

Romatoid Artrit ve Sistemik Lupus Eritematozuslu Hastalarda Epstein-Barr Virus ve Herpes Simpleks Virus Göstergelerinin Serolojik ve Moleküler Yöntemlerle Araştırılması*

Investigation of Epstein-Barr Virus and Herpes Simplex Virus Markers by Serological and Molecular Methods in Patients with Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus

Tercan US¹, Esin ÇETİN², Nilgün KAŞIÇOĞLU¹, Timuçin KAŞIÇOĞLU³, Yurdanur AKGÜN¹

¹ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir.

¹ Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Medical Microbiology, Eskişehir, Turkey.

² Eskişehir Devlet Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Eskişehir.

² Eskişehir State Hospital, Microbiology Laboratory, Eskişehir, Turkey.

³ Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Romatoloji Bilim Dalı, Eskişehir.

³ Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Internal Medicine, Rheumatology Division, Eskişehir, Turkey.

* Bu çalışma, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiş (Proje No: 2008/11004) ve 6. Ulusal Tanısal ve Moleküler Mikrobiyoloji Kongresi (15-19 Haziran 2010, Ankara)'nde poster olarak sunulmuştur.

Geliş Tarihi (Received): 14.02.2011 • Kabul Ediliş Tarihi (Accepted): 10.06.2011

ÖZET

Etyopatogenezinde, genetik, immünolojik, hormonal ve çevresel birçok faktörün rol oynadığı romatoid artrit (RA) ve sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi otoimmün hastalıklar ile enfeksiyöz ajanlar arasındaki ilişki, uzun yıllardan beri tartışılan ve araştırılan bir konudur. Etiyolojide olası rolü olduğu düşünülen mikroorganizmalar arasında ise en çok dikkati çeken herpes grubu viruslardır. Bu çalışmada, Epstein-Barr (EBV) ve herpes simpleks (HSV) viruslarının RA ve SLE etyolojisindeki olası rollerinin araştırılması amaçlanmıştır. Çalışmaya, Ocak 2007-Ocak 2008 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalına başvuran, 1987 ACR (American College of Rheumatology) tanı kriterlerine göre kesin tanısı konmuş 137 erişkin hasta (87'si RA, 50'si SLE; yaş ortalaması: 33 ± 12 yıl) ile 50 sağlıklı kan donörü (yaş ortalaması: 35 ± 14 yıl) dahil edilmiştir. Olgulardan alınan serum örneklerinde EBV VCA-IgG, VCA-IgM, EA/D-IgG ve EBNA-IgG (Trinity Biotech, ABD); HSV tip 1 ve 2'ye özgül IgM ve IgG

İletişim (Correspondence): Prof. Dr. Tercan Us, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Eskişehir, Türkiye. **Tel (Phone):** +90 222 239 2979/4555, **E-posta (E-mail):** tercanus@ogu.edu.tr

