

# Akut Myokard İnfarktüsü ve Perikarditli Hasta Serumlarında Cocksackievirus B Antikorları

Gürol Emekdaş<sup>1</sup>, Semra Kuştımur<sup>2</sup>, Seyyal Rota<sup>2</sup>, Ömer Kocabeyoğlu<sup>3</sup>

**Özet:** Daha önce yapılan çalışmalarda, coxsackievirus B (CVB) infeksiyonu ile bazı kalp hastalıkları arasında ilişki bulunduğu ileri sürüldü. Biz bu çalışmada, myokard infarktüsü ve perikardit oluşumu ile CVB infeksiyonu arasında bir ilişki olup olmadığını serolojik olarak araştırdık. Akut myokard infarktüsü 30, perikarditli 8 ve kontrol grubu olarak 36 sağlıklı kişiden sağlanan serum örneğinde CVB serotiplerine karşı spesifik antikorların varlığı mikronötralizasyon testi ile araştırıldı. Sağlıklı kişilerden sağlanan serumlarla, akut myokard infarktüsü ve perikarditli hastalardan sağlanan serumlardaki CVB seropozitiflik oranları ve antikor titreleri karşılaştırıldı. Aralarında istatistiksel olarak anlamlı olabilecek bir farklılık saptanmadı.

**Anahtar Sözcükler:** Cocksackievirus B, myokard infarktüsü, perikardit.

**Summary:** Cocksackievirus B antibodies in sera of patients with acute myocardial infarction and pericarditis. Previous studies indicated the relationship between coxsackievirus B (CVB) infection and some cardiac diseases. We have serologically investigated whether there is any relationship between myocardial infarction and CVB infection. We also investigated in 30 sera from patients with pericarditis and 36 sera from healthy individuals as control group. CVB seropositivity rate and antibody titers in sera from patients with acute myocardial infarction and pericarditis were compared with titers in sera from healthy individuals. Statistically significant difference was not found between results.

**Key Words:** Cocksackievirus B, myocardial infarction, pericarditis.

## Giriş

Buldukları ilk yıllardan beri önemini yitirmemiş olan coxsackieviruslar, özellikle kalp santral sinir sistemini etkilemeleri nedeniyle insan sağlığı açısından çok önemli bir yer tutmaktadır.

Cocksackieviruslar da diğer enteroviruslar gibi sindirim sistemi lenfoid dokusunda çoğalıp, daha sonra da viremi sonucunda diğer doku ve organlara yayılma eğilimindedirler (1). Her ne kadar sindirim sistemi ajanları olsalar da göstermiş oldukları klinik bulgular daha çok merkezi sinir sistemi ve kardiyovasküler sistem ile ilgilidir (2).

Cocksackievirus B (CVB), ilk kez 1955 yılında Montgomery ve arkadaşları tarafından Güney Afrika'daki epidemik neonatal myokardit olgusunun sorumlusu olarak bildirilmiştir. Bundan iki yıl sonra 1957'de Fletcher ve Brennan, genç bir kadındaki perikarditin CBV tarafından meydana getirildiğini bildirmişlerdir (3,4).

1968'de Helin ve arkadaşları ile 1970'de Smith ve arkadaşları bu virus grubu ile oluşan infeksiyonların beraberinde kalp hastalıklarını da getirdiğini bildirmişlerdir. Ancak daha sonra yapılan çalışmalar, CVB'nin kardiyotrop olmasına rağmen her olguda kalp hastalığı gelişmeyeceğini ortaya koymuştur (4).

1966 ve 1971 yılları arasında kalp hastalıkları üzerinde yapılan kontrollü çalışmalar, CVB'nin akut myokardit vakalarının en az yarısıyla, nonbakteriyel perikarditlerin ise 1/3'ü ile ilişkili olduğunu göstermiştir (5,6). 1973 yılında da Larner ve Wilson, CVB-3'ün yavru farelerde kalıcı myokard hasarı yaptığını ortaya koymuşlardır (7).

Bu çalışmada bazı kardiyovasküler hastalıkların etyolojisinde rolü olan CVB serotipleri ile myokard infarktüsü ve perikardit olguları arasında bir ilişkinin bulunup bulunmadığını serolojik olarak araştırılması amaçlanmıştır.

