

REAKTİF ARTRİTLİ HASTALARDA YERSİNİA ENTEROCOLİTİCA O:3 ANTİJENLERİNE KARŞI ANTİKORLARIN İKİ FARKLI YÖNTEMLE ARAŞTIRILMASI*

EVALUATION OF THE ANTIBODIES AGAINST YERSİNİA ENTEROCOLİTİCA O:3 ANTİGENS IN REACTIVE ARTHRİTİS PATİENTS BY TWO DIFFERENT METHODS

*Nermin ETİZ***, *Murat ÖZSAN***, *A.Tevfik CENGİZ***

ÖZET: Bu çalışmada, reaktif artrit (ReA) tanısı alan 50 hasta ile ReA yönünden herhangi bir şikayeti olmayan 40 kişilik sağlıklı kontrol grubu tüp aglütinasyon testi ve kendi hazırladığımız plaklarla enzim bağılı immunosorbent assay (ELISA) yöntemi kullanılarak, *Yersinia enterocolitica* serotip O:3'e karşı özgül antikor varlığı yönünden araştırılmıştır. *Y. enterocolitica* O:3'e özgül antikor pozitifliği, ReA'lı hastalarda tüp aglütinasyon testi ile %18, ELISA yöntemi ile IgM için %22, IgG için %30 ve IgA için %22, kontrol grubunda ise bu oranlar sırasıyla %5, %12.5, %12.5 ve %0 olarak bulunmuştur. Antikor pozitifliği açısından hasta ve kontrol grubu arasındaki fark tüp aglütinasyon testi, IgG ve IgA için istatistiksel olarak anlamlı bulunurken, hasta grubunda sayısal olarak daha yüksek görülen IgM antikor pozitifliği, istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bütün bu sonuçların ışığı altında, ReA etyolojisinde *Y. enterocolitica*'nın önemli bir yeri olduğu, *Y. enterocolitica*'ya bağılı olarak gelişen ReA'nın tanısında tüp aglütinasyon testi ve ELISA'nın uygun yöntemler olduğu ve bu yöntemlerin birbiri ile uyumlu olmalarına karşın, kronik durumlarda ELISA'nın daha üstün bir yöntem olup özellikle IgA tipi *Y. enterocolitica* antikorlarının araştırılmasının bize daha fazla yardımcı olacağı kanaatine varılmıştır.

Anahtar kelimeler: Reaktif artrit, Yersinia enterocolitica, tüp aglütinasyonu, ELISA.

SUMMARY: In this study, the presence of *Yersinia enterocolitica* serotype O:3 specific antibodies were investigated in 50 patients diagnosed as reactive arthritis (ReA) and 40 healthy control subjects without any ReA complaints, by tube agglutination test and home-made microtiter plates for enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) method. *Y. enterocolitica* O:3 specific antibody positivities were found 18% with tube agglutination test, and 22% for IgM, 30% for IgG, 22% for IgA with ELISA method. In the control group these rates were as follows respectively; 5%, 12.5%, 12.5% and 0 percent. Antibody positivity results with tube agglutination and

* Ankara Üniversitesi Rektörlüğü Araştırma Fonu tarafından (Proje No: 97090030) desteklenmiştir.

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara.

ELISA-IgG and IgA methods has been found statistically significant between patient and control groups, although the rate of IgM positivity has been seemed higher in patient group, it was not statistically significant. In conclusion, *Y. enterocolitica* has a significant role in ReA etiology and for the diagnosis of ReA due to *Y. enterocolitica*, tube agglutination and ELISA tests were appropriate methods, although these techniques were correlating with each other, ELISA-IgA method was found to be more usefull especially in the diagnosis of chronic cases.

Key words: Reactive arthritis, Yersinia enterocolitica, tube agglutination, ELISA.

