

164351

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

BEHÇET HASTALARINDA YERSİNİA ANTİKORLARININ
SAPTANMASI

Dr. Ayşegül YEŞİLKAYA

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE
KLİNİK MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Fügen ÇOKÇA

Bu tez, Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü tarafından 2005-08-09-200 Proje numarası ile desteklenmiştir.

ANKARA

2005

ÖNSÖZ

Asistanlığım boyunca çalışmalarına destek olan başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Emin Tekeli olmak üzere tüm hocalarıma ve uzmanlarıma; tez konumu veren ve tezimi hazırlama sırasında yardımlarını esirgemeyen ancak tezim bitmeden emekli olan Prof. Dr. Oktay Meço'ya; tezimin son aşamalarında tez danışmanlığımı kabul ederek büyük katkı ve yardımlarını gördüğüm Doç Dr. Fügen Çokça'ya; tez araştırmamda hasta takibinde yardımcı olan Dermatoloji Anabilim Dalı Behçet polikliniği, İmmünoloji ve Klinik Romatoloji Bilim Dalı polikliniği ve laboratuvarı öğretim üyeleri, asistanları ve diğer çalışanlarına; araştırmamın serolojik incelemesinde katkı ve yardımda bulunan başta Hüseyin Polat olmak üzere klinik laboratuvarlarımızda çalışan tüm personelimize; çalışmama katılarak destek olan hastanemiz personeline; tez çalışmamda mali destek veren Ankara Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Müdürlüğü'ne; verilerin istatistik değerlendirmesini yapan Yrd. Doç. Dr. Levent Altıntaş'a; her zaman yanımda olarak desteklerini esirgemeyen aileme teşekkür eder, şükranlarımı sunarım.

Dr. Ayşegül YEŞİLKAYA

İÇİNDEKİLER

Kabul ve Onay	i
Önsöz	ii
İçindekiler	iii
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Behçet Hastalığı	3
2.1.1. Tanı Kriterleri	3
2.1.2. Epidemiyoloji	5
2.1.3. Klinik Bulgular	5
2.1.3.1. Mukokütanöz Tutulum	5
2.1.3.2. Göz Tutulumu	7
2.1.3.3. Nörolojik Tutulum	7
2.1.3.4. Vasküler Tutulum	8
2.1.3.5. Eklem Tutulumu	8
2.1.3.6. Kardiak Tutulum	9
2.1.3.7. Gastrointestinal Tutulum	9
2.1.3.8. Amiloidoz	9
2.1.4. Etyopatogenez	10
2.1.4.1. Genetik	10
2.1.4.2. Nötrofil-Monosit Fonksiyonları	10
2.1.4.3. Hüresel ve Hümorale İmmünite	11
2.1.4.4. İnfeksiyöz Patogenez	11
2.1.5. Tedavi	14
2.2. Yersinia enterocolitica'nın Tanımlanması	16
2.2.1. Tarihçe ve Taksonomi	16
2.2.2. Morfolojik Özellikleri	16
2.2.3. Biyokimyasal Özellikleri	17
2.2.4. Üreme Özellikleri	18
2.2.5. Antijen Yapısı	19
2.2.6. Epidemiyolojisi	20
2.2.7. Patofizyolojisi	22

2.2.8. Klinik Bulgular	24
2.2.9. Tanı	26
2.2.10. Tedavi	27
3. GEREÇ ve YÖNTEM	29
3.1. Hasta Grubu	29
3.2. Hasta Kontrol Grubu	29
3.3. Sağlıklı Kontrol Grubu	30
3.4. Yöntem	30
3.4.1. Serum recomWell Yersinia IgG/IgM/IgA EIA Metodu	30
3.5. İstatistiksel Yöntem	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇLAR	47
ÖZET	48
SUMMARY	49
KAYNAKLAR	50

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

- ABD:** Amerika Birleşik Devletleri
Ail: Attachment invasion locus
ANA: Antinükleer antikor
ATP: Adenozin trifosfat
BH: Behçet hastalığı
BOS: Beyin omurilik sıvısı
CIN: Cefsulodin Irgasan Novobiosin
CRP: C-reaktif protein
EIA: Enzim immün assay
ELISA :Enzim-linked immunosorbent assay
EMB: Eozin-metilen mavisi
ESR: Eritrosit sedimentasyon hızı
HLA: Human lökosit antijen
HSP: Isı şoku proteini
HSV: Herpes simplex virüs
ICAM-1: İntersellüler adezyon molekülü-1
IFN: Interferon
Ig: İmmünglobulin
IL: İnterlökin
Inv: İnvazin
LcrV: Yersinia V antijeni
MAPK: Mitogen-activated protein kinases
Myf: Mukoid Yersinia faktör
PBS: Disodyum fosfat tampon eriyiği
PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu
PMNL: Polimorfonükleer lökosit
PYV: YadA'yı kodlayan plazmid
RA: Romatoid artrit
RF: Romatoid faktör
SK: Sağlıklı kontrol
SS: Salmonella-Shigella

SUMO: Small ubiquitin-related modifier

TNF: Tümör nekroz faktörü

TTSS: Tip III sekresyon sistemi

WBC: White blood cell

YadA: Yersinia adhezin

Yop: Yersinia outer membrane protein

Yst: *Yersinia* enterotoksini

Σ : Toplam

α : Alfa

β : Beta

γ : Gama

δ : Delta



TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1 Behçet Hastalığının Uluslararası Sınıflandırma Kriterleri

Tablo 2.2 *Y. enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis* ve *Y. pestis*'in biyokimyasal özellikleri

Tablo 4.1 Çalışma kapsamındaki olguların demografik özellikleri

Tablo 4.2 Gruplar arasında CRP, ESR, Serum IgG/IgM/IgA, *Yersinia* IgG/IgM/IgA, WBC, %PMNL sonuçlarının analizi

Tablo 4.3 Behçet, RA ve SK olgularında *Yersinia* antikorlarının dağılımı

Tablo 4.4 BH grubunda aktif şikayetlerin analizi

Tablo 4.5 Akut ve kronik enfeksiyon bulgusu olanlarda *Yersinia* antikorları

Tablo 4.6 Çalışma gruplarında ANA ve RF dağılımı

1. GİRİŞ

Behçet Hastalığı (BH), 1937 yılında Ord. Prof. Dr. Hulûsi Behçet tarafından üç klasik bulgu (tekrarlayan aft, genital ülserasyon ve üveit) şeklinde tanımlanarak dünya tıp literatürüne kabul edilmiş, etyopatogenezi halen bilinmeyen, kronik, bir çok sistemi tutan ve histolojik olarak temelde vaskülitik bir sendromdur (1,2). Doğu Akdeniz, Orta ve Uzak Doğu ülkelerini içeren tarihi İpek Yolu üzerindeki toplumlarda ve Japonya'da sık, Amerika ve Kuzey Avrupa ülkelerinde ise seyrek rastlanan BH dünyada en yüksek prevalansa Türkiye'de sahiptir. Ülkemizdeki sıklığı 80-370/100 000 olarak bildirilmiştir (1,3-8).

BH'nın nedeni bilinmemektedir. Ancak çeşitli varsayımlar mevcuttur. Behçet hastalarında HLA-B5 antijeninin B51 splitinin B5101 allelinin sık görülmesi hastalığın genetik bir temeli olduğunu düşündürmektedir. Herpes simplex virüs, hepatit C virüsü, *Streptococcus sanguis* gibi farklı enfeksiyöz ajanların ısı şok proteinlerinin hastalığı tetikleyebileceğine dair veriler bulunmaktadır. Bunun yanında Behçet hastalarında artmış antikör sentezinin tespiti de mikrobiyolojik faktörlerin BH'nda rolü olabileceğini düşündürmektedir. Hastalık patogenezinde immunolojik mekanizmaların da yer aldığını gösteren bulgular vardır: aşırı nötrofil fonksiyonları, endotel hücre bozukluğu, otoimmünitenin tetiklediği vaskülit tablosu, hücresel ve humoral immünitide çeşitli fenotipik ve fonksiyonel bozuklukların gösterilmesi gibi (1,2,9-14).

Yersinia (Y) generusu daha önceleri *Pasteurella* generusu içerisinde sınıflandırılırken, 1954 yılında *Enterobacteriaceae* familyasına bağlanmıştır. Bu generu içinde insan için patojen olanlar; *Yersinia pestis*, *Yersinia pseudotuberculosis* ve *Yersinia enterocolitica*'dır (15,16). *Y. enterocolitica* bakterisi insanlarda gittikçe artan sayıda hastalığa neden olmaktadır. Bunlar arasında gastroenterit, enterokolit, farenjit, mezenterik lenfadenit, terminal ileit, septisemi, Henoch-Schönlein purpura, eritema nodozum, eritema multiforme, akut/kronik artrit, reaktif artrit, Reiter sendromu, romatoid artrit, tenosinovit, perisinovit, üveit, irit, konjonktivit,

miyokardit, perikardit, glomerülonefrit, temporal arterit sayılabilir (17,18). Tanı için, mikroorganizmanın kültürde üretilme insidansı düşüktür. Postenfeksiyöz dönemde tanı retrospektif olarak serolojik yöntemlerle (tüp aglütinasyon testi, enzyme-linked immunosorbent assay-[ELISA] gibi) konur (19).

BH'nın klinik bulguları seronegatif spondiloartropatiler içinde yer alan reaktif artrit klinik bulgularına benzer. Reaktif artritler enterik veya ürogenital enfeksiyonlar sonrası görülmektedir. Ancak BH'nın patogenezinde enterik ya da üriner enfeksiyonların rolü kanıtlanmamıştır. BH'nın tanı kriterlerinde yer alan eritema nodozum, periferik artrit, üveit tablolarının her birinin etyolojisinde *Yersinia* bakterisinin de yer alması da önemlidir. Seronegatif spondiloartropatilerin patogenezinde sıklıkla adı geçen çeşitli enfeksiyöz ajanlardan biri olan *Y. enterocolitica* antikörlerinin Behçet hasta serumlarında araştırıldığı üç çalışma vardır. Bu çalışmalarda, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da kontrol grubu ile karşılaştırıldığında Behçet hastalarında anti-*Yersinia* antikor artmış sıklıkta bulunmuştur (20-22).

BH'nın dünyanın en yüksek prevalansına sahip olduğu ülkemizde, Behçet hastalarında *Yersinia* antikor seroprevalansını araştırmayı amaçladık. Ayrıca Behçet hastalık süresi, hastalık aktivasyonu ve immünsupresif tedavi ile *Yersinia* antikörleri arasındaki korelasyon değerlendirilecektir. Sonuç olarak, Behçet hastalığı ile *Yersinia* enfeksiyonu arasında nedensel bir ilişki var mı sorusuna yanıt alabilmek amacıyla bu çalışma planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Behçet Hastalığı

BH semptomlarından yaklaşık 2450 yıl önce ilk kez Hipokrat'ın yazılarında bahsettiği biliniyorsa da, dünya tıp literatüründe Türk Dermatoloğu Ord. Prof. Dr. Hulûsi Behçet tarafından 1937 yılında tekrarlayan ağız ve genital aftöz ülserasyonlar ve hipopiyonlu iritisten oluşan klasik triad ile tanımlanmıştır (23).

BH mukokütanöz, oküler, vasküler, muskuloskeletal, nörolojik, pulmoner, gastrointestinal ve genitoüriner semptom ve bulgularla seyrederek. Farklı etnik gruplarda ve coğrafik yerleşimlerde her türlü kalıba girebilen klinik ve genetik özellikler taşır. Klinik olarak akut alevlenmeler ve remisyonlarla seyreden kronik, inflamatuvar, etyopatogenezi bilinmeyen, multisistemik vaskülitik bir hastalıktır (1,4).

2.1.1. Tanı Kriterleri

BH'na özgü kan testi olmadığından tanı klinik olarak konulmaktadır. Yıllarca tanı koymaya yönelik olarak klinisyenlerce çeşitli kriterler ve şemalar geliştirilmiştir. Hekimin hastalık hakkında bilgi sahibi olması, hastada bulgu ve belirtileri saptadığında BH'dan şüphelenmesi tanı için esastır (1,24).

Epidemiyolojik, klinik, laboratuvar veya terapötik çalışmalarda kullanılmak üzere, "Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu" 1990 yılında tanı (sınıflandırma) kriterleri yayınladı (Tablo 2.1) (25).

Tablo 2.1 Behçet Hastalığının Uluslararası Sınıflandırma Kriterleri

1. Tekrarlayan oral ülser	<ul style="list-style-type: none">• Hekim veya hasta tarafından gözlenen minör aftöz, majör aftöz veya herpetiform ülserasyon• 12 aylık dönemde en az 3 kez tekrarlayan
<u>Ek olarak aşağıdakilerden herhangi ikisi</u>	
2. Tekrarlayan genital ülser	<ul style="list-style-type: none">• Hekim veya hasta tarafından gözlenen, özellikle erkeklerde tekrarlayan genital aftöz ülserasyon veya skar
3. Göz lezyonları	<ul style="list-style-type: none">• Ön üveit• Arka üveit• Yarık lamba muayenesinde vitröz içinde hücreler <u>veya</u>• Oftalmolog tarafından gözlenen retinal vaskülit
4. Deri lezyonları	<ul style="list-style-type: none">• Hekim veya hasta tarafından gözlenen eritema nodozum benzeri lezyonlar• Psödofolikülit• Papülopüstüler lezyonlar <u>veya</u>• Kortikosteroid kullanmayan erişkinlerde ve hekim tarafından hastalarda gözlenen akneiform nodüller
5. Pozitif paterji testi	<ul style="list-style-type: none">• Steril olarak ≤ 20 numaralı iğnenin oblik uygulanımının 24-48 saat sonra hekim tarafından değerlendirilmesi

2.1.2. Epidemiyoloji

Tarihi "İpek Yolu" üzerindeki ülkelerde daha endemik olan BH en yüksek prevalansa Türkiye'de (80-370/100.000) sahiptir (1). Türkiye gibi yüksek prevalansa sahip diğer ülkeler (10-17/100.000) Japonya, Kore, Çin, Tunus, İran ve Suudi Arabistan başta olmak üzere Akdeniz ve Orta Doğu ülkeleridir. En düşük prevalansa (0.3-6.6/100.000) Amerika Birleşik Devletleri (ABD), İngiltere ve Kuzey Avrupa ülkeleri sahiptir (1,3,4,7,26,27).

18-40 yaş arası erişkinde hastalık yaygınken, çocuklarda da hastalık benzer özelliklerle kendini göstermektedir. Hastalığın ortalama başlangıç yaşı 25'tir (1,24,28). Türkiye, İran, Irak, Lübnan, Ürdün, İsrail ve Mısır gibi Orta Doğu ülkelerinde erkek predominansı varken; Japonya, Kore, Çin, Brezilya, ABD ve İngiltere'de kadın predominansı vardır (1, 27,29). Behçet hastalığının seyrinde cinsiyet önemli bir faktördür. Hastalığın şiddeti ile erkek cinsiyet ve hastalığın erken yaşta (<25 yaş) başlaması arasında anlamlı bir ilişki olduğu bildirilmiştir (30,31). Erkeklerde vasküler, nörolojik, göz, gastrointestinal sistem, pulmoner, kardiyak (vital organ) tutulumu daha sık saptanırken, eritema nodosum benzeri cilt tutulumu kadınlarda daha sık olarak bildirilmektedir (30-33). Behçet hastaları arasında ailevi vakaların oranı %4-15 arasında değişmektedir (4,28,34,35).

2.1.3. Klinik Bulgular

2.1.3.1. Mukokütanöz Tutulum

Behçet hastalığında hastaların %98'inde hastalık seyrinin herhangi bir döneminde görülen oral mukozadaki ağrılı aftöz ülserler, minör (≤ 1 cm çaplı), majör ve herpetiform aftöz ülserler olmak üzere üç değişik şekilde gelişmektedir. En sık görülen minör ülserler (%80), sikatris bırakmadan 10-15 günde iyileşir. Aftöz ülserlerin %10'unu oluşturan majör

form ile en nadir form olan herpetiform aftöz ülserler de sikatris oluşturabilir (1,36).

Bazı olgularda ağırlı bölgesel lenfadenopatilerin eşlik ettiği, genellikle sikastris bırakarak iyileşen, son derece ağırlı olan genital ülserler; erkeklerde en sık skrotum ve peniste, kadınlarda ise vulva, labium majör, labium minör, serviks ve vajinada görülür. Kadınlarda premenstrüal dönemde genital ülserler daha sık oluşur. Aksiller bölge, rektum, inguinal sulkuslar, anal bölge çevresi, kadınlarda meme altı gibi genital bölge dışında gelişen ülserin çapları daha küçük olup, daha erken sikatris bırakarak iyileşir (36).

Tanı kriteri olarak kullanılan deri bulguları; eritema nodozum benzeri lezyonlar, psödofollikülit veya papulopüstüler lezyonlar veya kortikosteroid almayan hastalarda akneiform nodüller ve paterji pozitifliğidir (25). Artriti olan hastalarda papulopüstüler lezyonların daha sık görüldüğü bildirilmiştir (37). Hastalık seyri sırasında Sweet hastalığı benzeri lezyonlar, piyoderma gangrenozum, afta benzer ekstragenital ülserler, gezici yüzeysel tromboflebitler, eritema multiforme, eritema annulare, tuberkulosis papulonekrotika, Weber Christian'a benzer lezyonlar görülebilecek diğer deri lezyonlarıdır (38). Kadınlarda daha sık görülen eritema nodozum benzeri lezyonlar, genelde bacak ön yüzlerinde (nadiren gövdede) ağırlı, hassas, ülseratif olup hiperpigmentasyonla iyileşir (30,31,38).

BH için oldukça spesifik kabul edilip, tanı kriteri olarak kabul edilen pozitif paterji reaksiyonu, derinin steril iğne batırılmasına karşı aşırı duyarlılık reaksiyonudur (39). Histopatolojik olarak incelendiğinde epidermal kalınlaşmayla birlikte perivasküler mononükleer ve polimorfonükleer lökosit infiltrasyonu ve subkorneal püstül oluşumu izlenmiştir (40). Pozitif paterji testi prevalansı Doğu Akdeniz ülkelerinde, Çin ve Japonya'da yüksek iken; Avrupa ve Amerika'da düşüktür (6,27,41). Yapılmış çalışmalar sonucunda Türkiye'de Behçet hastalarında paterji reaksiyonu pozitiflik oranı %50-92 olarak tespit edilmiştir (28,42). Deri paterji reaksiyonu nadiren piyoderma gangrenozum, Sweet hastalığı ve

interferon- α (IFN- α) ile tedavi edilmiş kronik miyelositer lösemili hastalarda da görülür (38,42).

