

YERSİNİA İNFEKSİYONLARINA BAĞLI OLARAK GELİŞEN REAKTİF ARTRİTLER

M. Hadi Yaşa*

Murat Turgay**

Feyzullah Gümüşlü***

Murat Duman****

Reaktif artrit terimi, vücudun herhangi bir yerindeki, örneğin; farinks, akciğer, gastrointestinal sistem veya genitoüriner sistemdeki bir infeksiyon odağına sekonder olarak, büyük bir ihtimalle immüno- lojik mekanizma ile gelişen steril artrit vakalarını tanımlamaktadır. İn- fektif ajanın eklemi invazyonu söz konusu değildir(10,18,19,22).

Reaktif artritler infeksiyon yerinden uzakta, günler yada haftalar sonra gelişen inflamatuvar, steril ve genellikle akut artrit vakalarıdır. Bu sebeple reaktif artritlere «post-infektif artrit» de denilmektedir (1, 5,25).

Reaktif artritler, genellikle tetikleyici infeksiyondan 1-4 hafta son- ra başlarlar ve seronegatif, asimetrik artropati şeklinde görünürler. Çoğunlukla oligoartritir (9,17).

Akut romatizmal ateş bir tarafa bırakılacak olursa reaktif artrit- lerin büyük grubunu genitoüriner veya barsak infeksiyonlarından son- ra gelişen artritler oluşturur. Burada klinik spektrum basit bir mono artritren, komplet Reiter's Sendromu'na kadar değişebilir (3,5,9).

Genel olarak reaktif artrit oluşturduğu kabul edilen ajanların vü- cuda esas giriş yerleri gastrointestinal ve ürogenital kanallardır(6,7, 24,29).

* Adnan Menderes Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı
Yardımcı Doçenti

** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Bilim Dalı Doçenti

*** Ankara Refik Saydam Merkez Hıfzısıhha Enstitüsü, Mikrobiyoloji Uzmanı

**** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, İmmünoloji Bilim Dalı Profesörü

Geliş Tarihi : Mayıs 11, 1994 Kabul Tarihi : Ekim 4, 1995

Barsak infeksiyonu yoluyla reaktif artrite en sık sebep olan mikroorganizmalar; Salmonella (özellikle S.typhimurium), Yersinia (özellikle serotip-3) ve Shigellalardır(5,25).

Reaktif artritli hastalarda tanı; anamnez, klinik belirti ve bulgularla, mikrobiyolojik ve serolojik laboratuvar bulguları birlikte değerlendirilerek konulur. Tipik bir klinik gidiş gösteren reaktif artritler genellikle mono veya oligoartrit şeklinde ve asimetrik seyrederek. Sıklıkla alt ekstremiteler tutulur. Artrit her zaman sterildir(9,10,17, 22,25).

Bu çalışmalarda amaç, reaktif artrit tanısı almış hastalarda önemli bir etyolojik ajan olan Yersinia prevalansını tesbit etmektir.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma Aralık 1990 ile Aralık 1992 tarihleri arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi İbn-i Sina Hastanesi polikliniklerine başvuran ve reaktif artrit tanısı alan 32'si kadın ve 46'sı erkek olmak üzere toplam 78 hasta üzerinde yapılmıştır. Ayrıca 16'sı kadın ve 24'ü erkek toplam 40 sağlıklı kişi kontrol grubu olarak alınmıştır. Hasta ve kontrol gruplarının bazı demografik özellikleri Tablo-1'de verilmiştir.

Tablo 1 : Çalışma gruplarının bazı demografik özellikleri

	sayı	Yaş X + SD	minimum - maksimum
Reaktif artrit grubu			
Kadın	32	31.83 ± 8.69	8 - 52
Erkek	46	31.44 ± 8.43	17 - 52
Toplam	78	31.63 ± 8.58	7 - 52
Kontrol grubu			
Kadın	16	31.51 ± 8.87	15 - 53
Erkek	24	29.33 ± 8.90	16 - 54
Toplam	40	30.30 ± 8.49	15 - 54

Tablodan da görüldüğü gibi çalışma grupları genç ve orta yaşlı kişilerden oluşmaktadır. Yaş ortalaması bakımından gruplar arasında anlamlı farklılıklar saptanmamıştır (p > 0.05).

