs in other arthropathies. *Ann. Rheum. Dis*, 1986; 45: 932-936.

9. Gear A.J., Venables P.J.M., Edwards J.M.B., Maini R.N. and Ansell B.M.: Rheumatoid arthritis, Juvenile arthritis, iridocyclitis and the Epstein-Barr virus. *Ann. Rheum. Dis.*, 1986; 45: 6-8.
10. Irwing W.I., Walker P.R. and Lydyard P.M.: Abnormal responses of rheumatoid arthritis lymphocytes to Epstein-Barr virus infection in vitro: evidence for multiple defects. *Ann. Rheum. Dis.*, 1985; 44: 462-468.
11. Resnick D., Niwayama G.: Rheumatoid arthritis. In: *Diagnosis of Bone and Joint Disorders*. 2. nd Ed. W.G. Saunders Co. 1988; 1050.
12. Shillito E.J., Daniels T.E., Whitcher J.P., Strand C.V., Talal N., Grenspan J.S.: Antibody to cytomegalovirus in patients with Sjögren's syndrome: as detected by enzyme linked immunosorbent assay. *Arthritis Rheum.* 1982; 25: 260-265.
13. Shirodaria, F.V., Haire M., Fleming E., Merrett J.D., Hawkins S.A., Roberts S.D.: Viral antibody titers. Comparison in patient with multiple sclerosis and rheumatoid arthritis. *Arch. Neurol.*, 1987; 44: 1237- 1241.
14. Singh V., Tingle A.J. and Schulzer M.: Rubella associated arthritis. II. Relationship between circulating immune complex levels and joint manifestations. *Ann. Rheum. Dis.*, 1986; 45: 115-119.
15. Sumbuloğlu K, Sumbuloğlu V.: *Biostatistik 2*. Eski. 1989.
16. Tingle A.J., Allen W., Petty RE, Kettys G.D. and Chantler JX.: Rubella-associated arthritis. I. Comparative Study of Joint manifestations associated with natural rubella infection and RA 27/3 rubella immunisation. *Ann. Rheum. Dis.*, 1986; 45: 110-114.
17. Venables P.: Leading article: Epstein-Barr virus infection and autoimmunity in rheumatoid arthritis. *Ann. Rheum. Dis.*, 1988; 47: 265-269.
18. Venables P.J.W., Pawlowski T., Mumford P.A., Brown C., Crawford D.H. and Maini R.N.: Reaction of antibodies to rheumatoid arthritis nuclear antigen with a synthetic peptide corresponding to part of Epstein-Barr nuclear antigen I. *Ann. Rheum. Dis.*, 1988; 47: 270-279.
19. Venables P.J.W., Roffe L.M., Erhardt C.C., Maini R.N., Edwards J.M.B., Porter A.D.: Titers of antibodies to RANA in rheumatoid arthritis and normal sera: relationship to Epstein-Barr virus infection. *Arthritis Rheum.* 1981; 24: 64.

20. Venables PJW, Ross MGR, Charles PJ, Melson RD, Griffiths PD and Maini RN.: A sero-epidemiological study of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus in rheumatoid arthritis and sicca syndrome. *Ann. Rheum. Dis.*, 1985; 44: 742-746.
21. Vergani D, Morgan-Capner P, Davies ET, Anderson AW, Tee DEH, Pattison JR.: Joint Symptoms, immune complexes and rubella. *Lancet* 1980; ii: 321-322.
22. Winrow V.R, Norton J, Holborow EJ, Stierle HE, Young A. and Sachs JA.: T cell cytotoxicity to Epstein-Barr virus infected B cells: comparison of patients with rheumatoid arthritis and their HLA identical siblings. *Ann. Rheum. Dis.*, 1988; 47: 280-285.
23. Yao Q.Y., Rickinson A.B., Gaston J.B.R., Epstein M.A.: Disturbance of the Epstein-Barr virus-host balance in rheumatoid arthritis patients: a quantitative study. *Clin exp. Immunol.*, 1986; 64: 302-310.
24. Yenen QŞ, Mete Z.: Epstein-Barr virus (EBV) spesifik serolojisi Uzerine bir çalışma. *Infeksiyon Dergisi.* 1988; 2(2): 233-240.