(Dia-Pro Diagnostic, İtalya) seropozitifliği ELISA yöntemiyle; kan örneklerinde viral nükleik asit varlığı ise kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR; Qiagen, ABD) ile araştırılmıştır. Çalışmamızda RA, SLE ve kontrol gruplarının tümünde EBV VCA-IgM negatif olarak saptanmış; VCA-IgG pozitiflik oranı hasta ve kontrol gruplarında sırasıyla %98 ve %96; EBNA-IgG pozitiflik oranı ise sırasıyla %98.5 ve %100 olarak belirlenmiş; gruplar arasında anlamlı bir fark izlenmemiştir ($p > 0.05$). Buna karşın SLE grubunda saptanan EA/D-IgG pozitiflik oranı (%34), RA (%7) ve kontrol (%12) gruplarından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (sırasıyla; $p < 0.001$ ve $p < 0.05$). RA ve kontrol grupları arasında EBV EA/D IgG pozitifliği açısından fark tespit edilmemiştir ($p > 0.05$). HSV göstergeleri değerlendirildiğinde; HSV1-IgG pozitiflik oranları hasta ve kontrol gruplarında sırasıyla %99 ve %94; HSV2-IgG pozitiflik oranları ise sırasıyla %8 ve %12 olarak belirlenmiş, HSV-1 ve HSV-2'ye özgül IgM ve IgG seropozitifliği gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir ($p > 0.05$). Tüm olgularda ikişer kez tekrar edilen RT-PCR sonuçlarına göre hiçbir grupta EBV, HSV-1 ve HSV-2 DNA varlığına rastlanmamıştır. Sonuç olarak, RA ve SLE'li hastalar ile sağlıklı kontrol grupları arasında EBV ve HSV göstergelerinin herhangi bir fark göstermediği saptanmış; EBV EA/D-IgG seropozitiflik oranının SLE'li hastalarda diğer gruplara göre anlamlı düzeyde yüksek bulunması ise, SLE ile EBV arasında olası bir ilişkinin varlığını düşündürmüştür. Ancak bu konunun aydınlatılmasında daha geniş hasta serilerinde, sinovyal doku/sıvı örneklerinin de dahil edildiği, prospektif olarak yürütülen çok merkezli ileri araştırmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Anahtar sözcükler: Epstein-Barr virus; herpes simpleks virus; romatoid artrit; sistemik lupus eritematozus; etyoloji; seroprevalans.

ABSTRACT

Rheumatoid arthritis (RA) and systemic lupus erythematosus (SLE) which are autoimmune diseases usually questioned for their association with many infectious agents have etiopathogenesis related to genetic, immunologic, hormonal and even environmental factors. The most commonly attributed etiologic agents are herpes group viruses. The aim of this study was to investigate the role of Epstein-Barr virus (EBV) and herpes simplex (HSV) viruses in the etiology of RA and SLE. A total of 137 patients (87 RA and 50 SLE; mean age: 33 ± 12 years) who were admitted to Eskisehir Osmangazi University Medical Faculty Rheumatology Department between January 2007-January 2008 and diagnosed according to 1987 ACR (American College of Rheumatology) criteria have been included in the study, together with 50 healthy blood donors (mean age: 35 ± 14 years) as control group. Serum samples obtained from all of the cases were tested for EBV VCA-IgG, VCA-IgM, EA/D-IgG and EBNA-IgG (Trinity Biotech, USA); IgM and IgG antibodies against HSV-1 and HSV-2 by ELISA method (Dia-Pro Diagnostic, Italy), and the presence of viral nucleic acids in blood samples were investigated by real-time quantitative polymerase chain reaction (RT-PCR; Qiagen, USA). EBV VCA-IgM was negative in all of the RA, SLE and control group patients. VCA-IgG positivity were 98% and 96%, and for EBNA-IgG 98.5% and 100%, in patient and control groups, respectively. There was no statistically significant difference between the groups regarding VCA-IgG and EBNA-IgG positivity ($p > 0.05$). On the other hand, EBV EA/D-IgG positivity rate found in the SLE group (34%) was significantly higher than RA (7%) and control (12%) groups ($p < 0.001$ and $p < 0.05$, respectively). There was no significant difference between RA and control groups in terms of EA/D-IgG positivity ($p > 0.05$). Regarding herpes simplex virus serology, HSV1-IgG seropositivity were 99% and 94% and HSV2-IgG positivity were 8% and 12% in the patient and control groups, respectively. There was no statistically significant difference between the groups according to the positivity rates of IgM and IgG specific for HSV-1 and HSV-2 ($p > 0.05$). All of the cases were found negative in terms of EBV, HSV-1 and HSV-2 DNAs according to double-checked RT-PCR results. In conclusion, no significant difference was determined for EBV and HSV serologic markers in RA and SLE patients compared to the control group. However, significantly higher rate of EBV EA/D-IgG positivity in SLE patients might have indicated a possible association between SLE and EBV infection. Larger scale, prospective studies including examination of the synovial fluid/tissue samples are required to enlighten the association between SLE and EBV.