## Yöntemler

**Virus:** Bu çalışmada antijen olarak değişik merkezlerden temin edilen standard Cocksackievirus B serotip 1,2,3,4,5 ve 6 kullanılmıştır. Virusların üretilmesinde Vero hücre kültürleri; hücre kültürlerinin üretilmesinde de % 10 inaktif dana serumu içeren Eagle MEM (Seromed Biochrom KG) kullanılmıştır (8).

**Serumlar:** Çalışmamızda değişik merkezlerdeki kardiyo-loji kliniklerince akut myokard infarktüsü tanısı konan 30 ve perikardit tanısı konan 8 hastaya ait serumla, sağlıklı görünümlü ve hiçbir şikayeti olmayan 31 yaş ve üzerindeki 36 kişiye ait kontrol grubu serumları kullanılmış; serumlar çalışmadan önce 56°C'de 30 dakika inaktive edilip kullanılmaya kadar -40°C'de saklanmış ve testten önce yeniden 10 dakika inaktive edilmiştir.

**Mikronötralizasyon Testi:** Çalışmada Frey ve Liess (9)'in bildirdiği yöntem uygulanmıştır. Çalışma grubu serumları 1/5'den başlayarak ikiye kat sulandırılmış ve daha sonra titresi bilinen her bir CVB suşu ile ayrı ayrı test edilerek sonuçlar altıncı günde değerlendirilmiştir. Vero hücre kültürü kullanılan test sonunda serum nötralizasyon<sub>50</sub> (SN<sub>50</sub>) değerleri de Kaerber formülüne (10) göre hesaplanmıştır.

## Sonuçlar

Mikronötralizasyon testi ile yapılan çalışma sonunda akut myokard infarktüsü, perikarditli ve kontrol grubuna ait serumlardaki CVB serotiplerine karşı oluşmuş nötralizan antikor pozitiflikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Çalışma sonunda mikronötralizasyon testi ile pozitif bulunan akut myokard infarktüsülere ait serumlardaki SN<sub>50</sub> antikor dağılımları Şekil 1'de, perikarditli hastalara ait serumlardaki SN<sub>50</sub> antikor dağılımları da Şekil 2'de gösterilmiştir.

## İrdeleme

Enterovirusların, özellikle coxsackievirus grubunun akut myokardit ve perikardit etyolojisindeki rolü daha önceki

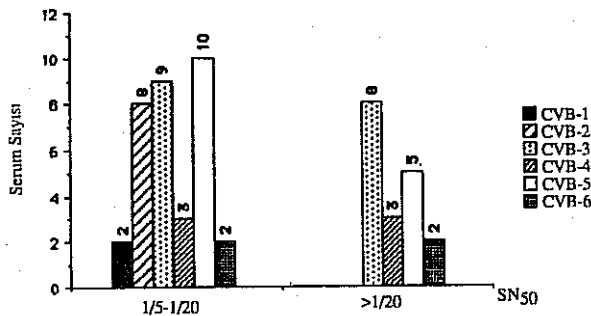
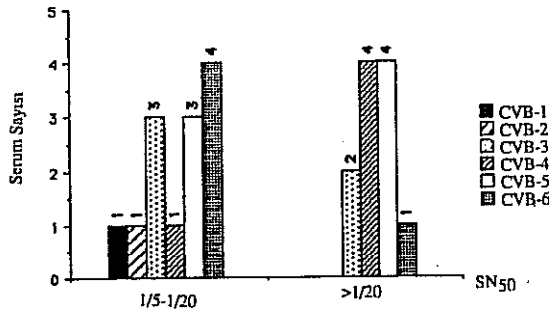
(1) 600 Yt. Asker Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Dışkapı-Ankara.

(2) Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim, Beşevler-Ankara.

