

22908

T.C.
Trakya Üniversitesi
Tıp Fakültesi

Klinik Bakteriyoloji ve
İnfeksiyon Hastalıkları
Anabilim Dalı

Tez Yönetmeni
Prof.Dr.H.Murat TUĞRUL

EDİRNE VE ÇEVRESİNDE
YERSİNİA ENTEROCOLİTİCA İNFEKSİYON ORANININ
SEROLOJİK OLARAK BELİRLENMESİ

Dr. Filiz AKATA

Uzmanlık Tezi

T. C.
Yükseköğretim Kurulu
Dokümantasyon Merkezi

EDİRNE-1992

Yetişmemde emeği geçen, bende İnfeksiyon Hasta -
lıkları kavramını geliştiren Hocam Prof.Dr.Vasfi KAYNAR'ı
saygı ve rahmetle anarken, eğitimimde büyük emeği olan, te-
zimi hazırlamamda yardımını esirgemeyen, büyük katkılarını
gördüğüm değerli Hocam Prof.Dr.H.Murat TUğRUL'a, bilgile -
rinden yararlandığım Doç.Dr.Semih TUNMAN'a, çalışma arka-
daşlarım, beni daima hoşgörü ve sabırla destekleyen sev -
gili babaanneme ;

teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Filiz AKATA

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
4. BULGULAR	36
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR	54
7. ÖZET	56
8. KAYNAKLAR	57

G İ R İ Ő

Yersinia enterocolitica Enterobacteriaceae ailesinin *Yersinia* cinsinde yer alan Gram negatif, laktozu fermente etmeyen, kokobasil görünümünde, insanda intestinal ve ekstraintestinal infeksiyonlara sebep olan iyi tanımlanmış enteroinvaziv bir bakteri olup, son yıllarda gittikçe artan sıklıkta bir insan patojeni olarak tanımlanmaktadır (10,33, 50).

Y. enterocolitica infeksiyonlarının klinik görünümleri çok çeşitlidir, fakat en çok gastrointestinal traktüste sınırlıdır (61). Enterokolit en yaygın hastalık olup, tüm *Y. enterocolitica* infeksiyonlarının 1/2-2/3'sini oluşturur. Olguların çoğunda klinik seyir selimdir ve kendi kendini sınırlar. Tipik olarak *Y. enterocolitica* 5 yaşın altındaki çocuklarda akut ateşli sulu ishale neden olur. Apandisit taklit edebilen mezenterik adenit 5-15 yaş arasında en siktir. Daha az sık olarak yetişkinlerde eritema nodosum ve artrit hastalığının en önemli şekilleridir (45,79).

Y. enterocolitica doğada çok geniş bir yayılım gösterir. Bu organizmanın rezervuarları çeşitlidir; evcil ve vahşi, sağlıklı ve hasta hayvanlardan ayrılmıştır (19,80).

Ülkemizde insandan ilk defa ikisi 0:3, ikisi 0:9 serotipinden olan 4 köken Candan ve Töreci tarafından dışkıdan ayrılmıştır (18).

Y.enterocolitica'ya bağlı infeksiyonların teğhisi bakterinin ayrımı ve tanımlanmasına bağlıdır (80). Yersiniosis'un (Yersiniosis) laboratuvar tanısında, bakteriyolojik kültürler yanında seroloji gerçekleştirildiğinde maksimum bilgi elde edilmiş olunur (17). Y.enterocolitica'nın sebep olduğu infeksiyonlar genellikle artmiş humoral cevap ile birlikte dir. Bakterinin dışkıdan ayrımı daima mümkün değildir. Akut Y.enterocolitica infeksiyonunda bakteri genellikle dışkıda kısa bir süre bulunur ve bu sürede yalnızca minör semptomlar vardır. Birçok olguda ekstraintestinal semptomlar görüldüğü zaman dışkıdan bakterinin kaybolduğu bildirilmektedir. Ekstraintestinal semptomların olduğu olgularda serolojik yöntemler tanı için tek yoldur (1). Aslında çoğu çalışmalarda tanı, serolojik yöntemler üzerine kuruludur (69).

Reaktif artrit, eritema nodosum ve diğer tabloların Y.enterocolitica infeksiyonunu takiben geliştiğini gösterebilmek için tek yol geirilmif infeksiyona ait özgül antikörlerin tesbit edilmesidir (78).

Y.enterocolitica'nın serolojik tanısında ençok aglütinasyon deneyi kullanılır (13,31,75).

Ülkemizde Ankara ve yöresinde (67), İzmir evresinde (25), İstanbul'da (18,78), Bursa ve yöresinde (30) Y.enterocolitica infeksiyonlarının seroepidemiyolojik araştırması yapılmıştır.

İnsanlarda ve Avrupa'da en çok Y.enterocolitica 0:3 ve 0:9 serotipleri infeksiyona yol açtığından bu k-

kenlerden hazırlanan antiijenlerle aglütinasyon deneyleri yapılarak; Edirne ve çevresinde de *Y.enterocolitica* infeksiyon oranının belirlenmesi amaçlanmıştır.



GENEL BİLGİLER

Önceleri hayvanlardan soyutlanarak çeşitli adlar verilen *Y.enterocolitica* son zamanlarda insanlarda oluşturduğu çeşitli klinik tablolarla büyük önem kazanmış bir bakteridir (10).

Şimdi *Y.enterocolitica* olarak bilinen bakteri ilk olarak Schleifstein ve Coleman tarafından tarif edildi. Bu bakteriye *Bacterium enterocoliticum* adını verdiler. Daha sonra ayrılanlara ise *Pasteurella pseudotuberculosis rodentium* ve *Pasteurella X* dendi. Frederiksen 1964 yılında bu bakteriye *Yersinia enterocolitica* isminin verilmesini teklif etmiştir (4,5,58).

Yersinia cinsi eskiden *Pasteurellaceae* ailesi içinde yer alırdı. Fakat bir yandan DNA yapıları ve DNA hibridizasyon incelemeleri diğer yandan oksidaz olumsuz olmaları, *Enterobacteriaceae* ortak antijenini içermeleri ve diğer fizyolojik özelliklerine bakılarak *Yersinia* bakterileri *Enterobacteriaceae* ailesinin üyesi olarak kabul edilmişlerdir (10,27).

Yersinia cinsi; hem patojen hem de patojen olmayan türler ile, patojen olan ve olmayan kökenleri içeren *Y.enterocolitica* türlerini kapsar. İnsanda hastalığa sebep olan en önemlileri *Y.pestis*, *Y.pseudotuberculosis* ve *Y.enterocolitica*'dır (14,27,53). *Yersinia* cinsi içindeki patojen olan ve olmayan türler Tablo 1'de, patojen bakterilerin biyokimyasal özellikleri Tablo 2'de gösterilmiştir.

PATOJEN TÜRLER

Y.pestis

Y.pseudotuberculosis

Y.enterocolitica

I)Amerikan serotipleri:08,04,32,018,020 ve 021, vs

II)Amerikan olmayan serotipler: 03, 09 ve 05,27

PATOJEN OLMAYAN TÜRLER

Y.enterocolitica serotipleri: 05, 06 ve 022, vs.

Y.frederiksenii

Y.kristensenii

Y.intermedia

Y.aldovae

Y.rohdei

Tablo 1 : Yersinia Cinsi İçinde Patojen Olan ve Olmayan
Türler (53).

Deney	Y.pestis	Y.enterocolitica	Y.pseudotuberculosis
Mellibioz fermentasyonu	V	-	V
Ornitin dekarboksilaz	-	+	-
Rafinoz fermentasyonu	-	-	V
Ramnoz fermentasyonu	-	-	V
Sükroz fermentasyonu	-	+	-
Üreaz	-	V	+

- : ≤ 89 kökenler pozitif

V : 810-89 kökenler pozitif

+ : ≥ 90 kökenler pozitif

Deneyler 37°C'de yapılmıştır. 25°C'de yapılırsa değişebilir.

Tablo 2: Patojen Yersinia Türlerini Ayırmada Kullanılan Biyokimyasal

Deneyler (14).

Y.pestis insanlarda vebanın etkenidir. *Y.pseudo - tuberculosis* hayvanlarda salgın hastalıklara neden olur ve gastrointestinal patojendir (14,53).

1970 yılına kadar *Y.enterocolitica* özelliklerinde önemli varyasyon ile tek bir tür olarak düşünülürdü.

Y.enterocolitica ismi günümüzde biyokimyasal olarak tipik kökenler için kullanılıyor. Bununla birlikte biyokimyasal olarak atipik kökenler, şimdi yedi ilâve edilen tür olarak *Y.enterocolitica* grubu içinde sınıflandırılmaktadır :

Y.aldovae, *Y.bercovieri*, *Y.frederiksenii*, *Y.intermedia* , *Y.mollaretii*, *Y.kristensenii* ve *Y.rohdei*. Bu türlerin ayırtıcı özellikleri Tablo 3'de gösterilmiştir. Bu türler bazen sadece ekstraintestinal infeksiyonlara sebep olur ve rutin ayırımelerde *Y.enterocolitica* ile kolaylıkla karıştırılabilir. Görünüşte *Y.pestis*, *Y.pseudotuberculosis* ve *Y.enterocolitica*'da bulunan dokuya invazyon yapma yeteneğinden yoksundurlar (27).

Y.enterocolitica kokobasil görünümünde yaklaşık 1-4x0.5-1.5 mikron boyutlarında çomakçıklar olup 25°C'deki kültürlerinde peritrik kirpikleri ile hareketlidirler. 37°C'de üretildiklerinde hareketsizdirler. Gram olumsuz ve kutupsal boyanma özelliğindedirler. Löffler metilen mavisi, Wayson veya Giemsa yöntemleriyle uçlardan daha iyi boyanırlar. Organizmadan ayrıldıklarında bir kapsülleri bulunur. Spor oluşturmazlar. G+C nin DNA'ya oranı %48.5 mol.dur (10,77).

Glikozu gaz yapmadan fermente ederler, laktoz - ,

Fermentasyon	Reaksiyon*							
	Y. entero- colitica	Y. kristen- senii	Y. inter- media	Y. freder- iksenii	Y. al- dovae	Y. rah- del	Y. mol- laretii	Y. berco- vieri
Sükroz	+	-	+	+	-	+	+	+
Rafinoz	-	-	+	-	-	+	-	-
L-Ramnoz	-	-	+	+	+	-	-	-
Sellobioz	+	+	+	+	-	+	+	+
α -Metil-D-glikozid	-	-	+	-	-	-	-	-
Mellibioz	-	-	+	-	-	+	-	-

*Bu karakteristik fermentasyon şekilleri 25°C'de çabuk oluşur, fakat 37°C'de bazen gecikir.

Semboller : +, kökenlerin çoğu pozitif
-, kökenlerin çoğu negatif

Tablo 3: Y. enterocolitica Grubu Ayırtıcı Özellikleri (27).

sükroz +, üreaz +, metil kırmızısı +, Voges-Proskauer 25°C'de +, 37°C'de olumsuz, H₂S -, sitrat -, oksidaz -, ornitin dekarboksilaz +, indol değişkendir (10). İnsan, hayvan ve çevreden soyutlanan kökenler ve diğer serotipler arasında biyokimyasal etkinlik yönünden ayrılıklar bulunabilir.

Nilehn, Wauters, Knapp ve Thal ile Bercovier bu heterojeniteden yararlanarak biyotiplendirme yapmışlardır. Nilehn ve Wauters insanlardan elde edilen kökenleri 5 biyotipte toplayabilmişlerdir. *Y. enterocolitica* Nilehn ve Wauters'ın 1. - 5. biyotiplerini içermektedir (58).

Bu bakterinin ayırıcı tanıda belirgin özelliği, düşük ısılarda (+4°C'de) kolay üremesidir. Primer ayırımında bu bakteri 0.5-2.0 mm çapında S kolonileri oluşturur, pasajlarında sıklıkla R şekli görülür (19).

Isı ilişkileri karakteristiktir. *Y. enterocolitica* 22-28°C'de peritrik kirpikleri ile hareketli, 37°C'de hareketsizdir (19,28). Isıya bağlı biyokimyasal deneyler Voges-Proskauer, beta galaktosidaz, bazı şekerlerin fermentasyonu ve bazen ornitin dekarboksilazı kapsar. Bu deneyler genellikle kültürler 28°C'de inkübe edildiğinde olumlu, 37°C'de ise olumsuzdur (7).

Jelozda düzgün S tipi hafif konveks, 1-2 mm. çapında koloniler yaparlar. Barsak bakterilerinin soyutlanmasında kullanılan Endo, EMB, Mac Conkey, deoksikolat sitrat vb. besiyerlerinde ürer. Laktoza etkilediğinden Endo, EMB besiyerlerinde renksiz, pembemsi, Mac Conkey'de renksiz ve sarımsı, deoksikolat sitrat agar da saydam koloni -

ler oluştururlar (10).

Y.enterocolitica için CIN (Cefsulodin - Irgasan - Novobiocin) agar gibi özel besiyerleri geliştirilmiştir. Bu besiyerinde flora bakterileri kısmen inhibe edilerek Y.enterocolitica'nın elde edilme olasılığı artmaktadır. Besinler ve sudan Y.enterocolitica'nın ayırımı için CIN agar'ın en etkin seçici-ayırıcı plâk besiyeri olduğunda görüş birliği vardır (27,28,29).

Y.enterocolitica için seçici zenginleştirme teknikleri; örneklerin soğukta zenginleştirilmesi ve alkali ile muamelesidir. Bu işlemler dışkı ve balgam gibi normal flora içeren muayene maddelerinden ayırımları kolaylaştırmak amacı ile yapılır (40).

Y.enterocolitica bakterilerinin antijen yapısı genel olarak enterobakterilerin antijen yapısına benzerlik gösterir. Buna göre bunlarda da O somatik, H kirpik ve K yüzeyel antijenleri bulunmaktadır. O antijenleri, hücre çeperinin lipopolisakkarid katmanında yer alan ve özelliği polisakkarid yapısı tarafından verilen antijenlerdir. Bu katmanın lipid kısmı Lipid A özelliğindedir. Yapılan incelemeler sonunda bu antijen yapılarına göre 1,2,3,4,5 şeklinde belirtilmeleri uygun görülmüştür (10). Y.entocolitica ve benzeri türlerde 1972 yılında Wauters ve arkadaşları tarafından 34 O antijeni gösterilmiştir (19). Bugün ise en az 57 farklı O antijeninin varlığı bulunmuştur. Farklı türlerde birbirinin aynı O antijenini taşıyan kökenler bulunabilir (74).