Key words: Epstein-Barr virus; herpes simplex virus; rheumatoid arthritis; systemic lupus erythematosus; etiology; seroprevalence.

GİRİŞ

Romatoid artrit (RA), periferik küçük eklemleri tutan, şekil bozukluklarına, fonksiyon kaybına ve uzun dönemli morbidite ve mortaliteye neden olan sistemik otoimmün bir hastalıktır^{1,2}. RA'nın etyoloji ve patogenezi tam olarak aydınlatılamamış olmasına rağmen genetik, enfeksiyöz, hormonal ve çevresel birçok faktörün rol oynadığı kabul edilmektedir³⁻⁵. RA patogenezinden çeşitli enfeksiyon etkenlerinin sorumlu olabileceği düşünülmüş ve bu etkenlerin artrit oluşum mekanizmasındaki rolü ile ilgili değişik teoriler öne sürülmüştür⁵. Epstein-Barr virus (EBV), RA etyolojisinde yer aldığı düşünülen etkenlerden biri olup, bu ilişkinin EBV ve konak antijenleri arasındaki moleküler benzerlikten (ortak epitop) kaynaklandığı ifade edilmektedir^{5,6}. RA etyolojisinde rol aldığı düşünülen diğer bir etken de herpes simpleks virus (HSV) olmakla birlikte, konu ile ilgili veriler yetersizdir. Bu virusların, viral genom içeren hücrelerin göçü ile ilişkili olarak artritli eklemlerde bulunabileceği belirtilmektedir⁷⁻⁹.

Sistemik lupus eritematozus (SLE) da, etyolojisinde genetik ve çevresel faktörlerin rol oynadığı düşünülen, çok sayıda otoantikorun varlığı ile karakterize, aktivasyon ve remisyon dönemleriyle seyreden sistemik otoimmün bir hastalıktır. Hastalığı tetikleyici etkenler arasında olduğu öne sürülen viruslar içinde en çok suçlananlar, immün sistemle olan farklı ilişkileri nedeniyle retroviruslar, sitomegalovirus (CMV) ve özellikle EBV olmuştur¹⁰. EBV proteinleri ile otoantijenler arasında moleküler benzerlikler olduğu gösterilmiş ve EBV nükleer antijeni (EBNA-1)'nin, SLE patogenezinde rol oynayan anti-dsDNA ve anti-Sm otoantikorlarının yapımını indüklediği saptanmıştır^{11,12}.

Toplum açısından önemli sosyoekonomik etkilere sahip olduklarından, otoimmün hastalıkların etyopatogenezinin aydınlatılması değer taşımaktadır². Bu çalışmanın amacı, EBV ve HSV'nin RA ve SLE etyolojisindeki yerinin serolojik ve moleküler yöntemlerle araştırılmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya, Ocak 2007-Ocak 2008 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı Romatoloji Bilim Dalına başvuran, 1987 ACR tanı kriterlerine göre kesin tanısı konmuş erişkin 87 RA ve 50 SLE hastası (yaş ortalaması: 33 ± 12 yıl) ile 50 sağlıklı kan donörü (yaş ortalaması: 35 ± 14 yıl) dahil edildi.

Hasta ve kontrol gruplarından alınan serum örneklerinde EBV serolojik göstergeleri (VCA-IgG, VCA-IgM, EA/D-IgG, EBNA-IgG; Trinity Biotech, ABD) ve HSV serolojik göstergeleri (HSV1-IgM, HSV1-IgG, HSV2-IgM, HSV2-IgG; Dia-Pro Diagnostic, İtalya) ELISA yöntemiyle; EBV ve HSV DNA'ları ise kantitatif gerçek zamanlı polimeraz zincir reaksiyonu (RT-PCR; Qiagen, ABD) ile araştırıldı. PCR testleri tüm hastalarda ve kontrol grubunda ikişer kez çalışıldı.