2.1.3.2. Göz Tutulumu

Sıklığının ve morbiditesinin yüksek olması nedeniyle ayrı bir öneme sahip olan oküler tutulum genellikle bilateraldir (%78). Erkeklerde kadınlara göre daha sık göz tutulumu olur (%68) ve görme kaybının olması gibi daha ciddi seyrederek (43). Görme azalması, fotofobi, kanlanma, gözde ağrı ve uçuşmalar görülmesi başlıca semptomlardır. Arka üveit, ön üveite kıyasla daha sık gerçekleşir ve daha kötü seyrederek. Hastaların büyük çoğunluğunda ön ve arka segmentin birlikte etkilendiği panüveit gelişmektedir (43,44). Hastaların %20'sinde görülen hipopiyonlu üveit BH dışında Reiter sendromlu hastalarda da görülebilir ve retinal vaskülit ile ilişkilidir. Bir muköz membran olan konjonktivada ülserasyon insidansı düşük (%2.6) olsa da hastalarda rutin olarak konjonktivanın da muayene edilmesi önerilmektedir (45). Katarakt, sekonder glokom, makula dejenerasyonu, retina atrofisi ve dekolmanı, intraoküler hemoraji ve optik atrofi göz tutulumunun ciddi komplikasyonları olup, kalıcı görme kaybı gerçekleşebilir (1,44).

2.1.3.3. Nörolojik Tutulum

Erkeklerde daha yaygın görülen, hastalık mortalitesini artıran bir faktör olan nörolojik tutulumun, Behçet hastalarındaki prevalansı ülkemizde yapılmış retrospektif çalışmalarda %2.2-3.3, prospektif bir çalışmada ise %5.3 olarak bildirilmiştir. Diğer ülkelerden bildirilen prevalans ise retrospektif çalışmalarda %50, prospektif çalışmalarda %14.3'tür (28,32,46,47). Sinir sisteminde sıklıkla beyin sapı (en fazla), hemisferler ve spinal kord tutulurken; spinal kökler, periferik sinirler ve kaslar ender etkilenir (48,49). İki klinik tablo halinde görülür: 1) Primer

parenkimal tutulum (nöroBehçet= sıklıkla progresyon vardır), 2) Büyük damarların tutulduğu sekonder parenkimal tutulum (vasküloBehçet= atak şeklinde olup, iyileşince tekrarlamaz)(48).

Remisyon ve alevlenmelerle seyreden nörolojik tutulumda olguların 2/3'ü ani atakla ve hastalığın başlangıcından 2-4 yıl sonra başlar. Sıklıkla bilateral piramidal bulgular, baş ağrısı, mental bozukluk, unilateral hemiparezi, sfinkter kusuru, beyinsapı bulguları görülürken; ateş, duyu kusuru, paraparezi, ense sertliği seyrekler. Beyin omurilik sıvısında (BOS) ılımlı protein, hücre ve IgG indeksi artışı olur. Nadiren oligoklonal band pozitifliği saptanır (48). Manyetik rezonans görüntüleme, nörolojik tutulumun tespitinde bilgisayarlı tomografiden daha duyarlı ve üstündür. Multipl skleroz, iskemik lezyonlar, sarkoidoz, tüberküloz ve tümörler ayırıcı tanıda yer alır (50).

2.1.3.4. Vasküler Tutulum

Erkeklerde daha sık görülen vasküler tutulum, her büyüklükte ven ve arteri tutulabilir ve lezyonlar üç tiptir: arteriyel oklüzyon, arteriyel anevrizma ve venöz tromboz (1). Venler arterlere göre daha sık tutulur ve hastalığın ilk 5 yılında ortaya çıkar. Vasküler tutulum sonucunda vena kava superior ve inferior tıkanması, Budd-Chiari sendromu, özofagus varisleri, yüzeysel ve derin tromboflebitler, myokard infarktüsü, iskemi, inme, renovasküler hipertansiyon, anevrizma rüptürü sonrası oluşabilecek kanamalar gibi çok değişik klinik tablolar izlenebilir (1,51,52).

2.1.3.5. Eklem Tutulumu

Hastaların yaklaşık yarısında artralji, periferik artrit, sakroiliit ve ankilozan spondilit olmak üzere 4 şekilde eklem tutulumu olur. Sıklıkla oligoartiküler (%75) veya monoartiküler, nonerozif, asimetric veya simetric, ataklar halinde seyreden artritler; diz, ayak bileği, el bileği, dirsek sıklıkla tutulan eklemlerdir (53,54). Akut ataklarda lökositoz, eritrosit

sedimentasyon hızı (ESR) ve C-reaktif protein (CRP) artışı ve bazen ateş saptanır. Romatoid faktör (RF) ve antinükleer antikor (ANA) daima negatiftir. Nadir görülen sakroiliit ve spondilit insidansı net bilinemese de HLA-B27(+) olan Behçet hastalarında spondilit görülme oranı artmıştır (53).

2.1.3.6. Kardiyak Tutulum

Gerçek insidansı bilinmemekte olup, ülkemizde yapılan bir çalışmada interatrial septum anevrizması (%31), mitral kapak prolapsusu (%25), mitral kapak regürjitasyonu (%40), proksimal aorta anevrizmal dilatasyonu kardiyak tutulumun en sık bulguları olarak bildirilmiştir. Transtorasik ve transözofajiyal ekokardiyografi erken tanıda faydalıdır. Perikardit, miyokardit, myokard infarktüsü, aritmiler, intrakardiak tromboz nadirdir (1,55).

2.1.3.7. Gastrointestinal Tutulum

En yüksek oran İngiltere ve Japonya'dan olmak üzere Behçet hastalarında gastrointestinal tutulum %1-60 arasında bildirilmiştir (1,56). Ülkemizde hastaların %1.4'ünde saptanmıştır (32). Barsak ülserleri en sık distal ileum ve çekumda olup, nadiren mide, duodenum, jejunum, rektum, özofagusta görülür (56).

2.1.3.8. Amiloidoz

Behçet hastalığının önemli, mortalitesi yüksek ancak nadir bir komplikasyonudur. Prevalansı %0.04-3 arasında değişir. Erkek cinsiyet, uzun hastalık süresi, birden fazla sistemin tutulumu hastalık gelişimi ile ilişkilidir. Periferal veya pulmoner arter tutulumu ve tekrarlayan artrit amiloidoz gelişimi için önemli diğer risk faktörleridir (57).

2.1.4. Etyopatogenez

Etyolojisi bilinmemekle birlikte, genetik yatkınlığı olan bireylerde, çeşitli infeksiyöz ve çevresel (coğrafik) faktörlerin neden olduğu, immün mekanizmalarla tetiklenen inflamasyon sorumlu tutulmaktadır (9). Histopatolojik olarak hastalık temelde bir vaskülitir (10).

2.1.4.1. Genetik

Ailesel Behçet olguları bildirilmişse de belirli bir genetik geçiş olmadığı bilinmektedir (4,28,34,35). Özellikle HLA-B5 antijeninin B51 splitinin hastalığa yakalanma riskini arttırdığı bildirilmiş ve bu antijeni taşımanın hastalık açısından rölatif riskinin Japonya'da 6.7, Türkiye'de 13-20, İtalya'da 16.3, İsrail'de 18.2 ve Amerika Birleşik Devletleri'nde 1.3 olduğu gösterilmiş. Ancak HLA-B51 Behçet geni değildir. HLA-B51(+) kişilerde nötrofil fonksiyonları da bozulmuştur (1,10).

2.1.4.2. Nötrofil-Monosit Fonksiyonları

Behçet hastalığının aktif döneminde nötrofil hakimiyetinde lökositoz ve lezyonlara aseptik nötrofil infiltrasyonunun olduğu bilinmektedir. Behçet hastalarında tespit edilen diğer nötrofil fonksiyonları aşağıdaki gibidir:

1. Nötrofil kemotaksisi ve migrasyonunun artması,
2. Nötrofillerin endotel hücre yüzeyine adezyonunun artması ve bu aşamada CD11a, CD18 gibi nötrofil yüzey yapışma moleküllerinin ve endotel yüzeyinde intersellüler adezyon molekülü (ICAM-1) artması,
3. Nötrofillerden süperoksit sentezi ve lizozomal enzimler gibi inflamatuvar medyatör üretiminin artması,
4. TNF- α , IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokin üretiminin artması.

Monosit aktivitesi de artmış olup, özellikle nötrofillerin endotel yüzeyine yapışmasını arttırdığı ve yoğun sitokin ürettiği bulunmuştur. Bütün bu veriler hastalık patofizyolojisinde nötrofil ve monositlerin önemli rolü olduğunu düşündürür (10,14,58).

2.1.4.3. Hücresel ve Hümorale İmmünite

Genel olarak CD8(+) supresör, CD4(+) helper hücre sayısı ve γ - δ T hücreleri artar. Bazen γ - δ T hücre sayısı periferik kandaki lenfositlerin %60'ını oluşturacak kadar artmaktadır (10,14). Yine çalışmalar sonucunda elde edilen bulgular B hücre toplam sayısının değişmediğini, ancak hem fenotipik hem de fonksiyonel olarak daha aktif olduğunu düşündürür. Kısaca poliklonal B hücre aktivasyonu olduğu düşünülmektedir (10). Aktif hastalık sırasında dolaşan immünkompleks düzeyinde artış ve özellikle HLA-B51(-) olan bireylerde, nötrofil kemotaksisi artış göstermediğinden, lokal immünkompleks birikimleri olabilmektedir (14). Ayrıca koagülasyon-vasküler sistem yapılarına karşı oluşan otoantikörlerin da (antikardiyolipin ve antiendotelial hücre antikörleri) vasküler lezyonların gelişiminde rolü olabileceği düşünülmektedir (14,59).

2.1.4.4. Enfeksiyöz Patogenez

Behçet hastalarının ağız ve genital ülserasyonları herpes grubu virüslerin lezyonlarına benzediğinden pek çok araştırmacı patogenezde viral etyolojiyi ortaya koymaya çalışmıştır. Behçet hastalarının biyopsi örneklerinde virüs benzeri partiküller elektron mikroskopisi ile gösterilmiş, serumlarında herpes simplex virüs-1 (HSV-1) antikörlerinin arttığı bildirilmiş ve hastaların periferik mononükleer hücrelerinde in situ hibridizasyon ile HSV-1 DNA'sının anlamlı olarak yüksek olduğu bulunmuştur (10).

Streptokokların hastalık patogeneziindeki rolüne ilişkin bulgular vardır. Behçet hastaları daha sık streptokoksik farenjit geçirmekte veya diş tedavisi sırasında hastalık aktive olmaktadır (60). Hastaların ağız ülserlerinde yoğun olarak streptokoklar izole edilmiştir (60). Prospektif kontrollü bir çalışmada penisilin tedavisi alan hastaların eklem bulgularında anlamlı gerileme tespit edilmiştir (61). Hasta serumlarında anti-streptokokkal antikorların (özellikle *Streptococcus sanguis*) anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur (62). Bazı streptokok türlerinin T lenfositlerini ve özellikle γ - δ T hücrelerini uyardığı tespit edilmiştir. Behçet hastalarında γ - δ T hücre sayısının arttığı da hatırlanırsa bütün bu verilerin hastalık patogeneziinde streptokokların rolünü desteklediği düşünülebilir (10). Streptokoklar dışında *Escherichia coli* (*E. coli*), *Staphylococcus aureus* da Behçet hasta lenfositlerini uyarıp, IL-6 ve IFN- γ salınımına yol açmaktadır (63).

Ek olarak, üzerinde en çok çalışma yapılanı ise ısı şoku (heat shock proteins=HSP) ya da stres proteinleridir. Molekül ağırlıklarına göre sınıflandırılan HSP'leri (HSP10, HSP65, vs) evrim sırasında iyi korunmuş, uyarana özgün olmayan, tüm canlı hücrelerinin başta ısı olmak üzere anoksi, enfeksiyonlar, alkol gibi denaturasyona yol açan değişik streslere karşı sentezledikleri koruyucu proteinlerdir. HSP'leri stres dışında normal hücre görevlerinde de bulunurlar ve az miktarda sürekli sentezlenirler. Diğer proteinlere bağlanarak, hücre içi yapılar arasında taşınmaları veya yıkımlarında rol almaları nedeni ile "şaperon" olarak tanımlanırlar (10,64). Mikrobiyal ve insan HSP'leri arasındaki homoloji HSP'lerinin enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, ateroskleroz ve malign hastalık patogeneziinde rolü olabileceğini desteklemektedir (65,66). Behçet hastalarında, insan HSP60 ile yüksek oranda homoloji gösteren mikobakteriyel HSP65'in epitoplarına karşı artmış antikor yanıtı bulunmuştur (67). Ülkemizde ise klinik olarak aktif hastalığı olan Behçet hastalarının %58'inde mikobakteriyel ve insan peptidlerine karşı artmış T hücre yanıtının, remisyonunda olanlara göre daha fazla olduğu bildirilmiştir (68). Behçet hastalarında gelişen üveit ile mikrobiyal ve insan HSP60 ve HSP70 arasında ilişki bulunmuştur (68-71).

Üveitli hastaların serumlarında saptanan yüksek düzeyde rekombinan *Y. enterocolitica* HSP60 kDa 'ne karşı oluşmuş IgG antikor seviyesinin bakteriyel enfeksiyon sırasında oluştuktan sonra, bu antikorların insan ve mikrobiyal HSP'leri arasındaki moleküler benzerlik yoluyla otoimmün reaksiyonu tetikleyebileceği düşünülmektedir (72).

Behçet hastalarının klinik bulgularının bazı enterik veya cinsel yolla bulaşan hastalıklar sonrası hastalarda görülen postinfeksiyöz komplikasyonlara benzemesi nedeniyle *Yersinia*, *Campylobacter*, *Salmonella*, *Shigella*, *Chlamydia* antikorlarının potansiyel rolü Behçet hastalarında araştırılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlı bir farklılık elde edilememiş olsa da Behçet hastalarında artmış antikor yanıtı bulunmuştur (20-22). Ancak, ateroskleroz patogenezinde yeri olan *Chlamydia pneumoniae*'nin, vaskülit patogenezinde de rolü olabileceğini düşündüren veriler olması, temelde bir vaskülit olan Behçet hastalığında tekrar araştırılması gereksinimini doğurmuş ve Behçet hasta serumlarında kontrol grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı yüksek *Chlamydia pneumoniae* IgA antikorları bulunması, etyopatogeneizde bu mikroorganizmanın potansiyel rolü olabileceğini düşündüren güçlü bir kanıt olarak gündeme gelmiştir (11). *Saccharomyces cerevisia* antikorları Crohn hastalığına spesifiktir. Özellikle erişkin ve pediyatrik hastalarda ülseratif kolit ile crohn hastalığının ayırımında önemli bir tanı parametresidir. Behçet hastalığı ile Crohn hastalığının benzer klinik bulgulara sahip olması nedeni ile *Saccharomyces cerevisia* antikorları Behçet hastalarında araştırılmış, ancak hastalıkla ilişkilendirilememiştir (13). Üveit ayırıcı tanısında yer alan *Borrelia burgdorferi* IgG ve IgM antikorlarının ELISA ve Western blot tekniği ile Behçet hastalarında seroprevalansının araştırıldığı çalışmada; Behçet hastalığı ile *Borrelia burgdorferi* enfeksiyonu arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (12).

2.1.5. Tedavi

Behçet hastalığının tedavisinde etyopatogenezin bilinmiyor olması, hastalığın yaş-cins farklılıkları göstermesi, alevlenme ve remisyonlarla seyretmesi, uluslararası kabul edilmiş bir hastalık aktivite endeksinin bulunmaması, ilaçlara ait özel sorunlar ve göz tutulumunun ciddi morbiditesi önemli sorunlardır (73). Tedavi, hastanın bulgularına göre planlanır. Tedavi farklı araştırmacılar tarafından farklı kategorize edilmiştir. Bazı araştırmacılar tedaviyi mukokütanöz lezyonların ve artrit semptomatik tedavisi; inflamatuvar göz tutulumunun ve trombozun tedavisi; nörolojik tutulumun dahil olduğu vaskülitin supresyonu gibi üç başlıkta klinik tutulumu göre kategorize etmektedir. Bunun yanı sıra nötrofil fonksiyonlarının baskılanması gibi moleküler düzeyde tedavi sınıflandırılabilir (24,74).

Nötrofil fonksiyonlarının inhibisyonu ile etki gösteren kolşisin her iki cinste eklem tutulumunda etkili iken, kadınların orogenital ülser ve eritema nodozumunda etkilidir (74). Nonsteroidal antiinflamatuvar ajanlar, intraartikular steroidler artrit tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılabilir (1). Kolşisine eklenen benzatin penisilin tedavisinin de artrit nökslerine engel olduğu bildirilmiştir (61). İmmünsupresiflerden azatiyoprin ve IFN- α 2a, artrit atak sıklığını azaltan diğer tedavi seçenekleridir (1).

Orogenital ülser tedavisinde öncelikle lokal steroidler denenir. Daha ağır olgularda TNF- α blokörleri (infliksimab ve etanersept), talidomid (TNF- α transkripsiyonunu inhibe eder) ve pentoksifilin başarıyla kullanılır (73,75-77). Orogenital ülser dışında erişkin hastaların follüküler lezyonlarının da tedavisinde kullanılan immunomodülatör ajan talidomidin, aksonal nöropati ve teratojenik yan etkileri unutulmamalıdır (74,76).