GİRİŞ

Yersinia enterocolitica doğada yaygın olarak bulunan, insanlarda ve hayvanlarda çeşitli hastalıklara yol açabilen Enterobacteriaceae ailesine ait bir enfeksiyon etkenidir¹. İnsanlarda gastroenterit, enterokolit, reaktif artrit (ReA), Reiter sendromu, romatoid artrit, eritema nodozum, eritema multiforme, psödoependiküler sendrom, sepsis, üveit, irit, miyokardit, hepatit vb. gibi pek çok sistemde akut ve kronik hastalık tablosu oluşturabilmektedir²⁻⁶. Akut enfeksiyonlar, mikroorganizmanın barsakta meydana getirdiği etkilerle oluşurken, kronik enfeksiyonlar, primer enfeksiyondan sonra serbest kalan bakteri hücre duvarındaki lipopolisakkarit antijenlerinin oluşturduğu toksik ve immun kompleks aşırı duyarlılık mekanizmaları sonucu ortaya çıkmaktadır⁷.

ReA tüm dünyada yaygın olarak görülmekte olup genellikle primer enfeksiyondan 1-4 hafta sonra başlayan ve kronikleşebilen enfeksiyonlar şeklinde ortaya çıkmaktadır. Bu tabloya başta *Yersinia*, *Salmonella*, *Shigella*, *Campylobacter* cinsleri olmak üzere, pek çok enfeksiyöz ajanın neden olduğu bilinmektedir. Yapılan çalışmalarda, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde özellikle *Y. enterocolitica* serotip O:3'ün ReA'e daha sık neden olduğu saptanmıştır^{8,9}.

Y. enterocolitica enfeksiyonlarının tanısında pozitif kültür insidansı düşüktür. Post-enfeksiyöz dönemde etkeni izole etmek pek mümkün olmadığından, tanı retrospektif olarak serolojik yöntemlerle konmaktadır. Son yıllarda *Y. enterocolitica* enfeksiyonu tanısına yönelik serolojik çalışmalar gittikçe önem kazanmaktadır. Serolojik yöntemler arasında en sık tüp aglütinasyon testi ve enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) kullanılmaktadır¹⁰⁻¹⁴.

Bu çalışmada, reaktif artritli olgularda ve sağlıklı kontrollerde tüp aglütinasyon testi ve kendi hazırladığımız mikropalaklar kullanarak ELISA yöntemi ile *Y. enterocolitica* O:3'e karşı özgül antikor varlığının araştırılması ve bu iki yöntemin birbiri ile karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hasta ve kontrol serumları: Şubat 1996 ile Şubat 1998 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmünoloji Bilim Dalı ve Fizik Tedavi ve

Rehabilitasyon Anabilim Dalına yatan yada ayaktan izlenen 50 ReA'li hasta ile ReA ile ilgili herhangi bir şikayeti olmayan sağlıklı 40 kontrol bireyin kanları alınarak, serumları ayrıldı ve çalışılincaya kadar -20°C'de saklandı.

Bakteri suşu: Tüp aglütinasyon testi ve ELISA çalışmasında antijen olarak kullanılan *Y. enterocolitica* O:3 suşu İstanbul Tıp Fakültesi KÜKEM'den sağlandı.

Pozitif kontrol serumu: Çalışmada pozitif kontrol olarak kullanılan insan kaynaklı ve anti-*Y. enterocolitica* serotip O:3 antikorlarından zengin serum, Paris Pasteur Enstitüsü'nden Yersinia Laboratuvar Direktörü Dr. Elisabeth Carniel'den sağlandı.

Tüp aglütinasyon testi: Tüp aglütinasyon testi ve tüp aglütinasyon testinde antijen olarak kullanılan O antijeni Winblad'ın tarif ettiği şekilde hazırlandı¹⁵. Kültür için *Y. enterocolitica* serotip O:3, önce %5 koyun kanlı agar bulunan plaklara ekilerek 48 saat 22°C'de inkübe edildi, daha sonra %0.3 auramin çözeltisi kullanılarak S tipi koloniler saptandı. Bu koloniler %0.9 NaCl çözeltisi ile toplanarak yıkandı ve 100°C'de 2.5 saat süre ile otoklavda tutuldu. Hasta ve kontrol serumları 1/40 sulandırımından başlanarak seri şekilde iki kat dilüsyonlarla 1/2560 titreye kadar çalışıldı. Tüm tüpler üzerlerine O antijeni ilave edildikten sonra 48 saat 22°C'de bekletildi ve aglütinoskop ile değerlendirildi.