İstatistiksel analiz, SPSS 15.0 programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Çalışmamızda EBV VCA-IgM antikorları tüm gruplarda negatif bulunmuş, hiçbir olguda EBV-DNA varlığı saptanmamıştır (Tablo I). RA, SLE ve kontrol grupları arasında VCA-

Tablo I. Hasta ve Kontrol Gruplarında Saptanan EBV Göstergeleri

EBV göstergesi	Gruplar			p
	RA (n= 87) Pozitif sayı (%)	SLE (n= 50) Pozitif sayı (%)	Kontrol (n= 50) Pozitif sayı (%)	
VCA-IgM	0	0	0	-
VCA-IgG	85 (97.7)	49 (98)	48 (96)	0.851
EBNA-IgG	85 (97.7)	50 (100)	50 (100)	0.362
EA/D-IgG	6 (6.9)	17 (34)	6 (12)	< 0.001
EBV-DNA	0	0	0	-

EBV: Epstein-Barr virüs, RA: Romatoid artrit, SLE: Sistemik lupus eritematozus.

IgG ve EBNA-IgG pozitiflik oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmemiş ($p > 0.05$); buna karşın SLE grubunda saptanan EA/D-IgG antikor pozitifliği, hem RA grubuna ($p < 0.001$) hem de kontrol grubuna ($p < 0.05$) göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (Tablo I). EA/D-IgG pozitifliğine göre RA grubu ile kontrol grubu arasındaki fark ise anlamlı değildir ($p > 0.05$).

HSV göstergeleri değerlendirildiğinde, grupların hiçbirisinde HSV-DNA varlığı saptanmamış; HSV-1 ve HSV-2'ye özgül IgM ve IgG antikor pozitiflik oranları, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermemiştir ($p > 0.05$) (Tablo II).

TARTIŞMA

Otoimmün hastalıkların etyopatogenezi ile enfeksiyöz ajanlar arasındaki ilişki uzun yıllardan beri düşünülen ve araştırılan bir konudur¹³. Etiyolojide olası rolü olduğu düşünülen mikroorganizmalar arasında ise en çok dikkati çeken grup viruslar olup, ilk sırayı EBV almaktadır¹⁴. Yapılan çalışmalar, EBV'nin RA ve SLE patogenezinde moleküler taklit (molecular mimicry) mekanizmasıyla tetikleyici rol oynadığını vurgulamaktadır¹⁰⁻¹⁵. Örneğin; RA gelişimine genetik yatkınlığı artırdığı düşünülen HLA-DR4 alelinin beta zincirinde bulunan QKRAA motifli aminoasit dizini ile EBV'ye ait gp110 proteini arasında moleküler benzerlik olduğu gösterilmiştir¹⁶. Dolayısıyla paylaşılan bu epitopa karşı oluşan an-

Tablo II. Hasta ve Kontrol Gruplarında Saptanan HSV Göstergeleri

HSV göstergesi	Gruplar			p
	RA (n= 87) Pozitif sayı (%)	SLE (n= 50) Pozitif sayı (%)	Kontrol (n= 50) Pozitif sayı (%)	
HSV1-IgM	0	0	2 (4)	0.145
HSV1-IgG	86 (98.9)	50 (100)	47 (94)	0.124
HSV2-IgM	4 (4.6)	0	2 (4)	0.427
HSV2-IgG	5 (5.7)	6 (12)	6 (12)	0.368
HSV-DNA	0	0	0	-

HSV: Herpes simpleks virüs, RA: Romatoid artrit, SLE: Sistemik lupus eritematozus.