Bu çalışmada reaktif artrit tanısı konulan hastalar çalışmaya dahil edildi. Ancak artrit oluşturabilecek lokalize veya sistemik bir hastalığı bulunanlar çalışmadan çıkarıldı.

Çalışmaya alınan hastaların 9'unda (%11.54) son bir ay içerisinde kansız ve mukussuz ishal anamnezi vardı. Ancak reaktif artrit tanısı konulduğunda hiçbirinde ishal yoktu. Hastaların 34'ünde (%43.59) ise sadece tek bir eklemde artrit mevcuttu.

Kan örnekleri sabah saat 8.00 ile 10.00 arasında hasta aç iken, steril disposable enjektörle alındı.

Yersinia aglutinasyon testi; Refik Saydam Hıfzısıhha Enstitüsü Başkanlığı Seroloji Laboratuvarında Tüp Aglutinasyon Metodu ile çalışılarak yapıldı. Bunun için aynı kurumun kültür koleksiyonunda elde edilen RSKK-920 ve RSKK-921 nolu *Yersinia* enterokolitika 03 ve 09 suşlarını eşit oranda içeren somatik antijenler kullanıldı.

Her serum için ayrı ayrı 6 çalışma tüpü ve 1 kontrol tüpü olmak üzere 7 tüp kullanıldı. İlk 6 tüpte 1/16,1/32,1/64,1/128,1/256 ve 1/512'lik serum dilüsyonları elde edildi. Sırasıyla her tüpe eşit miktarda antijen-konuldu. Bir gece 37°C'lik etüvde inkübe edilip aglutinoskopa değerlendirildi.

İstatistiksel Değerlendirme :

Sonuçlar ortalama \pm standart sapma olarak bildirilmiştir. Verilerin istatistiksel değerlendirilmelerinde Student's Testi, Khi-Kare Testi ve Fisher-Exact Testi kullanıldı. Gerektiğinde korelasyon analizi metoduna başvuruldu.

SONUÇLAR

Bu çalışmada reaktif artrit tanısı almış 78 hastada ve kontrol grubunu oluşturan 40 sağlıklı kişide *Yersinia* aglutinasyon testi yapıldı ve bulunan değerler karşılaştırıldı (Tablo - II).

Tablo II : Reaktif artritli hastalarda ve kontrol grubunda *Yersinia* aglutinasyonu sonuçları

	Hasta grubu n = 78	Kontrol grubu n = 40	İstatistiksel anlamı
<i>Yersinia</i> aglutinasyonu pozitiflik oranı	% 10.26	% 2.50	p < 0.05
<i>Yersinia</i> aglutinasyonu pozitifliği sayısı	8	1	p < 0.05

Tablo - II'de de görüldüğü gibi 78 hasta ve 40 kişilik kontrol grubunun hepsinde *Yersinia* aglutinasyon testi yapıldı. Hasta grubundaki 78 kişinin 8'inde, yani % 10.26'sında *Yersinia* aglutinasyon testi po-

zitif bulundu. Bu 8 hastanın 4'ünde 1/256 titrasyonda pozitiflik tesbit edilirken diğer 4 hastada 1/128 titrasyonda pozitiflik gözlemlendi. Kontrol grubunda ise sadece 1 kişide 1/128 titrasyonda pozitiflik bulundu.

TARTIŞMA

Yersinialar; Salmonellalar ile birlikte Avrupa'da en çok rastlanan mikrobiyal barsak infeksiyonu ajanıdır (22,24,29). İnkübasyon süresi 3-10 gün kadardır. Değişik hastalık belirtilerinden sonra mikroorganizmalar 1 - 3 hafta içinde dışkı ile dışarı atılmaktadır. Yersiniaların oluşturduğu klinik tablolardan biri de reaktif artritlerdir. Barsak infeksiyonu sonucu en sık reaktif artrit oluşturan mikroorganizmalar arasında yersinialar, salmonellalar ile birlikte ilk sırada yer almaktadır. Özellikle Finlandiya'da yersinia artritisi diğer ülkelere göre çok daha sık görülmektedir (4,13,21,23).