Göz tutulumunun şiddetine göre tedavi lokal ve subkonjonktival midriyatikler ve kortikosteroidler, perioküler kortikosteroidlerden; şiddetli olgulara gidildikçe sistemik kortikosteroidler (prednizon, metilprednizolon, deksametazon), antimetabolitler (metotreksat, azatiyoprin), alkileyici ajanlar (siklofosamid, klorambusil),

kolşisin, siklosporin A, FK 506, bromokriptin ve immüno stimulantlara doğru kayar (78). T hücre fonksiyonunu inhibe eden siklosporin A, üveit atağını baskılayabilir, ancak nörotoksik, nefrotoksik etkileri, ilaç etkileşimleri ve görmeyi tehdit eden ciddi üveitlerde etkisiz olması kullanımını kısıtlar (74). Subkutan insan rekombinan IFN- α 2a enjeksiyon tedavisinin Behçet hastalarında ciddi panüveit ataklarının ve retinal vaskülitin tedavisinde hızla etki gösterip, görme keskinliğini düzelttiği ve doz azaltımı ile nükse yol açmadığı bildirilmiştir (79). Bazı çalışmalarda ise refrakter, ciddi göz tutulumunda yüksek doz steroid tedavisinin, intravenöz immünglobulin tedavisinin ya da infliksimab ve etanersept gibi anti-TNF antikörlerinin etkin olduğu savunulmaktadır (80-83).

Nörolojik tutulumda kortikosteroidlere ilave olarak klorambusil, siklofosfamid, metotreksat verilebilir. Hastada tromboz varsa steroidin yanına antikoagulan tedavisi eklenir (1).

Gastrointestinal ülserlerin tedavisinde kortikosteroidler ve sulfasalazin ilk seçenek iken; talidomid, azatiyoprin de medikal tedavide denenmiştir (1). Medikal tedaviye yanıtız yaygın ülserasyonu olan hastalarda, palyatif amaçlı operasyon yapılır. Ancak postoperatif nüks oranı %75 olup, yüksektir. Ciddi ve medikal tedaviye refrakter intestinal Behçet tutulumu olan bir çocukta yüksek doz immüno supresif tedaviyi takiben lenfositlerden yoksun otolog kök hücre naklinin başarı ile uygulanması, yeni bir tedavi seçeneği olmuştur (84).

Pulmoner arter anevrizmaları ve superior vena kava oklüzyonu tedavisinde, yüksek doz steroid ile birlikte siklofosfamid veya azatiyoprin verilir. Seçilmiş vakalarda pulmoner arter embolizasyonu denenmektedir. Damar tutulumunda hastalara steroidlerle kombine sitotoksik ajanlar verilirken; derin ven trombozlarının tedavisinde ise antikoagulan verilip verilmemesi konusunda tam olarak görüş birliğine varılamamıştır (1).

2.2. *Yersinia enterocolitica*'nın Tanımlanması

2.2.1. Tarihçe ve Taksonomi

Yersinia genusu, 1944 yılında Van Loghem tarafından veba basilini ilk tanımlayan A. J. E. Yersin onuruna itafen, daha önce *Pasteurella* genusu içerisinde sınıflandırılmış olan *Y. pestis* ve *Y. pseudotuberculosis* için oluşturulmuştur. Bu genusun *Enterobacteriaceae* ailesine bağlanması 1954'te Thal'ın önerisiyle olmuştur. 1964 yılında Frederiksen daha önceki araştırmacılar tarafından değişik isimler altında insan ve hayvanlardan izole edilmiş 55 suşun aynı biyokimyasal ve antibiyotik duyarlılığına sahip olduğunu, ancak bu suşların *Yersinia* genusuna ait olup, diğer iki türden farklı olduğunu bularak, bu bakterilere *Y. enterocolitica* adını vermiştir (15,85). *Yersinia*'lar oksidaz olumsuz olmaları, *Enterobacteriaceae* ailesine ait bakterilerde bulunan ortak antijene sahip olmaları, DNA hibridizasyon çalışmalarına ve diğer biyokimyasal, fizyolojik ve genetik özelliklerine dayanarak *Enterobacteriaceae* ailesi içinde yer alırlar (18).

DNA hibridizasyon ve biyokimyasal çalışmalarına göre *Yersinia* genusu içinde 11 tür yer aldığı anlaşılmıştır. Bunlardan üçü insan ve sıcak kanlı hayvanlarda patojendir. Veba etkeni olan *Y. pestis* ve genelde enterit veya enterokolit şeklinde kendini gösteren yersinyozun etkenleri olan *Y. pseudotuberculosis* ve *Y. enterocolitica* dışında patojenik olmayan türler *Y. frederiksenii*, *Y. intermedia*, *Y. kristensenii*, *Y. rohdei*, *Y. aldovae*, *Y. bercovieri*, *Y. mollaretii*, *Y. ruckeri*'dir (85,86).

2.2.2. Morfolojik Özellikleri

Gram olumsuz, kutupsal boyanan, sporsuz, peritriş kirpikleri ile 25°C'de hareketli ancak 37°C'de hareketsiz olan, aerop veya fakültatif anaerop, 0,5-1,3µm genişliğinde ve 1-3,5 µm uzunluğunda, *Pasteurella* benzeri kokobasil görünümünde küçük bakterilerdir. Klinik eksudalarda

bazen kapsül görülebilmektedir (87). DNA'daki Guanin+Sitozin oranı değişik araştırmacılar tarafından %46-49 mol olarak bulunmuştur (88).

2.2.3. Biyokimyasal Özellikleri

Y. pestis ve *Y. pseudotuberculosis* biyokimyasal olarak homojen, *Y. enterocolitica* ise heterojen özelliklere sahiptir (Tablo 2.2) (89,90).

Tablo 2.2 *Y. enterocolitica*, *Y. pseudotuberculosis* ve *Y. pestis*'in biyokimyasal özellikleri

	<i>Y. enterocolitica</i>	<i>Y. pseudotuberculosis</i>	<i>Y. pestis</i>
Hareket			
22-25°C	+	+	-
35-37°C	-	-	-
İndol	D	-	-
Ornitin dekarboksilaz	+	-	-
Lizin dekarboksilaz	-	-	-
Sukroz	+	-	-
Ramnoz	D	+	-
Melibioz	D	+	-
Sellobioz	+	-	-
Sorbitol	+	D	-
İnositol	D	-	-
Fenilalanin deaminaz	-	-	-
Arjinin dihidrolaz	-	-	-
Üreaz	+	+	-
Voges Proskauer	-	-	-
Metil kırmızısı	+	+	+
Sitrat	-	-	-

D: değişken, +: pozitif, -: negatif.

Y. enterocolitica oksidaz olumsuz, katalaz olumlu olup; glikozu gaz yapmadan fermente eder. İnsan, hayvan ve çevreden soyutlanan kökenler ile değişik serotiplerin ve değişik besiyerlerinde üreyen suşların biyokimyasal özellikleri bulunur. Genelde laktozu kullanmazken, lac⁺ plazmidlere bağlı olarak O-F besiyerinde laktozu yavaş ve geç fermente eder. Metil kırmızısı olumlu, Voges Proskauer 25°C'de olumlu, 37°C'de olumsuz, indol değişken, H₂S olumsuzdur (15,18). Üreaz enzimi asidik pH'da aktiftir ve asid dirençliliği gastrik bariyeri yenmesinde önemlidir. Üreyi karbonik asid ve amonyağa hidrolize ederek ortam pH'sını yükseltir (91).

2.2.4. Üreme Özellikleri

Basit besiyerlerinde ürer. *Enterobacteriaceae* ailesinin bir üyesi olmakla birlikte 25°C'de 37°C'de olduğundan daha iyi üremesi; ekimlerin 25°C'de 48 saat bırakılması seçici bir üstünlük sağlar. Birçok bakterinin bulunduğu klinik örneklerden (dışkı, boğaz) *Y. enterocolitica*'nın izolasyonunda diğer bakterilerin çoğalmasını önlemek amacıyla 1/15 disodyum fosfat tampon eriyiği (PBS) kullanılır. PBS tamponunda örnek 3 hafta boyunca +4°C'de bırakılır ve aralıklar ile besiyerlerine pasaj yapılır. "Soğukta zenginleştirme" yöntemi ile +4°C'de *Y. enterocolitica* ürerken, diğerleri ölmektedir. Safra tuzlarına dayanır. Salmonella-Shigella (SS) agarda 48 saatte 1mm çaplı, yuvarlak, opak ve renksiz koloniler, MacConkey agarda 3mm çaplı, soluk pembe veya şeftali renginde koloniler oluşturur. Laktozu genelde etkilemediğinden Endo, EMB besiyerlerinde renksiz ürer. Kullanılabilecek diğer besiyerleri: Tergitol 7 agar, deoksikolat sitrat agar, ksiloz-lizin-deoksikolat agar, magnezyum klorür-malaşit yeşili-karbenisilin sıvı besiyeri, selenit F, tetrasyonat ve Rappaport besiyerleridir. Ancak, brillant yeşilin *Y. enterocolitica* için toksik olduğu unutulmamalı ve tetrasyonat besiyeri hazırlanırken içine konulmamalıdır (15). Cefsulodin-Irgasan-Novobiosin (CIN) seçici

besiyerinde öküz gözüne benzeyen koloniler pozitif kültür şansını artırır (91).

2.2.5. Antijen Yapısı

Antijenik yapısı özellikle enterobakterilerinkine benzer.

1. Somatik O antijeni: Isıya ve alkole dayanıklıdır. Hücre duvarının lipopolisakkarit tabakası tarafından oluşturulur. Lipit A ve polisakkarit parçalarından oluşur. O antijenine göre serotiplere ayrılır. Günümüzde 70'ten fazla serotipi ve 6 biyotipi vardır (18,85,92). Virulan *Y. enterocolitica* serogrupları içinde, O:3; O:9 ve O:5,27 insanlar için patojenken, farelerde ölümcül değildir. Serogrup O:8; O:4,32; O:13,18; O:20 ve O:21 insanlar için patojenik ve farelerde ölümcüldür (93). Serobiyotipler içinde en yaygın hastalık yapanlar O:3/4, O:5,27/2, O:8/1B ve O:9/2 'dir. İskandinav ülkeleri de dahil olmak üzere tüm dünyada en patojenik serobiyotip O:3/4'tür. (92)
2. Yüzeysel K antijeni: Yüzeysel, ısıya dayanıksız olup, O agglutininleri ile bakterinin agglutine olmasını engeller. Fimbriya antijenleri ile ilişkilidir (94).
3. Kirpik H antijeni: Hareketli kültürlerdeki peritrik kirpik antijeni olup, *Y. enterocolitica* suşlarının biyotiplendirilmesinde önemlidir (92). Dr. Mikael Skurnik'in suş koleksiyonunda tanımlanmış ve serobiyotiplendirilmiş 86 *Yersinia* suşu vardır (94).

Y. enterocolitica'nın *Y. pseudotuberculosis*, *Vibrio cholerae*, bazı *Salmonella* türleri, *Proteus* türleri, *E. coli*, *Morganella morganii* ve *Brucella abortus* ile ortak antijenlere sahip olduğu bilinmektedir (18,94). Özellikle *Y. enterocolitica* serotip O:9 ile *Brucella abortus* arasındaki antijenik benzerliğe bağlı olarak görülen çapraz reaksiyonlar brusellozun endemik olduğu ülkelerde serolojik tanıda karışıklığa yol açmakta ve iki enfeksiyonun birbirinden O antijenlerinin kullanıldığı aglütinasyon testleriyle ayıramayacağı bulunmuştur (18,95).

Y. enterocolitica O:3 ve insan tirotropin reseptörü yapısal benzerliği paylaşırlar, ancak bunun moleküler temeli henüz aydınlatılamamıştır (96). 1978 yılından beri çeşitli araştırmacılar Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, nontoksik guatr ve diğer tiroid hastalığı olan hastalarda hücrel ve hümoral immün sistem temelinde patogeneizde *Y. enterocolitica*'nın rolü olabileceğini savunmuşlardır. Plazmid tarafından kodlanan Yersinia outer membrane protein (Yop)'ine karşı oluşan antikorlar kronik subklinik *Y. enterocolitica* enfeksiyonu için spesifik ve oldukça güvenilir bir göstergedir. Yop antikorlarının düşük değerde tirotropine (hipertiroidizm) bağımlı iken, otoimmün göstergelerinden (tirotropin reseptör antikor ve tiroid peroksidaz antikor) bağımsız olduğu bulunmuştur (97). Türkiye'de Graves hastalığının etyolojisinde *Y. enterocolitica* enfeksiyonunun rolü olabileceğini savunan sonuç elde edilmiştir (98).

2.2.6. Epidemiyolojisi

Y. enterocolitica maymun, kedi, köpek, domuz, yabani tavşan, antilop, at, inek, midye, istiridye, geyikten izole edilmiş olup, özellikle tonsillerinde bu bakteriyi taşıyan domuzlar ana rezervuardır (99,100). Suda 150 günden fazla yaşayabilen bu bakteri birikinti sularda, göl ve akarsulardan izole edilmiştir (99). İnsana bulaş en çok kontamine yiyecek maddeleri aracılığıyla oral yoldan olur. Son yıllarda ise direkt temasla, suyla ve transfüzyon yoluyla bulaş bildirilmiştir (86,101). İnsandan insana bulaş (aile içi, hastane içi, asemptomatik taşıyıcıdan bulaş) olabilir (99). Transfüzyon ilişkili sepsis nedeniyle ABD'de 1982 yılından 2000'li yıllara kadar 12'si ölümle sonuçlanmış, 21 vaka bildirilmiştir. Transfüzyon için kullanılan kontamine kanlarda *Y. enterocolitica*'nın lökositlerde ve/veya trombositlerde saklanarak kendini koruyabildiğini düşündüren çalışmalar vardır (101). Tüm ülkelerde bakteri insidansının artması, endüstriyel yiyecek üretiminin olması ve globalleşen dünyada ülkelerarası ticaret ile kontamine yiyecek ürünlerinin dağılması

ile açıklanır. Tabii, en önemli faktörlerden biri de *Y. enterocolitica*'nın 0°C'ye inen düşük derecelerde bile çoğalıp, enterotoksin üretebilmesidir (86).

Hastalık her ülkede farklı mevsimsel özellik göstermesine karşın olguların çoğu sonbahar ve kış aylarında görülür. Avrupa, Japonya, Kanada ve Güney Afrika'da en sık O:3 ve O:9 serotipleri görülür. ABD'de son 20 yıla kadar O:8 serotipinin biyotip 1B'si en sık etken olarak izole edilirken, artık orada da tüm dünyada en patojenik olan O:3/4 sık görülmektedir (99,102).

Yersinyoz insidansı 2001 yılında Almanya'da 8.7/100.000, Finlandiya'da 14.1/100.000, İsveç'te 6.5/100.000, Norveç'te 2.7/100.000 ve Danimarka'da 5.3/100.000'dir (100). Ülkemizin de dahil olduğu birçok ülkede hastalığın yaygınlığı net bilinmemektedir. Almanya'da sağlıklı kan donörlerinde seroprevalans %40, Polonya'nın doğusunda Lublin bölgesinde *Y. enterocolitica* ve *Y. pseudotuberculosis*'e karşı oluşan antikorların seroprevalansı ise kırsal kesimde şehirde yaşayanlara kıyasla (%42-%20) yüksek olarak bulunmuştur (86,103). Ülkemizde 1989'da çocuk gastroenteritinde %1.4 oranında *Y. enterocolitica* izole edilmiş, aynı çalışmada erişkinlerin %17.7'sinde anti-Yersinia antikorları saptanmıştır (104). 1994 yılında değişik yaş gruplarından ishalleri 191 hastadan *Y. enterocolitica* izole edilemezken, 1 olguda *Y. frederiksenii* izole edilmiştir (105). Kaya ve arkadaşları 16-67 yaş arası 128 ishalleri hastanın ikisinde *Y. enterocolitica*'yı izole etmeyi başarmıştır (106). Reaktif artriti olan hastalarda *Y. enterocolitica* antikor pozitifliği tüp aglütinasyon testi ile %18, ELISA testi ile IgA ve IgM için %22, IgG için %30 bulunmuştur (19). Ülkemizdeki en kapsamlı çalışmada 5 yıllık süreçte çeşitli klinik örneklerden 30 *Y. enterocolitica*, 4 *Y. pseudotuberculosis* izole edilmiştir (107).

Her yaş grubunda hastalık yapabilen *Y. enterocolitica*'dan korunmada rezervuar hayvanların kontrolü, gıda üretimi ve tüketiminde hijyene dikkat edilmesi (temiz su, pastörize süt gibi), çiğ gıda tüketiminden kaçınmak, el yıkamaya özen gösterilmesi önerilmektedir (16,19).

2.2.7. Patofizyolojisi

Kontamine gıdalarla oral yoldan alınan *Y. enterocolitica*, intestinal epitelde kolonize olabilmesi için öncelikle gastrik bariyeri aşmalıdır. Bunun için de asidik pH'da aktive olan üreaz enzimini kullanarak, yaşayabileceği uygun pH'ı sağlar (92). Vücuda girince bakteri yüzeyel antijenlerini 37°C'ye göre adapte ederek, bakteri yüzeyine yakın şırınga benzeri organeller (Ysc injectisome) oluşturur (85,108). İnce barsakta özelleşmiş M hücrelerine önce tutunur, M hücrelerini geçerek Peyer plaklarına ulaşır, çoğalır ve buradan mezenterik lenf nodlarına dağılır (109).

Patojenik üç *Yersinia* türünde de ortak bulunan 70 kb'lık plazmid tarafından kodlanan Yop virulon *Yersinia* patogenezinde önemli role sahip olup, immün sistem hücreleriyle savaşır. Yop virulon hem Yop efektör proteinlerinden (Yop A, B, D, E, H, J/P, M, O, P, T) hem de bunları konak hücresi içine enjekte eden proteinleri içerir. Ysc injectisome'lar ATP kullanan bir proton pompası olup, bakteri 37°C'lik ortama girdiğinde içerisinde Yop proteinleri sentez olmaya başlar, ancak sekresyon kanalları kapalı kalır. Henüz bakteri içerisinde olunan bu dönemde bazı Yop'lar kendilerine özgül şaperon molekülleri olan Syc proteinlerine bağlanır (108).