Yersinia antikorları pozitif bulunan serumlara çapraz reaksiyon olup olmadığını saptanabilmesi için *Brucella* aglütinasyon testi de yapıldı.

Antijenin hazırlanması: ELISA yönteminde kullanılan antijen Granfors ve arkadaşlarının tarif ettiği şekilde hazırlandı¹⁰. *Y. enterocolitica* suşu Tryptic Soy Broth içeren 10 ml'lik bir tüpe inoküle edildikten sonra oda ısısında 6 saat bekletildi. Daha sonra tüp içindeki besiyerinin tamamı 1 lt Tryptic Soy Broth içeren sıvı besiyerinin içerisine konularak bir gece oda ısısında bekletildi. Ertesi gün bu süspansiyon 4000 rpm'de 10 dakika sanrifüj edildikten sonra iki defa PBS ile yıkandı. Bu süspansiyona son konsantrasyonu %0.5 olacak şekilde formalin ilave edildi ve oda ısısında bir gece bırakılarak bakterilerin ölmesi sağlandı. Daha sonra tekrar PBS ile iki defa yıkandı ve son konsantrasyonu %0.5 olacak şekilde formalin katılarak 4°C'de saklandı.

Protein tayini: ELISA testi için mikroplakları kaplamada kullanılan antijendeki protein miktarı tayini Lowry metoduna göre yapıldı¹⁶. Bu metoda göre çalışılarak optik dansite spektrofotometrede 660 nm'de ölçülerek protein konsantrasyonu belirlendi ve 1.5 mg/ml olacak şekilde antijen dilüe edildi.

ELISA yöntemi: Bu yöntem Paerragard ve arkadaşlarının tanımladığı şekilde uygulandı¹⁷. Plakların her kuyucuğuna 1.5 µg/ml protein içeren antijen süspansiyonu konularak bir gece 37°C'de inkübe edildikten sonra hasta ve kontrol serumları IgM ve IgG için 1/500, IgA için ise 1/150 oranında sulandırılarak çalışıldı. Sonra peroksidaz ile işaretli anti-human IgM (Sigma) 1/5000, anti-human IgG

(Sigma) 1/10000, anti-human IgA (Sigma) 1/3000 oranında sulandırılarak kullanıldı. Daha sonra substrat ve durdurma solüsyonu ilave edilen plağın optik dansitesi (OD) spektrofotometrede 492 nm'de okutuldu.

ELISA Unitesinin (EIU) hesaplanması: Sonuçların değerlendirilebilmesi için aşağıdaki formül kullanılarak OD değerleri EIU değerlerine çevrildi:

$$EIU = \frac{OD_X - OD_B}{OD_R - OD_B} \times 100$$

OD_X: Hasta serumu OD.

OD_B: Serum dilüsyon sıvısı OD.

OD_R: Pozitif referans serum OD.

ELISA testinin standardizasyonu: Testin standardizasyonu için her plağa pozitif ve negatif kontroller konuldu. Bu serumların OD'leri ile EIU hesaplanarak standardizasyon belirlendi.

Cut-off değerinin hesaplanması: Kontrol grubunun OD değerleri EIU'ya çevrilerek bunların ortalaması ve standart sapması (SD) tespit edildi. Kontrol grubundan elde edilen değerlere bulunan SD değeri eklenerek cut-off değeri belirlendi. Buna göre, hasta ve kontrol serumlarının EIU değerleri bu değerden daha büyükse pozitif olarak değerlendirildi.

İstatistiksel analiz: Hasta ve kontrol grubunda saptanan yüzde değerlerinin istatistiksel olarak incelenmesinde ki kare testi uygulandı. Gruplar arasında karşılaştırma yapılırken p değeri 0.05 ve 0.001 olarak alındı.