Yersinia grubu içerisinde en çok reaktif artrit oluşturan cins Yersinia enterokolitika'dır. Yersinia enterokolitikalar içerisinde ise en çok O3 serotipi ve biraz daha az sıklıkla O9 serotipi reaktif artrit oluşturmaktadır. Diğer Yersinialar arasında özellikle Yersinia pseudotuberculosis serotip O1 suşunun da reaktif artrit oluşturduğu bilinmektedir (2,20,25).

Yersinia infeksiyonlarında reaktif artrit gelişimi, abdominal semptomlardan 1 - 4 hafta sonra görülür. Mikroorganizmayı tesbit edebilmek için erken dönemde spesifik gaita kültürü yapılmaktadır. Ancak çoğu zaman kültürde üretilmesi mümkün olamamaktadır. Bu sebeple en önemli tanı aracı serolojik testlerdir. Tüp aglutinasyon testi, tanıda yersinia antikorlarını tesbit etmede kullanılan serolojik testlerden biridir (2,6,23).

Bizim çalışmamızda hasta grubunun % 10.26'sında yersinia aglutinasyonu pozitif bulunurken, kontrol grubunda ise % 2.50'sinde test pozitif bulunmuştur. Gruplar arasındaki fark $p < 0.05$ ile anlamlıdır.

Yersinia grubu mikroorganizmaların reaktif artrit oluşturduğu uzun zamandan beri bilinmektedir (5,25). Özellikle Lahesmaa-Rantala, Granfors, Toivanen ve arkadaşları tarafından bu konuda yapılan pek çok çalışma vardır. Karkev ve arkadaşları da yersiniaların sebep olduğu 24 olgu yayınlamışlardır (11,15,21,26). Wollenhaupt ve arkadaşları ise yersinia artritisi tanısı ile izlenen hastalarda intraartiküler yersinia antijeni varlığını immünfluoresan mikroskop ile göstermişlerdir. (11,15,21,26,29).

Granfors ve arkadaşları *Yersinia* enterokolitika'ların sebep olduğu gastroenteritli 37 hastanın 13ünde reaktif artrit geliştiğini gözlemişler ve *Yersinia* enterokolitika'nın en ciddi komplikasyonunun artirit olduğunu belirtmişlerdir. Bu konuda yapılan 3 ayrı çalışmayla da bu durum desteklenmiştir. Bu çalışmalarda sırasıyla, birincide 51 akut yersiniozisli hastanın 28'inde, ikinci çalışmada 36 akut yersiniozisli hastanın 22'sinde ve üçüncü çalışmada ise 69 akut yersiniozisli hastanın 13ünde reaktif artrit geliştiği bildirilmiştir (12,16).

Jezeguel ve arkadaşları reaktif artritlerdeki *Yersinia* prevalansının kesin olarak bilinmediğini ve patogenezinin de henüz tam olarak aydınlatılmadığını belirterek günümüzdeki çalışmalarda özellikle immünolojik faktörler üzerinde durulduğu belirtilmiştir(14).

Vuento ve arkadaşları salmonellozis kliniğinin ağır seyrettiği hastalarda reaktif artrit gelişiminin sık olduğunu, oysa *Yersinia* infeksiyonlarında reaktif artrit hastalığın klinik seyri arasında böyle bir ilişkinin bulunmadığını bildirmişlerdir(28).

Von Essen ve arkadaşları Finlandiya'da reaktif artritli 216 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada etyolojik faktörleri araştırmışlar ve 59 hastada gastrointestinal infeksiyon sonucu reaktif artrit geliştiğini bildirmişlerdir. Gastrointestinal infeksiyon sonucu reaktif artrit gelişen hastaların %41'inde *Yersinia* tesbit edilirken, %24'ünde *Salmonella*, *Campylobacter* veya *Giardia* tesbit edilmiştir. Vakaların %35'inde etyolojik ajan bulunamamıştır(27).