Ökaryot hedef hücreyle temas durumunda öncelikle invazyondan sorumlu invasin (Inv) ve attachment invasion locus (Ail) molekülleri aracılığıyla *Y. enterocolitica*, M hücre yüzeyindeki β_1 -integrinlere bağlanarak intestinal mukozaya invaze olur. Invazyondan sonra yersinia adhezin (YadA) molekülü ile epitel hücrelerine ve ekstraselüler matriks proteinlerine (kollajen, laminin, fibronektin) bağlanınca, Ysc injectisome içindeki sekresyon kanalları açılır ve Yop'lar enjekte edilir (108,110). YadA plazmid (pYV), Inv ve Ail molekülleri kromozom tarafından kodlanır (111). YadA otoaglutinasyondan, serum rezistansından, kompleman inaktivasyonundan ve fagositoza dirençten de sorumlu olarak bakteriyi korur (110). YopB ve YopD hedef hücre plazma

zarında delik oluşturarak, diğer Yop'ların hedef hücre sitozolüne geçişini sağlarlar. YopM hedef hücrenin nukleusuna gider, orada gen transkripsiyonunda etkin olduğu düşünülmektedir. Konak hücre sine pompalanan Yop'lar konak hücre sinin iletişim sinyallerini bozarak, hücrenin enfeksiyona olan yanıtını engeller. YopH, YopE, YopT ve YopO/YpkA hücre iskeletinin dinamiğini bozar ve fagositozu önler. YopJ *Y. enterocolitica*'da YopP adını alır. YopP/J makrofajlardan TNF- α , epitel ve endotel hücrelerinden IL-8 salınımını, endotel yüzeyinden adezyon molekülleri olan ICAM-1 ve E-selektin salınımını ve enfeksiyon bölgesine nötrofil göçünü azaltır. YopJ/YopP bütün bunları inflamasyonun başlamasının esas sorumlusu olan NF- κ B (transkripsiyon faktörü) aktivasyonunu önleyerek yapmaktadır. Ayrıca immün yanıt oluşumunda önemli olan MAPK (mitogen-activated protein kinases) sistemini de inhibe ettiği ve makrofajların apoptozuna yol açtığı bilinmektedir (108,111). Son olarak YopP/YopJ'nin sistein proteaz, hatta SUMO (small ubiquitin-related modifier) proteaz olduğunun anlaşılması, ökaryot hücrelerde ubiquitin bağımlı proteolitik sistemlerin mükemmel işleyişi düşünüldüğünde bu sürpriz buluş daha ileri çalışmalar yapılması için yol açmıştır (112). Örneğin YopP'nin düşük moleküler ağırlıklı HSP olan ubiquitini kullanarak, bazı ankilozan spondilit hastalarında *Y. enterocolitica* enfeksiyonunun anti-ubiquitin immün yanıtı indükleyebileceğini düşündüren sonuçlar bulunmuştur (113). YopH fagositozu önlediği gibi ayrıca inflamatuvar yanıtın down-regülasyonunda da etkilidir. Sonuçta, tüm bu olaylar zinciri sayesinde *Yersinia* mikrobuunun konak hücre sinde yaşamaya devam etmesi sağlanır (108).

Yop virulon, günümüzde pek çok hayvan ve bitki patojeninde tanımlanmış olan tip III sekresyon sisteminin (TTSS) ilk örneğidir. *Salmonella enterica*, *Shigella flexneri* ve enteropatojenik *E. coli*'de de benzer TTSS bulunmaktadır (108).

Y. enterocolitica'nın patojenik serotiplerinin tanımlanmasında fenotipik virulans testleri olarak ısı-bağımlı otoaglutinasyon, 37°C'de kalsiyum depoziti oluşturmak, Kongo kırmızısı-magnezyum oksalat

agarında Kongo kırmızısı absorpsiyonu (pYV plazmid varlığını gösterir), salisilin fermentasyonu, pirazinamidaz üretimi, eskülin hidrolizi kullanılmaktadır (114). Patojenik suşlardaki diğer virulans faktörleri de kromozomlar tarafından kodlanan *Yersinia* enterotoksini (Yst), mukoid *Yersinia* faktör (Myf) ile pYV plazmidi tarafından kodlanan V antijeni (LcrV)'dir. Yst ve Myf serum rezistansından ve invazyon ile ilişkili iken, LcrV Yop üretimini regülasyonunda, Yop'ların konak hücreye translokasyonunda ve TNF- α ve IFN- γ supresyonu gibi immünregülasyonunda görev alır (115,116).

2.2.8. Klinik Bulgular

İnokülasyon miktarı, konağın immün sistemi ve bakterinin virülans özelliklerine göre inkübasyon süresi 1-10 gün arasında değişmektedir. Terminal ileuma yerleşen *Y. enterocolitica* en çok gençlerde, kendi kendini sınırlayan, bazen kanlı olabilen, ateş ve karın ağrısının eşlik ettiği akut gastroenterit yapar. İshal antibiyotik tedavi verilme bile 2-3 gün içinde kendiliğinden düzelir. Çocuk ve infantlarda ateş, bulantı, kusma, bazen kanlı ama daha çok sulu ishalin olduğu akut enterit tablosu yaparken, erişkinlerde terminal ileit, mezenterik lenfadenit yapar. Vakaların %3-15'inde karın ağrısı sağ alt kadrana lokalizedir. Bu nedenle çoğu zaman kliniği apendisiti taklit ettiğinden gereksiz apendektomiler yapılmaktadır. Nadir de olsa mortal seyreden, tüm gastrointestinal sistemde ülserasyonlarla ve perforasyonla seyreden fulminan enterokolit yapabilir (99). Isıya dayanıklı, kromozom tarafından kodlanan virülans faktörlerinden olan enterotoksinin (Yst) ishal patogenezinde ana rol oynayıp oynamadığına dair birbirine zıt görüşler vardır. Toksik olmayan serogruplar farelerde ishal yapabilirken, sadece enterotoksin verilmesi ile genç tavşanlarda ishalin ortaya çıkması gibi (85).

Mortalitesi %40'lara ulaşan bakteriyemi ya da sepsis gelişebilir. İshalin eşlik etmediği bakteremilerde karaciğer veya dalak absesi izlenir. Hematojen yayılım sonrasında menenjit, ampiyem,

pnömoni, selülit, panoftalmit, konjonktivit, Parinaud okuloglandüler sendromu, septik artrit, osteomyelit, endokardit, mikotik anevrizmalar görülmektedir (85,99,117). Bakteriyemi veya enterit seyri sırasında, bazen servikal adenopatinin eşlik ettiği eksüdatif farenjit izlenmektedir (18,85).

Demir yükü olan veya desferoksamin ile tedavi gören hastalarda *Y. enterocolitica* septisemisi daha fazla görülmektedir. Bunun nedeni, patojenik bakterinin enfeksiyon oluşturabilmesi için büyüme faktörü olarak kullandığı demiri memeli dokudan sağlaması gerektiğidir. Konakta düşük demir stoğu durumunda *Yersinia* yüksek afiniteye sahip demir şelatörleri olan sideroforlar oluşturarak eksojen demiri bağlayıp, kendi içine alır. Desferoksamin bakteriye hem demir sağlayarak hem de lenfosit fonksiyonlarında immünmodülasyon yaparak kişileri *Yersinia* enfeksiyonlarına duyarlı kıldığı bilinmektedir. Demir yükü nedeni ile *Yersinia* enfeksiyonu için risk taşıyanlar talesemi, aplastik anemi, sickle cell hastalığı ve demir metabolizmasında defektleri olan hastalardır. Transfüzyon ilişkili bakteriyemi ve mortalitede (%64) *Y. enterocolitica* önemli bir bakteridir (85). Bakterinin düşük ısı derecelerinde yaşayabilmesi, yaşlanan eritrositlerden salınan demiri kullanması, trombosit ve lökositler içine saklanması donör kanlarında yaşamasının nedenleridir (85,101).

Klinik olarak geçirilen *Y. enterocolitica* enfeksiyonlarını takiben; düz kasa, bağı dokusuna, renal tübüler epiteline ve tiroidin epitel hücre zarlarına karşı otoantikor gelişebilir. Bu otoantikor yapımının poliklonal B-lenfosit aktivasyonu sonucunda gerçekleştiği tahmin edilmektedir. Mikroorganizma-konak ilişkisi sırasında B hücrelerinin reseptörleriyle birlikte otolog yapılara karşı yönlendirilmesinin, reaktif artrit gelişiminde de rol oynadığı düşünülmektedir. Enfeksiyondan 1-3 hafta sonra bazı hastalarda hafif artraljiden ciddi poliartrite kadar değişen spektrumda reaktif artrit izlenir. Bu tablo birkaç hafta ile ay arasında düzelir (118). Postyersinyal reaktif artrit gelişen hastaların çoğu HLA-B27 pozitifdir. *Y. enterocolitica* virulansında önemli olan YadA, HLA-B27 molekülünün α_1 -heliksindeki 70. ve 78. aminoasidleri arasında yer alan

bölgeyle homojen sekansa sahiptir. Bu moleküler benzerliğin hastalık patogenezindeki rolü halen tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (85,119). İlk enfeksiyon sırasında serbest bırakılan lipopolisakkarit antijenlerinin toksik ve immün kompleks aşırı duyarlılık mekanizmasına bağlı olarak gelişen diğer bulgular Henoch-Schönlein purpura, eritema nodozum, eritema multiforme, ürtiker, Guillain-Barre sendromu, glomerülonefrit, üveit, irit, konjonktivit, temporal arterit, kardit, tiroidit, Reiter sendromudur (18,99).

2.2.9. Tanı

Akut enfeksiyonlarda kesin tanı kültürle konur. Kan, BOS, idrar gibi steril örneklerden bakteriyi üretmek zor olmazken, dışkı ve boğaz gibi flora bulunduran örneklerden *Y. enterocolitica* izolasyonu zordur. Her iki koşulda da 25°C ve 37°C'de olmak üzere çift ekim yapılır. Dışkıdan izolasyonda Selenit F veya tetratiyonatlı besiyerlerinde çoğaltma, soğukta zenginleştirme yöntemleri gibi farklı izolasyon yöntemleri denenebilir. Son yıllarda izolasyonda seçici besiyeri olan CIN agar kullanılmaktadır. Bu besiyerinde ortası kırmızı, etrafı şeffaf 0.5-1 mm'lik öküz gözüne benzer koloniler, 25°C'de 18-20 saatlik inkübasyondan sonra görülmektedir (16,18,91). Besiyerlerinde üreyen şüpheli *Yersinia* kolonilerinden saf pasajlar alınarak, ileri detaylı biyokimyasal incelemeler yapıp, serotipleri tayin edilir (18,89).

Akut dönemde tanı alamayan hastalara kronik dönemde yersinyoz tanısını koymada serolojik yöntemler faydalı olur. Hastalık başlangıcından 1-4 hafta içinde antikor yanıtı alınır. Serolojik tanıda eskiden tüp aglütinasyon deneyi kullanılırken, artık ELISA kullanılmaktadır. Tüp aglütinasyon testinin salmonelloz tanısında Gruber-Widal deneyinde olduğu gibi değerlendirilmesi gerekmektedir. 7-14 gün ara ile tekrarlanan iki testte 4 kat titre artışı görülmesi anlamlıdır. Ancak 6 ay içinde titrede önemli bir düşüş görülmesi, önceden saptanmış yüksek titrenin enfeksiyon belirtisi olduğunu düşündüreceği de unutulmamalıdır. Tüp aglütinasyon deneyi O veya OH antijenleri veya her ikisi ile yapılır. *Brucella abortus* ile

sık karşılaşılan çapraz reaksiyon nedeniyle bu test çalışılırken aynı zamanda Brusella tüp aglütinasyon testinin de yapılması uygun olur (120). ≥ 160 titresini yeni geçirilmiş enfeksiyonu , yüksek IgM titresini enfeksiyonun son 3 ay içinde geçirildiğini göstermektedir (99). Tüp aglütinasyonunda sadece IgM antikorları tayin edilirken, IgA ve IgG antikorları edilememektedir (85) .

ELISA yöntemi tüp aglütinasyon testine göre daha sensitif ve spesifiktir. Antijen olarak bakterinin kendisi (whole bacterium), lipopolisakaridi, Yop'lar kullanılır (85). Bu yöntemle IgA, IgM ve IgG ayrı ayrı test edilebilmektedir. IgM antikorları enfeksiyon başlangıcından 1-3 ay (maksimum 6 ay) , IgG antikorları 6-8 ay (maksimum 16 ay), IgA antikorları ise 14-16 ay (maksimum 3 yıl) içinde kaybolur. Kronik *Y. enterocolitica* enfeksiyonlarında IgA antikorları özellikle artrit ciddiyeti ile ilişkili olup, prognostik değer taşır (121).

ELISA testini doğrulamada Western Blot kullanılır. Tanıda kullanılabilen diğer serolojik yöntemler kompleman fiksasyon, indirekt immünfloresan ve indirekt hemaglütinasyondur (16,85).

Eski fenotipik serotipleme ve biyotipleme yöntemlerinin fazla yetersiz olması nedeniyle günümüzde epidemiyolojik çalışmalarda daha moleküler mikrobiyolojik yöntemlerle değerlendirmeler yapılmaktadır. Artık sero- ve biyotiplendirmede genetik tiplendirme metodları (PCR, ribotiplendirme, pulsed-field jel elektroforezi) kullanılmaktadır (92).

2.2.10. Tedavi

Akut enterit, terminal ileit, mezenterik adenitte antibiyotik tedavisinin etkinliği bilinmemektedir. Artrit, eritema nodosum gibi geç komplikasyonlarda da tedavi verilmemektedir. Bakteriyemi ve gastrointestinal sistem dışında gelişen enfeksiyonlarda tedavi verilmesi önerilir, ancak günümüzde halen ilk seçenek olarak önerilen antimikrobiyal ajan yoktur (99). Tedavide kültürde üreyen suşun antibiyotik profiline uygun antimikrobiyal seçimi akılcı ve uygun tedavidir.

Antibiyotik duyarlılık paterni serogruba spesifiktir. Kromozomal iki tip β -laktamaza (A ve B) sahip olduklarından çoğu β -laktam antibiyotiklere dirençlidir (85). Septisemik hastalarda ko-trimoksazol, tetrasiklin, florokinolon, gentamisin, kloramfenikol önerilmiştir. İspanya'da 10 yıl ara ile enteropatojen bakterilerin antibiyotik direnç paternlerinin araştırıldığı çalışmada 1995-1998 yılları arasında izole edilen tüm *Y. enterocolitica* serogrup O:3/4 suşları ampisilin ve sefalotine dirençli; ko-amoksilav, sefotaksim, gentamisin, siprofloksasine duyarlı saptanmıştır. Ayrıca son 10 yıl içinde ko-trimoksazol (%70), kloramfenikol (%60) direnç oranı arttığı ve suşların %90'nın sulfonamid ve streptomisine dirençli olduğu bulunmuştur (122). Yunanistan'da yapılan bir çalışmada da *Yersinia* izolatlarının %96'sı ampisiline dirençli, %95'i ko-trimoksazole duyarlı iken izolatların hepsinin norfloksasin ve siprofloksasine duyarlı olduğu bulunmuştur (123).

Özetlersek, *Y. enterocolitica* aminoglikozidlere, tetrasiklinlere, kinolonlara, 3. kuşak sefalosporinlere, ko-trimoksazol, latamoxef, imipenem ve aztreonama duyarlıdır (117,122,123).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı Behçet polikliniğinde izlenen ve Uluslararası Behçet Hastalığı Çalışma Grubu kriterlerine göre tanı almış 101 hasta çalışma kapsamına alındı. Çalışma sırasında sözel bilgi alınarak ve dosyaları incelenerek, demografik özellikleri, Behçet hastalığının organ tutulumları, örnekleme gününe ait bulguları ve aldıkları tedavi kaydedilerek, hastaların klinik özellikleri tespit edildi. Örnekleme günü akut faz reaktanları (CRP, ESR), tam kan sayımı, RF, serum IgG/IgM/IgA, ANA tetkikleri istendi. Serum örneklerinden 1cc, çalışma yapılıncaya kadar -20°C'de saklandı. Örnekleme günü aktif şikayeti (mukokütanöz lezyonu, artriti-artraljisi olan) veya Behçet hastalığının herhangi bir organ tutulum olan hastalarda hastalık aktivasyonu olduğu kabul edildi. Akut (son 2-3 gün) ve kronik (son 1 ay) üriner ve gastrointestinal sistem enfeksiyonu semptomları olup olmadığı kaydedildi.

3.2. Hasta Kontrol Grubu

Ankara Üniversitesi İmmünoloji ve Romatoloji Bilim Dalı polikliniğinde izlenen ve Amerikan Romatizma Birliği'nin 1987 kriterlerine göre tanı almış 38 Romatoid artritli olgu, hasta kontrol grubunu oluşturdu. Olguların tümünde son bir ay içinde özellikle üriner ve gastrointestinal sistem olmak üzere hiçbir enfeksiyon olmaması kriter olarak kabul edildi. Olgulardan sözel bilgi alınarak ve dosyaları incelenerek, demografik özellikleri, aldıkları tedavi, hastalık süreleri kayıt edildi. Hasta grubuna benzer şekilde laboratuvar tetkiklerine ek olarak alınan serumlar çalışma zamanına kadar -20°C'de saklandı.

Çalışma kapsamında BH ve RA gruplarındaki olguların örnekleme günü kullandıkları immünsupresif tedavi (steroid, azathioprin,

siklosporin, siklofosfamid, metotreksat, hidroklorokin, leflunomid ve anti-TNF) kaydedildi.

3.3.Sağlıklı Kontrol Grubu

Sağlıklı kontrol grubu olarak çalışmaya düzenli ilaç kullanımını gerektirecek herhangi bir hastalığı ve son bir ay içinde özellikle üriner ve gastrointestinal olmak üzere herhangi bir enfeksiyonu olmayan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi sağlık personeli olan 43 kişi dahil edildi. Sağlıklı kişilerin de örnekleme günü benzer laboratuvar tetkikleri için alınan kanlarından 1cc serum ayrılarak, çalışma zamanına kadar -20°C'de saklandı.

21 Mart 2005 tarihli toplantıda alınan Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul onayı doğrultusunda çalışmaya dahil olan tüm gruplardaki bireylerden yazılı onam alındı.