Yersinia'lar türe özgü H antijenleri ile monofazik bakterilerdir. H kirpik antijenleri ile ilgili çalışmalar sürmektedir. Yapılarının diğer enterobakterilerinki gibi olduğu anlaşılan ve şimdilik 20 çeşidi saptanan H antijenleri a, b, c, d şeklinde isimlendirilirler.

Yüzeysel K antijenleri bakterilerin anti-O serumları ile aglütine olmasını engellerler. Bu antijenlerin fimbria antijenleri ile ilişkileri olup $K_1, K_2, K_3 \dots K_6$ olarak gösterilirler (10).

Y.enterocolitica'nın insanda yaptığı hastalıkların çoğu 0:3, 0:5, 0:8 ve 0:9'dan oluşan birkaç serotipten kaynaklanır. Serotipler dünyada uniform olarak dağılmamıştır; bir takım O grupları değişik ülkelerde daha baskındır (45). Serotip 0:3 ve 0:9'a Avrupa, Afrika, Japonya ve Kanada'da, serotip 0:8'e A.B.D.'de en sık rastlanır (56).

O serotip ayırımlarını alt gruplara ayırmak için, epidemiyolojik çalışmalarda yararlanılan faj tiplendirme sistemi geliştirilmiştir (45). Bazı faj tipleriyle sadece belirli ülkelerde karşılaşılmalıdır. Örneğin serotip 0:3 kökenleri Avrupa'da (faj tip VIII), Kanada'da (faj tip IXb) veya Güney Afrika'da (faj tip IX a) farklı faj tipleri olarak ayrılmıştır (7,80). Y.enterocolitica serotip 0:3 biyotip 4, faj tip IXb Kanada'da Quebec'te sadece mevcut olan serotiptir (73).

OH antijenleri ile yapılan bağışıklama deneylerinde doğal infeksiyonlardakine daha benzer koşullar yaratılmaktadır. Enterobakterilerin ortak antijenine karşı antikor oluşmaz ve çok daha az ve düşük titrelerde çapraz

aglutinasyon meydana gelir. Buna karşılık *Y.enterocolitica*'nın kendi serotiplerinin O antijenleri ve bağışık serumları arasında çapraz aglutinasyon görülmektedir (84).

Y.enterocolitica bakterilerinde gerek diğer enterobakteriler ve gerekse bunların dışındaki bazı bakterilerle ortak antijenlerinin bulunması tanımlama ve araştırma - larda karışıklıklara yol açmaktadır. Bu bakterilerin *Y.pseudotuberculosis*, bazı *Salmonella*'lar, *Proteus morgani*, *Escherichia coli* ve önemli olarak *Brucella abortus* ile ortak antijenleri vardır (10,74).

Y.enterocolitica serotip 0:9 ile *B.abortus*'un antijenik ilişkisi deneysel olarak ilk defa 1969'da Ahvonen tarafından (3) ve daha sonra birçok araştırmacı tarafından aglutinasyon (54,55) veya immünodifüzyon (36) yöntemleri ile saptanmıştır.

Y.enterocolitica serotip 0:9 ile *B.abortus* arasındaki bu antijenik ilişki kalitatif olarak *B.melitensis*, *B.suis* ve *B.neotomae* arasında da bulunur; ancak kantitatif olarak en yüksek çapraz aglutinasyon *B.abortus* ile görülür (74).

Brucella cinsi bakteriler ve *Y.enterocolitica* arasındaki çapraz aglutinasyon dikkat çekicidir, çünkü çapraz reaksiyon antijeni ile elde edilen titreler, homolog titrelerle aynı derecededir ve çapraz reaksiyon antijeni absorpsiyonu homolog titreleri düşürür (3,5). *Y.enterocolitica* serotip 0:9 ile *B.abortus* arasında çapraz reaksiyona yol açan antijenik determinantın O antijeninin özgül yan zinci-

rinde olduğu; lipid, karbonhidrat ve protein ihtiva eden ısıya dayanıklı antijenin (A komponenti) çapraz reaksiyon veren antikorları provake eden en önemli antijen olduğu bildirilmektedir (20,74).

Y.enterocolitica serotip 0:9 ile Vibrio cholerae arasında da bir antijenik yakınlık vardır (74).

Y.enterocolitica antijenleri ile tiroid epitel hücrelerindeki antijenler arasında çapraz reaksiyonun varlığı gösterilmiştir (47). İnsan tiroid epitel hücreleri dahil çeşitli epitellerin sitoplazmik antijenleri ile reaksiyon gösteren antikorların yaygınlığı Yersinioz'da oldukça fazladır (32).

Yersinioz tüm dünyada yaygındır. En yaygın olarak Avrupa'nın Kuzey kısmında ve Kuzey Amerika'da bulunmaktadır. Y.enterocolitica barsak infeksiyonlarına neden olur ve tüm akut bakteriyel enterit olgularının yaklaşık olarak %1-3'ünün sebebidir. İnsidans İskandinavya ve Avrupa'nın diğer kısımlarında dünyanın diğer bölgelerine göre daha yüksektir (15,45,56,60).

Tüm coğrafik alanlarda bakteriler senenin en soğuk aylarında ayrılırlar. Bu mevsimsel insidans soğuk zenginleştirme fenomenini açıklayabilir. Bu durum soğukta bakterinin metabolik aktivitesinin artışı ile izah edilmektedir (45,56).

A.B.D.'de Y.enterocolitica infeksiyonu Salmonella ve Shigella infeksiyonları ile karşılaştırıldığında daha nadirdir, fakat Finlandiya ve İsveç gibi diğer ülkelerde

infeksiyonun insidansı daha yüksektir (15). Belçika ve Almanya'da *Y.enterocolitica* gastroenteritinin *Salmonella* ve *Shigella* infeksiyonları kadar yaygın olduğu öne sürülmüştür (7).

Ayrımı için ilginin ve imkanların yeterli olduğu çok sayıda bölgelerde *Y.enterocolitica* bulunmaktadır. Üstelik bu bakterinin belirlenmesinde dünyada artış olmuştur. Bu durumun artmış bir insidansa, hastalığın farkında olmanın artışına, geliştirilmiş tanısal kapasiteye bağlı olup olmadığı belli değildir. İnfeksiyonun gerçek insidansı halâ bilinmemektedir (79).

Yersinia epidemiyolojisini daha iyi anlayabilmek için bu bakterilerin rezervuarlarının daha net bir şekilde tarif edilmesi ve açıklanması gereklidir (43). Doğada birçok hayvanlarda *Y.enterocolitica* bakterileri bulunmakla beraber, insanlar için önem taşıyanlar kedi, köpek, domuz, koyun, keçi, sığır, kümes hayvanları, kanarya, kabuklu deniz hayvanları gibi hayvanlardır (10).

Hayvanlar arasında büyük salgınlar oluşturabildiği, sağlıklı hayvanlarda ise potansiyel patojen olarak bulunabildiği ve bu hayvanların portör olabildiği bildirilmiştir (72).

Bunların dışında bakteriler doğada yaygın olup toprakta, sulara bulunmakta ve çeşitli besin maddelerine bulaşmaktadır (10). Hastalığın yayılımında en önemli faktörün fekal oral bulaş şekli olduğu kabul edilmektedir.

Kuzey Avrupa ülkelerinde *Y.enterocolitica* sıklıkla

mezbahalarda domuzların tonsil ve dillerinden ayrılmıştır. Bu bakterilerin 4°C'de yaşayabilmesi buzdolabındaki etlerin infeksiyon kaynağı olabileceğini gösterir. İnfeksiyonun bulaşması sıklıkla kontamine yemek veya daha az sıklıkla infekte hayvan veya hastalarla direkt temasla olur (16).

Hastalığın orijini sıklıkla belli değildir ve salgınların hem su, hem de yiyeceğe bağlı olabileceği bildirilmiştir (60,79).

Black ve arkadaşları (12), A.B.D.'de okul çocuklarında serotip 8 ile bulaşmış çikolatalı süt tüketimine bağlı salgın göstermişlerdir. Bu salgında hasta çocuktan evdekilere bulaşma olmamıştır. Bir takım diğer salgınlarda insandan insana geçişten şüphelenilmiştir.

Hem yetişkinler, hem de çocuklar infeksiyona duyarlıdır (15). Yersinioz'da seks ayrımı genellikle kadın ve erkek bireyler arasında hemen hemen eşit bir insidans gösterir, fakat hastalığın şekillerinde değişiklik görülür(79).

Avrupa'da *Y.enterocolitica* infeksiyonlarında serotip 0:3 ve 0:9'dan başka, 0:8 gibi diğer serotiplerinde varlığını kabul etmek gerektiği bildirilmiştir (34). A.B.D.'de doğu ve batı kıyılarında serotip dağılımında epidemiyolojik bir değişiklik olmuştur. *Yersinia gastroenteritide* serotip 0:3 en sık görülen grup olmuştur (11). *Y.enterocolitica* serotip 0:3'ün ayırım sıklığı Japonya'da da son 7 yılda artma eğilimi göstermiştir (29).

Domuzlardan ayrılan kökenler, sıklıkla serotip 0:3'e aittir ve biyokimyasal olarak ve faj tipleriyle insan

kökenleriyle sıkı bir ilişkisi vardır. Bu durum domuzların insan infeksiyonunda önemli bir kaynak olduğunu düşündürür (79).

Latin Amerika'da ilk defa Brezilya'da 70 ishalleri çocukta *Y. enterocolitica*'nın 4 kökeni ayrılmıştır (71).

Y. rohdei, *Y. aldovae*, *Y. mollaretii* gibi diğer *Yersinia* türleri insan dışkı örneklerinden, sulardan, sebze-eden, topraktan ayrılmıştır. Ancak insana patojenlikleri hakkında hiçbir delil yoktur (5,8,81).

Son çalışmalar göstermiştir ki *Y. enterocolitica* esas olarak yiyecek ve suyun dışkı ile bulaşması sonucu insan ve hayvanlar arasında yayılan zoonotik bakteridir (45).

Diğer Gram negatif bakteriler gibi *Yersinia*'lar da hücre duvarında kısmen ateş ve enflamasyondan sorumlu olabilen bir lipopolisakkarid endotoksin ihtiva ederler (15). Fakat bu lipopolisakkaridlerin *Yersinia*'nın sebep olduğu abdominal hastalık sendromlarına katkısı olduğuna dair hiçbir delil yoktur (45).

Y. enterocolitica'nın *E. coli*'nin bazı türlerine benzer şekilde ısıya dayanıklı enterotoksin oluşturmasının yanı sıra intestinal mukozayı istila etme yeteneği vardır. *Yersinia* türlerinin diğer elemanları tarafından paylaşılan intrasellüler hayatta kalabilme yeteneği gibi virülans faktörleri patogeneze etkili olabilir. Bu nedenle *Yersinia* enteriti hem enterotoksine hem de barsak duvarına direkt invazyona bağlı olabilir (15,28,42).

İnsanlarda oluşturduğu en belirgin hastalık olan

enterokolitin oluşmasının bu bakterinin yaptığı ısıya dayanıklı bir enterotoksine bağlı olduğu bildirilmiş olmakla beraber, bakterinin hastalandırıcılık özelliğinin yalnız buna bağlı olmadığı anlaşılmaktadır. Hastalandırıcı olan *Y.enterocolitica* kökenlerinin HeLa doku kültürlerine ekimleri halinde dokuya yayılma özelliği gösterdikleri bilinmektedir (10).

22°C'de oluşturulan fakat 37°C'de oluşturulamayan bu enterotoksinin *Yersinia* infeksiyonundaki ishalden sorumlu olmadığı, yani ilgisiz gibi görüldüğü bazı yazarlar tarafından bildirilmektedir (16,45).

İnvazyon *Yersinia*'un ekstraintestinal görünümünün patogenezi için esas olabilir. Örneğin; mezenterik adenit, Peyer plâklarında abse, septisemi ve çeşitli organlarda metastatik abseler. Üstelik deneysel olarak HeLa hücrelerini infekte etme yeteneği, dışkıda lökositlerin varlığı, klinik olarak eksüdatif diare ve 0:3, 0:5, 0:8 ve 0:9 gibi bilinen patojen O antijenleri arasında bir bağlantı olduğu gösterilmiştir (79).

Y.enterocolitica'nın hastalandırıcılık özelliğinin yaklaşık 42.2 megadalton büyüklüğünde bir plazmid tarafından yönlendirildiği anlaşılmıştır. *Yersinia*'nın virülansı 37°C'de üreme için kalsiyuma bağımlılık gösteren V ve W antijenlerine bağlıdır. Patojen tipler serum komplemanına dirençlidir, insan epitel hücrelerine (HeLa hücrelerine) veya kobay konjonktivasına penetre olur, sıçan için öldürücüdür ve sitotoksiste gösterir. Plazmid tarafından yönlendiril-

menin mekanizması ve dış membran polipeptidleri ile V, W antijenlerinin kodlanması ile ilgili ilişki kesinlik kazanmıştır (10,16).

Y.enterocolitica'nın en az 2 kromozoma bağlı inv ve ail olarak gösterilen invazyon genlerine ve muhtemelen virülans plazmidleri tarafından kodlanan bir invazyon faktörüne sahip olduğu bildirilmiştir (53).

HLA - B27'li hastalarda daha sık görülen reaktif poliartrit muhtemelen immünolojik temele dayanmaktadır (16).

Y.enterocolitica'nın insanlarda yaptığı hastalıklar gittikçe daha çok artan sayılarda ortaya çıkarılmaya başlanmıştır. Yaşa, cinse, organizmanın direncine ve bakterilerin virülansına bağlı olarak insanlarda çok çeşitli klinik tablolar oluşturabilirler (10,60).

Tüm yaş gruplarında hastalığın belli başlı görünümü gastroenterittir (14,65,79). Enterokolit tüm bildirilen olguların 2/3'sini oluşturur ve 1 - 3 hafta süren ateş, ishal ve karın ağrısı ile özellenir (16).