Keat ve arkadaşları tarafından yapılan bir başka çalışmada *Yersinia* infeksiyonu geçiren hastaların %33'ünde reaktif artrit geliştiği bildirilirken, *Salmonella* infeksiyonu geçirenlerin sadece %3.2'sinde reaktif artrit geliştiği gözlenmiştir(8).

Bizim çalışmalarımızın sonuçları, reaktif artrite sebep olan mikroorganizmalardan *Yersinia*ların ülkemiz içinde önemli bir etyolojik ajan olduğunu düşündürmektedir.

ÖZET

Reaktif artrit terimi, vücudun herhangi bir yerindeki, örneğin farinks, akciğer, gastrointestinal sistem veya genitoüriner sistemdeki bir infeksiyon odağına sekonder olarak gelişen steril artrit vakalarını tanımlamaktır. İnfektif ajanın eklemi invazyonu sözkonusu değildir.

Reaktif artritlerin etyopatogenezinde pekçok mikroorganizma suçlanmaktadır. Bunlar arasında barsak infeksiyonu yoluyla reaktif art-rite en sık sebep olan mikroorganizmalar; yersinia, salmonella ve shigellalardır.

Bu çalışmada reaktif artrit tanısı almış 32'si kadın ve 46'si erkek olmak üzere toplam 78 hastada ve ayrıca 16'sı kadın, 24'ü erkek toplam 40 sağlıklı kişide Yersinia Tüp Aglutinasyon Testi çalışıldı. Reaktif artritli hastaların %10.26'sında yersinia aglutinasyonu pozitif bulunurken, kontrol grubundakilerin sadece %2.50'sinde pozitif bulundu. Gruplar arasındaki fark $p < 0.05$ ile anlamlıydı. Bu sonuç ülkemizdeki reaktif artritli hastalarda etyolojik faktörler arasında yersinialar'ın da önemli bir yeri olduğunu düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler : Reaktif artrit, Yersinia

SUMMARY

Reactive Arthritis Due To Yersinia Infections

The term «reaktive arthritis» means; a steril arthritis which is secondary to a primary infection in anywhere of the body like pharynx, lungs, gastrointestinal system or genitourinary system. The infective agent doesn't invade the joint.

Many microorganisms have been indicated as the cause of reactive arthritis : Yersinia, Salmonella and Shigella species are the microorganisms which frequently develop reactive arthritis after intestinal infections.

In this study, yersinia agglutination test was performed in 78 patient with reactive arthritis and 40 healthy control. 32 of the patients with reactive arthritis were female and 46 were male. 16 of the healthy group were female and 24 of them were male. In 10.26 % of the patients with reactive arthritis, yersinia agglutination test was found positive. But in the control group, the positive results were only 2.50 % of the group. The difference between the groups was found significant ($p < 0.05$). As the result we suggest that, in our country, yersinia infections have an important role as an etiologic factor in patients with reactive arthritis.

Key Words : Reactive arthritis, Yersinia.