BULGULAR

Tüp aglütinasyon testi ile 50 hastanın 9'unda (%18) ve 40 kontrolün 2'sinde (%5) Yersinia antikor titresi pozitif olarak saptanmıştır. Hastaların 5'inde 1/160, 3'ünde 1/320 ve birinde 1/640 titrede pozitiflik belirlenirken kontrollerin 2'sinde de 1/160 titrede pozitif sonuç alınmıştır. Tüp aglütinasyon testi ile hasta ve kontrol grubu Yersinia antikor pozitifliği açısından karşılaştırıldığı zaman istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmuştur (p<0.05). Yersinia antikorları pozitif olan serumların hepsinde Brucella aglütinasyon testi sonuçları negatiftir.

ELISA yöntemi ile 90 serum örneğinde alınan Yersinia IgM, IgG ve IgA antikor pozitiflik sonuçları Tablo I'de görülmektedir.

Tablo I: ELISA Yöntemi ile Pozitif Saptanan Yersinia'ya Özgül Antikorlar Sonuçları

| | IgM | | IgG | | IgA | |
|----------------|----------|-------|----------|-------|-----------|-------|
| | Sayı | Yüzde | Sayı | Yüzde | Sayı | Yüzde |
| Hasta (n=50) | 11 | 22 | 15 | 30 | 11 | 22 |
| Kontrol (n=40) | 5 | 12.5 | 5 | 12.5 | 0 | 0 |
| | (p>0.05) | | (p<0.05) | | (p<0.001) | |

IgM sınıfı anti-Yersinia antikorları 50 hastanın 11'inde (%22) pozitif bulunurken, 40 kontrolün 5'inde (%12.5) pozitif saptanmıştır. Hasta grubunun IgM sınıfı anti-Yersinia antikor pozitifliği, kontrol grubununki ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). IgG sınıfı anti-Yersinia antikorları 50 hastanın 15'inde (%30) pozitif iken, kontrol grubundaki 40 kişinin 5'inde (%12.5) pozitif bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubunun pozitiflikleri birbirleriyle kıyaslandığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). IgA sınıfı anti-Yersinia antikorları 50 hastanın 11'inde (%22) pozitif bulunurken kontrol grubunun hiçbirinde pozitif bulunmamıştır. Hasta grubundaki IgA antikor pozitifliği kontrol grubununki ile kıyaslandığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$).

Tüp aglütinasyon testi ile ELISA yöntemi Yersinia'ya özgül antikorlar yönünden karşılaştırıldığında, tüp aglütinasyon testinde %18 pozitiflik saptanırken ELISA yöntemi ile %22 IgM, %30 IgG ve %22 IgA pozitifliği bulunmuştur. Bu iki yöntem arasında pozitif antikor sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Y. enterocolitica enfeksiyonları son yıllarda gittikçe artan bir öneme sahip olup, tüm dünyada yaygın olarak görülmekte ve çok çeşitli klinik tablolara neden olmaktadır. Bu enfeksiyonlar asemptomatik, akut ya da kronik formda görülmektedir^{7,9}. Akut enfeksiyonlar genellikle iyileşmekle birlikte bazen de post-enfeksiyöz dönemde çeşitli komplikasyonlarla ortaya çıkabilmektedir. Bunlar arasında en sık görülenlerden biri de ReA'dir^{5,9}. ReA tanısında mikroorganizmayı izole etmek pek mümkün olmadığından tanı serolojik yöntemlerle retrospektif olarak konulabilmektedir^{5,18}. Son yıllarda tüm dünyada Y. enterocolitica enfeksiyonlarının tanısına yönelik serolojik çalışmalar gittikçe artmakla birlikte, Türkiye'deki durum henüz net bir şekilde bilinmemektedir.