İnfeksiyona sebep olmak için 10^9 mikroorganizma alınması gerekir. Kuluçka süresi 4 - 10 gün olabilir (15, 16). Y.enterocolitica su veya besinlerden kaynaklanan epidemik gastroenterite neden olabilir. Bu hastalık çocuk ve yetişkinleri etkileyebilir. İshal, karın ağrısı veya ateş Yersinia infeksiyonunun tek klinik belirtisi olarak ortaya çıkabilir. Ateş Yersinia infeksiyonlarında en önemli semptom olabilir ve bazı olgularda yegane semptomdur. Genel olarak gastroenteriti olan 1/2 - 1/3 hastada ateş görülebi -

lır. Bulantı ve/veya kusma yaklaşık olarak enteritli %20 hastada olur. Bu hastaların çoğunun dışkılarında müküs, kan ve lökosit bulunması bu hastalığın invaziv enflamatuvar enterit olduğunu düşündürmektedir.

5 yaşından küçük çocuklarda *Y. enterocolitica* kansız ve müküssüz akut, sulu ishale sebep olur. Çocuklardaki diğer sulu ishalden ayırdedilemez. Belirtiler 5 - 10 gün sürer. Az bir grup hastada (yaklaşık %5) dışkıda kan vardır ve dizanteriye benzer.

5 - 15 yaş arasındaki çocuklarda hem *Y. pseudo-tuberculosis* hem de *Y. enterocolitica* akut mezenterik adenite neden olabilir ki buna " pseudoapandisit " denir. Hastalık sıklıkla baş ağrısı, artralji ve ateşle başlayabilir. Birkaç gün sonra diffüz abdominal ağrı başlar ki , bu ağrı saatler ve günler sonra sağ alt kadrana lokalize olabilir. Özellikle Mc Burney noktasında hassasiyet ve bu bölgeye lokalize rebound vardır. Hasta eğer apendektomi geçirmemişse veya muayene eden bir kitleye rastlamazsa akut apandisit tanısı konur ve laparotomi uygulanır. Apendiks normal veya az kızarmıştır, fakat terminal ileum üzerindeki mezenterik lenf düğümleri bariz olarak genişlemiştir, yoğun olarak enflamasyon görülür, birbirine yapışmıştır. Lenf düğümlerini saran mezenter, komşu terminal ileum serozası ve çekum enflamasyonludur. Hastalık birkaç gün - haftada düzelir.

Genç erişkinlerde enflamasyon terminal ileuma sınırlı kalabilir ve mezenterik düğümlerde minimal süpüratif

adenit vardır. Bu akut ileite hem *Y.enterocolitica* , hem *Y.pseudotuberculosis* sebep olabilir. Klinik özellikler akut mezenterik adeniti taklit edebilir, fakat ileoçekal alanı veya hatta tüm barsağı tutabilen fatal hemorajik nekroza ilerleyebilir.

Y.enterocolitica tarafından sebep olunan gastro - enteritli hastaların çoğunda, biyokimyasal ve hematolojik incelemelerde sadece ufak değişiklikler bulunur. Lökosit sayısı ve eritrosit sedimentasyon hızı genellikle anormal - dir (7,16,45,50,60,65,69,79).

Bazı insanlarda hastalık akut ishal ve karın ağrısı ile başlayabilir ki, bu durum kalıcı olabilir, remisyona uğrayabilir ve alevlenmeler gösterebilir (45).

Y.enterocolitica'ya bağlı ishal kesildikten sonra olguların 3/4'ünde bakterinin atılımı devam eder ve bu olay aile ya da topluluk içinde bakterinin yayılmasına sebebiyet verebilir (52).

Ayırıcı tanıda Crohn hastalığı, ülseratif kolit, *Y.pseudotuberculosis* infeksiyonu, çeşitli bakteriyel ishaller, anisakiasis ve kedi tırmığı hastalığı düşünülmelidir (45,79).

Erişkinlerin %10 - 30'unda akut enterokoliti, 1-6 hafta sonra diz, ayak bileği, el ve ayakların küçük eklemlerinde akut poliartrit takip eder. Nadiren şiddetli sekel bırakıcı süpüratif artrit görülür (15,16,23,42,46,50,60). HLA-B27 antijeni taşıyan hastalarda daha sık görülen reaktif poliartrit, belki immünolojik olarak ortaya çıkmaktadır.

Olguların çoğunda 2-14 günlük bir periyodun üzerinde hızla birbiri arkasından eklemlerin 2/4'sinde enflamasyon oluşur. Semptomlar olguların 2/3'sinde 1 aydan, 1/3'inde ise 4 ay - dan daha fazla sürer. 12 ay sonra hastaların çoğu semptom - suzdur, fakat pek azında HLA-B27 varlığı ile özgül olarak ilişkili olan sakroileiti kapsayan, devamlı bel ağrısı olur. Ankilozan spondilit nadiren olur. Sinovyal sıvıda %60-95'i polimorfonükleer lökosit olan mm³'te 25.000'den az lökosit bulunur. Sinovyal sıvı kültürü genellikle negatiftir (16). Artrit, üretrit ve konjonktivitten oluşan Reiter sendromu da bildirilmiştir (16,22).

Genellikle alt ekstremiteleri etkileyen akut asi - metrik poliartrit ile kendini gösteren tüm hastalar yakında olmuş gastrointestinal semptomlar olup olmaması hesaba ka - tılmaksızın, Salmonella ve Shigella türleri için olduğu gi - bi Y.enterocolitica için de dışkı kültürü ve serolojisi yö - nünden incelenmelidir (24).

Hastaların %30'unda eritema nodosum veya eritema multiforme gibi deri bulguları ortaya çıkabilir. Eritema nodosum daha sık olarak kadınlarda görülür. Genellikle ateş ve karın ağrısının ortaya çıkışından 2-20 gün sonra hasta - ların bacaklarında ve gövdelerinde cilt lezyonları ortaya çıkar ve hastaların çoğunda bir ay içinde kendiliğinden kaybolur (10,15,16,42,65,79).

Son zamanlarda Y.enterocolitica'nın sebep olduğu hastalık spektrumunun bir kısmında eksüdatif farenjit bil - dirilmiştir (16). Y.enterocolitica'nın farenks mükozasına invazyonu tıpkı ince barsak mükozasına invazyonun terminal

ileit ve mezenterik adenitle sonuçlanması gibi, farenjit ve servikal adenite yol açabilir. Bu nedenle servikal lenfadenitin ayırıcı tanısında *Y. enterocolitica* düşünülmelidir (39)

Hoogkamp - Korstanje (34) ekstramezenterik formların diğer serotipler ile olandan çok serotip 0:8 ile daha sıklıkla görüldüğünü bildirmişlerdir.

Septisemi nadir bir komplikasyon olup; immunosupresif tedavi görenlerde, siroz, şiddetli anemi, diabetes mellitus, hemakromatoz, malign hastalığı olan, savunma mekanizmaları azalmış bireylerde görülür. Septisemi oluştuğunda mortalite %50'ye kadar yükselir (14,16,65,70,79). *Y. enterocolitica* septisemisi ile birlikte pnömoninin ilk olgusu Kanada'da bildirilmiştir (61). Septisemili hastalarda karaciğer veya dalak abseleri, osteomyelit, yara infeksiyonları veya menenjit gelişebilir (16,51,60,70).

Y. enterocolitica'nın +4°C'de üreme ve yüksek konsantrasyonda endotoksin oluşturması, uzun süre muhafaza edilen kan ve kan ürünleri için bu bakteriyi tehlikeli kılmaktadır. İnfekte kanı alan hastalarda septik şok geliştiği bildirilmiştir (6,38).

Y. enterocolitica ile beraber safra kesesi piyojenik infeksiyonu ve kolanjit olgusu bildirilmiştir (65).

Yersinia infeksiyonlu hastalarda oküler tutulum nadir olup, üveit ve konjonktivit bazen *Yersinia* infeksiyonu ile birlikte (28,66).

Diğer ekstraintestinal klinik tablolar kardit,

tiroidit, üretrittir. Ülseratif kolit özellikle artritle birlikte olanların, hepatit, hemolitik anemi gibi hastalıkların da Y.enterocolitica infeksiyonu ile ilişkisi olduğu bildirilmektedir (44).

Y.enterocolitica infeksiyonunda tek semptom olarak ateş görülebilir. Bu nedenle sebebi bilinmeyen ateşli hastalarda Y.enterocolitica infeksiyonu düşünülmesi uygun olur (13,62).

Y.enterocolitica infeksiyonlarının tanısı inceleme maddelerinden bakterinin ayrılması veya hastada oluşan antikorların saptanması ile konabilir.

Materyal hastalığın yerine göre alınır. Dışkı, kan, idrar, cerahat, balgam, boğaz salgısı ve periton sıvısı muayene maddesi olarak kullanılabilir (4,16,60,61,70).

Kan, cerahat, ponksiyon sıvısı, idrar gibi normalde bakteri içermeyen, hastalık hallerinde de çok kere bir tür, nadiren bir kaç tür bakteri içerebilen muayene maddelerinden Y.enterocolitica'nın ayrımı zor değildir. Bu muayene maddelerinin normal olarak ekildiği besiyerlerinin hepsinde Y.enterocolitica ürer (75). Fakat en çok ayrıldığı materyal dışkıdır. Dışkı özellikle antibiyotik tedavisine başlanmadan önce alınmalı ve hemen laboratuvara gönderilmeyecekse bir taşıma sıvısına konulmalıdır. Y.enterocolitica dışkıda az sayıda bulunduğundan önce bir çoğaltma besiyerine ekim yapılması gerekir. Bu amaçla selenit F buyyonu, tetratiyonatlı buyyon ve Rappaport buyyonu gibi besiyerleri kullanılabilir. Dışkıda az miktarda bulunan Y.enterocolitica

MgCl₂ miktarı arttırılıp, malaşit yeşili miktarı azaltılmış ve karbenisilin ilave edilmiş modifiye Rappaport buyyonuna ekim yapıлып, 20°C'de 2 - 4 gün inkübe edildiğinde bol miktarda ürer. Buradan katı besiyerine ekim yapılır (10,75).

Dışkıdan veya taşıma sıvısındaki dışkı süspansiyonundan Enterobacteriaceae ailesinden bakterilerin ayırımı için rutin olarak ekim yapılan ayırıcı veya seçtirici katı besiyerlerinden birçoğu *Y.enterocolitica*'nın üremesine elverişlidir. *Y.enterocolitica* 22 - 25°C'de diğer barsak bakterilerinden daha iyi ürediğinden, bu bakterinin de bulunmasından ileri derecede kuşkulandıığında katı besiyerlerine çift olarak ekim yapmak ve besiyerinin bir serisini 37°C'de bekletirken, diğer seriyi 22 - 25°C'de (oda ısısında) bekletmek gerekir. *Y.enterocolitica* Endo besiyerinde saydam koloniler oluştururken, Mac Conkey agarında renksiz veya hafif sarımtırak pembemsi, 48 saatte metalik parlaklığı olan koloniler oluşturur. *Y.enterocolitica* safra tuzlarına çok dayanıklı olduğundan içinde %2 deoksikolat bulunan hafif alkalin SS agarında 22 - 25°C'de iyi ürer (4,70,75).

Değişik örneklerden barsak patojeni olarak tanınan *Y.enterocolitica*'yı da içeren *Yersinia* türlerini ayırmak için Schiemann seçici bir besiyeri geliştirmiştir. Cef - sulodin - Irgasan - Novobiocin (CIN) agar, özellikle *Y.enterocolitica*'nın ayırımı için geliştirilmiştir. İçindeki novobiocin ve cefsulodin nedeniyle normal barsak florasındaki birçok bakteri inhibe olur. Irgasan ise *Y.enterocolitica*'nın üremesini arttırır. 25°C'de 48 saatlik inkübasyon

sonrasında 1,5 - 2 mm. apında, etrafı bulanık ortası kırmızı koloniler meydana gelir (16,28,29). Elde edilen kolonilerden yapılan saf kùltürlerin biyokimyasal ve antijen özellikleri incelenir.

Y.enterocolitica soğukta zenginleştirilebilir (4, 10,16,28). Dışkı 5 ml. fosfat tamponlu tuzlu sulu (pH:7,2) tübe konur ve tüp 21 gün buzdolabında bekletilir. Her dört günde bir birkaç damla CIN agarına pasaj yapılır. Bu soğuk zenginleştirme yöntemi en fazla epidemiyolojik çalışmalarda kullanışlıdır çünkü, sonuçlar bir tek hastanın yararlanabileceği kadar kısa sürede çıkmaz (28).

Dışkıdan bakterinin ayrımı için alkali ile işlem yöntemi de kullanılabilir (16,75). Bu yöntemde dışkı süspansiyonu iki hacim %0,5 KOH özeltisi ile 2 dakika karıştırıcıda karıştırılır. Karışımın Mac Conkey, CIN agar gibi katı besiyerlerine azaltma yöntemi ile ekim yapılır. Bu işlemde *E.coli*, *K.pneumoniae* ve *P.aeruginosa* tümüne yakın ortadan kalkmıştır.

İmmun fluoresan test; biopsi örneklerinin rezeksiyon materyalinin muayenesi ile erken tanı için kullanılabilir (34).

Tabiattaki *Yersinia* bakterisiyle bulaşmış çevredeki örneklerden, klinik örneklerden olduğu gibi virülan *Y.enterocolitica*'nın (VYE) hızlı ve güvenilir ayrımı için seçici bir agar besiyeri (VYE agar) geliştirilmiştir. Mannitollü, eskülinli ve dört antibiyotikli (cefsulodin , ırgasan, josamycin ve oleandomycin) VYE agarın, özellikle

Y.enterocolitica biyotip 2 serotip 0:5,27 ve 0:9 ve Amerikan serotipleri olmak üzere virülan Y.enterocolitica'nın ayırımı için diğer enterik agarlardan üstünlüğü vardır (29).

Y.enterocolitica'nın ayırım ve tanınması zaman alıcıdır. Y.enterocolitica'nın sadece belirli kökenleri barsak infeksiyonlarına sebep olmaktadır. Çünkü yiyecek veya çevredeki kaynaklardaki bakterilerin hepsi virülan değildir. Y.enterocolitica'nın ve Y.pseudotuberculosis'in patojenitesi virülans plazmidlerine bağlı olduğundan, virülans plazmidlerinin veya plazmid kodlu özgül proteinlerin varlığının tesbiti gereklidir. Virülans plazmidi içeren Y.enterocolitica türleri ve Y.pseudotuberculosis ısıya bağımlı proteinleri serbestleştirdiğinden, bu proteinler enzimli immün deney (enzyme-immun-assay = EIA) ile tesbit edilebilir ve patojen türler kolaylıkla saptanabilir (41).