3.4. Yöntem

Tam kan ve ESR Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hematoloji laboratuvarında; ANA, CRP, RF, serum IgG/IgM/IgA Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İmmunoloji laboratuvarında çalışıldı. Örnekleme günlerinde gruplardaki olgulardan aynı anda biyokimya tüpüne alınan venöz kanlar 4000 devirde 7 dakika santrifüj edilerek, serumları ayrıldı. Toplanan serumlar çalışma zamanına kadar -20°C'de saklandı.

3.4.1. Serum recomWell Yersinia IgG/IgM/IgA EIA Metodu

Serolojik incelemeler Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Bakteriyoloji Anabilim Dalı ELISA Laboratuvarı'nda gerçekleştirildi. Çalışma iki farklı günde üçer grup halinde gerçekleştirildi. Serumlarda rekombinant recomWell Yersinia IgG/IgM/IgA EIA kitleri (Mikrogen-Almanya) kullanılarak *Y. enterocolitica*

ve *Y. pseudotuberculosis*'e karşı oluşmuş antikor düzeyleri mikro ELISA yöntemiyle ölçüldü. RecomWell Yersinia kitleri rekombinan tekniklerle üretilmiş ve *Yersinia* cinsine oldukça spesifik olan Yop proteinlerini antijen olarak kullanmakta olup, *Y. enterocolitica* ve *Y. pseudotuberculosis*'in tüm serotiplerini tayin edebilmektedir. Ayrıca, Brucella ile çapraz reaksiyon vermemektedir. Kit içeriğindeki yonteme göre çalışma aşağıdaki gibi gerçekleştirildi:

1. Çalışma günü -20°C 'de saklanan serum örnekleri oda ısısında eritilip, vortekslendi.
2. EIA kitlerindeki solüsyonlar ve mikroplaklar saklandıkları 2°C - 8°C 'den çıkartılıp, oda ısısına gelmeleri sağlandı.
3. 10 µl serum örnekleri 1 ml dilüsyon solüsyonu ile (1+100) dilüe edildi.
4. 100 ml yıkama solüsyonu 900 ml deiyonize su ile dilüe edildi.
5. Plaktaki her bir kuyucuk için 10 µl konjugat solüsyonları 1 ml uygun dilüsyon solüsyonları ile (1+100) dilüe edildi.
6. Her bir plak içindeki 96 kuyucuğun 1'er kuyucuğu pozitif, negatif ve iki kuyucuğu cut-off kontrolleri için kullanıldı ve her biri hasta serumları gibi (1+100) dilüe edildi.
7. Her bir kuyucuğa 100 µl dilüe edilmiş hasta serumları ve kontroller konulduktan sonra, üzeri kapatılarak, 37°C 'de 1 saat inkübe edildi. Pozitif örneklerde spesifik antikorların rekombinan Yop antijenlerine bağlanması sağlandı.
8. Uygun ELISA yıkama aletinde her bir kuyucuk 300 µl dilüe edilmiş yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkandı.
9. Her bir kuyucuğa 100 µl dilüe edilmiş peroksidaz işaretli antihuman IgG/IgM/IgA konulduktan sonra, üzeri kapatılarak, 37°C 'de 30 dakika inkübe edildi.
10. Uygun ELISA yıkama aletinde her bir kuyucuk 300 µl dilüe edilmiş yıkama solüsyonu ile 4 kez yıkandı.
11. Her bir kuyucuğa 100 µl kromojenik substrat tetrametilbenzidin solüsyonu konuldu ve oda ısısında karanlıkta 30 dakika bekletildi.

12. Son olarak reaksiyonu durdurmak için, her bir kuyucuğa 100 µl stop solüsyonu (%25 fosforik asit) eklendi. Mikroplate spektrofotometrik okuyucuda 450-630nm dalga boyunda optik dansite ölçümü yapıldı.

Antikor aktivite değerleri kantitatif olarak (U/ml) aşağıdaki kit prospektüsünde tariflenen formüle göre hesaplandı ve yorumlandı.

$$U/ml = OD_h - OD_c \times 20$$

OD_h: Hasta serumun optik dansitesi

OD_c: Cut-off kontrollerinin optik dansitelerinin ortalaması

- >24U/ml: Pozitif,
- <20U/ml: Negatif,
- 20 U/ml ≤ ve ≥ 24 U/ml: düşük titre pozitif/gri zon.

3.5. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel analizler SPSS 12.0 bilgisayar paket programı kullanılarak yapıldı. Mikro ELISA yöntemiyle saptanan kantitatif antikor ölçümleri yönünden, hasta ve kontrol grupları arasında fark olup olmadığı ve bu antikor ölçümleri ile hasta özellikleri, klinik ve laboratuvar bulguları arasında ilişki olup olmadığı tek yönlü ANOVA testi ile araştırıldı. p değerlerinin 0.05'in altında olması anlamlı kabul edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptandığında ileri Post Hoc istatistiksel testi olarak LSD (least significant difference) kullanıldı. Hastalık aktivasyonu ile Yersinia IgG/IgM/IgA titreleri, serum IgG/IgM/IgA titreleri, WBC ve %PMNL karşılaştırılmasında independent sample T test kullanıldı. İmmüsupresif tedavi ile Yersinia IgG/IgM/IgA titreleri, serum IgG/IgM/IgA titreleri, WBC ve %PMNL karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen Behçet hastalıklı olguların yaş ortalamaları , $43,34 \pm 8,79$, RA'li olguların yaş ortalamaları $47,39 \pm 10$ sağlıklı kontrollerin ise $44,11 \pm 7,15$ idi. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu ($p>0.05$). Çalışma kapsamına alınan hasta ve kontrol gruplarındaki olguların demografik özellikleri Tablo 4.1'de verilmektedir.

Tablo 4.1 Çalışma kapsamındaki olguların demografik özellikleri

	Behçet Hst	RA	SK	P
Hasta Sayısı	101	38	43	-
Yaş	$43,34 \pm 8,79$	$47,39 \pm 10$	$44,11 \pm 7,15$	0.052
Cinsiyet (E/K)	44/57	8/30	17/26	>0.05
Hastalık Süresi (ortalama yıl)	10,97	8,46	-	-

Çalışma kapsamındaki gruplar karşılaştırıldığında serum CRP düzeylerinin BH grubunda $6.68+1.02$ mg/L, RA grubunda $19.88+3.82$ mg/L, sağlıklı kontrol grubunda ise $3.75+1.51$ mg/L olduğu tespit edildi. RA grubunda serum CRP düzeyinin diğer gruplardan istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde yüksek olduğu görüldü ($p:0.000$)(Tablo 4.2). Aynı şekilde gruplar karşılaştırıldığında sağlıklı kontrol grubunda serum IgA düzeyinin diğer gruplardan istatistiksel açıdan anlamlı olarak düşük ($p:0.002$); BH grubunda kantitatif Yersinia IgM antikor titresinin diğer gruplardan anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü ($p:0.000$). İleri istatistiksel analizde her üç grup arasında istatistiksel açıdan ESR' de anlamlı farklılık olduğu tespit edildi ($p:0.000$). Serum IgG/IgM düzeyleri, Yersinia IgG/IgA titreleri, beyaz küre sayımı ve parçalı yüzdesi açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$) (Tablo 4.2).

Tablo 4.2 Gruplar arasında CRP, ESR, Serum IgG/IgM/IgA, Yersinia IgG/IgM/IgA, WBC, %PMNL sonuçlarının analizi

Sonuçlar (ortalama±sd,sh)	BH grubu	RA grubu	SK grubu	p
CRP mg/L	6.68±1.02	19.88±3.82	3.75±1.51	0.000
ESR mm/saat	16.50±1.71	30.31±4.54	8.32±0.96	0.000
Serum IgA g/L	2.47±0.12	2.69-1.22	1.84-0.61	0.002
Serum IgM g/L	1.37±0.07	1.24±0.10	1.16±0.09	0.240
Serum IgG g/L	12.36-2.72	12.99-3.83	11.53-1.59	0.062
Y. IgA U/ml	12.03±0.62	15.29±2.60	11.09±1.46	0.128
Y. IgM U/ml	13.60±0.93	7.97-3.55	7.34-3.11	0.000
Y. IgG U/ml	20.38±2.34	16.61±2.78	15.78±4.39	0.489
WBC	7384-2443	7757-2354	7088-2044	0.438
% PMNL	58.87-9.34	61.05-9.04	56.14-9.41	0.060

SK: sağlıklı kontrol; +: standart hata(sh); -: standart deviasyon (sd); p:<0.05 anlamlı

Yersinia IgG/IgM/IgA antikor titreleri pozitif, düşük titre (DT) pozitif ve negatif olarak değerlendirme yapıldığında; Behçet hastalarının 4'ünde (%4), RA hastalarının 5'inde (%13.1), sağlıklı kontrol olgularının 3'ünde (%7) Yersinia IgA antikoru >24 U/ml olup, pozitif olarak bulundu. Sağlıklı kontrol ve RA kontrol olgularının tümünde (%100) Yersinia IgM antikoru negatif iken, Behçet olgularının 4'ünde (%4) IgM antikoru pozitif, 2'sinde (%2) düşük titre pozitif, 95'inde (%94) negatif bulunmuştur (Tablo 4.3). Behçet grubundaki IgM antikor pozitifliklerinin hepsi izole pozitifliklerdir. İzole Yersinia IgA antikor pozitifliği (>24U/ml) Behçet olgularının 1'inde, RA'lı olguların 3'ünde (bir tanesi düşük titre olmak üzere), sağlıklı olguların ise 2'sinde bulunmuştur. Hem Yersinia IgG hem de IgA antikor pozitifliği RA'lı olguların 3'ünde, sağlıklı kontrol olgularının 2'sinde, Behçet olgularının da 3'ünde birlikte saptanmıştır.

Tablo 4.3 Behçet, RA ve SK olgularında Yersinia antikorlarının dağılımı

EIA	Behçet olguları (%) n=101			RA olguları (%) n=38			SK olguları(%) n=43		
	-	DT+	+	-	DT+	+	-	DT+	+
IgA	96 (95)	1 (1)	4 (4)	32 (84.2)	1 (2.6)	5 (13.1)	39 (90.7)	1 (2.3)	3 (7)
IgM	95 (94)	2 (2)	4 (4)	38 (100)	0 (0)	0 (0)	43 (100)	0 (0)	0 (0)
IgG	78 (77)	8 (8)	15 (15)	30 (78.9)	1 (2.6)	7 (18.4)	38 (88.4)	0 (0)	5 (11.6)

BH olgularda oral aftöz lezyon, genital ülserasyon, eritema nodozum, eklem şikayetleri (eklem ağrısı ve eklemdede artrit bulguları), nörolojik şikayetler (konuşma güçlüğü, başağrısı, başdönmesi gibi), göz şikayetleri (gözlerde ağrı ve bulanık görme) aktif şikayet olarak kabul edildi (Tablo 4.4). Behçet hastalarının 34'ünde (%33.6) ne bir aktif şikayet ne de bir organ tutulumu vardı. Derin ven trombozu 8 hastada, enterobehçet 4 hastada, nörobekçet 7 hastada, aktif üveit 2 hastada mevcut olup, 1 hastada hem nörobekçet hem de enterobekçet vardı. Aktif şikayetlerden herhangi biri olan veya Behçet hastalığının damar, organ tutulumu olan olgularda (67 olgu) Behçet hastalığı aktivasyonu pozitif kabul edildi. Hastalık aktivasyonu ile Yersinia IgG/IgM/IgA titreleri, serum IgG/IgM/IgA titreleri, WBC ve %PMNL arasında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$)

Tablo 4.4 BH grubunda aktif şikayetlerin analizi

	Var n (%)	Yok n (%)	Toplam n (%)
Oral aft	43 (42.6)	58 (57.4)	101 (100)
Eritema nodozum	12 (11.9)	89 (88.1)	101 (100)
Eklem şikayeti	22 (21.8)	79 (78.2)	101 (100)
Göz şikayeti	9 (8.9)	92 (91.1)	101 (100)
Nörolojik şikayet	7 (6.9)	94 (93.1)	101 (100)
Genital ülserasyon	2 (2)	99 (98)	101 (100)
Aktif şikayet	58 (57.4)	43 (42.6)	101 (100)

Behçet hastalıklı olguların son 2-3 gün içinde üriner sistem (poliüri, pollaküri, dizüri, ateş) ya da gastrointestinal sistem (ateş, karın ağrısı, diyare, bulantı, kusma) enfeksiyonu şikayetleri olanları ile Yersinia IgG/IgM/IgA titreleri, serum IgG/IgM/IgA titreleri, WBC ve %PMNL arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken ($p>0.05$); son 1 ay içinde bu enfeksiyonlara bağlı şikayetleri olanlar ile Yersinia IgA titreleri, serum IgA titreleri ve %PMNL arasında ise anlamlı farklılık saptanmıştır ($p<0.05$).

Kantitatif Yersinia antikör aktivite değerleri $>24\text{U/ml}$: Pozitif, $<20\text{U/ml}$: Negatif, $20\text{ U/ml} \leq$ ve $\geq 24\text{ U/ml}$: düşük titre pozitif olarak değerlendirildiğinde ise:

1. Akut (son 2-3 gün içinde) enfeksiyon bulgusu olmayan 81 BH olgusunun 78'inde (%96.3) Yersinia IgA antikörü negatif, 1'inde (%1.2) düşük titre pozitif ve 2'sinde (%2.5) pozitif;
2. Akut enfeksiyon bulgusu olan 20 olgunun 18'inde (%90) Yersinia IgA antikörü negatif, 2'sinde (%10) pozitif;
3. Yersinia IgA antikörü 101 BH olgunun 96'sında (%95) negatif, 1'inde (%1) düşük titre pozitif ve 4'ünde (%4) $>24\text{ U/ml}$ olup, pozitif olarak bulunmuştur (Tablo 4.5).

Tablo 4.5 Akut ve kronik enfeksiyon bulgusu olanlarda Yersinia antikorları

	Akut enfeksiyon bulgusu (son 2-3 gün)		Kronik enfeksiyon bulgusu (son 1 ay)		Σ
	Var n,%	Yok n,%	Var n,%	Yok n,%	
Y.IgA (-)	18(90)	78(96.3)	40(100)	56(91.8)	96
Y.IgA DT(+)	0(0)	1(1.2)	0(0)	1(1.6)	1
Y.IgA (+)	2(10)	2(2.5)	0(0)	4(6.6)	4
Σ	20(100)	81(100)	40(100)	61(100)	101
Y.IgM (-)	19(95)	76(93.8)	37(92.5)	58(95.1)	95
Y.IgM DT(+)	0(0)	2(2.5)	1(2.5)	1(1.6)	2
Y.IgM (+)	1(5)	3(3.7)	2(5)	2(3.3)	4
Σ	20(100)	81(100)	40(100)	61(100)	101
Y.IgG (-)	14(70)	64(79)	33(82.5)	45(73.8)	78
Y.IgG DT(+)	3(15)	5(6.2)	1(2.5)	7(11.5)	8
Y.IgG (+)	3(15)	12(14.8)	6(15)	9(14.8)	15
Σ	20(100)	81(100)	40(100)	61(100)	101

Y: Yersinia; DT: düşük titre

Behçet hastalığının süresi 15 yıldan fazla olan olgu sayısı 34, 15 yıldan kısa olan olgu sayısı ise 67 idi. BH grubunda Yersinia antikor titreleri ile hastalık süresi arasında ilişki yoktu.

Behçet hastalarının %10'u tedavisiz izlenirken, %80'i sadece kolşisin ve %10'u kolşisin ve immüsupresif tedaviyi beraber kullanmaktaydı. Mann-Whitney U testi ile incelendiğinde BH grubunda WBC, serum IgG ile immüsupresif tedavi arasında istatistiksel anlamlı fark bulundu.

ANA ve RF pozitiflikleri açısından üç grubun sonuçları ise Tablo 4.6'da belirtilmiştir.

Tablo 4.6 Çalışma gruplarında ANA ve RF dağılımı

	BH	RA	SK
	N (%)	N (%)	N (%)
ANA (-)	98 (%97.02)	27 (%71.05)	42 (%97.67)
ANA (+)	3 (%2.97)	11(%28.94)	1 (%2.32)
RF (-)	98 (%97)	5 (%13.2)	39 (%90.7)
RF (+)	3 (%3)	33 (%86.8)	4 (%9.3)
Toplam	101 (%100)	38 (%100)	43 (%100)

5. TARTIŞMA

Tıp literatürüne Ord. Prof. Dr Hulûsi Behçet tarafından kazandırılan Behçet hastalığı'nın prevalansı ülkemizde 80-370/100.000 olup, dünyanın en yüksek prevalansıdır (1,8). Atak ve remisyonlarla seyreden, kronik multisistem tutulumlu bir vaskülitik tablo olan Behçet hastalığı, özellikle genç erkeklerde ciddi seyir göstermekte ancak günümüzde etyopatogenezi hala bilinmemektedir (1,6,32).

Etyopatogenezinde genetik, çevresel, bakteriyel, viral ve immünolojik faktörlerin kombinasyonunun etkili olabileceği kanısı hakimdir (6,9). Bazı antijenlerle maruziyet sonrası hastalığın tetiklendiğini düşündüren çalışmalar vardır. Örneğin diş tedavisi sonrası veya intradermal streptokok antijen enjeksiyonu sonrası gecikmiş tipte hipersensitivite reaksiyonu ile Behçet hastalığının semptomlarının ortaya çıkması gibi (60). Bir başka prospektif, randomize çalışmada ise, kolşisin monoterapisi ile kolşisin ve benzatin penisilin kombinasyonu karşılaştırılmıştır. Monoterapiye kıyasla kombinasyon tedavisi alan kişilerde artrit atak sayısının azaldığı ve ataklar arasının belirgin şekilde açıldığı bulunmuştur (61). Oral aftöz lezyonlar ile genital ülserasyonların herpes lezyonlarına benzemesi ile patogeneizde HSV-1'e yönelik çalışmalar (tükrük, intestinal ülser ve lenfositlerde viral DNA tayini gibi) yapılmış, ancak ortaya çıkan olumlu sonuçların daha fazla sayıda hastayı kapsayan çalışmalarla doğrulanması gereği doğmuştur (6,7,10). Bazı vaskülitik hastalıklarda hepatit A, B ve C virüslerinin rolü olması, temelde vaskülitik bir hastalık olan Behçet hastalığında da bu virüslerin rolü olabileceği savıyla yapılan çalışmalarda pozitif sonuç alınamamıştır (6,124).