tikoların, eklem proteinleri ile etkileşime girmesiyle oluşan hasar RA oluşumunu tetikleyebilir. Ayrıca EBV EBNA-1 antijeninin majör epitopu olan p107 proteininin, kollajen ve keratin ile çapraz reaksiyon vererek RA başlangıcında etkili olabileceği de düşünülmektedir¹⁷. EBV enfeksiyonunun, genetik yatkınlığı olan bireylerde ortak epitop teorisi ile RA'yı başlatabileceği gibi, otoimmün bir hastalık olan RA'daki immünite bozukluğunun da latent enfeksiyonu tetikleyebileceği unutulmamalıdır¹⁵. Saal ve arkadaşları¹⁸, EBV-DNA yükü ve HLA-DRB1 paylaşılan epitop dizini varlığının RA'lı hastalarda sağlıklı kontrol grubundan anlamlı düzeyde yüksek olduğunu bulmuşlar ve paylaşılan epitop pozitifliği ile birlikte EBV varlığının, hastalık riskini daha da artırdığı sonucuna varmışlardır. Yapılan birçok serolojik çalışmada, RA'lı hastalarda saptanan anti-VCA, anti-EA ve anti-EBNA antikor pozitiflik oranları ve düzeylerinin, kontrol gruplarından anlamlı olarak yüksek bulunduğu bildirilmekle birlikte, bu sonucu desteklemeyen bazı veriler de rapor edilmektedir^{11,19-21}.

Sunulan bu çalışmada, hasta ve kontrol gruplarındaki bireylerin tümü EBV VCA-IgM yönünden negatif bulunmuş; olguların büyük çoğunluğunda ($\geq$ %96) kazanılmış bağıışıklığı ifade eden VCA-IgG ve EBNA-IgG pozitifliği belirlenmiştir (Tablo I). Bilindiği gibi, gelişmekte olan ülkelerde EBV seropozitifliği yetişkin yaş grubunda %90-95 oranları arasında değişmektedir²². Çalışma gruplarımızda yaş ortalamasının 30'un üzerinde olduğu ve ülkemizin sosyoekonomik özellikleri nedeniyle akut enfeksiyonun çocukluk döneminde geçirildiği düşünüldüğünde, sonuçlarımızın beklenen bir durum olduğu görülmektedir. Çalışmamızda, RA, SLE ve sağlıklı kontrol gruplarında saptanan VCA-IgG ve EBNA-IgG pozitiflik oranları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Buna karşın reaktivasyonu işaret eden EA/D-IgG antikor pozitifliği, SLE grubunda RA grubuna göre ileri düzeyde yüksek ($p < 0.001$), kontrol grubuna göre ise anlamlı düzeyde yüksek ($p < 0.05$) bulunmuştur (Tablo I). SLE ile EBV ilişkisinin araştırıldığı serolojik çalışmalarda, SLE'li hastalarda EBV antikor yanıtlarının RA dahil çeşitli kontrol gruplarına ve araştırılan diğer viral göstergelere göre yüksek bulunduğu belirtilmektedir^{11,23-25}. Bu çalışmalarda özellikle anti-EA antikor pozitiflik oranlarının arttığı vurgulanmakta ve bu durum, virus reaktivasyonunun artışı ya da moleküler benzerlik nedeniyle çapraz reaksiyon şeklinde yorumlanmaktadır.

Herpes simpleks virusların RA etyopatogeneziindeki rolü açık olmamakla birlikte, klinik seyr sırasında artrit oluşturabilmeleri, artritli eklemde bulunabilmeleri ve viral genom içeren hücreler ya da diğer inflamatuvar hücrelerin migrasyonu ile dolaylı olarak rol oynayabilecekleri düşünülmektedir^{7,8}. Çalışmamızda, RA, SLE ve kontrol grupları arasında HSV-1 ve HSV-2'ye özgül IgM ve IgG antikor düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır.