Y.enterocolitica kültürlerinin CR-MOX (Congo Red - Magnesium Oxalate agar) agarda yapılması ve pirazinamidazın belirlenmesi için besiyerine ekimi, salisin fermentasyonu ve eskülin hidrolizi pratik olarak patojen kökenlerin ayrılmasını sağlar (27). Y.enterocolitica'nın virülan kökenlerini ve patojen serotiplerini ayırmak için yapılan deneyler Tablo 4'de gösterilmiştir.

CR-MOX agar besiyeri Y.enterocolitica'nın Kongo kırmızısı absorpsiyonunu ve virülansa bağlı kalsiyum bağımlılığını göstermek için geliştirilmiştir (64).

Yersinia türlerinin virülans tayini için ayrıca kristal viyole bağlama, otoaglutinasyon, plazmid profili ve

R e a k s i y o n a

Y. enterocolitica

D E N E Y	Patojen serotipler	Patojen olmayan serotipler	Y. enterocolitica grubu içinde diğer türler b
Pirazinamidaz deneyi	-	+	(+)
Salisin fermentasyonu	-	+	(+)
Eskülin hidrolizi	-	+	(+)
CR - MOX agarda	+	-	(-)
ufak kırmızı koloniler			

a: Semboller : +, kökenlerin çoğu (genellikle ~ %90-100) pozitif; (+)kökenlerin çoğu (genellikle ~ %75 - 90) pozitif; -, kökenlerin çoğu (genellikle ~ %0-10 pozitif) negatif

b: Y.aldovae, Y.bercovieri, Y.frederiksenii, Y.intermedia, Y.mollaretii, Y.kristensenii ve Y.rohdei'yi kapsar.

c: Patojen serotiplerin yeni izole edilen kökenlerinin çoğu pozitifdir, ancak Yersinia virülans plazmidini kaybetmiş kökenler negatifdir.

Tablo 4: Yersinia enterocolitica'nın Virülan Kökenlerini ve Patojen Serotiplerini Ayırmak İçin Yapılan Laboratuvar Deneyleri (27).

sıçan virülansı gibi teknikler kullanılır (9).

Serolojik yöntemler de *Y. enterocolitica* infeksiyonlarına tanı koymada yararlı olur. Akut infeksiyonların 2-3. haftasından itibaren ve kronik *Yersinioz*'larda tek çözüm olarak serolojik tanıya gidilir. Ayrıca *Y. enterocolitica* ishal, septisemi ve diğer klinik tablolarda araştırılmalı, fakat bakteri ortaya konulamadığı zaman serolojik yöntemler kullanılmalıdır (10,34,48).

Serolojik tanıda ençok aglütinasyon deneyi kullanılır (10,75). Aglütinasyon deneyi O veya OH antijenleri veya her ikisi ile yapılır. Aglütininler klinik semptomların başlangıcından birkaç gün sonra sıklıkla tesbit edilebilir. Titre genellikle 1 veya 2 hafta sonra maksimum değerini bulur ve sonra tedricen azalır. Titrede anlamlı düşme 2 ay içinde meydana gelir, fakat bazen gecikir (2,75). 1/160 ve daha yüksek titrelerdeki aglütinasyon sonuçlarının tanı değeri vardır. Düşük aglütinasyon titresi (1/40-1/80) *Yersinia* infeksiyonundan şüphelenilen hastalarda yaygındır, fakat bu bulgular nadiren *Yersinia* ayrımı ile birlikte dir. Bu durum diğer bakterilerle çapraz reaksiyonlara bağlı olabilir veya *Yersinia* infeksiyonundan aylar veya yıllar sonra titrelerdeki düşmeyi gösterebilir (2).

Çapraz reaksiyonlar, bazen *Yersinia* infeksiyonlarının serolojik tanısında karışıklık meydana getirir. Diğer bakteriler özellikle *Brucella* ve *Salmonella* bakterileri ile çapraz reaksiyonlar bazen serolojik bulguların yorumunda karışıklığa sebep olur. Bu infeksiyonların ayırıcı tanısının

da çapraz absorpsiyonlar bazen faydalıdır (2).

Mikroaglutinasyon antikor titresi sonucu; akut Yersinioz ve Bruselloz arasında ayırıcı tanı gerektirdiği durumlarda plazmid şifreli Yersinia ile ilgili dış membran proteinlerinin antikorlarının varlığını gösteren immunoblot veya ELISA tekniği kullanılabilir. Akut infeksiyonlarda o - naylayıcı ve ayırdedici deney olarak kullanılan bu yöntem, geçmişte olan infeksiyonların tesbitini sağlamaz (68).

Kompleman birleşmesi ve indirekt hemaglutinasyon deneyleri Y.enterocolitica infeksiyonlarının tanısında yapılan diğer deneylerdir. Ancak bu yöntemler aglutinasyon yönteminden daha az pozitif sonuç vermektedir (26,49).

Y.enterocolitica serotip 0:3 ile primer infeksiyonlu bir hastadan alınan serum örnekleri yoğunluğa göre ayırma santrifüjlemesi (density gradient centrifugation) ile fraksiyonlara ayrıldığında, akut faz serumunda her iki antikor sınıfının varlığı ve 3 ay içinde IgM sınıfı antikorların kaybolduğu ve IgG sınıfı antikorların daha uzun süre kalmaya devam ettiği gösterilmiştir (31).

Y.enterocolitica için dört enzimli immün deney (EIA) yapılır. EIA Panel - Immunglobulin G (IgG), IgM, IgA; EIA - IgG; EIA - IgM ve EIA - IgA (27).

Y.enterocolitica invitro olarak aminoglikozid, kloramfenikol, kolistin, sülfonamid, tetrasiklin ve trimetoprim - sülfametaksazol kombinasyonlarına genellikle oldukça duyarlıdır. Penisilin, ampisilin, amoksasilin, I. ve II.kuşak sefalosporinlere dirençlidir.

Direnç nedeni betalaktamaz sentez etmeleridir. *Y. enterocolitica* ve *Y. pseudotuberculosis* transfer edilebi - len ilaç rezistans plazmidi edinerek herhangi bir antibiyotiğe dirençli olabilir (45).

İnvitro deneyler göstermiştir ki, daha yeni beta - laktam antibiyotikler (moksalaktam, sefotaksim) kullanışlı ajanlar olabilir. Aslında antimikrobiyal tedavinin değeri açık değildir, çünkü enteritli olguların çoğu kendi kendini sınırlar (14,16,45,60). Bu infeksiyonlar cerrahi ve anti - biyotik tedavisinden bağımsız olarak seyirlerini sürdürür - ler.

Y. enterocolitica sepsisemisi olan hastalarda, te - daviye rağmen mortalite %50'dir. Seçilecek ilaç henüz be - lirlenmemiştir, fakat gentamisin 5 mg/kg/gün IV bölünmüş dozlar halinde veya kloramfenikol 50 mg/kg/gün oral veya IV kullanılır (16). Ya da yeni betalaktam antibiyotiklerden biri ile gentamisin gibi parenteral aminoglikozid kombine kullanılır (45).

Hastalıktan korunma; dikkatli yiyecek hazırlanma - sı, temiz içme suyunun hazır bulunması ve el yıkama gibi hijyenik tedbirlere bağlıdır (60).

Gastroenteritli hasta, hastalığın aşırı yayılma - sından kaçınmak için ayrılmalıdır ve çevresel kaynakların araştırılması yapılmalıdır (79).

Domuz yetiştirme ve kesim metodları değiştirilerek etin bulaşması azaltılabilir. Kullanımdan önce et uzun süre buzdolabında tutulmamalıdır. Pastörizasyondan sonra da sü - tün bulaşmasını önlemek için önlem alınmalıdır (16).

G E R E Ç ve Y Ö N T E M

Çalışma için aşağıda belirtilen gruplardan kan alınmıştır.

I - A. Deney grubu

1) Klinik yakınması olduğu için Klinik Bakteriyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı Laboratuvarına

a.ASO, CRP, RF deneyleri için gönderilen 60 kişinin,

b.Gruber-Widal ve Wright deneyleri için gönderilen 61 kişinin kan örneği;

2) Çeşitli tiroid hastalığı [Diffüz guatr (n=39), Hipertiroidi (n=16), Nodüler guatr (n=7)] olan 62 kişi,

3) Apendektomi olan 20 kişi,

4) Artriti olan 10 kişi,

5) Diğerleri [İshali olan (n=10), Eksüdatif farenjitli (n=8), Ülseratif kolitli (n=4), Kronik rekürren konjonktivitli (n=1)kişi] grubunda toplam 23 kişi,

B. Kontrol grubu : Görünürde sağlıklı 60 kişi olmak üzere; Deney ve Kontrol grubunda toplam 296 kişiden kan örneği alınmıştır.

II- Bruselloz düşünülen ve Wright deneyi pozitif bulunan 4 kişiye ait kan örneği,

III- Y.enterocolitica 0:3 ve 0:9 serotiplerinin 0 ve 0H antijenlerine karşı tavşanlardan elde edilen 4 bağışık serum çalışmada incelendi.

Standart Yersinia enterocolitica kökenleri :

Antijen ve bağışık serum hazırlamak için Y. enterocolitica serotip 0:3 ve 0:9 kökenleri İstanbul Tıp Fakültesi Mikro - organizma Kültür Koleksiyonları Araştırma ve Uygulama Merkezinden (KÜKENS) sağlandı.

I - Yersinia enterocolitica (serotip 0:3, 0:9) kökenlerinden tüp aglütinasyonu için 0 ve OH antijenlerinin hazırlanması (10,18,31,57,75).

1) 0 Antijeni Hazırlanması :

Kobay serumlu buyyonda bakteriler üretildi ve daha sonra jeloz besiyerine ekilerek S tipi koloniler ayrıldı. Bu bakteriler %2'lik agara yayıldı ve 25°C'de 48 saat inkübe edildi. Üreyen bakterilerin 0,067 M PBS (fosfat tamponlu tuzlu su) de asıntısı yapıldı. Serum fizyolojik ile 3 kez yıkanan bakteriler koyu bir asıntı halinde 2 saat 120°C de ısıtılarak öldürüldü. Bu bakteriler Mc Farland'ın 3 no'lu tüpüne göre serum fizyolojik ile sulandırılarak tüp aglütinasyonu antijeni olarak kullanıldı.

2) OH Antijeni Hazırlanması :

%1'lik yumuşak jelozda 25°C'de 48 saatte üretilen bakterilerden 0,067 M PBS ile asıntı yapıldı. Serum fizyolojikle 3 kez yıkanan bakterilerin %0,3 formalinli serum fizyolojik ile koyu asıntısı hazırlandı. 24 saat oda sıcaklığında bekletilip, sterilite kontrolü yapıldıktan sonra +4°C'de saklandı. Stok antijen kullanılırken Mc Farland'ın 3 no'lu tüpüne göre serum fizyolojik ile sulandırılarak tüp aglütinasyonunda antijen olarak kullanıldı.

II - *Yersinia enterocolitica* serotip 0:3 ve 0:9 kökenle - riyle bağışık serum hazırlanması (2,18,25,67) :

Y. enterocolitica 0:3 ve 0:9 serotiplerinin 0 ve 0H antijenleri ile bağışık serumlar hazırlandı. Bunun için Mc Farland'ın 3 no'lu tüpü bulanıklığındaki 0 ve 0H antijenleri 4 hafta boyunca haftada bir kez olmak üzere 0,5 ml, 1 ml, 1 ml, 1 ml olarak tavşanların kulak venalarından enjekte edildi. Tavşanların önceden bu bakterilerle enfekte olup olmadıkları kontrol edildi.

III - *Yersinia enterocolitica* tüp aglütinasyonu (18,25,57):

Deneyde serumlar 1/20 - 1/320 olacak şekilde sulandırıldı. Gruber-Widal yöntemine uygun şekilde hareket ederek 0 ve 0H aglütinasyonları yapıldı. Antijenler eklenerek 1/40 - 1/640 sulandırılmalar elde edildi. Tüpler çalkalandıktan sonra 37°C'lik etüvde 24 saat bekletildi ve sonuçlar aglütinoskopla değerlendirildi. Her çalışmada kullanılan antijenler için birer pozitif ve negatif kontrol tüpleri konuldu.

IV - Wright deneyi

Bunun için Pendik Veteriner Kontrol ve Araştırma Enstitüsünde *B. abortus* S.99 kökeninden hazırlanan antijen kullanıldı. 1/10 - 1/320 dilüsyonlarda ikişer kat sulandırılan hasta serumları üzerine eşit miktarda tüp aglütinasyonu antijeni kondu ve tüpler çalkalandıktan sonra 37°C'de 24 saat bekletildi. Sonuçlar tüplerin berraklık derecesine göre okundu. Kontrol olarak 5 tüp kullanıldı. Bu tüplere sırasıyla 1 ml %0.5 Fenollü fizyolojik tuzlu su (Fenollü FTS),

0.75 ml %0.5 fenollü FTS + 0.25 ml antijen, 0.50 ml. %0.5 fenollü FTS + 0,50 ml. antijen, 0.25 ml. fenollü FTS + 0.75 ml antijen konu. Değerlendirmede yalnız fenollü FTS konan tüpteki görünüm 4 pozitif, ara kontrol tüplerindeki görünüm sırasıyla 3, 2, 1 pozitif olarak, yalnız antijen konan tüpteki görünümde negatif olarak değerlendirildi.

V - Absorbsiyon deneyleri (3,21,57).

Y.enterocolitica tanısında değerli kabul edilen 1/160 sulandırımında aglütinasyonu pozitif bulunan serumlar, Wright deneyi pozitif olan 4 kişiye ait serumlar; Bruselloz'dan ileri gelen çapraz reaksiyonları ortaya çıkarmak için B.abortus antijeni ile; Y.enterocolitica serotip 0:3 ve 0:9'un 0 ve 0H antijenleriyle, tavşanlardan elde edilen bağışık serumlara ise hem B.abortus antijeni, hem de Y. enterocolitica antijenleri ile absorbsiyon deneyleri yapıldı.

Aglütinasyon titresinden 64 defa kuvvetli serum sulandırımı eşit miktarda santrifüj edilmiş depozit antijenle karıştırıldı. 37° C'de 3-4 saat, 1 gece de buzdolabında bekletildikten sonra santrifüj edildi. Üstteki doyurulmuş serum alınarak aglütinasyon deneyinde kullanıldı.