Günümüzde Behçet hastalığı patogenezinde bakteriyel ya da viral olsun, enfeksiyonun rolünü düşünmemizi destekleyen diğer bir konu da HSP'leridir. İnsan ve mikrobiyal HSP'ler arasında bulunan yüksek orandaki homoloji bu HSP'lerinin fizyolojik rolleri dışında, otoimmün hastalık, ateroskleroz, inflamasyon ve tümörlerin immün yanıt oluşturmada da etkin rolleri olduğunu göstermiştir (65,66,69,70). Diğer bakteriyel HSP'ler gibi *Y. enterocolitica* HSP60'ın da Behçet hastalarında üvearetinit patogenezinde

çapraz reaksiyon mekanizmasıyla yer alabileceğine dair çalışmalar mevcuttur (70-72).

Behçet hastalığı göz, mukokütanöz ve eklem bulguları ile özellikle enterik ya da genitoüriner sistem enfeksiyonu sonrası gelişen reaktif artritler olmak üzere seronegatif spondiloartropatilerin kliniğini taklit ettiği düşünülebilir. Romatoid artritlen farklı olarak seronegatif spondiloartropatiler HLA-B27 ile daha fazla ilişkili olup, RF negatiftirler. Reaktif artrit etyopatogenezinde *Salmonella* türleri, *Shigella flexneri*, *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter fetus*, *Vibrio parahaemolyticus*, *Clostridium difficile*, *Ureoplasma urealyticum*, *Chlamydia pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, inoperabl mesane kanserlerinde intravezikal BCG enjeksiyonunun yanında *Y. enterocolitica* ve *Y. pseudotuberculosis* de yer alır. Reaktif artrit seyriinde artrit tablosu geliştikten sonra postenfeksiyöz dönemde mikroorganizmayı izole etmek mümkün olmadığından tanı serolojik olarak konulabilmektedir (125).

Neden olduğu geniş klinik tablo ve günümüzde moleküler biyolojinin gelişmesi sonrası inflamasyon patogenezinde ubiquitin benzeri role sahip olduğunun anlaşılması *Yersinia* enfeksiyonlarının gittikçe artan bir önemi olduğunu göstermektedir (18,85,112).

Klinik olarak seronegatif spondiloartropatilere benzeyen Behçet hastalığının etyopatogenezinde bugüne kadar streptokoklar üzerine çok çalışma yapılmışsa da *Yersinia* ve diğer reaktif artrit patogenezinde yer alan mikroorganizmalar hakkında çok az sayıda çalışma yapılmıştır (11,20-22). Bu çerçevede bu çalışma Behçet hasta serumlarında *Yersinia* antikor seviyelerini ve hastalığın *Yersinia* enfeksiyonu ile nedensel bir ilişkiye sahip olup olmadığını araştırmak üzere planlanmıştır. Çalışmaya Behçet hastalarının yanında hastalıklı kontrol grubu olarak romatoid artrit hastaları ve sağlıklı kontrol grubu olarak sağlıklı hastane personeli alınmıştır. Yapılan ölçümlerde Behçet hastalarında *Yersinia* IgM ve *Yersinia* IgG ortalama antikor titreleri sağlıklı ve RA'lı kontrol grupları ile karşılaştırıldığında daha yüksek olduğu tespit edilmiş, ancak istatistiksel olarak anlamlı düzeyde IgM ortalama antikor titresini yüksek iken (p:0.000), IgG ortalama antikor titre yüksekliğinin istatistiksel

olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur (p:0.489). Ayrıca Yersinia IgA ortalama antikor titreleri RA grubunda diğer iki gruba göre yüksek ama istatistiksel olarak anlamlı fark içermediği bulunmuştur (p:0.128). Bu sonuç, Behçet hastalığı ile *Y. enterocolitica* ve *Y. pseudotuberculosis* seropozitifliği arasında nedensel bir ilişki olmadığını düşündürmüştür.

Literatürde Behçet hastalığı ile Yersinia seropozitifliği arasındaki ilişkiyi araştıran üç adet editöre mektup olarak yazılan çalışmaya rastlanmıştır. İlk olarak 1987 yılında Finlandiya ile Türkiye'nin ortaklaşa gerçekleştirdiği çalışmada 28 Behçet hastası ile çeşitli hastalıkları olan (3 RA, 4 skleroderma, 1 sistemik lupus eritematozus) 8 hasta ile 7 sağlıklı hastane personelinin dahil olduğu 15 kişilik kontrol grubu *Y. enterocolitica/pseudotuberculosis*, *Campylobacter jejuni/coli*, *Salmonella* ve *Chlamydia trachomatis* seropozitifliği açısından karşılaştırılmıştır. Diğer bakteriyel etkenlerden farklı olarak, Yersinia antikor titrelerinde kontrol grubuna (3/15) kıyasla Behçet hastalarında (9/28) istatistiksel olarak anlam içermese de bir artış trendi olduğu saptanmıştır (20). Bu artış trendi bizim çalışmamıza paralel bir bulgudur. Aynı araştırmacılar iki yıl sonra bu ilk pilot çalışmanın sonuçlarına göre 100 Behçet hastası ile 48 dahili hastalığı olan kontrol grubunda *Y. enterocolitica* ve *Y. pseudotuberculosis* IgG/IgM/IgA antikorlarını ELISA ile tespit etmişlerdir. Her iki grubun 1/3'ünde Yersinia antikorlarının herhangi birinde pozitiflik saptanmış ve bunun çalışma popülasyonunda Yersinia enfeksiyonunun yaygın görülmesi ile ilişkili olabileceği kanısına varılmıştır. Araştırmacılar elde ettikleri veriler ışığında Behçet hastalığı patogenezinde Yersinia enfeksiyonunun rolü olamayacağı sonucuna ulaşmışlardır (21). Her iki çalışmada da hastaların kolşisin ya da immünsupresif kullanımı, laboratuvar bulguları (ESR, CRP, RF, ANA, WBC) ve enterik ya da üriner sistem enfeksiyon şikayetleri olup olmadığına dair veri bulunmamaktadır.

1997 yılında yayınlanmış daha geniş kapsamlı üçüncü çalışmada İtalyan araştırmacılar 22 kişilik Behçet, RA ve sağlıklı kontrol gruplarında *Y. enterocolitica/pseudotuberculosis*, *Campylobacter jejuni/coli* ve *Chlamydia trachomatis* seropozitifliğinin HLA-B51, immünsupresif tedavi,

hastalık aktivasyonu, serum immünglobulin konsantrasyonları ile korelasyonunu araştırmışlardır. Behçet hastalarının hiçbirinde enterik veya üriner sistem enfeksiyonu olmaması kriter olarak alınmıştır. Yirmi iki Behçet hastasının 10'unda HLA-B51 bakılmış ve pozitif olarak bulunmuştur. Ancak anti-bakteriyel antikorlarla HLA-B51 pozitifliği arasında korelasyon bulunmamış. İmmünsupresif tedavi (12/22) alımı ile antikorlar arasında korelasyon saptanmamış. Artmış CRP ve ESR ile Behçet hastalığı ile ilişkili semptomu ya da organ tutulumlarından herhangi ikisinin pozitifliğinde hastalığın aktive olduğu kabul edilmiş. Hastalık aktivasyonu (8/22) ile antikorlar arasında da istatistiksel bir ilişki bulunamamış. Ancak sağlıklı kontrol ve RA kontrol grubuna kıyasla Behçet hastalarında *Chlamydia trachomatis* IgA/IgG, *Campylobacter fetus*, *Y. enterocolitica/pseudotuberculosis* antikorları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (22). Ama bu çalışmada sadece *Chlamydia trachomatis* antikorları ayrı ayrı irdelenirken; *Yersinia* antikorları IgG, IgM ve IgA olarak ayrı ayrı irdelenmemiştir. Dolayısıyla elde edilen *Yersinia* seropozitifliğinin yeni geçirilmif bir enfeksiyona mı yoksa subklinik ya da kronik bir enfeksiyona mı sekonder olduğu ayırtılamamıştır. Sonuçta elde edilen çoklu bakteriyel antikor pozitifliğiyle, Behçet hastalığı patogenezinde bu mikroorganizmaların nedensel bir ilişkiye sahip olabileceği sorusu ortaya çıkmıştır. Ancak araştırmacılar bu çoklu antikor seropozitifliğinin, hastalıktan ziyade Behçet hastalarında görülen artmış hücrenel ve hümoral yanıtla ilişkili olabileceği kanaatine varmışlardır. Farklı bakterilerin 65 kDa'luk HSP'lerini bir gibi ortak tanıyarak, çapraz reaksiyonla bu HSP'lere antikor yanıtının oluşması araştırmacılara bu kanaatlerinin mümkün olabileceğini düşündürmüştür (22,126).

Bizim çalışmamızda *Yersinia* IgG, IgM ve IgA antikorları ile Behçet hastalığı arasında nedensel bir ilişki bulamasak da, bu antikorların ayrı ayrı çalışılması ve dünyadaki en yüksek Behçet hastalığı prevalansına sahip ölkemizde, 1997 yılında İtalyan araştırmacıların gerçekteştirdiği gibi daha geniş kapsamlı bir çalışma ile Behçet hastalarında *Yersinia* antikor seropozitifliğinin hastalık aktivasyonu, immünsupresif tedavi, hastalık süresi

ile korelasyonunun incelendiği Türkiye'deki ilk çalışma olmasının önemli katkı sağlayacağına inanıyoruz. Bu çalışmada immünsupresif tedavi kullanımı ile Yersinia antikor ilişkisini incelediğimizde istatistiksel anlamlı fark bulamadık. Ama serum IgG (p:0.21) ve WBC (p:0.40) ile immünsupresif tedavi arasında istatistiksel anlamlı fark bulduk.

Iannone ve arkadaşları (22) Behçet hastalığının genetik zemininde önemli yeri olan HLA-B51 ile antikorlar arasında korelasyon bulamamıştır. Bizim hastanemizde HLA-B51 araştırılması randevu ile çalışıldığından ve maliyetinin yüksek olması gibi nedenlerle hastalara maddi ve manevi yük getireceğinden tetkik edilememiş ve bu nedenle korelasyona bakılamamıştır. Iannone ve ark.'nın (22) kabul ettiği hastalık aktivasyonundan farklı olarak, bu çalışmada aktif şikayetlerden (oral aft, genital ülserasyon, eklem , göz, nörolojik) ve Behçet hastalığı organ tutulumlarından herhangi biri olan hastalarda hastalık aktivasyonu olduğunu kabul ederek, Yersinia antikorları ile karşılaştırdığımızda korelasyon bulamadık. Elde ettiğimiz bu bulgu Iannone ve ark.'nın (22) çalışmasındaki bulguyla aynıdır. Bizim çalışmada 34 olguda Behçet hastalığı 15 yıldan daha uzun, 67 olguda 15 yıldan kısa sürelidir. Ortalama Behçet hastalık süresi 10.97 yıl olup, Iannone ve ark.'nın (22) çalışmasındaki ortalama hastalık süresinden (3.4 yıl) uzundur. Behçet hastalık süresi ile Yersinia antikorları arasında da anlamlı bir ilişki bulamadık.

Bu çalışmada bundan önceki çalışmalardan farklı olarak Behçet hastalıklı olgularda üriner ve enterik enfeksiyon semptomları sorgulandı. Kontrol gruplarında ise bu semptomları olmayan hastalar çalışma popülasyonu içine alındı. Akut (son 2-3 gün) ve kronik (son 1 ay) enfeksiyon açısından değerlendirildiğinde 101 Behçet hastasının 20'sinde akut dönem, 40'ında kronik dönem enfeksiyon semptomları vardı (Tablo 4.5). Akut dönemde enfeksiyon şikayetleri olan olgular ile Yersinia IgG/IgM/IgA titreleri, serum IgG/IgM/IgA titreleri, WBC ve %PMNL arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmazken (p>0.05); son 1 ay içinde enfeksiyonlara bağlı şikayetleri olan olgular ile Yersinia IgA titreleri, serum IgA titreleri ve %PMNL arasında ise anlamlı farklılık saptanmıştır (p<0.05). Kantitatif Yersinia antikor

aktivite değerleri >24U/ml: pozitif, <20U/ml: negatif, 20 U/ml ≤ ve ≥ 24 U/ml: düşük titre pozitif olarak değerlendirildiğinde dağılım istatistiksel olarak homojen dağılmadığından sadece Behçet hastalarındaki yüzde oranları hesaplanabilmiştir (Tablo 4.5).

Yersinyoz insidansı 2001 yılında Almanya'da 8.7/100.000, Finlandiya'da 14.1/100.000, İsveç'te 6.5/100.000, Norveç'te 2.7/100.000 ve Danimarka'da 5.3/100.000'dir (100). Ülkemizin de dahil olduğu birçok ülkede hastalığın yaygınlığı net bilinmemektedir. Almanya'da sağlıklı kan donörlerinde seroprevalans %40, Polonya'nın doğusunda ise kırsal kesimde şehirde yaşayanlara kıyasla (%42-%20) yüksek olarak bulunmuştur (86,103). Ülkemizde ilk olarak İstanbul'da 1989 yılında erişkinlerin %17.7'sinde anti-Yersinia antikorları saptanmıştır (104). Daha sonra reaktif artriti olan hastalarda *Y. enterocolitica* antikor pozitifliği tüp aglütinasyon testi ile %18, ELISA testi ile IgA ve IgM için %22, IgG için %30 bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada herhangi bir şikayeti olmayan 40 kişilik kontrol olgularının 5'inde (%12.5) Yersinia IgM, 5'inde (%12.5) Yersinia IgG antikor pozitifliği saptanmış ancak hiçbir kontrol olgusunda Yersinia IgA antikor pozitifliğine rastlanmamıştır (19). Bizim çalışmamız Türkiye'de Behçet hastalarında *Y. enterocolitica* ve *Y. pseudotuberculosis* seroprevalans araştırmasına ek olarak 38 RA'lı ve 43 sağlıklı kontrol olgusunda da seroprevalans araştırılması açısından da önem taşıdığına inanıyoruz. Biz Etiz'in çalışmasından (19) farklı olarak kontrol grubunda Yersinia IgM antikor pozitifliği saptamazken, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da Yersinia IgA antikor pozitifliğini saptadık (Tablo 4.3). Ayrıca, izole Yersinia IgA antikor pozitifliği (>24U/ml) Behçet olgularının 1'inde, RA'lı olguların 3'ünde (bir tanesi düşük titre olmak üzere), sağlıklı olguların ise 2'sinde tespit ettik. Hem Yersinia IgG hem de IgA antikor pozitifliği RA'lı olguların 3'ünde, sağlıklı kontrol olgularının 2'sinde, Behçet olgularının da 3'ünde birlikte saptadık. *Y. enterocolitica* enfeksiyonlarının kronik dönemdeki sekellerinin prognostik açıdan değerlendirilmesinde spesifik IgA antikorları önemli olduğu bilinmektedir (121). Bu bağlamda ister izole olsun ister IgG ile birlikte olsun

kontrol grubundaki IgA seropozitifliğine sahip kişilerin uzun dönemde *Yersinia* enfeksiyonu sekeli açısından takibinin uygun olacağını düşünüyoruz.

Yersinia enterocolitica'nın özellikle *Brucella abortus* olmak üzere bir çok bakteri ile çapraz reaksiyon verdiği bilinmektedir (18,94,95). Bizim çalışmamızda kullanılan recomWell *Yersinia* antikor EIA kitlerinin özelliği başta *Brucella* türleri olmak üzere birçok bakteri ile çapraz reaksiyon vermemesiydi. ELISA testlerinin en önemli kafa karıştıran sorunu IgM antikor pozitifliğinin RF ve diğer IgM pozitiflikleri ile interferansıdır. Bizim kullandığımız kiti pazarlayan firmanın yaptığı çalışmalarda RF ve Epstein-Barr virüs IgM pozitifliği ile interferans gerçekleşmediği bildirildiğinden bu konuda bizim tespit ettiğimiz *Yersinia* IgM antikor pozitifliklerinin bu sorundan kaynaklanmayacağına inancımız olmuştur. Ama bu çalışmanın bir eksikliği, sonuçların Western Blot ile doğrulanmaması ve düşük titre pozitifliklerinin aradan belli bir süre geçtikten sonra olgulardan tekrar numune alınarak tekrar çalışılmamasıdır. Bizim kit prospektüsünde recomWell *Yersinia* testi ile recomBlot *Yersinia* testinin kıyaslandığı 20 hastalık çalışmada recomWell ile pozitiflik saptanan her olgunun recomBlot ile de pozitifliklerinin doğrulandığının belirtilmesi bir bakıma bizim doğrulama testi olmaksızın güvenilir sonuçlar verdiğimizizi düşündürmektedir. Ancak düşük titre Anti-*Yersinia* antikor pozitifliklerinde hastalara sonuç verilmeden önce Western Blot ile doğrulama yapılması gerekliliği için yeni çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Yersinia enfeksiyonunun Behçet hastalığı patogeneğinde araştırmamız için bize destek olan bir başka bulgu da plazmid tarafından kodlanan *Y. enterocolitica* virülans faktörlerinden YopP'nin bir düşük moleküler ağırlıklı HSP olan ubiquitini kullanarak, ankilozan spondilit hastalarında *Y. enterocolitica* enfeksiyonunun bu yolla otoimmün bir anti-ubiquitin yanıt oluşumuna yol açabildiğidir (113). Belki de *Yersinia*, SUMO atağıyla Behçet hastalarında otoimmün yanıtı tetikleyebilir. Bize göre immün yanıt oluşumunda ve inflamasyon mekanizmasında yer alan MAPK ve NF-κB yollarında önemli rolü olan ubiquitin, Behçet hastalığı ile ilişkisinin araştırılacağı ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir (108,111).