Y. enterocolitica enfeksiyonlarına bağlı ReA'lerin tanısında tüp aglütinasyon testi klasik bir yöntem olup dünyada ve Türkiye'de yapılmış çalışmalar bulunmaktadır. Von Essen ve arkadaşları¹⁹, 216 ReA'li hastada yaptıkları araştırmada, hastaların %11.5'inde etyolojik ajanın Y. enterocolitica olduğunu belirtmişlerdir. Yaşa ve arkadaşları²⁰ benzer bir çalışmada, ReA'li hastalarda Yersinia seropozitifliğini %10.2 oranında bulmuşlardır. Candan ve arkadaşları²¹, çeşitli eklem şikayetleri olan artritli hastalarda Yersinia seropozitifliğini %17.7 oranında saptamışlardır. Hoogkamp¹⁴, tüp aglütinasyon testi ile ilgili olarak bu yöntemin özellikle ReA'in akut dönemlerinde tanıda daha fazla yardımcı olduğunu, kronik olgularda değerinin zayıf olabileceğini söylemektedir. Bizim çalışmamız, tüp aglütinasyon testi ile bulduğumuz %18'lik pozitiflik oranının diğer çalışmalarla uyumlu olduğunu göstermektedir. Ayrıca kontrol grubu ile pozitiflik oranlarının istatistiksel olarak anlamlı olması da, bize bu testin Y. enterocolitica'ya bağlı ReA tanısında uygun bir test olabileceğini göstermektedir.

Dünyada Y. enterocolitica'ya bağlı ReA konusunda ELISA yöntemi ile yapılmış pek çok çalışma mevcuttur^{10,11,13}. Bizim bulgularımız bu çalışmaların sonuçları ile uyumlu bulunmuştur. Türkiye'de ELISA yöntemi ile seronegatif artropatisi olan hastalarda Y. enterocolitica araştırılması ile ilgili Yıldırım ve arkadaşlarının²² yaptığı çalışmada, IgM pozitifliği %1.2, IgG pozitifliği %6.4 ve IgA pozitifliği %12.9 bulunmuştur. Bu sonuçlardan IgA pozitifliğinin bizim çalışmamızla uyumlu olduğu, IgG ve IgM pozitifliğinin ise uyumlu olmadığı görülmektedir.

Y. enterocolitica'ya bağlı ReA tanısında tüp aglütinasyon testi ve ELISA yöntemini birlikte inceleyen çalışmalar da vardır. Paerregaard ve arkadaşları¹⁷ yaptıkları çalışmada, yakın zamanda geçirilen Y. enterocolitica O:3 enfeksiyonlarının tanısında tüp aglütinasyon testi ile ELISA arasında duyarlılık ve özgüllük açısından önemli bir fark olmadığını saptamışlardır. Ancak Granfors ve arkadaşları^{11,13} yaptıkları çalışmalarda, Y. enterocolitica'ya bağlı ReA'lerde tüp aglütinasyon testi ve ELISA yöntemini karşılaştırmışlar, ELISA yönteminin daha iyi sonuç verdiğini bildirmişlerdir. Yine aynı araştırmacılar tüp aglütinasyon testinde IgA ve IgG antikorlarının eksik aglütinasyon gösterebileceğinden dolayı tüp aglütinasyon testinde yanlış negatif sonuçlar olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ayrıca ReA gelişen hastalarda primer enfeksiyondan sonra yüksek seviyede ve kalıcı IgA ve IgG antikorları saptanmıştır. ReA'li hastalarda IgA antikorlarının çok büyük bir öneme sahip olduğu söylenmekte ve yüksek konsantrasyonlardaki IgA değerlerinin ReA'in ciddiyeti ile direkt ilişkisi olduğu belirtilmektedir^{4,7}. Granfors ve arkadaşları¹¹ ile Stahlberger ve arkadaşları²³, Y. enterocolitica'ya bağlı artritli ve artritli olmayan hasta grubunda Yersinia spesifik IgA antikorlarını karşılaştırmışlar ve artritli hastalarda IgA antikorlarını anlamlı olarak daha fazla bulmuşlardır. Lehtinen ve arkadaşları⁵ tarafından Y. enterocolitica'ya bağlı ReA gelişen hastaların 8 yıldan daha fazla izlendiği bir çalışmada, IgA antikorlarının pozitif olduğu olgularda hastalığın daha ciddi seyrettiği gösterilmiştir. Larsen ve arkadaşları²⁴ yaptıkları bir çalışmada, Y. enterocolitica'ya özgül IgA antikor düzeylerinin yüksek bulunduğu kişilerde kronik inflamatuvar romatizmal hastalıkların daha fazla olduğunu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda, hasta grubunda Yersinia antikor pozitifliği yönünden tüp aglütinasyon testi ve ELISA yöntemi sonuçları birbirleriyle karşılaştırıldığında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Ancak ELISA yöntemi ile IgA antikor pozitifliği araştırılmasında hasta grubunda %22 oranında pozitiflik saptanırken, kontrol grubundakilerin hiçbirisinde pozitiflik saptanmamış ve gruplar arasındaki fark çok anlamlı bulunmuştur. Dolayısıyla her iki yöntemi karşılaştırma sonuçlarımız bazı çalışmalarla uyumlu iken, bazıları ile uyumlu bulunmamış, ancak kontrol grubuna göre hasta grubundaki IgA antikor pozitifliğimizdeki anlamlı sonuç yapılan bütün çalışmalarla uyumlu olarak bulunmuştur.