VI - Y.enterocolitica serotip 0:3 ve 0:9 bağışık serumlarında Salmonella antijenleri kullanılarak yapılan aglütinasyon deneyleri (10,77).

Y.enterocolitica 0 bağışık serumlarında; Salmonella typhi, Salmonella paratyphi A ve Salmonella paratyphi B 0 antijenleri ile, Y.enterocolitica 0H bağışık serumlarında ise Salmonella H antijenleri kullanılarak Gruber - Widal

deneyleri yapıldı.

VII - İstatiksel Yöntem :

Bağımsız grupta iki yüzde arası farkın anlamlılığı testi (t testi) kullanılarak karşılaştırma yapıldı.



B U L G U L A R

1/160 ve üzeri sulandırım olumlu olarak kabul edildi (2,10,34,66,67,70). Deney ve kontrol gruplarındaki aglütinasyon deneyi sonuçlarının serotiplere göre dağılımı Tablo 5'de gösterilmiştir.

ASO, CRP, RF deneyleri için gönderilen : 46 kişi -
nin serumunda antijenlerin hiçbiri ile aglütinasyon belirlenemedi. Toplam 14 kişinin serumunda 1/40 veya daha üstü sulandırımarda aglütinasyon saptandı. 0:3 serotipi antijeni ile 1 olguda 1/160 sulandırımında pozitiflik bulundu.

Gruber - Widal, Wright deneyi için gönderilen : 61
serum örneğinin 52'sinde antijenlerin hiçbiri ile aglütinasyon belirlenemedi. Toplam 9 kişinin serumunda 1/40 veya daha üzeri sulandırımarda aglütinasyon saptandı. Serotip 0:3 antijeni ile 1 ve serotip 0:9 antijeni ile 1 olmak üzere toplam 2 olguda 1/160 sulandırımında pozitiflik bulundu.

Tiroid hastalığı olan grup : Çeşitli tiroid hastalığı olan (Diffüz guatr, Hipertiroidi ve Nodüler guatr)
toplam 62 bireyin 56'sının serumunda antijenlerin hiçbiri ile aglütinasyon tesbit edilemedi. 6 kişinin serumunda 1/40-1/80 sulandırımarda Y.enterocolitica 0:3 ve 0:9 serotiplerine karşı aglütinasyon saptandı. 1/160 ve üzeri sulandırımarda pozitiflik belirlenmedi.

Apendektomi olan hastalar grubu : 6 kişide anti -

Serotip	G r u p	Aglutinin sulandırılmaları					Toplam
		Ø	1/40	1/80	1/160	≥1/320	
0:3	ASO,CRP,RF için gelen	49	6	4	1	—	60
	G.Widal,Wright deneyi	55	4	1	1	—	61
	Tiroid hast.	57	4	1	—	—	62
	Apendektomi olan hast.	8	6	6	—	—	20
	Artritli hast.	3	5	2	—	—	10
	Diğerleri	10	4	8	1	—	23
	Kontrol grubu	60	—	—	—	—	60
	0:9	ASO,CRP,RF için gelen	54	5	1	—	—
G.Widal, Wright deneyi		56	2	2	1	—	61
Tiroid hast.		60	2	—	—	—	62
Apendektomi olan hast.		16	3	1	—	—	20
Artritli hast.		9	—	1	—	—	10
Diğerleri		16	4	3	—	—	23
Kontrol grubu		60	—	—	—	—	60

Tablo 5 : Deney ve Kontrol Gruplarındaki Aglutinasyon Değerlerinin Serotiplere Göre Dağılımı.

Tablo 5,6 ve Grafik 1, 2'deki kısaltmalar :

- ASO, CRF, RF için gelen : ASO, CRP, RF deneyleri için gelen kanlar (Grafik Grup I)
- G.Widal, Wright deneyi : Gruber Widal ve Wright deneyleri için gelen kanlar (Grafik Grup II)
- Tiroid hast. : Tiroid hastalığı olan grup (Grafik Grup III)
- Apendektomi olan hast. : Apendektomi olan hastalar (Grafik Grup IV)
- Artritli hast. : Artritli hastalar grubu (Grafik Grup V)
- Diğerleri : İshalli,eksudatif farenjitli,ülseratif kolitli hastalar ve kronik rekürren konjonktivitli hasta grubu (Grafik Grup VI).

jenlerin hiçbirisi ile aglütinasyon belirlenemedi. 14 kişinin serumunda 1/40 - 1/80 sulandırımında aglütinasyon saptandı. 1/160 ve üzeri sulandırımında pozitiflik belirlenemedi.

Artritli hastalar grubu : 3 kişide antijenlerin hiçbirisi ile aglütinasyon saptanmadı. 7 kişinin serumunda 1/40 - 1/80 sulandırımında aglütinasyon tesbit edildi. 1/160 ve üzeri sulandırımında pozitiflik belirlenemedi.

Diğerleri (İshalli, Eksüdatif farenjitli, Ülseratif kolitli hastalar ve kronik rekürren konjonktivitli hasta) grubu : İshali olan 10 kişinin 5'inde, Eksüdatif farenjitli 8 kişinin 2'sinde, Ülseratif koliti olan 4 kişinin 1'inde antijenlerin hiçbirisi ile aglütinasyon belirlenemedi. İshali olan hastaların 5'inde, Eksüdatif farenjitli olanların 6'sında, Ülseratif koliti olanların 3'ünde olmak üzere toplam 14 kişinin serumunda 1/40-1/80 sulandırımında aglütinasyon saptandı. Kronik rekürren konjonktivi olan 1 hastanın serumunda Y.enterocolitica serotip 0:3 antijeni ile 1/160 sulandırımında pozitiflik saptandı. Aynı hasta serumunda serotip 0:9 antijeni ile de 1/80 sulandırımında aglütinasyon tesbit edildi.

Kontrol grubu : Sağlıklı 60 kişiden oluşan bu grupta Y.enterocolitica serotip 0:3 ve 0:9 antijenleri kullanılarak yapılan aglütinasyon deneylerinde, hiçbir serum örneğinde aglütinasyon belirlenemedi.

61 kişide 1/40 - 1/80 sulandırımında, 4 kişide 1/160 sulandırımında olmak üzere, toplam 65 kişinin serumunda 1/40 veya daha üzeri serum sulandırımında

Y.enterocolitica kökenlerine karşı aglütinasyon saptandı. Tablo 6'da çeşitli gruplarda elde edilen pozitif ve negatif sonuçlar ve pozitifliklerin serotiplere göre dağılımı gösterilmiştir. Deney grubu ve kontrol grubunda incelenen toplam 296 kişide infeksiyon işareti kabul edilen 1/160 sulandırımındaki pozitiflik, Y.enterocolitica serotip 0:3 ile 3 ve 0:9 ile 1 olmak üzere toplam 4 kişide (%1.35) saptandı.

Tablo 6'nın sonuçlarına göre ASO, CRP, RF deneyleri ve Gruber-Widal, Wright deneyleri için gelen kanlara ait gruplar arasında yapılan karşılaştırmada Y.enterocolitica serotip 0:3 için $t=0,058$; $p > 0,05$ 'dir. İki grup arasında istatistiksel anlamlılıkta fark bulunamamıştır. Serotip 0:9 için sadece Gruber-Widal, Wright deneyleri için gelen kanlar grubunda pozitiflik olduğundan; ASO, CRP, RF deneyleri için gelen kanların grubuyla karşılaştırılmamıştır. Hiç pozitif olgu bulunmayan tiroid hastaları, apendektomili hastalar, artritli hastalar ile heterojen bir grup olan Diğerleri grubu analize dahil edilmemiştir.

1/40 - 1/80 sulandırımlarda aglütinasyon saptanan 61 serum ile yapılan Wright deneyi negatif olarak bulundu. 1/160 sulandırımında pozitiflik saptanan 4 serum örneği B.abortus antijeni ile absorpsiyona sokuldu ve Y. enterocolitica ile aglütinasyon deneyi yinelendiğinde aglütinasyon tepkimelerinde değişiklik olmadı.

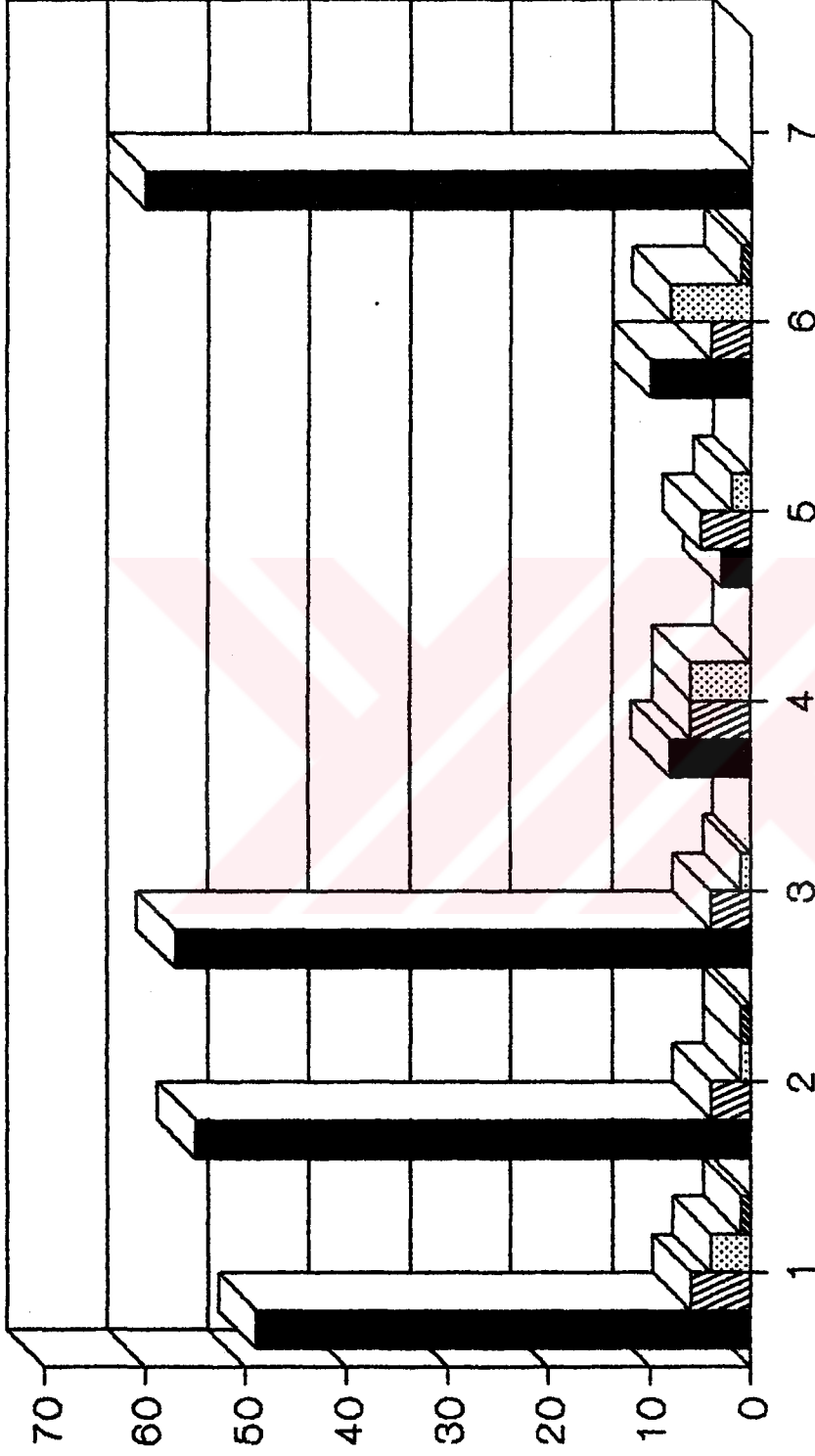
Grafik 1 ve 2'de Y.enterocolitica serotip 0:3 ve 0:9 antijenleri ile elde edilen aglütinasyon sonuçlarının

G r u p l a r	Sayı	Titre		Serotip	
		$\geq 1/160$	$< 1/160$	0:3	0:9
ASO, CRF, RF için gelen x	60	1	59	1	-
G.Widal - Wright deneyi x	61	2	59	1	1
Tiroid hast.	62	-	62	-	-
Apendektomi olan hast.	20	-	20	-	-
Artritli hast.	10	-	10	-	-
Diğerleri	23	1	22	1	-
Kontrol grubu	60	-	60	-	-
T o p l a m	296	4	292	3	1

x: Analiz, iki grup arasında yapılmıştır.