(3) GATA Haydarpaşa Eğitim Hastanesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Servisi, Haydarpaşa-İstanbul

**Tablo 1. Akut Myokard İnfarktüsü, Perikarditli ve Kontrol Grubu Serumlarında CVB Nötralizan Antikor Pozitiflikleri Dağılımı**

Çalışma Grubu	CVB-1	CVB-2	CVB-3	CVB-4	CVB-5	CVB-6
Akut Myokard İnfarktüsü (n=30)	6.6 (2)	30.0 (9)	56.7 (17)	20.0 (6)	50.0 (15)	13.3 (4)
Perikardit (n=8)	12.5 (1)	12.5 (1)	62.5 (5)	62.5 (5)	12.5 (1)	62.5 (5)
Kontrol (n=30)	16.6 (6)	30.5 (11)	58.3 (21)	63.9 (23)	58.3 (21)	36.1 (13)

**Şekil 2. Akut myokard infarktüsü hastalara çift CVB antikorları pozitif serumların SN50 dağılımları****Şekil 2. Perikarditli hastalara ait CVB antikorları pozitif serumların SN50 dağılımları**

yıllarda yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. Fakat bu çalışmalar coxsackieviruslarının önemli bir sağlık sorunu ve multifaktöryel bir hastalık olan myokard infarktüsüne etkileri olduğu anlamına gelmemektedir. Coxsackievirus infeksiyonuna bağlı olarak oluşan hasar sonucu myokardiyal iskemi ortaya çıkabilir (7,11,12). Bugüne kadar yapılan çalışmaların ışığında CVB serotiplerinin myokard infarktüsü ile ilgili olup olmadıkları henüz kesin olarak söylenememektedir (12). Ancak yavru farelerde CVB-3'ün kalıcı myokard hasarı yaptığı da bilinmektedir (7).

Na Ayuthya ve arkadaşları (13) myokardiyal infeksiyonlu 18 hastada yaptıkları bir çalışmada CVB-3 ve CVB-4 antikorlarını % 42 oranında pozitif bulmuşlardır. Bu sonuç, bizim CVB-3'deki % 56.7'lik seropozitiflik oranıyla uyumlu, ancak CVB-4'e karşı saptadığımız % 20.0'lik seropozitiflik oranından farklıdır.

Eggers ve Mertens (14), reküran perikarditli 2 hastada ELISA CVB IgM antikorlarına paralel şekilde nötralizasyon testini de pozitif bulmuşlardır. Biz de perikarditli hastalarımızda özellikle CVB-3,4 ve 6'ya karşı % 62.5 oranında seropozitiflik saptadık. Ancak olgu sayısının gerek bu araştırmalarda gerekse bizim

çalışmamızda az olduğundan istatistiksel olarak anlamlı değildir. Ancak bulgularımızın ileride yapılacak çalışmalara ışık tutacağı inancındayız.

Nicholls ve Thomas (15), serolojik tanıya aldıkları 17 akut myokard infarktüsü hastasının 10'unda (% 58.8) CVB antikorlarını pozitif bulmuşlardır. Biz ise 30 hastayı içeren bu grupta % 6.6-56.7 arasında değişen bir oranda pozitiflik saptadık.

Nikoskelainen ve arkadaşları (12), mikronötralizasyon testi ile myokard infarktüsü 59 hastanın 9'unda (% 15) coxsackievirus B 1-5 nötralizan antikorlarını saptamışlar ve bunun istatistiksel olarak anlamlı olduğunu bildirmişlerdir.

Kareiaques ve arkadaşları (16), yaptıkları bir çalışmada idiopatik konjestif kardiyomyopati hastalarının etyolojisinde CVB insidansını % 41 olarak bulmuş ve yetişkin erkeklerdeki pozitiflik oranının daha yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Khare ve arkadaşları (17), Delhi'de yaptıkları bir çalışmada, CVB serotiplerinin myokardit, perikardit, kardiyomyopati gibi kalp hastalıklarının sebebi olduğunu bildirmişler ve Delhi'deki büyük hastanelerin kardiyoloji kliniklerine herhangi bir kalp rahatsızlığı nedeniyle yatmış olan hastalardan alınan kan örneklerinde nötralizan antikorları araştırmışlardır. Bu çalışmada kardiyovasküler şikayeti olan hastalarda CVB serotiplerine karşı % 2.7-44.7 arasında bir antikor pozitifliği saptanmıştır.