KAYNAKLAR

1. Aho K : Bowel infection predisposing to reactive arthritis. *Ballieres Clin Rheumatol.* 3 : 303-19, 1989.
2. Aho K Leirisalo-Repo M : Reactive arthritis. *Clin Rheum Dis.* 11 : 25-37, 1985.
3. Altuncan A : Reaktif artrit öncesi farklı tetikleyici infeksiyonlar. *Klinik Araştırma.* 7 : 637, 1988.
4. Brenner ME Kobayashi S Wiesenhuber CW : Invitro T lymphocyte proliferative response to *Yersinia enterocolitica* in Reiter's Syndrome. *Arthritis Rheum.* 27 : 250-7, 1984.
5. Chester WF Fink M : Reactive arthritis. *Pediatr Infect Dis J.* 7 : 58-65, 1988.
6. Denys K Ford : Reactive arthritis : A viewpoint rather than a review. *Clin Rheum Dis.* 12 : 389-402, 1986.
7. Derrick A Brewerton : Causes of arthritis. *The Lancet.* 5 : 1063, 1988.
8. Fink CW : Reactive arthritis. *Pediatr Infect Dis J.* 7 : 58-65, 1988.
9. Gary S Firestein Nathen J Zvaifler : Reactive arthritis. *Ann Rev Med.* 38 : 351-60, 1987.
10. Gerloni V Fantini F : Reactive arthritis. *Pediatr Med Chir.* 12 : 447-51, 1990.
11. Granfors K Toivanen : A.IgA-anti-yersinia antibodies in yersinia-triggered reactive arthritis. *Ann Rheum Dis.* 45 : 5615, 1986.
12. Granfors K Viljanen M : Persistence of IgM, IgG and IgA antibodies to yersinia arthritis. *J Inf Dis.* 141 : 424-8, 1980.
13. Jerry C Jacobs : *Yersinia enterocolitica* arthritis. *Pediatrics.* 55 : 236-8, 1975.
14. Jezeguel C Prigent JY Loiseau-Corvez MN Martin A : Reactive arthritis caused by yersinia in children. *Ann Pediatr.* 38 : 318-22, 1991.
15. Lahesmaa-Rantala R Granfors K Isomaki H Toivanen A : Yersinia specific immune complexes in the synovial fluid of patients with yersinia-triggered Reactive arthritis. *Ann rheum Dis.* 46 : 510-4, 1987.
16. Lahesmaa-Rantala R Granfors K Kekomaki R : Circulating yersinia specific immune complexes after acute yersiniosis : a follow up study of patients with and without reactive arthritis. *Ann Rheum Dis.* 46 : 121-6, 1987.
17. Leirisalo-Repo M : Clinical picture of reactive arthritis. *Scand J Rheumatol. Suppl* 52 : 65-9, 1984.
18. Leirisalo-Repo M Lauhio A Repo H : Chemotaxis and chemiluminescence responses of synovial fluid polymorphonuclear leucocytes during acute reactive arthritis. *Ann rheum Dis.* 49 : 615-9, 1990.

19. Leirisalo-Repo M Repo H : Phagocyte function in reactive arthritis. Scand J Rheumatol. Suppl 76 : 73-7, 1988.
20. Lindley RR Patmann RS : Yersinia pseudotuberculosis infection as a cause of reactive arthritis as seen in genitourinary clinic : case report. Genitourin Med. 65 : 255-66, 1989.
21. Markov IS Vasilike IF : Yersinia-induced reactive arthritis. Khirurgia (Mosk.) 12 : 101, 1989.
22. Müller KD : Value of microbiologic studies for diagnosis of post-enteritis reactive arthritis. Z Rheumatol. 49 : 363-8, 1990.
23. Müller KD : Bedeutung mikrobiologischer untersuchungsverfahren for die diagnostik der postenteritischen reaktiven arthritis. Z Rheumatologie. 49 : 364-8, 1990.
24. Müller W Hermann E : Reactive arthritis in enteral infection. Z Rheumatol. Suppl 46 : 32-9, 1987.
25. Nordström D Konttinen YT : Reactive arthritis; an update. Biomed pharmacother. 43 : 737-42, 1989.
26. Toivanen A Granfors K Lahesmaa-Rantala R : Pathogenesis of yersinia-triggered reactive arthritis : immunological, microbiological and clinical aspects. Immunol Rev. 86 : 47-70, 1985.
27. Von Essen R Nikkari S Isomaki H : Aetiologic of reactive arthritis in hospital patients in Finland. Scand J Rheumatol. Suppl 52 : 61-4, 1984.
28. Vuento R Granfors K Leino R Tenkku H Toivanen A : Immunological features in reactive arthritis after salmonella infection. Scand J Rheumatol. 52 : 54-7, 1984.
29. Wollenhaup J Hammer M Zeidler H : Nosologic concept and new development in the etiopathogenesis of reactive arthritis. Wien Med Wochenschr. 140 : 298-302, 1990.