Tablo 6: Çeşitli Gruplarda Elde Edilen Sonuçlar
(Serotip 0:3 için $t=0,058$; $p > 0,05$)

Sayı

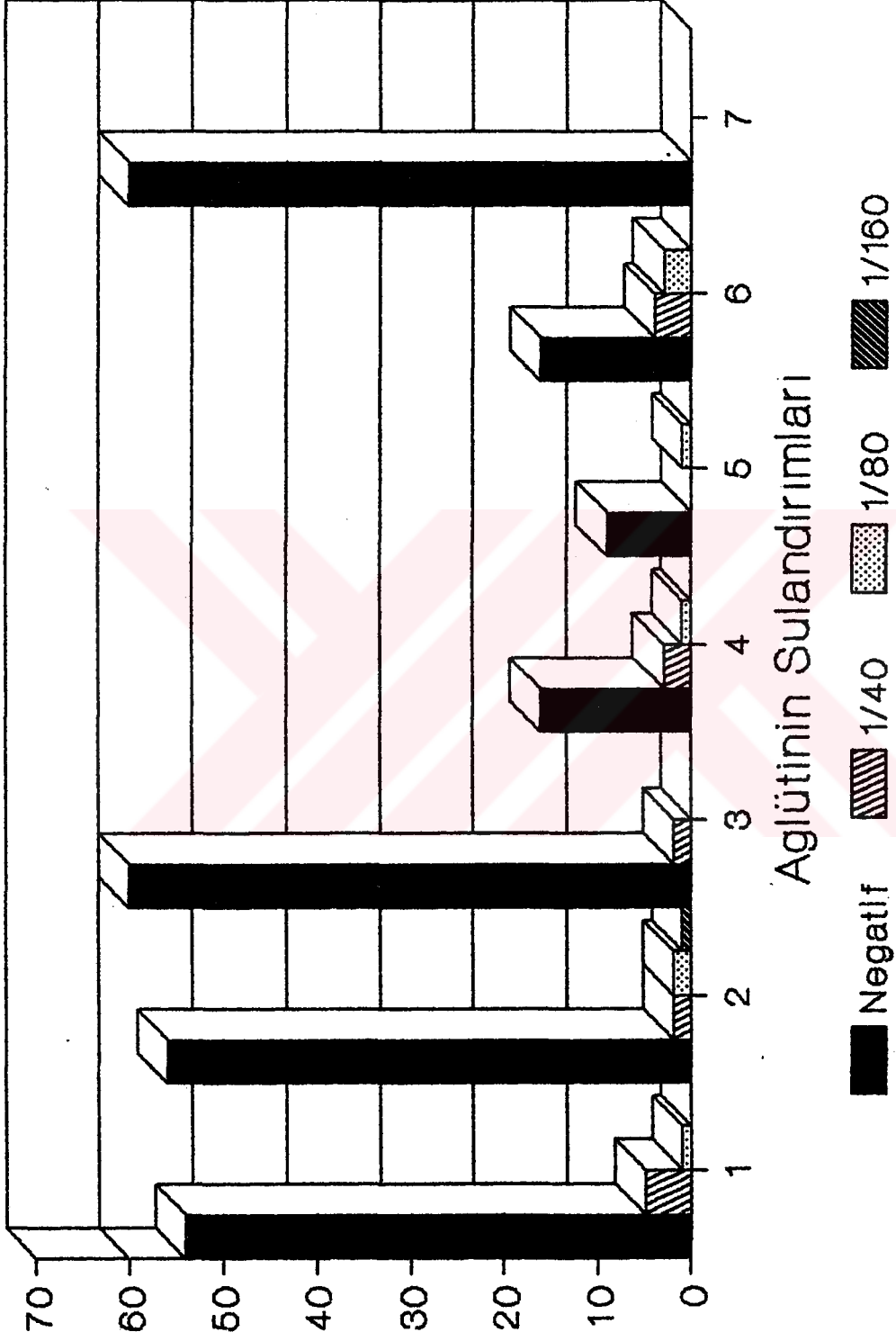


Aglütinin Sulandırılmaları

■ Negatif ▨ 1/40 ▩ 1/80 ▪ 1/160

Grafik 1: Yersinia enterocolitica Serotip 0:3 Antijeni ile Elde Edilen Aglütinasyon Sonuçlarının Çeşitli Gruplardaki Dağılımı.

Sayı



Grafik 2: Yersinia enterocolitica Serotip 0:9 Antijeni ile Elde Edilen Aglütinasyon Sonuçlarının Çeşitli Gruplardaki Dağılımı.

çeşitli gruplardaki dağılımı gösterilmiştir.

Bruselloz düşünülen ve Wright deneyi pozitif olan 4 kişinin serumları ile yapılan aglütinasyon deneyinde *Y.enterocolitica* serotip 0:9'un OH antijeni ile Wright deneyine hemen hemen eşdeğer sulandırımelerde pozitiflik saptandı. Bu serumlardaki antikorlar *B.abortus* antijeni ile absorbe edildiklerinde aglütinasyon kayboldu.

Y.enterocolitica serotip 0:3 ve 0:9'un O ve OH antijenleri ile hazırlanan bağışık serumlar serotip 0:3'ün O antijeni ile 1/640, OH antijeni ile 1/5120; serotip 0:9'un O antijeni ile 1/640, OH antijeni ile 1/1280 sulandırımında aglütinasyon verdi.

Bağışık serumlar ile Wright deneyi yapıldığında 1/320 sulandırımında pozitiflik saptandı.

Bağışık serumlar *B.abortus* antijeni ile absorbe edildikten sonra kendi antijenleri ile daha düşük sulandırımelerde aglütinasyon verdiler, oysa *B.abortus* antijeni ile aglütinasyonları tamamen kayboldu. Aynı bağışık serumlar kendi antijenleri yani *Y.enterocolitica* serotip 0:3 ve 0:9'dan hazırlanan antijenler ile absorbe edildiklerinde *B.abortus* antijeni ile aglütinasyonu kayboldu.

Y.enterocolitica O bağışık serumları ile *Salmonella* O antijenleri arasında yapılan aglütinasyon deneylerinde serotip 0:3'ün O bağışık serumu ile *Salmonella paratyphi* B'nin (BO) 1/200 sulandırımında, serotip 0:9'un O bağışık serumu ile *Salmonella typhi*'nin (TO) 1/50 sulandırımında aglütinasyon verdikleri saptandı.

Y.enterocolitica OH bağışık serumları ile Salmonella H antijenleri arasında yapılan aglütinasyon deneylerinde ise; serotip 0:3 ve 0:9'un OH bağışık serumunun, Salmonella typhi (TH) ile sırasıyla 1/50 ve 1/200 sulandırımında aglütinasyon verdiği gözlemlendi.

T A R T I Ş M A

Y.enterocolitica genellikle gastrointestinal sistemi tutarak, kendi kendine sınırlanan bir infeksiyon meydana getirmekte, fakat özellikle diabetes mellitus, karaciğer sirozu, lösemi veya alkolizmi bulunanlarda ve immüno-supresif tedavi görenlerde hayatı tehdit eden durumlara neden olabilmektedir (51).

Y.enterocolitica serotip 0:3'ün Avrupa ve Japonya'da insan olgularında dominant olduğu, serotip 0:9'un sebep olduğu olguların ise Finlandiya, Belçika ve Hollanda'da yaygın, İsveç'te ise nadir olduğu bildirilmektedir (84).

Hevia ve arkadaşları (33), İspanya'da 1984 - 1987 yılları arasındaki dönem boyunca barsak patojenleri yönünden 2924 dışkı örneğini incelemişler ve 840 dışkı kültürünün patojenler bakımından pozitif olduğunu ve bunların 30'unda (%3.57) Y.enterocolitica'nın ayrıldığını bildirmişlerdir. Analizi yapılan pozitif dışkı kültürleri arasında; Salmonella enterica en sık ayrılan tür olarak bulunmuş (%67,20), Campylobacter jejuni (%26) ve Shigella spp. (%3.60) oranında ayrıldığı belirtilmiştir.

Ichinohe ve arkadaşları (37), Japonya'da septisemili olan 4 yaşındaki bir hastanın dışkı kültüründen Y.enterocolitica serotip 0:8 üretmişler, bununda muhtemelen Kuzey Amerika dışında Y.enterocolitica serotip 0:8 ile il -

gili ilk yayın olduğunu bildirmişlerdir.

Candan ve Töreci (18), dışkıdan ayırdıkları 4 *Y. enterocolitica* kökeni için fosfat tamponlu tuzlu su ile soğukta zenginleştirme yöntemi ile olumlu sonuç almışlar, böylece bu yöntemin üstünlüğünü göstermişlerdir.

Turhanoğlu ve arkadaşları (76), akut karın sendromu tanısı konan 63 pediatrik hastanın dokuzunda (%14) *Y. enterocolitica* ayırmışlar ve infeksiyonun önde gelen semptomlarının 0-5 yaş grubunda ishal ve ateş, 6-9 ve 10-14 yaş gruplarında ise karın ağrısı, bulantı ve kusma olduğunu saptamışlardır. *Yersinia* infeksiyonunun sadece akut apandisit taklit eden mezenter lenfadenitte değil tüm akut karın sendromu olgularında patoloji nedeni olabildiğini belirtmişlerdir.

Çalışılan bölgede *Y. enterocolitica* gastroenterit insidansı yüksekse, bu etkenin de rutin olarak aranması gerektiği vurgulanmıştır (28).

Akut olgularda tanı *Y. enterocolitica*'nın doğrudan mikrobiyolojik yöntemlerle ortaya konulması ile yapılır. Akut ya da sessiz bir infeksiyondan en az 2-3 hafta ya da daha sonra ortaya çıkan ve çoğu kez *Y. enterocolitica* bakterilerinin ayrımının yapılamadığı hastalık tablolarında tek çözüm olarak serolojik yöntemlerle tanıya gidilir. Bunun da büyük bir olasılıkla ilk infeksiyon sırasında serbest bırakılan bakteri hücre çeperindeki lipopolisakkarid antijenlerinin toksik ve immünolojik etkisine bağlı olduğu belirtilmektedir (10).

Marks ve arkadaşları (52), biyotip 4 serotip 0:3' ün en immünojenik ve infeksiyonla birlikteliği en fazla olan tip olduğunu belirtmişlerdir. Semptomların başlangı - cından sonraki ilk haftada infekte hastaların serumunda aglütininlerin belirlediğini, ikinci haftada bunların maksim - mum konsantrasyona ulaştığını saptamışlardır. Ayrıca anti - kor yanıtının yaşa bağlı olduğunu, çok küçük iki bebekte serokonversiyonun çok yetersiz olduğunu ortaya koymuşlar - dır.

Serolojik tanıda en çok aglütinasyon deneyleri kullanılmaktadır. 1/160 ve daha yüksek sulandırımıldaki aglütinasyon sonuçlarının tanı değeri vardır (10).

Yersinia'ya karşı solid faz radioimmunoassay ile IgM ve IgG antikörlerinin ölçümü ve tüp aglütinasyon dene - yi karşılaştırıldığında, sonuçların iyi, uyumlu olduğunu gösterilmiştir (31).

Paerregard ve arkadaşları (59), Y.enterocolitica serotip 0:3'e karşı antikörleri çapraz immunoelktroforez, ELISA ve standart tüp aglütinasyonu yöntemleri ile ölçmüş - lerdir. Çapraz immunoelktroforez ve ELISA ile elde edilen sonuçlar, tüp aglütinasyonu ile elde edilen sonuçlarla iyi uyumlu bulunmuştur. Tüp aglütinasyonu metodunun çok iyi sonuçlar verdiğini ve hastaların çoğunun serumlarında 12 ay sonra halâ aglütininlerin belirlenebilir durumda olduğunu saptamışlardır. Ayrıca tüp aglütinasyonu yönteminin ELISA'dan daha zahmetli olduğunu da belirtmişlerdir.

Cafferkey ve arkadaşları (17), akut infeksiyon

için immunfluoresan deneyi ile ELISA tekniğini kullananlar -
rınkine benzer sonuçlar bulunabileceğini açıklamışlardır.

Çalışmamızda çoğunlukla sindirim sistemi dışında
başka sistemlerle ilgili klinik yakınmaları bulunan 236 ki-
şi ile sağlıklı kontrol grubunda bulunan 60 kişiden oluşan
toplam 296 kişide *Y.enterocolitica* 0:3 ve 0:9 serotipleri
ile aglütinasyon deneylerinde 4 kişide (%1.35) 1/160 sulan-
dırımda pozitif sonuç bulundu.

1/40-1/80 sulandırımında aglütinasyon saptanan 61
kişinin serumlarıyla yapılan Wright deneyi, tüm hastalarda
negatif bulunmuştur. Bulduğumuz bu düşük aglütinasyon de -
ğerleri *Brucella* bakterileri dışındaki diğer bakterilerle
çapraz reaksiyonlara bağlı olabileceği gibi *Yersinia* infek-
siyonundan aylar veya yıllar sonra titrelerdeki düşmeden ya
da hastalığın çok erken dönemindeki antikor yükselişinden
ileri gelebilir. Ancak bu hastaların daha sonra ikinci se -
rum örneklerinde antikor artışını kontrol etme olanağını
bulamadık.

Y.enterocolitica infeksiyonlarının ülkemizdeki du-
rumu ile ilgili çalışmalar bazı illerimizde epidemiyolojik
olarak yapılmıştır. Bu çalışmalar çoğaldıkça *Y.enterocoli -*
tica infeksiyonlarının ülkemizdeki durumu daha iyi ortaya
konulacaktır.

Ülkemizde Sağlam ve arkadaşları (67), 1980'de An -
kara yöresinde tüp aglütinasyon yöntemini kullanarak; 204'ü
0-2 yaş, 201'i 3-7 yaşlarında ve 101'i 8 yaşın üstünde top-
lam 506 kişinin serumunu *Y.enterocolitica* serotip 0:3 ve

0:9 antikorları yönünden incelemişlerdir. Çalışma sonucunda yalnız bir kişide serotip 0:3 ile 1/80 ve yine bir kişide serotip 0:9 ile 1/80 sulandırımında aglütinasyon tesbit etmişler, bulmuş oldukları 1/80 titrenin hastalığın çok erken bir dönemindeki antikor yükselişinden ileri gelebileceği gibi, Y.enterocolitica'nın çapraz reaksiyon verdiği başka infeksiyonlara bağlı bir reaksiyon olabileceğini de belirtmişlerdir. Bu sonuç, elde ettiğimiz sonuçlara göre çok daha düşüktür. Fakat Sağlam ve arkadaşları çalışmalarında çocuklara ait serumları kullanmışlardır. Antikor yanıtının yaşa bağlı olduğu ve küçük çocuklarda serokonversiyonun yetersiz olduğu bildirilmektedir (52).

Ergin ve Tokbaş (25), İzmir çevresinde Y.enterocolitica infeksiyonlarını seroepidemiyolojik olarak; aglütinasyon ve indirekt fluoresan yöntemleriyle araştırmışlar ; Salmonelloz ve Bruselloz düşünülen, Gruber-Widal ve Wright deneyleri olumsuz bulunan kişilerin serumunda Y.enterocolitica 0:3 ve 0:9 serotipleri ile aglütinasyon deneyinde %2 oranında, indirekt fluoresan antikor deneyinde ise %1,5 oranında olumlu sonuç bulmuşlar, romatizmal hastalık düşünülen bireylerin serumlarında ise %1.8 oranında pozitiflik tesbit etmişlerdir. Her iki yöntemle alınan sonuçlar arasında büyük fark bulunmadığını bildirmişlerdir. Ergin ve Tokbaş'ın çalışmasında ve çalışmamızda, olumlu bulunan serumlar Brucella antijenleri ile absorbe edilerek, aglütinasyon deneyleri tekrarlanmış ve sonuçlar buna göre değerlendirilmiştir. Sonuçlar arasında bir benzerlik olduğu belirlenmiştir.