Bu sonuçlar da bize, tüp aglütinasyon testinin ve ELISA yönteminin Y. enterocolitica'ya bağlı ReA'lerin tanısında kullanılabileceğini, ancak tüp aglütinasyon testinin özellikle akut olgularda daha faydalı olduğunu, kronik

olgularda ise ELISA yöntemi ile IgG ve özellikle IgA antikorlarının bakılmasının ReA'li hastalarda tanı açısından çok önemli olduğunu ve aynı zamanda bu antikorların tanı konulmasının yanısıra, hastalığın prognozunun belirlenmesinde de faydalı olduğunu göstermektedir^{4,7,11,24,25}.

Sonuç olarak, *Y. enterocolitica*'ya bağlı gelişen ReA'lerde sık sık nöksler görülmekte, bu da hastalığın büyük ölçüde kronikleşmesini sağlamaktadır. Hastalığın özgül bir tedavisi bulunmadığı gibi bu hastalardan bakteri izolasyonu da pek mümkün olmamakta ve antibiyotik tedavisi yapılamamaktadır^{19,26}. ReA gibi post-enfeksiyöz komplikasyonların önlenmesinde tetikleyici rolünden dolayı primer enfeksiyonun tanısı ve tedavisi çok önemlidir. ReA'lerde hastalığın kronikleşmesini azaltmak için nökslerin önlenmesi ve bu nedenle nökslere neden olabilecek bakteri yayılımını en baştan azaltmak gerektiği düşünülmektedir²⁷. Bundan dolayı, özellikle *Y. enterocolitica* düşünülen gastrointestinal sistem ve ürogenital sistem enfeksiyonlarında uygun antibiyotikler verilerek bakterinin yayılımını azaltmanın önemli olduğunu ve buna bağlı olarak sonradan gelişebilecek ReA gibi post-enfeksiyöz komplikasyonların önlenebileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Bilgehan H: Enterobacteriaceae familyası, s: 1-94. Klinik Mikrobiyoloji. 1996, 9. Basım. Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi, İzmir.
2. Butler T: Yersinia infections: Centennial of discovery of plaque bacillus. Clin Infect Dis 1994, 19: 655-663.
3. Fenwick SG, Carthy MD: Yersinia enterocolitica is a common cause of gastroenteritis in Auckland. NZ Med J 1995, 108: 269-271.
4. Granfors K: Do bacterial antigens cause reactive arthritis? Rheum Dis Clin North Am 1992, 18: 37-48.
5. Lehtinen K, Granfors K, Isomaki H: Class specific Yersinia enterocolitica antibodies and the outcome of reactive arthritis. Scand J Rheumatol 1986, 59: S70-S74.
6. Pacifico L, Cianfran V, Valentini F, Renzi AM, Chiesa C: Invasive disease due to Yersinia enterocolitica in children with beta-thalassemia major. Contrib Microbiol Immunol 1991, 12: 286-291.
7. Granfors K, Vuento R, Toivanen A: Host-microbe interaction in reactive arthritis, pp: 15-50. In: Reactive Arthritis, 1988. CRC Press, Boca Raton.
8. Meço O: Yersinia enterocolitica infeksiyonlarının epidemiyolojisi, s: 89-104. Tümbay E (Ed), Yersinia enterocolitica. 1982, Bilgehan Matbaası, İzmir.
9. Ostroff SM, Kapperud G, Lassen J, Aasen S, Tauxe RV: Clinical features of sporadic Yersinia enterocolitica infections in Norway. J Infect Dis 1992, 166: 812-817.
10. Granfors K, Viljanen M, Tiilikainen A, Toivanen A: Persistence of IgM, IgG and IgA antibodies to Yersinia in Yersinia arthritis. J Infect Dis 1980, 141: 424-429.
11. Granfors K: Measurement of immunoglobulin M (IgM), IgG and IgA antibodies against Yersinia enterocolitica by enzyme-linked immunosorbent assay: persistence of serum antibodies during disease. J Clin Microbiol 1979, 9: 336-341.
12. Töreci K: Yersinia enterocolitica infeksiyonlarının tanısı ve sağaltımı, s: 73-88. Tümbay E (Ed), Yersinia enterocolitica. 1982, Bilgehan Matbaası, İzmir.