Wood ve arkadaşları (7) iki grup üzerinde yaptıkları çalışmada, myokard infarktüsü tanısı konan (EKG ve myokardla ilgili enzim artışı) 52 hastada % 13.5 ve göğüs ağrısı şikayeti olup ancak EKG bulguları normal olan 52 kişilik kontrol grubu hastada % 19 seropozitiflik bildirmişlerdir. Bu araştırmacılar böyle bir sonuç bulmalarına rağmen yine de myokard infarktüsü etyolojisinde CVB'un rol alabileceğini bildirmişlerdir.

Grist ve Bell (18), myokard infarktüsü ile CVB infeksiyonu arasında anlamlı bir ilişki bulamamakla birlikte bu sonucu bölgesel farklılıklardan ileri gelebileceğini bildirmektedirler.

Çalışmamız sonunda elde ettiğimiz sonuçları, sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı olmadığını saptadık (p>0.05). Bulgularımız Wood ve arkadaşları (7) ile Grist ve Bell'in (18) sonuçlarıyla uyumludur.

Sonuç olarak çalışmamızda myokard infarktüsü ve perikardit oluşumunda CVB'nin rol olabileceğine ilişkin istatistiksel olarak anlamlı bir kanıt bulunamamıştır.

## Kaynaklar

1. Timbury MC. *Notes on Medical Virology*. 8th ed. London: Churchill Livingstone, 1985: 53-62.
2. Melnick JL. Enteroviruses. In: Fields Bn, Knipe DM, eds. *Virology*. New York: Raven Press, 1990: 549-605.
3. Paul FM, Yin MM. Coxsackie B virus infection in Singapore children. *J Trop Pediatr* 1985; 31: 96-100.
4. Woods JD, Nimmo MJ, Mackay SEM. Adult heart disease associated with coxsackie B virus infection. *Med J Aust* 1973; 2: 573-7.
5. Bell EJ, McCartney RA. A study of coxsackie B virus infections 1972-1983. *J Hyg (Camb)* 1984; 93: 197-203.
6. Lemer AM. Myocarditis and pericarditis. In: Braude AI, Davis CE, Fierer J, eds. *Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2nd ed. Philadelphia: WB Saunders, 1986: 1291-9.
7. Wood SF, Rogen AS, Bell EJ, Grist NR. Role of coxsackie B viruses in myocardial infarction. *Br Heart J*. 1978; 40: 523-5.
8. Kocabeyoğlu Ö, Tokar A, Akça Y, Emekdaş G, Burgu İ. Kan donörlerine ait serumlarda coxsackie B virus tip-2 ve tip-3'e karşı antikor düzeylerinin mikronötralizasyon yöntemi ile araştırılması. *Mikrobiyol Bül* 1989; 23: 220-4.
9. Frey HR, Liess B. Vermehrungskinetik und vermindbarkeit eines stark zytopathogenen VD-MD virusstammes für diagnostische untersuchungen mit der microliter-methode. *Zentralbl Vet Med* 1971; 18: 61-71.
10. Kaerber G. *Diagnostic Procedures for Virus and Rickettsial Disease*. Vol.3. American Public Health Association, 1964: 48-50.
11. Mokhtar MO, Banatvala JE, Coltart DJ. Coxsackie B virus specific IgM responses in patients with cardiac and other diseases. *Lancet* 1980; 2: 1160-2.
12. Nikoskelainen J, Kalliomaki JL, Lapinleimu K, Stenvik M, Halonen PE. Coxsackie B virus antibodies in myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1983; 214: 29-32.
13. Ayuthya PSN, Jayavasu J, Fongpanich B. Coxsackie group B virus and primary myocardial disease in infants and children. *Am Heart J* 1974; 88: 311-4.
14. Eggers HJ, Mertens TH. Persistence of coxsackie B virus specific IgM. *Lancet* 1986; 2: 284.
15. Nicholls AC, Thomas M. Coxsackie virus infection in acute myocardial infarction. *Lancet* 1977; 1: 883-4.
16. Kereiakes DJ, Parmley WW. Myocarditis and cardiomyopathy. *Am Heart J* 1984; 108: 1318-25.
17. Khare S, Rai A, Basu RN. Serological evidence of coxsackie B virus associated with viral cardiovascular diseases in major hospitals of Delhi. *Indian J Med Res* 1988; 87: 5-8.