Candan ve Töreci (18) ise, İstanbul'da Y.entero -

colitica infeksiyonlarının geç komplikasyonları olabilecek yakınmaları bulunan 124 hastanın 22'sinde (%17,7) aglütinasyon yöntemi ile serumlarında 1/320 ve üstü sulandırımında, 34'ünde ise (%27) 1/160 sulandırımında Y.enterocolitica serotip 0:3 ve 0:9'a karşı pozitiflik tesbit etmişlerdir. Y.enterocolitica antikoru saptanan 55 kişinin 26'sında Brusella antikoru 1/20 ve daha ileri serum sulandırımıyla rında gözlenmiştir.Sağlıklı 42 kişiden oluşan kontrol grubunda ise sadece bir kişide 0:9 antijenine karşı 1/160 sulandırımında pozitiflik saptanmıştır. Yüksek oranda elde edilen seropozitivite de özellikle Brusella infeksiyonları olmak üzere çapraz reaksiyonların kısmen rolü olabileceği bildirilmiştir. Ancak bildirilen bu sonuçlar, bizim sonuçlarımıza göre oldukça yüksek oranlardır.

Vahaboğlu ve arkadaşları (78), İstanbul'da 103 sağlıklı insandan alınan serumlarda Y.enterocolitica 0:3 ve 0:9 kökenlerinin "0" antijenlerine karşı aglütinin titresini araştırmışlardır. 25 serumda 0:3 antijenine karşı, 16 serumda 0:9 antijenine karşı 1/80 sulandırımına kadar aglütinasyon saptamışlar, sonuçlarını toplumumuzda 1/80 titreye kadar hastalık olmadan pozitif sonuçlar olabileceği şeklinde açıklamışlardır.

Gedikoğlu ve arkadaşları (30), Bursa ve yöresindeki Y.enterocolitica insidansını araştırmışlar ve bu amaçla görüntüde sağlıklı 392 kişinin serumlarını mikroaglütinasyon yöntemi ile incelemişlerdir. İlk 100 serumu tüp ve mikroaglütinasyon yöntemi ile çalışmışlar ve sonuçlar

uyumlu çıktığı için tüm sonuçları mikroaglutinasyon yöntemi ile değerlendirmişlerdir. Yaptıkları çalışmada %13.26 oranında seropozitivite saptamışlar ve pozitif sonuçların %96,1'inin 0:3, %3.9'unun da 0:9 serotipine ait olduğunu bulmuşlardır. Bu seropozitiflik oranı, bizim sonuçlarımızdan çok daha yüksektir.

Görünürde sağlıklı kişilerin serumlarında yaptığımız aglutinasyon deneylerinde *Y.enterocolitica* serotip 0:3 ve 0:9'a karşı antikor saptanmadı. Ergin ve Tokbaş (25) ise, sağlıklı kontrol grubunda bir kişide 0:9 serotipine ait 1/50 sulandırımında aglutinasyon tesbit ettiklerini bildirmişlerdir. Candan ve Töreci (18), 42 kişilik sağlıklı kontrol grubunda sadece bir kişide 0:9 antijenine karşı 1/160 sulandırımında pozitiflik saptadıklarını bildirmişlerdir. Bu çalışmalarda tesbit edilen seropozitiflik oranları, klinik yakınmaları olan bireylerde saptanmıştır. Bu bakımdan Gedikoğlu ve arkadaşlarının (30) görünürde sağlıklı bireylerde %13.26 oranında seropozitivite saptamaları önemli olup, diğer çalışmaların sonuçlarından daha yüksek oranda bir infeksiyonu göstermektedir.

Hoogkamp-Korstanje ve arkadaşları (34), Hollanda da herhangi yaştaki artritli, eritema nodosumlu veya Yersinioz'un diğer görünümleri olan 828 hastayı serolojik olarak standart aglutinasyon deneyi ile incelemişler, %4.8 oranında *Y.enterocolitica*'nın çeşitli serotiplerine karşı pozitif sonuç elde etmişler, serolojik olarak 0:3'e karşı 9, 0:5'e karşı 1, 0:8'e karşı 8 ve 0:9'a karşı da 4

hastada pozitif sonuç alındığını bildirmişlerdir. Çalışmamızda *Y. enterocolitica* 0:3 ve 0:9 serotiplerine karşı antikor aranmış olup, araştırmacıların 0:3 ve 0:9 serotiplerine karşı elde ettiği sonuçlarla benzerlik göstermektedir.

Çalışmamızda çeşitli tiroid hastalığı olan toplam 62 bireyin, 56'sının serumlarında antijenlerin hiçbiri ile aglütinasyon belirlenemedi, fakat 6 kişide serumların 1/40-1/80 sulandırımalarında aglütinasyon saptandı.

Tiroid otoimmün hastalığı ile enteropatojenik *Yersinia*'nın plazmid şifreli proteinlerine karşı antikorlar arasında güçlü bir ilgi bulunmuştur (83). *Y. enterocolitica*'nın ve tiroid hücrelerinin duvarlarındaki antijenik determinantların çapraz reaksiyon yapan antikorları meydana getirdikleri, üstelik bakteri hücre duvarlarının tireotropin (TSH) bağladıkları bildirilmektedir. Bu olay *Y. enterocolitica*'nın TSH için reseptörle ilişkiye girebilen antikor kaynağı olarak görev yaptığının muhtemel olabileceğini göstermektedir (35).

Weiss ve arkadaşları (82), çeşitli tiroid hastalığı olan 36 hastanın %42'sinde aglütinasyon yöntemi ile *Y. enterocolitica* aglütinan antikorlarını saptamışlardır.

➤ 1/8 titreyi pozitif olarak kabul etmişler ve 3 hastada 1/80, 10 hastada 1/16, 1 hastada 1/32, 1 hastada 1/64 sulandırımında aglütinasyon tesbit etmişler, 77 kişilik kontrol grubunda ise aglütinasyon saptayamamışlardır. Çalışmamızla, bu çalışmanın sonuçları arasındaki farklılık, araştırmacıların ➤ 1/8 titreyi pozitif olarak kabul etmelerinden ile-

ri gelebilir.

Çalışmamızda bazı gruplar az sayıda hastadan oluşmaktadır. Hasta sayısı fazla olduğunda bu gruplarla Yersinia infeksiyonları arasındaki bağlantı daha iyi değerlendirilebilir.

Edirne ve çevresinde Y.enterocolitica 0:3 ve 0:9 serotiplerine ait infeksiyon oranının, yurdumuzun diğer bölgelerinde yapılan çalışmalarda elde edilen oranlara benzerlik gösterdiği söylenebilir.

S O N U Ç L A R

1. Deney grubu ve kontrol grubunda incelenen toplam 296 kişide %1.35 oranında pozitif kabul edilebilecek düzeyde infeksiyon belirlendi.
2. Y.enterocolitica serotip 0:3 ile 3, 0:9 ile 1 olmak üzere toplam 4 kişide infeksiyon bulunduğu saptandı.
3. 1/160 sulandırımında pozitiflik saptanan 4 serum örneği B.abortus antijeni ile absorbe edildikten sonra Y.enterocolitica aglütinasyon tepkimesinde değişiklik olmadı.
4. 61 kişide 1/40 - 1/80 serum sulandırımalarında Y.enterocolitica kökenlerine karşı aglütinasyon saptandı.
5. ASO, CRP, RF deneyleri için gönderilen kan örneklerinin oluşturduğu grupta 1 kişide Y.enterocolitica serotip 0:3 antijeni ile 1/160 sulandırımında pozitiflik bulundu.
6. Gruber-Widal, Wright deneyleri için gönderilen kan örneklerinin oluşturduğu grupta Y.enterocolitica serotip 0:3 antijeni ile 1 ve serotip 0:9 antijeni ile 1 olmak üzere toplam 2 kişide 1/160 sulandırımında pozitiflik bulundu.
7. ASO, CRP, RF deneyleri ve Gruber-Widal, Wright deneyleri için gelen kanlara ait iki grup arasında Y.enterocolitica serotip 0:3 için istatistiksel anlamlılıkta fark bulunamamıştır.
8. Tiroid hastalığı olanlar, apendektomi olan hastalar, artritli hastalar gruplarında pozitiflik belirlenemedi.
9. İshalli, eksüdatif farenjitli, ülseratif kolitli hastalar ve kronik rekürren konjonktivitli hastanın oluşturduğu grupta, sadece kronik rekürren konjonktiviti olan 1 hasta-

nın serumunda Y.enterocolitica serotip 0:3 antijeni ile 1/160 sulandırımında pozitiflik bulundu.

10. Görünürde sağlıklı kişilerden oluşan kontrol grubunda pozitiflik saptanmadı.
11. Bruselloz düşünülen ve Wright deneyi pozitif olan 4 kişinin serum örneklerinde Y.enterocolitica serotip 0:9'un OH antijeni ile Wright deneyine hemen hemen eşdeğer sulandırımında pozitiflik saptandı. Bu serumlardaki antikorlar B.abortus antijeni ile absorbe edildiklerinde aglütinasyon kayboldu.
12. Edirne ve çevresinde Y.enterocolitica 0:3 ve 0:9 serotiplerine ait infeksiyon oranının, yurdumuzun diğer bölgelerinde yapılan çalışmalarda elde edilen oranlara benzerlik gösterdiği söylenebilir.

Ö Z E T

Yersinia enterocolitica insanda intestinal ve ekstraintestinal infeksiyonlara sebep olan enteroinvaziv bir bakteri olup, son yıllarda gittikçe artan sıklıkta bir insan patojeni olarak tanımlanmaktadır.

Yersinioz tüm dünyada yaygındır. Tüm yaş gruplarında hastalığın belli başlı görünümü gastroenterittir.

Y. enterocolitica infeksiyonlarının tanısı inceleme maddelerinden bakterinin ayrılması veya hastada oluşan antikorların saptanması ile konabilir. Akut infeksiyonların 2-3. haftasından itibaren ve kronik Yersinioz'larda tek çözüm olarak serolojik tanıya gidilir.

Y. enterocolitica infeksiyonlarının ülkemizdeki durumu ile ilgili çalışmalar bazı illerimizde epidemiyolojik olarak yapılmıştır. Bu çalışmalar çoğaldıkça bu bakteriye ait infeksiyonların ülkemizdeki durumu daha iyi ortaya konulacaktır.

Edirne ve çevresinde *Y. enterocolitica* infeksiyon oranını belirlemek amacıyla; insanlarda ve Avrupa'da en çok *Y. enterocolitica* 0:3 ve 0:9 serotipleri infeksiyona yol açtığından bu kökenlerle hazırlanan antijenlerle aglütinasyon deneyi yapıldı.

Deney grubu ve kontrol grubunda incelenen 296 kişide infeksiyon işareti kabul edilen 1/160 sulandırımındaki pozitiflik, *Y. enterocolitica* serotip 0:3 ile 3 ve 0:9 ile 1 olmak üzere toplam 4 kişide (%1.35) saptandı.

Edirne ve çevresinde infeksiyon oranının yurdumuzun diğer bölgelerinde elde edilenlere benzer olduğu saptandı.

K A Y N A K L A R

1. Agner E, Eriksen M, Hollnagel H, Larsen J H, Mørck H I and Schroll M : Prevalence of raised *Yersinia enterocolitica* antibody titre in unselected, adult populations in Denmark during 12 years. *Acta Med Scand* 209:509-512, 1981
2. Ahvonen P : Human Yersiniosis in Finland. I. Bacteriology and Serology. *Ann Clin Res* 4:30-38, 1972
3. Ahvonen P, Jansson E, Aho K : Marked cross-agglutination between *Brucellae* and a subtype of *Yersinia enterocolitica*. *Acta Pathol Microbiol Scand* 75:291-295, 1969
4. Akan E : Tıbbi Mikrobiyoloji. 1. Baskı. Konya, Derya Basın Yayın Tic ve Ofset Matbaası, 1986 s.255-275
5. Aleksic S, Steigerwalt A G, Bockemühl J , Huntley-Carter G P and Brenner D J: *Yersinia rohdei* sp.nov. isolated from human and dog feces and surface water. *Int J Syst Bacteriol* 37:327-332, 1987
6. Arduino M J, Bland L A, Tipple M A, Aguero S M, Favero M S and Jarvis W R : Growth and endotoxin production of *Yersinia enterocolitica* and *Enterobacter agglomerans* in packed erythrocytes. *J Clin Microbiol* 27:1483-1485, 1989
7. Bercovier H, Brenner D J, Ursing J and et al : Characterization of *Yersinia enterocolitica sensu stricto*. *Curr Microbiol* 4:201-206, 1980
8. Bercovier H, Steigerwalt A G, Guiyoule A, Huntley -

- Carter G, and Brenner D J : *Yersinia aldovae* (formerly *Yersinia enterocolitica*-like Group X2) : a new species of Enterobacteriaceae isolated from aquatic ecosystems. *Int J Syst Bacteriol* 34:166-172, 1984
9. Bhaduri S : Evaluation of different techniques for detection of virulence in *Yersinia enterocolitica*. *J Clin Microbiol* 28:828-829, 1990
 10. Bilgehan H : Klinik Mikrobiyoloji. Özel Bakteriyoloji ve Bakteri İnfeksiyonları. 7.Baskı. İzmir, Doğruluk Matbaacılık San ve Tic Ltd Şti, 1992, s.66-81.
 11. Bissett M L, Powers C, Abbott S L and Janda J M : Epidemiologic investigations of *Yersinia enterocolitica* and related species : Sources, frequency, and serogroup distribution. *J Clin Microbiol* 28:910-912, 1990
 12. Black R E, Jackson R J, Tsai T and et al : Epidemic *Yersinia enterocolitica* infection due to contaminated chocolate milk. *N Engl J Med* 298:76-79, 1978
 13. Bockemühl J, Et al: Serology in *Yersinia enterocolitica* infection. *Dtsch Med Wochenschr* 114: 1384-1385, 1989
 14. Boyd R F, Hoerl B G: Basic Medical Microbiology. 4 th Edit. Little, Brown and Company, 1991, pp.489-494
 15. Butler T : *Yersinia* infections. In : Wyngaarden J B, Smith L H eds. Cecil Textbook of Medicine. 18 th Edit. Volume 2. Philadelphia, W B Saunders Company, 1988, pp. 1661-1664
 16. Butler T : *Yersinia* species (including plague).In : Mandell G L, Douglas R G, Bennett J E eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 3 th Edit. Volume 2.