13. Granfors K, Laheesmaa-Rantala R, Toivanen A: IgM, IgG and IgA antibodies in Yersinia infection. *J Infect Dis* 1988, 157: 601-602.
14. Hoogkamp-Korstanje JAA, Koning J, Heersaman J: Persistence of Yersinia enterocolitica in man. *Infection* 1988, 16: 81-85.
15. Winblad S, Nilehn B, Bternby NH: Yersinia enterocolitica (Pasteurella X) in human enteric infections. *Br Med J* 1966, 3: 1363-1366.
16. Lowry OH, Rosebrough J, Farr AL: Protein measurement with the folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951, 193: 265-275.
17. Paerregaard A, Shand GH, Gaarslev K, Espersen F: Comparison of crossed immunoelectrophoresis, enzyme-linked immunosorbent assay, and tube agglutination for serodiagnosis of Yersinia enterocolitica serotype O:3 infection. *J Clin Microbiol* 1991, 29: 302-309.
18. Aho K: Yersinia reactive arthritis. *Br J Rheum* 1983, 22 (Suppl 2): 41-45.
19. Von Essen R, Nikkari S, Isomaki H: Aetiology of reactive arthritis in hospital patients in Finland. *Scand J Rheumatol* 1984, 52: S61-S64.
20. Yaşa MH, Turgay M, Gümüşlü F, Duman M: Yersinia infeksiyonlarına bağlı olarak gelişen reaktif artritler. *A Ü Tıp Fak Mec* 1995, 48: 423-430.
21. Candan İ, Töreci K: İstanbul'da gastroenteritli çocuk olgularından Yersinia enterocolitica izolasyonu ve erişkinlerde Yersinia antikorları saptanması. *İnfeksi Derg* 1989, 3: 1-11.
22. Yıldırım ŞT, Gün H, Haznedaroğlu T, Baysallar M, Başustaoğlu AC: Seronegatif artropatili hastalarda anti-Yersinia enterocolitica O:3 antikorlarının (IgA, IgM ve IgG) ELİŞA yöntemi ile araştırılması. *Erciyes Tıp Derg* 1993, 15: 218-226.
23. Slater DN: Occurrence of different ensuring triggering infections preceding reactive arthritis: a follow up study. *Br Med J* 1988, 296: 1644-1645.
24. Larsen JH: Significance of specific IgA antibodies in infections due to Yersinia enterocolitica and their complications. *Contr Microbiol Immunol* 1987, 9: 136-140.
25. Laheesmaa-Rantala R, Lehtonen OD, Granfors K, Toivanen A: Avidity of anti-Yersinia antibodies in Yersiniosis patients with and without Yersinia-triggered reactive arthritis. *Ann Rheum Dis* 1989, 48: 1003-1006.
26. Nikkari S, Merilahti-Palo R, Saario R, et al: Yersinia-triggered reactive arthritis. *Arth Rheum* 1992, 35: 682-687.
27. Fryden A, Bengtsson A, Foberg U, et al: Early antibiotic treatment of reactive arthritis associated with enteric infections: clinical and serological study. *Br Med J* 1990, 301: 1299-1302.