EBV'nin RA etyolojisindeki rolünü araştırmaya yönelik moleküler düzeyde de birçok çalışma yapılmıştır^{11,15,21}. Bu çalışmaların çoğunda RA'lı hastaların periferik kan ve/veya sinovyal sıvı örneklerinde EBV DNA yükünün kontrol gruplarına göre yüksek olduğu bildirilmekle birlikte, hasta ve kontrol grupları arasında viral yük yönünden fark olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur^{21,26-29}. Buna karşın yapılan literatür taramasında, RA etyolojisinde HSV'nin yerini araştırmak amacıyla yapılmış çalışmaların oldukça sınırlı ol-

duğu gözlenmiş ve ulaşılabilen bir çalışmada RA'lı 31 hastanın sinovyal membranlarında HSV-1 ve HSV-2 DNA'larının saptanmadığının rapor edildiği izlenmiştir²⁷. Bizim çalışmamızda, olguların kan örneklerinde EBV ve HSV nükleik asit varlığı gerçek zamanlı PCR yöntemiyle araştırılmış ve grupların hiçbirisinde bu virüslara ait DNA pozitifliğine rastlanmamıştır. Bu sonuç, bu tür araştırmalar için değerli bir klinik örnek olan sinovyal sıvı ve doku örneklerinin çalışmaya dahil edilememesinden kaynaklanmış olabilir. Ancak bu örneklerin alınması invazif işlemler gerektirdiğinden, zorunlu olmadıkça klinisyenler tarafından tercih edilmemektedir.

Sonuç olarak araştırmamızda, EBV VCA ve EBNA antikorları ile HSV-1/2 antikor pozitiflik oranlarının, RA ve SLE'li hastalar ile sağlıklı kontrol grupları arasında herhangi bir fark göstermediği saptanmış; EBV EA/D-IgG antikor pozitiflik oranı ise SLE'li hastalarda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Bu sonuç her ne kadar SLE ile EBV arasında olası bir ilişkinin varlığını düşündürmekte ise de, bu konunun aydınlatılmasında daha geniş hasta serilerinde, sinovyal doku/sıvı örneklerinin de dahil edildiği, prospektif olarak yürütülen çok merkezli ileri araştırmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

KAYNAKLAR

1. Hochberg MC, Chang RW, Dwosh I, Lindsey S, Pincus T, Wolfe F. The American College of Rheumatology 1991 revised criteria for the classification of global functional status in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1992; 35(5): 498-502.
2. Sangha O. Epidemiology of rheumatic diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39(Suppl 2): 3-12.
3. Symmons DP. Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2002; 16(5): 707-22.
4. Silman AJ, Pearson JE. Epidemiology and genetics of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res* 2002; 4(Suppl 3): S265-72.
5. Mackenzie AR, Dawson J. Could rheumatoid arthritis have an infectious aetiology? *Drug Discovery Today Disease Mechanisms* 2005; 2(3): 345-9.
6. Toussiot E, Wendling D, Tiberghien P, Luka J, Roudier J. Decreased T cell precursor frequencies to Epstein-Barr virus glycoprotein gp110 in peripheral blood correlate with disease activity and severity in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2000; 59(7): 533-8.
7. MacGregor AJ, Silman AJ. Rheumatoid arthritis and other synovial disorders: Classification and epidemiology, pp: 755-61. In: Hochberg MC, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH (eds), *Rheumatology*. 2008, 4th ed. Mosby Co, Spain.
8. Firestein GS, Edward D, Harris JR. Rheumatoid arthritis, pp: 996-1073. In: Ruddy S, Harris ED, Sledge CB (eds), *Kelley's Textbook of Rheumatology*. 2005, 6th ed. WB Saunders, Philadelphia.
9. Ergin S. Romatoid artrit ve Sjögren sendromu, s: 1549-76. Beyazova M, Gökçe Kutsal Y (ed), *Fiziksel Tıp ve Rehabilitasyon*. 2000, Cilt 2. Güneş Kitabevi, Ankara.
10. Chen CJ, Lin KH, Lin SC, et al. High prevalence of immunoglobulin A antibody against Epstein-Barr virus capsid antigen in adult patients with lupus with disease flare: case control studies. *J Rheumatol* 2005; 32(1): 44-7.
11. Toussiot E, Roudier J. Epstein-Barr virus in autoimmune diseases. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008; 22(5): 883-96.
12. Sundar K, Jacques S, Gottlieb P, et al. Expression of the Epstein-Barr virus nuclear antigen-1 (EBNA-1) in the mouse can elicit the production of anti-dsDNA and anti-Sm antibodies. *J Autoimmun* 2004; 23(2): 127-40.