New York, Churchill Livingstone, 1990, pp.1748-1755

17. Cafferkey M T, Buckley T F: Comparison of saline agglutination, antibody to human gammaglobulin, and immunofluorescence tests in the routine serological diagnosis of Yersiniosis. *J Infect Dis* 156:845-848, 1987
18. Candan İ, Töreci K : İstanbul'da gastroenteritli çocuk olgularından *Yersinia enterocolitica* izolasyonu ve erişkinlerde *Yersinia* antikorları saptanması. *İnfeksiyon Derg* 3:1-11, 1989
19. Chen T H : *Yersinia*, *Pasteurella*, and *Francisella*. In : Braude AI, Davis C E, Fierer J, eds. *Infectious Diseases and Medical Microbiology*. 2 th Edit. Philadelphia, W B Saunders Company, 1986, pp.333-340
20. Corbel M J : Immunological properties of an antigen from *Yersinia enterocolitica* serotype 9 cross-reacting with *Brucella* species agglutinogens. *Cont Microbiol Immunol* 2: 150-156, 1973
21. Çetin E T : Genel ve Pratik Mikrobiyoloji. 3.Baskı. İstanbul, Sermet Matbaası, 1973 s.479-480
22. De Koning J, Heesemann J, Hoogkamp-Korstanje J A A, Festen J J M, Houtman P M, Van Oijen P L M : *Yersinia* in intestinal biopsy specimens from patients with seronegative spondyloarthropathy : Correlation with specific serum IgA antibodies. *J Infect Dis* 159:109-112, 1989
23. Dequeker J, Jamar R and Walravens M : HLA-B27, arthritis and *Yersinia enterocolitica* infection. *J Rheumatol* 7:706-709, 1980

24. Dunk A A, Dobbie D T and Pitkeathly D A : Reactive arthritis following asymptomatic Yersinia infection. Scott Med J 25: 327-328, 1980
25. Ergin Ö ve Tokbaş A : İzmir çevresinde Yersinia enterocolitica infeksiyonlarının sero-epidemiyolojik olarak araştırılması. İnfeksiyon Derg 1:17-27, 1987.
26. Esseveld H and Goudzwaard C : Serological diagnosis in proven human infections with Y.enterocolitica type 9. Cont Microbiol Immunol 2:146-149, 1973
27. Farmer III J J, Kelly M T : Enterobacteriaceae. In : Balows A, Hausler W J, Herman K L, Isenberg H D, Shadomy H J, eds. Manual of Clinical Microbiology. 5 th Edit. Washington, American Society for Microbiology, 1991, pp.360-395
28. Finegold S M, Baron E J : Bailey and Scott's Diagnostic Microbiology. 7 th Edit. The C V Mosby Company, 1986, pp.260-278, 327-329
29. Fukushima H : New selective agar medium for isolation of virulent Yersinia enterocolitica. J Clin Microbiol 25: 1068-1073, 1987.
30. Gedikoğlu S, Göral G, Helvacı S, Mıstık R : Yersinia enterocolitica ile serolojik bir çalışma. Mikrobiyol Bül 24:214-217, 1990
31. Granfors K, Viljanen M K, Ahvonen P and Toivanen P: Measurement of IgM and IgG antibodies to Yersinia by solid-phase radioimmunoassay. J Infect Dis 138:232-236, 1978
32. Gripenberg M, Miettinen A, Kurki P and Linder E: Humoral

- immune stimulation and antiepithelial antibodies in Yersinia infection. *Arthritis Rheum* 21:904-908, 1978
33. Hevia G, Riesgo A and Mendoza M C: Epidemiological, clinical and microbiological features of Yersinia enterocolitica infections in a community during a four-year period. *Eur J Epidemiol* 6:184-190, 1990
 34. Hoogkamp-Korstanje J A A, De Koning J, Samson J P : Incidence of human infection with Yersinia enterocolitica serotypes 03, 08 and 09 and the use of indirect immunofluorescence in diagnosis. *J Infect Dis* 153:138-141, 1986
 35. Hornick R B: Enterocolitis syndromes. In : Hoeprich PD, Jordan M C, eds. *Infection Diseases*. 4 th Edit. Volume 1. Philadelphia, J P Lippincott Company. 1989, pp.694-695
 36. Hurvell B and Lindberg A A : Serological cross-reactions between different Brucella species and Yersinia enterocolitica. *Acta Path Microbiol Scand (B)* 81:113-119, 1973
 37. Ichinohe H, Yoshioka M, Fukushima H, Kaneko S and Maruyama T : First isolation of Yersinia enterocolitica serotype 0:8 in Japan. *J Clin Microbiol* 29:846-847, 1991
 38. Jacobs J, Jamaer D, Vandeven J, Wouters M, Vermylen C and Vandepitte J : Yersinia enterocolitica in donor blood: a case report and review. *J Clin Microbiol* 27:1119-1121, 1989
 39. Jaffe K M and Smith A L : Yersinia enterocolitica cervical lymphadenitis. *J Pediat* 97:937-939, 1980
 40. Kachoris M, Ruoff K L, Welch K, Kallas W and Ferraro M J: Routine culture of stool specimens for Yersinia enterocolitica is not a cost-effective procedure. *J Clin Microbiol*

26:582-583

41. Kaneko S and Maruyama T : Evaluation of enzyme immunoassay for the detection of pathogenic *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis* strains. *J Clin Microbiol* 27:748-751, 1989
42. Kanra G : Akut gastrointestinal infeksiyonlar. Editörler: Kanra G, Akalın H E. *İnfeksiyon Hastalıkları. Akut Bakteriye İnfeksiyonlara Yaklaşım kitabında.* Ankara, Can Ofset, 1991, s.126-149
43. Kapperud G : Survey on the reservoirs of *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia enterocolitica*-like bacteria in Scandinavia. *Acta Path Microbiol Scand (B)* 89:29-35,1981
44. Karakartal G: İnsanda *Yersinia enterocolitica* infeksiyonları. Ed: Tümbay E. *Yersinia enterocolitica kitabında.* Türk Mikrobiyol Cem Yayını No.2, İstanbul, 1982, s.53-58
45. Keusch G T: *Yersinia enteritis.* In : Braude A I, Davis C E, Fierer J, eds. *Infectious Diseases and Medical Microbiology.* 2 th Edit. Philadelphia, W B Saunders Company, 1986, pp.915-919
46. Leirisalo M : Human *Yersinia enterocolitica* infections. *Ann Clin Res* 10:63-65, 1978
47. Lidman K, Eriksson U, Norberg R and Fagreuş A: Indirect immunofluorescence staining of human thyroid by antibodies occurring in *Yersinia enterocolitica* infections. *Clin Exp Immunol* 23:429-435, 1976
48. Lopez-Brea M, Meseguer M, Baquero M, De Rafael L, Molina D: *Yersinia enterocolitica*: incidence in Madrid. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 74:420, 1980

49. Lysy J and Knapp W : Serological studies with *Y. enterocolitica*. *Cont Microbiol Immunol* 2:42-53, 1973
50. Maki M, Vesikari T, Rantala I and Grönroos P: Yersiniosis in children. *Arch Dis Child* 55:861-865, 1980
51. Mantse L, West J, Cosman H H, Mullens J E: Liver abscess due to *Yersinia enterocolitica*. *Can Med Assn J* 119:922-923, 1978
52. Marks M I, Pai C H, Lafleur L, Lackman L and Hammerberg O: *Yersinia enterocolitica* gastroenteritis: A prospective study of clinical, bacteriologic and epidemiologic features. *J Pediat* 96: 26-31, 1980
53. Miller V L: *Yersinia* invasion genes and their products. *A S M News* 58:26-33, 1992
54. Mittal K R, Barnum D A, Tizard I R : Experimental infection of cattle with *Yersinia enterocolitica* serotype 09: serologic responses. *Am J Vet Res* 41:1607-1610, 1980
55. Mittal K R, Tizard I R : Experimental studies on the serological relationships between *Yersinia enterocolitica* and *Brucella abortus*. *Res Vet Sci* 27:354-360, 1979
56. Murray P R : *Enterobacteriaceae*. In: Murray P R, Drew W L, Kobayashi G S, Thompson J H, eds. *Medical Microbiology*. Wolfe Medical Publications Ltd, 1990, pp.114
57. Najaf-Khosravi M: *Yersinia enterocolitica* serotipleri arasındaki ve bu serotiplerle, tanıda antijen yapısı incelenen diğer Gram negatif çomaklar arasındaki antijenik ilişkiler. Doktora tezi, İstanbul Tıp Fak, 1981
58. Özsan K : *Yersinia enterocolitica*'nın bakteri sistematikindeki yeri, morfolojik ve kültürel özellikleri. Ed:

- Tümbay E. *Yersinia enterocolitica* kitabında. Türk Mikrobiyol Cem Yayını No.2, İstanbul, 1982, s.1-18
59. Paerregaard A, Shand G H, Gaarslev K and Espersen F: Comparison of crossed immunoelectrophoresis, enzyme - linked immunosorbent assays, and tube agglutination for serodiagnosis of *Yersinia enterocolitica* serotype 0:3 infection. *J Clin Microbiol* 29:302-309, 1991
 60. Palmer D L : Plague and other *Yersinia* infections. In: Wilson J D, Braunwald E, Isselbacher K J, Petersdorf R G, Martin J B, Fauci A S, Root R K, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 12 th Edit. Volume 1. International Edition, Mc Graw Hill Inc., 1991, pp.629-631
 61. Portnoy D, Martinez L A : *Yersinia enterocolitica* septicemia with pneumonia. *Can Med Assn J* 120:61-62, 1979
 62. Rabson A R, Hallett A F and Koornhof H J : Generalized *Yersinia enterocolitica* infection. *J Infect Dis* 131:447-451, 1975
 63. Reynold M T, Keane C T, Tomkin G H, Roberts J C, Lenehan T J, Mair N S : Antibodies to *Yersinia enterocolitica* serotype 3 in thyroid disease. *Brit Med J* 2:400-401, 1978
 64. Riley G and Toma S : Detection of pathogenic *Yersinia enterocolitica* by using Congo red -magnesium oxalate agar medium. *J Clin Microbiol* 27:213-214, 1989
 65. Rush O, Sayed H I, Whitby J L, Wall W J: Cholangitis caused by *Yersinia enterocolitica*. *Can Med Assn J* 123: 1017-1018, 1980.
 66. Saari K M, Laitinen O, Leirisalo M and Saari R: Ocular

- inflammation associated with *Yersinia* infection. *Am J Ophthalmol* 89:84-95, 1980
67. Sağlam M, Gümrükçü E, Arıtürk S, Ocak İ : *Yersinia enterocolitica* yönünden bakteriyolojik ve serolojik bir araştırma. *GATA Bül*t 22:521-528, 1980
68. Schoerner C, Wartenberg K and Röllinghoff M: Differentiation of serological responses to *Yersinia enterocolitica* serotype 09 and *Brucella* species by immunoblot or enzyme-linked immunosorbent assay using whole bacteria and *Yersinia* outer membrane proteins. *J Clin Microbiol* 28: 1570-1574, 1990
69. Simmonds S D, Noble M A and Freeman H J : Gastrointestinal features of culture-positive *Yersinia enterocolitica* infection. *Gastroenterology* 92:112-117, 1987
70. Smith G and Wilson G: Plague and other *Yersinia* diseases, *Pasteurella* infections and *Tularaemia*. In: Wilson S G, Miles A S, Parker M T, eds. *Topley and Wilson's Principles of Bacteriology, Virology and Immunity*. 7. th Edit. Volume 3. London, The Williams and Wilkins Company, 1984, pp.128-129
71. Stumpf M, Ricciardi I D, Oliveira N, Sabra A and Bernhoeff M: *Yersinia enterocolitica* as a cause of infantile diarrhoea in Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Bras Pesquisas Med Biol* 11:383-384, 1978.
72. Szita J, Svidro A, Kubinyi M, Nyomarkay I and Mihalyfi I: *Yersinia enterocolitica* infection of animals and human contacts. *Acta Microbiol Hung* 27:103-109, 1980.
73. Toma S and Lafleur L : Survey on the incidence of *Yersinia enterocolitica* infection in Canada. *Appl*

- Microbiol 28:469-473, 1974.
74. Töreci K : *Yersinia enterocolitica*'nın antijen yapısı, serotipleri ve diğer bakterilerle antijenik benzerlikleri. Ed: Tümbay E. *Yersinia enterocolitica* kitabında. Türk Mikrobiyol Cem Yayını No.2, İstanbul, 1982, s.23-39
 75. Töreci K : *Yersinia enterocolitica* infeksiyonlarının tanısı ve sağaltımı. Ed: Tümbay E. *Yersinia enterocolitica* kitabında. Türk Mikrobiyol Cem Yayını No.2, İstanbul, 1982, s.73-83
 76. Turhanoğlu M, Argun A, Arıkan E, Aydın G : Çocuklardaki akut karın sendromunda *Yersinia enterocolitica* infeksiyonunun yeri. *Klinik Derg* 4:130-132, 1991
 77. Unat E K : *Tıp Bakteriyolojisi ve Virolojisi I. 2.Baskı.* İstanbul, Dergah Tıp Yayınları, 1986, s.630-631
 78. Vahapoğlu H, Atik M, Mican T, Mülazımoğlu L, Beycan İ : Sağlıklı insanlarda *Yersinia enterocolitica* 0:3 ve 0:9 şuşları "O" antijenine karşı pozitif titrelerin tayini *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 19:315-317, 1989
 79. Vantrappen G, Geboes K and Ponette E : *Yersinia enteritis.* *Med Clin N Am* 66: 639-653, 1982
 80. : Worldwide spread of infections with *Yersinia enterocolitica*. *WHO Chronicle* 30:494-496, 1976
 81. Wauters G, Jansens M, Steigerwalt A G and Brenner D J: *Yersinia mollaretii* sp.nov. and *Yersinia bercovieri* sp. nov., formerly called *Yersinia enterocolitica* biogroups 3 A and 3 B. *Int J Syst Bacteriol* 38:424-429, 1988
 82. Weiss M, Rubinstein E, Bottone E J, Shenkman L and Bank H: *Yersinia enterocolitica* antibodies in thyroid disorders

15:553-555, 1979

83. Wenzel B E, Heesemann J, Wenzel K W, Scriba P C:
Antibodies to plasmid-encoded proteins of enteropatho-
genic *Yersinia* in patients with autoimmune thyroid
disease. *Lancet* 1:56, 1988
84. Winblad S : Studies on the O-serotypes of *Yersinia*
enterocolitica. *Cont Microbiol Immunol* 2:27-37, 1973