Behçet hastalığının tedavisi, hastaya ve klinik bulgularına göre ayarlanır. Topikal steroid gibi basit tedaviden, sistemik steroidlere, TNF- α blokörleri, immünstimülanlar, immünmodülatörler, T hücre baskılayıcılar, nötrofil fonksiyonlarını önleyen ajanlar, antimetabolitler, fibrinolitik gibi farmakolojik tedavinin yanında cerrahi tedavi de bazı durumlarda uygulanmaktadır. Ayrıca otolog kök hücre nakli, IFN- α 2a enjeksiyonu gibi denenen tedavi yöntemleri de vardır (1,73-79,84). İlginç olarak, benzatin penisilinin kolşisine eklenmesi ile Behçet hastalarının artrit atak sayılarında azalma olması, hastalık patogenezinde bakterilerin yer alabileceği savına destek sağlamıştır. Dolayısıyla, Behçet hastalığında bakteri HSP'lerinin, ubiquitin ve seropozitifliklerin etyopatogenezdaki rolünün aydınlatılması, hastalık tedavisinde yeni antimikrobiyal tedavi yaklaşımlarını mümkün kılacaktır.

6. SONUÇ

- 1) Araştırmamızda Behçet, RA ve sağlıklı kontrol gruplarında, *Y. enterocolitica* ve *Y. pseudotuberculosis* IgG ve IgA titreleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Ancak Behçet grubunda RA ve SK gruplarına kıyasla IgM titrelerinde anlamlı yükseklik bulunmuştur. RF interferansı olmadığı ve diğer mikrobiyal IgM antikoları ile çapraz reaksiyon vermediği kabul edilse de sadece Yersinia IgM pozitifliği ile Behçet hastalığı arasında nedensel bir ilişki olamayacağı düşünülmüştür.
- 2) Düşük titre pozitiflik saptanan olgulara sonuç verilmeden önce doğrulama testi yapılması gerekliliğine varılmıştır.
- 3) Behçet hastalığının süresi, hastalık aktivasyonu, immünsupresif tedavi ile Yersinia antikoları arasında korelasyon bulunmamıştır.
- 4) Enterik ya da üriner sistem enfeksiyonu semptomları ile Yersinia antikor pozitiflikleri arasında da korelasyon bulunmamıştır.
- 5) Sağlıklı kontrol grubunda da Yersinia IgG ve IgA seropozitifliğinin bulunması, ülkemizde daha önce yapılmış nadir Yersinia antikor seroprevalans araştırmalarına katkı sağladığımız inancını doğrumuştur.
- 6) *Y. enterocolitica* YopP virülans faktörünün ubiquitini yıkması, SUMO saldırısına yol açması ve bu yolla ankilozan spondilit hastalarında da otoimmün yanıtı tetikleyebildiği bilinmektedir. Bu nedenle, Behçet hastalarında *Y. enterocolitica*'nın ubiquitini yıkıma uğratmasının otoimmün yanıtı tetikleyip tetiklemediğinin anlaşılması için ileri çalışmaların yapılması gerekliliğine inanılmıştır.

ÖZET

Behçet Hastalarında Yersinia Antikorlarının Saptanması

Akut enfeksiyonlarda kesin tanı kültürle konur. Kronik dönemde ise izolasyon zor olduğundan Yersinia enfeksiyonu tanısı serolojik yöntemlerle konulmaktadır. Serolojik yöntemlerde eskiden tüp aglütinasyonu kullanılırken, günümüzde artık ELISA, kompleman fiksasyon, indirekt immünfloresan ve indirekt hemaglütinasyon kullanılmaktadır. Moleküler tanı yöntemleri olarak genotiplendirmede PCR, ribotiplendirme ve pulsed-field jel elektroforezi yer almaktadır. Bu çalışma ile etyopatogenezi tam bilinmeyen Behçet hastalığı ile Yersinia enfeksiyonu arasında nedensel bir ilişki olup olmadığının araştırılması planlanmıştır. Çünkü: a) Yersinia virülans faktörlerinden YopP ubiquitini yıkarak otoimmün yanıt oluşturabilir, b) Behçet hastalarının üveitinde Yersinia HSP60'ın rolü vardır, c) Üveit, eritema nodosum, artrit gibi Yersinia enfeksiyon bulguları Behçet hastalığı klinik bulgularıyla benzerdir, d) Behçet hastalığının klinik bulguları seronegatif spondiloartropatiler içinde yer alan ve enterik veya ürogenital enfeksiyonlar sonrası görülen reaktif artrit klinik bulgularına benzer.

Bu çalışmada Behçet hastalıklı (n=101), Romatoid artritli olan hasta kontrol (n=38) ve sağlıklı kontrol (n=43) olgularının serumlarında Yersinia IgG, IgM ve IgA antikorları, kantitatif mikroELISA yöntemi kullanılarak ölçülmüştür.

Serum Yersinia IgM antikor titreleri Behçet olgularında (13.60±0.93 U/ml) RA'lı (7.97-3.55) ve sağlıklı kontrol (7.34-3.11) olgularıyla kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p: 0.000). Ancak kantitatif değerlendirme pozitif, düşük titre pozitif ve negatif olarak sınıflandırıldığında sırasıyla IgA, IgM, IgG seropozitifliğinin (>24U/ml) gruplardaki dağılımı: Behçet hastalarında %4, %4, %15; RA'lı olgularda %13, %0, %18; SK olgularında %7, %0, %11'dir. Gruplar arasında Yersinia IgG ve IgA antikor titreleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Behçet hastalarında immünsupresif tedavi, hastalık süresi, hastalık aktivasyonu ile Yersinia antikor titreleri arasında da korelasyon bulunmamıştır.

Bu sonuçlar, *Y. enterocolitica* ve *Y. pseudotuberculosis* enfeksiyonunun Behçet hastalığı etyopatogenezinde rolünü destekler nitelikte bulunmamıştır. Ancak, Yersinia virülansında önemi olan HSP60'ın Behçet hastalarının üveitinde rolü olması ve YopP'nin otoimmün yanıtı anti-ubiquitin antikor oluşumu ile tetiklediğini gösteren çalışmalar vardır. Bu durumda Behçet hastalığı patogenezinde Yersinia enfeksiyonunun rolünü belirlemek üzere daha ileri çalışmalar yapılması uygun olur.

Anahtar Sözcükler: Yersinia antikorları, Behçet Hastalığı, Romatoid artrit.

SUMMARY

Anti- Yersinia antibodies in Behçet's Disease

In acute Yersinia infection the diagnosis depends on the isolation of Yersinia from culture of the specimen. But in chronic phase of infection, because of the difficulty in isolation, diagnosis depends on serology. Although tube agglutination test was used previously, ELISA, compleman fixation, indirect immunfluorescence and indirect hemagglutination are used in serological diagnosis today. Molecular diagnostic methods used in genotyping are PCR, ribotyping and pulsed-field electrophoresis. As the etiopathogenesis of Behçet's disease (BD) is still unknown, we planned to investigate the relationship between Behçet's disease and Yersinia infection because: a) Yersinia virulence factor -YopP- disrupt ubiquitin in a way that might lead to the induction of an autoimmune response, b) Yersinia HSP60 is involved in the pathogenesis of uveitis in Behçet's patients, c) clinical findings of Yersinia infection resembles Behçet's disease findings such as uveitis, erythema nodosum, arthritis, and finally d) Behçet's disease clinically mimic the seronegative spondyloarthropathies, mainly reactive arthritis developing after enteric or urinary tract infection.

In this study, Yersinia IgG, IgM and IgA antibodies were tested by quantitative micro ELISA in the sera of patients with BD (n=101), rheumatoid arthritis (RA) patients as disease controls (n=38) and healthy controls (HC) (n=43).

Serum Yersinia IgM antibody levels were significantly elevated in BD (13.6±0.93 U/ml) compared to RA (7.97±3.55 U/ml) and HC (7.34±3.11 U/ml) cases (p:0.000). The quantitative test results are grouped as positive, low titer positive and negative. Yersinia IgA, IgM, IgG seropositivity (>24 U/ml) in BD and RA were 4%, 4%, 15% and 13%, 0%, 18%, respectively. Yersinia IgA, IgM, IgG antibody positivity in HC group were 7%, 0%, 11%, respectively. Yersinia IgG and IgA antibody levels were not significantly different between groups. No correlation was found between Yersinia antibody titers and duration of disease, immunosuppressive therapy or activation in BD.

These results does not suggest a role for *Y. enterocolitica* and *Y. pseudotuberculosis* infection in the etiopathogenesis of Behçet's disease. However as recent data suggest that Yersinia HSP60 – virulence factor- is involved in the pathogenesis of uveitis in Behçet's patients and YopP might lead to the induction of an autoimmune anti-ubiquitin response, the role of Yersinia infection in the etiopathogenesis of Behçet's disease should be clarified in future studies.

Key Words: Yersinia antibodies, Behçet's disease, Rheumatoid arthritis.

KAYNAKLAR

1. Fessler BJ. Behçet's syndrome. In: Koopman WJ, Moreland LW, eds. *Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 1835-1844.
2. Dündar SV. Behçet hastalığında endotel fonksiyon bozuklukları. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 70-71.
3. Yurdakul S, Günaydın I, Tüzün Y, Tankurt N, Pazarlı H, Özyazgan Y, Yazıcı H. The prevalence of Behçet's syndrome in a rural area in northern Turkey. *Journal of Rheumatology* 1988; 15: 820-822.
4. Sakane T, Takeno M, Suzuki N, Inaba G. Behçet's disease. *The New England Journal of Medicine* 1999; 341: 1284-1291.
5. Yurdakul S. Behçet sendromunun epidemiyolojisi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 66-67.
6. Önder M, Gürer MA. The multiple faces of Behçet's disease and its aetiological factors. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology* 2001; 15: 126-136.
7. Kaklamani VG, Vaiopoulos G, Kaklamanis PG. Behçet's disease. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 1998; 27: 197-217.
8. Zouboulis CC. Epidemiology of Adamantiades-Behçet's disease. *Annales de Medecine Interne* 1999; 150: 488-498.
9. Gül A. Behçet hastalığının immünolojisi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 76-79.
10. Akoğlu T. Behçet hastalığı patogenezi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 80-86.
11. Ayaşlıoğlu E, Düzgün N, Erkek E, İnal A. Evidence of chronic *Chlamydia pneumoniae* infection in patients with Behçet's disease. *Scandinavian Journal of Infectious Diseases* 2004; 36: 428-430.
12. Önen F, Tuncer D, Akar S, Birlik M, Akkoç N. Seroprevalence of *Borrelia burgdorferi* in patients with Behçet's disease. *Rheumatology International* 2003; 23: 289-293.
13. Krause I, Monselise Y, Milo G, Weinberger A. Anti-*Saccharomyces cerevisiae* antibodies- a novel serologic marker for Behçet's disease.

- Clinical and Experimental Rheumatology* 2002; 20 (Suppl. 26): S21-S24.
14. Sakane T, Suzuki N, Nagafuchi H. Etiopathology of Behçet's disease: immunological aspects. *Yonsei Medical Journal* 1997; 38: 350-358.
 15. Özsan K. *Yersinia enterocolitica*'nın bakteri sistematikindeki yeri, morfolojik ve kültürel özellikleri. Tümbay E, ed. *Yersinia Enterocolitica*'sında. İzmir: Türk Mikrobiyoloji Derneği Yayını No:2, 1982: 1-21.
 16. Ural O. *Yersinia* türleri. Topçu-Willke A, Söyletir G, Doğanay M, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*'nde. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2002: 1602-1608.
 17. Karakartal G. İnsanda *Yersinia enterocolitica* infeksiyonları. Tümbay E, ed. *Yersinia Enterocolitica*'sında. İzmir: Türk Mikrobiyoloji Derneği Yayını No:2, 1982: 53-60.
 18. Bilgehan H. *Klinik Mikrobiyoloji: Özel Bakteriyoloji ve Bakteri Enfeksiyonları*. İzmir: Barış Yayınları Fakülteler Kitabevi, 2000: 83-102.
 19. Etiz N. Reaktif artritli olan hastalarda *Yersinia enterocolitica* antijenlerine karşı oluşan antikorların serolojik olarak araştırılması. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Uzmanlık Tezi 1998.
 20. Tovianen A, Lahesmaa-Rantala R, Meurman O, Sappinen O, Kosunen T, Yazıcı H, Yurdakul S, Özbakır F, Müftüoğlu A. Antibodies against *Yersinia*, *Campylobacter*, *Salmonella* and *Chlamydia* in patients with Behçet's disease. *Arthritis and Rheumatism* 1987; 30: 1315-1317.
 21. Lahesmaa-Rantala R, Tovianen A, Granfors K, Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazıcı P. Anti-*Yersinia* antibodies in patients with Behçet's disease. *Arthritis and Rheumatism* 1989; 32: 1494-1495.
 22. Iannone F, Lapadula G, De Bari C, Covelli M, Pipitone V. Anti-bacterial antibodies in Behçet's disease. *Clinical and Experimental Rheumatology* 1997; 15: 451-452.

23. Dilşen N. Behçet hastalığının tarihçesi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 62-65.
24. Barnes CG, Yazıcı H. Behçet's syndrome. *Rheumatology* 1999; 38: 1171-1176.
25. International Study Group for Behçet's Disease. Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet* 1990; 335: 1078-1080.
26. Zouboulis CC, Kötter I, Djawari D, Kirch W, Kohl PK, Ochsendorf FR, Keitel W, Stadler R, Wollina U, Proksch E, Söhnchen R, Weber H, Gollnick HPM, Hölzle E, Fritz K, Licht T, Orfanos CE. Epidemiological features of Adamantiades-Behçet's disease in Germany and in Europe. *Yonsei Medical Journal* 1997; 38: 411-422.
27. Bang d, Lee JH, Lee E, Lee S, Choi JS, Kim YK, Cho BK, Koh JK, Won YH, Kim NI, Park SD, Ahn HJ, Lee YW, Wang HY, Lee WW, Eun HC, Song ES, Lee SW, Lee CW, Lee CJ, Park JH, Song YW, Kim ST, Kim CY, Park JK, Kwon KS. Epidemiologic and clinical survey of Behçet's disease in Korea: the first multicenter study. *Journal of Korean Medical Sciences* 2001; 16: 615-618.
28. Gürler A, Boyvat A, Türsen Ü. Clinical manifestations of Behçet's disease: an analysis of 2147 patients. *Yonsei Medical Journal* 1997; 38: 423-427.
29. Saylan T, Mat C, Fresko I, Melikoğlu M. Behçet's disease in the Middle East. *Clinics in Dermatology* 1999; 17: 209-223.
30. Yazıcı H, Tüzün Y, Pazarlı H, Yurdakul S, Özyazgan Y, Özdoğan H, Serdaroğlu S, Ersanlı M, Ülkü BY, Müftüoğlu AU. Influence of age of onset and patient's sex on the prevalence and severity of manifestations of Behçet's syndrome. *Annals of Rheumatic Diseases* 1984; 43: 783-789.
31. Bang D, Oh S, Lee K, Lee E, Lee S. Influence of sex on patients with Behçet's disease in Korea. *Journal of Korean Medical Sciences* 2003; 18: 231-235.
32. Gürler A, Türsen Ü, Boyvat A. The evaluation of the clinical findings according to age and sex in 2313 Behçet patients followed up at the

- multi-disciplinary Behçet's Disease Center in Ankara University School of Medicine. *International Journal of Dermatology* 2003; 42: 346-351.
33. Dilşen N. Behçet hastalığında tanı, gidiş ve prognoz. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 108-111.
 34. Kone-Paut I, Geisler I, Wechsler B, Özen S, Özdoğan H, Rozenbaum M, Touitou I. Familial aggregation in Behçet's disease: high frequency in siblings and parents of pediatric probands. *Journal of Pediatrics* 1999; 135: 89-93.
 35. Gül A, İnanç M, Öcal L, Aral O, Koniçe M. Familial aggregation of Behçet's disease in Turkey. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2000; 59: 622-625.
 36. Gürler A. Oral ve genital aftlar. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 87-88.
 37. Diri E, Mat C, Hamuryudan V, Yurdakul S, Hızlı N, Yazıcı H. Papulopustuler skin lesions are seen more frequently in patients with Behçet's syndrome who have arthritis: a controlled and masked study. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2001; 60: 1074-1076.
 38. Azizlerli G. Behçet hastalığında deri bulguları. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 94.
 39. Dilşen N, Koniçe M, Aral O, Öcal L, İnanç M, Gül A. Comparative study of the skin pathergy test with blunt and sharp needles in Behçet's disease: confirmed specificity but decreased sensitivity with sharp needles. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1993; 52: 823-825.
 40. Ergun T, Gürbüz O, Harvell J, Jorizzo J, White W. The histopathology of pathergy: a chronological study of skin hyperreactivity in Behçet's disease. *International Journal of Dermatology* 1998; 37: 929-933.
 41. Yazıcı H, Chamberlain MA, Tüzün Y, Yurdakul S, Müftüoğlu A. A comparative study of pathergy reaction among Turkish and British patients with Behçet's disease. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1984; 43: 74-75.
 42. Alpdoğan-Budak T, Demirçay Z, Alpdoğan Ö, Direskeneli H, Ergun T, Öztürk A, Günay A, Yavuz Ş, Üskent N, Akoğlu T. Skin

- hyperreactivity of Behçet's patients (pathergy reaction) is also positive in interferon alpha-treated chronic myeloid leukaemia patients, indicating similarly altered neutrophil functions in both disorders. *British Journal of Rheumatology* 1998; 37: 1148-1151.
43. Tuğal-Tutkun İ, Önal S, Altan-Yaycıoğlu R, Altunbaş HH, Urgancıoğlu M. Uveitis in Behçet disease: an analysis of 880 patients. *American Journal of Ophthalmology* 2004; 138: 373-380.
 44. Tuğal-Tutkun İ. Göz tutulumunun immunolojisi ve klinik özellikleri. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 89-93.
 45. Matsuo T, Itami M, Nakagawa H, Nagayama M. The incidence and pathology of conjunctival ulceration in Behçet's syndrome. *British Journal of Ophthalmology* 2002; 86: 140-143.
 46. Serdaroğlu P, Yazıcı H, Özdemir C, Yurdakul S, Bahar s, Atkin E. Neurologic involvement in Behçet's syndrome: a prospective study. *Archives of Neurology* 1989; 46: 265-269.
 47. Al-Araji A, Sharquie K, Al-Rawi Z. Prevalence and patterns of neurological involvement in Behçet's disease: a prospective study from Iraq. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry* 2003; 74: 608-613.
 48. Serdaroğlu P, Akman-Demir G. Behçet hastalığında sinir sistemi tutulumu. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 101-103.
 49. Kidd D, Steuer A, Denman AM, Rudge P. Neurological complications in Behçet's syndrome. *Brain* 1999; 122: 2183-2194.
 50. Tüzgen S, Kaya AH, Erdinçler D, Oğuzoğlu SA, Ulu O, Saip S. Two cases of neuro-Behçet's disease mimicking cerebral tumor. *Neurology India* 2003; 51: 376-378.
 51. İnanç M. Behçet hastalığında venlerin tutulumu. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 95-96.
 52. Hamuryudan V. Arter tutulumu. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 97-98.
 53. Aral O. Behçet hastalığında eklem tutulması. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 99-100.