13. Wucherpfennig KW. Mechanisms for the induction of autoimmunity by infectious agents. *J Clin Invest* 2001; 108 (8): 1097-104.
14. Kim B, Kaistha SD, Rouse BT. Viruses and autoimmunity. *Autoimmunity* 2006; 39(1): 71-7.
15. Costenbader KH, Karlson EW. Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis: is there a link? *Arthritis Res Ther* 2006; 8(1): 204-11.
16. Roudier J, Petersen J, Rhodes GH, Luka J, Carson DA. Susceptibility to rheumatoid arthritis maps to a T-cell epitope shared by the HLA-Dw4 DR β -1 chain and the Epstein-Barr virus glycoprotein gp110. *Proc Natl Acad Sci USA* 1989; 86(13): 5104-8.
17. Birkenfeld P, Haratz N, Klein G, Sulitzeanu D. Cross-reactivity between the EBNA-1 p107 peptide, collagen, and keratin: implications for the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *Clin Immunol Immunopathol* 1990; 54(1): 14-25.
18. Saal JG, Krimmel M, Steidle M, et al. Synovial Epstein-Barr virus infection increases the risk of rheumatoid arthritis in individuals with the shared HLA-DR4 epitope. *Arthritis Rheum* 1999; 42(7): 1485-96.
19. Ferrell PB, Aitcheson CT, Pearson GR, Tan EM. Seroepidemiological study of relationships between Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis. *J Clin Invest* 1981; 67(3): 681-7.
20. Gear AJ, Venables PJ, Edwards JM, Maini RN, Ansell BM. Rheumatoid arthritis, juvenile arthritis, iridocyclitis and the Epstein-Barr virus. *Ann Rheum Dis* 1986; 45(1): 6-8.
21. Toussiot E, Roudier J. Pathophysiological links between rheumatoid arthritis and the Epstein-Barr virus: an update. *Joint Bone Spine* 2007; 74(5): 418-26.
22. Linde A, Falk KI. Epstein-Barr virus, pp: 1564-73. In: Murray PR, Baron EJ, Pfaller MA, Jorgensen JH, Landry ML (eds), *Manual of Clinical Microbiology*. 2007, 9th ed. Vol II. ASM Press, Washington, DC.
23. Esen BA, İnanç M. Sistemik lupus eritematozus etyopatogenezinde virüslerin rolü. *İst Tıp Fak Derg* 2005; 68(3): 85-91.
24. James JA, Harley JB, Scofield RH. Epstein-Barr virus and systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18(5): 462-7.
25. Esen BA, Yılmaz G, Uzun S, et al. Serologic response to Epstein-Barr virus antigens in patients with systemic lupus erythematosus: a controlled study. *Rheumatol Int* 2010 Jul 27. [Epub ahead of print]
26. Zhang L, Nikkari S, Skurnik M, et al. Detection of herpesviruses by polymerase chain reaction in lymphocytes from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1993; 36(8): 1080-6.
27. Mousavi-Jazi M, Boström L, Lövmark C, Linde A, Brytting M, Sundqvist VA. Infrequent detection of cytomegalovirus and Epstein-Barr virus DNA in synovial membrane of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25(4): 623-8.
28. Blaschke S, Schwarz G, Moneke D, Binder L, Müller G, Reuss-Borst M. Epstein-Barr virus infection in peripheral blood mononuclear cells, synovial fluid cells, and synovial membranes of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 2000; 27(4): 866-73.
29. Balandraud N, Meynard JB, Auger I, et al. Epstein-Barr virus load in the peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis: accurate quantification using real-time polymerase chain reaction. *Arthritis Rheum* 2003; 48(5): 1223-8.