54. Kim HA, Choi KW, Song YW. Arthropathy in Behçet's disease. *Scandinavian Journal of Rheumatology* 1997; 26: 125-129.
55. Gürgün C, Ercan E, Ceyhan C, Yavuzgil O, Zoghi M, Aksu K, Çınar CS, Türkoğlu C. Cardiovascular involvement in Behçet's disease. *Japanese Heart Journal* 2002; 43: 389-398.
56. Houman MH, Ghorbel IB, Lamloum M, Khanfir M, Braham A, Haouet S, Sayem N, Lassoued H, Miled M. Esophageal involvement in Behçet's disease. *Yonsei Medical Journal* 2002; 43: 457-460.
57. Melikoğlu M, Altıparmak MR, Fresko I, Tunç R, Yurdakul S, Hamuryudan V, Yazıcı H. A reappraisal of amyloidosis in Behçet's syndrome. *Rheumatology* 2001; 40: 212-215.
58. Şahin Ş, Akoğlu T, Direskeneli H, Şen LS, Lawrence R. Neutrophil adhesion to endothelial cells and factors affecting adhesion in patients with Behçet's disease. *Annals of the Rheumatic Diseases* 1996; 55: 128-133.
59. Tokay S, Direskeneli H, Yurdakul S, Akoğlu T. Anticardiolipin antibodies in Behçet's disease: a reassessment. *Rheumatology* 2001; 40: 192-195.
60. Mizushima Y, Matsuda T, Hoshi K, Ohno S. Induction of Behçet's disease symptoms following dental treatment and streptococcal antigen skin test. *Journal of Rheumatology* 1988; 15: 1029-1030.
61. Çalgüneri M, Kiraz S, Ertenli İ, Benekli M, Karaaslan Y, Çelik İ. The effect of prophylactic penicillin treatment on the course of arthritis episodes in patients with Behçet's disease. *Arthritis and Rheumatism* 1996; 39: 2062-2065.
62. Namba K, Ueno T, Okita M. Behçet's disease and streptococcal infection. *Japanese Journal of Ophthalmology* 1986; 30: 385-401 (abstract).
63. Hirohata S, Hashimoto T. Abnormal T cell responses to bacterial superantigens in Behçet's disease. *Clinical and Experimental Immunology* 1998; 112: 317-324.

64. Direskeneli H. Stres proteinleri ve Behçet hastalığı. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 72-75.
65. Kaufmann SH. Heat shock proteins and the immune response. *Immunology Today* 1990; 11: 129-136.
66. Wells AD, Malkovsky M. Heat shock proteins, tumor immunogenicity and antigen presentation: an integrated view. *Immunology Today* 2000; 21: 129-132.
67. Lehner T, Lavery E, Smith R, Van Der Zee R, Mizushima Y, Shinnick T. Association between the 65-kilodalton heat shock protein, *Streptococcus sanguis* and the corresponding antibodies in Behçet' syndrome. *Infection and Immunity* 1991;59: 1434-1441.
68. Direskeneli H, Ekşioğlu-Demiralp E, Yavuz Ş, Ergün T, Shinnick T, Lehner T, Akoğlu T. T cell responses to 60/65 kDa heat shock protein derived peptides in Turkish patients with Behçet's disease. *Journal of Rheumatology* 2000; 27: 708-713.
69. Kaneko S, Suzuki N, Yamashita N, Nagafuchi H, Nakajima T, Wakisaka S, Yamamoto S, Sakane T. Characterization of t cells specific for an epitope of human 60-kD heat shock protein (hsp) in patients with Behçet's disease in Japan. *Clinical and Experimental Immunology* 1997; 108: 204-212.
70. Tanaka T, Yamakawa N, Koike N, Suzuki J, Mizuno F, Usui M. Behçet's disease and antibody titers to various heat shock protein 60s. *Ocular Immunology and Inflammation* 1999; 7: 69-74.
71. Tanaka T, Yamakawa N, Yamaguchi H, Okada AA, Konoeda Y, Ogawa T, Kamiya S, Usui M. Common antigenicity between *Yersinia enterocolitica*-derived heat-shock protein and the retina, and its role in uveitis. *Ophthalmic Research* 1996; 28: 284-288.
72. Cancino-Diaz JC, Vargas-Rodriguez L, Grinberg-Zylberbaum N, Reyes-Lopez MA, Dominguez-Lopez ML, Pablo-Velazquez A, Cancino-Diaz ME. High levels of IgG class antibodies to recombinant HSP60 kDa of *Yersinia enterocolitica* in sera of patients with uveitis. *British Journal of Ophthalmology* 2004; 88: 247-250.

73. Yazıcı H. Behçet hastalığı tedavisi. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2:116-118.
74. Hirohata S, Kikuchi H. Behçet's disease. *Arthritis Research and Therapy* 2003; 5: 139-146.
75. Haugeberg G, Velken M, Johnsen V. Successful treatment of genital ulcers with infliximab in Behçet's disease. *Annals of the Rheumatic Diseases* 2004; 63: 744-745.
76. Kari JA, Shah V, Dillon MJ. Behçet's disease in UK children: clinical features and treatment including thalidomide. *Rheumatology* 2001; 40: 933-938.
77. Stanford MR. Behçet's syndrome. *British Journal of Ophthalmology* 2003; 87: 381-382.
78. Özyazgan Y. Behçet hastalığında göz tutulumuna yönelik tedavi uygulamaları. *Aktüel Tıp Dergisi* 1997; 2: 112-115.
79. Kötter I, Zierhut M, Eckstein AK, Vonthein R, Ness T, Günaydın I, Grimbacher B, Blaschke S, Meyer-Riemann W, Peter HH, Stübiger N. Human recombinant interferon alfa-2a for the treatment of Behçet's disease with sight threatening posterior or panuveitis. *British Journal of Ophthalmology* 2003; 87: 423-431.
80. Toker E, Kazokoğlu H, Acar N. High dose intravenous steroid therapy for severe posterior segment uveitis in Behçet's disease. *British Journal of Ophthalmology* 2002; 86: 521-523.
81. Seider N, Beiran I, Scharf J, Miller B. Intravenous immunoglobulin therapy for resistant ocular Behçet's disease. *British Journal of Ophthalmology* 2001; 85: 1287-1288.
82. Sfikakis PP, Kaklamanis PH, Elezoglou A, Katsilambros N, Theodossiadis PG, Papaefthimiou S, Markomichelakis N. Infliximab for recurrent, sight-threatening ocular inflammation in Adamantiades- Behçet disease. *Annals of Internal Medicine* 2004; 140: 404-406.
83. Gulli S, Arrigo C, Bocchino L, Morgante L, Sangari D, Castagna I, Bagnato GF. Remission of Behçet's disease with anti-tumor necrosis

- factor monoclonal antibody therapy: a case report. *BMC Musculoskeletal Disorders* 2003; 4: 19.
84. Rossi G, Moretta A, Locatelli F. Autologous hematopoietic stem cell transplantation for severe/refractory intestinal Behçet disease. *Blood* 2004; 103: 748-750.
 85. Bottone EJ. *Yersinia enterocolitica*: the charisma continues. *Clinical Microbiology Reviews* 1997; 10: 257-276.
 86. Neubauer HKJ, Sprague LD. Epidemiology and diagnostics of *Yersinia*-infections. In: Skurnik M, Bengoechea JA, Granfors K, eds. *The Genus Yersinia. Entering the Functional Genomic Era*. New York: Kluwer Academic /Plenum Publishers, 2003: 431-438.
 87. Bottone EJ. *Yersinia enterocolitica*: an approach to laboratory identification with reference to deoxyribonucleic acid hybridization groups and biochemical characteristics. In: Bottone EJ, ed. *Yersinia enterocolitica*. Florida, CRC Press Inc, 1981: 18-29.
 88. Brenner DJ. Classification of *Yersinia enterocolitica*. In: Bottone EJ, ed. *Yersinia enterocolitica*. Florida, CRC Press Inc, 1981: 2-8.
 89. Feeley JC. Isolation techniques for *Yersinia enterocolitica*. In: Bottone EJ, ed. *Yersinia enterocolitica*. Florida, CRC Press Inc, 1981: 10-15.
 90. Bissett ML. Microbiological aspects of *Yersinia pseudotuberculosis*. In: Bottone EJ, ed. *Yersinia enterocolitica*. Florida, CRC Press Inc, 1981: 32-40.
 91. Hilbert F, Mayrhofer S, Smulders FJM. Rapid urease screening of *Yersinia* on CIN agar plates. *International Journal of Food Microbiology* 2003; 84: 111-115.
 92. Hallanvuo S, Skurnik M, Asplund K, Siitonen A. detection of a novel repeated sequence useful for epidemiological typing of pathogenic *Yersinia enterocolitica*. *International Journal of Medical Microbiology* 2002; 292: 215-225.
 93. Marranzano M, Coniglio MA, Maura L. Evaluation of pulsed-field gel electrophoresis (PFGE) for *Yersinia enterocolitica* molecular epidemiology investigations. In: Skurnik M, Bengoechea JA, Granfors

- K, eds. *The Genus Yersinia. Entering the Functional Genomic Era*. New York: Kluwer Academic /Plenum Publishers, 2003: 375-378.
94. Töreci K. *Yersinia enterocolitica*'nın antijen yapısı, serotipleri ve diğer bakterilerle antijenik benzerlikleri. Tümbay E, ed. *Yersinia Enterocolitica*'sında. İzmir: Türk Mikrobiyoloji Derneği Yayını No:2, 1982: 23-44.
 95. Kocabeyoğlu Ö. *Brucella abortus*, *Brucella melitensis*, *Yersinia enterocolitica* serotip O:3 ve O:9 arasındaki antijenik ilişkinin araştırılması. *Mikrobiyoloji Bülteni* 1990; 24: 218-225.
 96. Toivanen P, Toivanen A. Does *Yersinia* induce autoimmunity? *International Archives of Allergy and Immunology* 1994; 104: 107-111. (abstract)
 97. Wenzel BE, Strieder TM, Gaspar E, Wiersinga WM. Chronic infection with *Yersinia enterocolitica* in patients with clinical or latent hyperthyroidism. In: Skurnik M, Bengoechea JA, Granfors K, eds. *The Genus Yersinia. Entering the Functional Genomic Era*. New York: Kluwer Academic /Plenum Publishers, 2003: 463-466.
 98. Çorapçioğlu D, Tonyukuk V, Kıyan M, Yılmaz AE, Emral R, Kamel N, Erdoğan G. Relationship between thyroid autoimmunity and *Yersinia enterocolitica* antibodies. *Thyroid* 2002; 12: 613-617. (abstract)
 99. Wormser GP, Keusch GT. *Yersinia enterocolitica*: clinical observations. In: Bottone EJ, ed. *Yersinia enterocolitica*. Florida, CRC Press Inc, 1981: 84-93.
 100. Fredriksson-Ahomaa M, Korkeala H. Molecular epidemiology of *Yersinia enterocolitica* 4/O:3. In: Skurnik M, Bengoechea JA, Granfors K, eds. *The Genus Yersinia. Entering the Functional Genomic Era*. New York: Kluwer Academic /Plenum Publishers, 2003: 295-302.
 101. Shepel M, Boyd J, Luider J, Gibb AP. Interaction of *Yersinia enterocolitica* and *Y. pseudotuberculosis* with platelets. *Journal of Medical Microbiology* 2001; 50: 1030-1038.

102. Schubert S, Bockemühl J, Brendler U, Heesemann J. First isolation of virulent *Yersinia enterocolitica* O8, biotype 1B in Germany. *European Journal of Clinical Microbiology and Infectious Diseases* 2003; 22: 66-68.
103. Stojek NM. Seroepidemiologic study on the occurrence of antibodies against *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia pseudotuberculosis* in urban and rural population of the Lublin region (eastern Poland). *Annals of Agricultural and Environmental Medicine* 1999; 6: 57-61.
104. Candan I, Töreci K. İstanbul'da gastroenteritli çocuk olgularından *Yersinia enterocolitica* izolasyonu ve erişkinlerde *Yersinia* antikorlarının saptanması. *Infeksiyon Dergisi* 1989; 3: 1-9.
105. Özkan F, Günhan C. Gastroenteritlerin *Yersinia enterocolitica* yönünden incelenmesi. *Mikrobiyoloji Bülteni* 1994; 28: 16-20.
106. Kaya A, Erol S, Yılmaz Ş. Erişkinlerde gastroenteritlerin *Yersinia enterocolitica* yönünden incelenmesi. *Flora* 1997; 2: 154-155.
107. Berктаş M, Kurtoğlu MG, Bozkurt H, Güdücüoğlu H, Bayram Y, Kutluay N. *Yersinia enterocolitica* ve *Yersinia pseudotuberculosis*'in çeşitli infeksiyonlardaki rolü ve antimikrobiyal ilaçlara duyarlılıkları. *Infeksiyon Dergisi* 2003; 17: 259-264.
108. Cornelis GR. *Yersinia* type III secretion: send in the effectors. *The Journal of Cell Biology* 2002; 158: 401-408.
109. Ellison DW, Young B, Nelson K, Miller VL. YmoA negatively regulates expression of invasin from *Yersinia enterocolitica*. *Journal of Bacteriology* 2003; 185: 7153-7159.
110. Nummelin H, Merckel MC, Leo JC, Lankinen H, Skurnik M, Goldman A. The *Yersinia* adhesin YadA collagen-binding domain structure is a novel left-handed parallel β -roll. *The European Molecular Biology Organization Journal* 2004; 23: 701-711.
111. Monack DM, Meccas J, Ghori N, Falkow S. *Yersinia* signals macrophages to undergo apoptosis and YopJ is necessary for this cell death. *Proceedings of the National Academy of Sciences of The United States of America* 1997; 94: 10385-10390.

112. Cornelis GR, Denecker G. Yersinia lead SUMO attack. *Nature Medicine* 2001; 7: 21-23.
113. Hrycaj P, Lacki JK. Antibodies to ubiquitin in relation to Yersinia infection status in patients with ankylosing spondylitis. *Clinical Rheumatology* 2003; 22: 33-36.
114. Falcao DP, Correa EF, Falcao JP. Yersinia spp. in the environment: epidemiology and virulence characteristics Skurnik M, Bengoechea JA, Granfors K, eds. *The Genus Yersinia. Entering the Functional Genomic Era*. New York: Kluwer Academic /Plenum Publishers, 2003: 341-343.
115. Bengoechea JA, Brandenburg K, Arraiza MD, Seydel U, Skurnik M, Moriyon I. Pathogenic Yersinia enterocolitica strains increase the outer membrane permeability in response to environmental stimuli by modulating lipopolysaccharide fluidity and lipid A structure. *Infection and Immunity* 2003; 71: 2014-2021.
116. Sing A, Rost D, Tvardovskaia N, Roggenkamp A, Geiger AM, Kirschning CJ, Wiedemann A, Aepfelbacher M, Heesemann J. Mechanisms of Yersinia enterocolitica evasion of the host innate immune response by V antigen. In Skurnik M, Bengoechea JA, Granfors K, eds. *The Genus Yersinia. Entering the Functional Genomic Era*. New York: Kluwer Academic /Plenum Publishers, 2003: 165-167.
117. Pouplin S, Daragon A, Cambon-Michot C, Dujardin F, Biga N, Pons JL, Le Loét X. Septic arthritis of the hip caused by Yersinia enterocolitica: a case report. *Joint Bone Spine* 2002; 69: 604-606.
118. Medeiros BMM, Silva EEE, Ramos OP, Falcao DP. Polyclonal activation as a consequence of infection of mice with Yersinia enterocolitica O:3 isolated from patients with or without arthritis. . In: Skurnik M, Bengoechea JA, Granfors K, eds. *The Genus Yersinia. Entering the Functional Genomic Era*. New York: Kluwer Academic /Plenum Publishers, 2003: 151-153.

119. Lahesmaa R, Skurnik M, Vaara M, Leirisalo-Repo M, Nissila M, Granfors K, Toivanen P. Molecular mimicry between HLA B27 and Yersinia, Salmonella, Shigella and Klebsiella within the same region of HLA α_1 -helix. *Clinical and Experimental Immunology* 1991; 86: 399-404.
120. Töreci K. Yersinia enterocolitica infeksiyonlarının tanısı ve sağaltımı. Tümbay E, ed. *Yersinia Enterocolitica*'sında. İzmir: Türk Mikrobiyoloji Derneği Yayını No:2, 1982: 73-88.
121. Granfors K, Viljanen M, Tiilikainen A, Toivanen A. Persistence of IgM, IgG and IgA antibodies to Yersinia in Yersinia arthritis. *The Journal of Infectious Disease* 1980; 141: 424-429.
122. Prats G, Mirelis B, Llovet T, Munoz C, Miro E, Navarro F. Antibiotic resistance trends in enteropathogenic bacteria isolated in 1985-1987 and 1995-1998 in Barcelona. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2000; 44: 1140-1145.
123. Maraki S, Georgiladakis A, Tselentis Y, Samonis G. A 5-year study of the bacterial pathogens associated with acute diarrhoea on the island of Crete, Greece, and their resistance to antibiotics. *European Journal of Epidemiology* 2003; 18: 85-90.
124. İltter N, Şenol E, Gürer MA, Öztaş M. Behçet's disease and HCV infection. *International Journal of Dermatology* 2000; 39: 396-397.
125. Khan MA, Sieper J. Reactive Arthritis. In: Koopman WJ, Moreland LW, eds. *Arthritis and Allied Conditions. A Textbook of Rheumatology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2005: 1335-1355.
126. Kingsley G, Panayi GS. Antigenic responses in reactive arthritis. *Rheumatic Diseases Clinics of North America* 1992; 18: 49-66.