

Yersinia enterocolitica İnfeksiyonları

Orhan BAYLAN (*), H. Ercan ABASLI (*)

(*) GATA Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Ankara

ÖZET

Yersinia enterocolitica infeksiyonlarının klinik spektrumu, hem intestinal-ekstraintestinal infeksiyonları hem de postinfeksiyöz immünolojik durumları kapsar. İnsan patojenik suşlarının çoğunluğu belli serogruplar (O:3, O:5,27, O:8, O:9 gibi) içinde olup bunlarda "avirülan" suşlarda olmayan hem kromozomal hem de plazmid (60-75 kb) kaynaklı virülans faktörleri bulunmaktadır. Bu derleme, *Y. enterocolitica*'nın tarihçesini, sınıflandırılmasını, mikrobiyolojik özelliklerini ve virülans faktörlerini, aynı zamanda infeksiyonlarının epidemiyolojisini, patogenezi, klinik durumlarını, laboratuvar tanısını, tedavisini içerir.

Anahtar kelimeler: : *Yersinia enterocolitica*, yersiniyoz

SUMMARY

Yersinia enterocolitica Infections

The clinical spectrum of *Yersinia enterocolitica* infections encompasses both intestinal-extraintestinal infections and postinfectious immunological manifestations. The majority of human pathogenic strains are involved in distinct serogroups (e.g. O:3, O:5,27, O:8, O:9) and contain both chromosome- and plasmid (60 to 75 kb)-mediated virulence factors that are absent in "avirulent" strains. This review describes the history, classification, microbiological features, virulence factors of *Y. enterocolitica*, and also epidemiology, pathogenesis, clinical manifestations, laboratory diagnosis and therapy of this infections.

Key words: *Yersinia enterocolitica*, yersiniosis

GİRİŞ

Enterobacteriaceae ailesinin bir üyesi olan *Yersinia* cinsinin, insanlar için patojen üç türü vardır: *Y. pestis*, *Y. pseudotuberculosis* ve *Y. enterocolitica* (YE). *Y. pestis* veba hastalığının etkeni iken *Y. pseudotuberculosis* çoğunlukla gastroenterit ve mezenterik adenit etkenidir. YE, insanlarda hafif bir ishalden, akut apandisit veya crohn hastalığını taklit edecek düzeyde ağır seyredabilen enterokolite, hatta sepsise kadar giden farklı klinik tablolara neden olabilmektedir. İnfeksiyonlarının önceleri sadece sporadik olgular şeklinde görülmesi, veba gibi dünya çapında epidemiler yapmaması ve yüksek oranda ölüme neden olmaması gibi ne-

denlerle ilk zamanlar fazla önem verilmemiş; ancak toplu yaşam yerlerinde salgınlar oluşturduğunun anlaşılması ve tüm dünyada oldukça farklı klinik tablolarının bildirilmeye başlanması ile dikkatler son yıllarda bu konu üzerine yoğunlaşmıştır (1-7).

TARİHÇE VE SINIFLANDIRMA

Yersinia sözcüğü, van Loghem tarafından, vebanın etkenini ilk izole eden (1894) bakteriyolog Alexandre Yersin'in onuruna 1944 yılında atfen önerilmiş ve *Yersinia* cinsi, önceleri *Pasteurella* cinsi içerisinde sınıflandırılmış olan *Y. pestis* ve *Y. pseudotuberculosis* için oluşturulmuştur. YE'nin insanlarda hastalık oluşturduğu, ilk olarak 1933 yılında Gilbert tarafından belirtilmiştir. Ardından YE, Schleifstein ve Coleman tarafından 1939 yılında ilk defa "*Bacterium enterocoliticum*" veya

İletişim: Orhan Baylan

e-posta: obaylan@gata.edu.tr

"*Pasteurella X*" gibi farklı isimlerle ve "*Bacterium lignieri* ve *Pasteurella pseudotuberculosis*"e benzeyen, insan için gastrointestinal sistemde patojen olan ve tanımlanamayan bir mikroorganizma" olarak tarif edilmiştir. Daha sonra aradan geçen 25 yıllık süre içerisinde bakteri adeta unutulmuştur. Frederiksen 1964 yılında, daha önce insan ve hayvanlardan değişik adlar altında izole edilmiş olan 55 suşu incelemiş, bunların biyokimyasal özellikleri yanı sıra antibiyotiklere duyarlılık durumlarının da benzer olduklarını görmüş ve bunlara kelime anlamı "bağırsak ve kolona ait" demek olan YE adının verilmesini ve *Yersinia* cinsine üçüncü bir tür olarak katılmasını önermiştir. Daha sonra YE, tekrar gözden uzak bir enteropatojen olarak kalmıştır. Mikroorganizmanın gelişen dışkı kültür yöntemleri ile izolasyonunun kolaylaşması ve 1970'li yıllardan itibaren tüm dünyada insan patojeni olarak önemini vurgulayan bildirilerin artış göstermesiyle birlikte *Yersinia* konusuna tekrar ilgi artmıştır (3-10). Pasteur Enstitüsü, 1974 yılında Dünya Sağlık Örgütü tarafından YE için uluslararası referans merkezi olarak tayin edilmiştir (9).

Yersinia'lar, 1980'lerdeki yapılan yoğun taksonomik DNA hibridizasyon çalışmaları sonuçları, tüm üyelerinde enterobakteriyel ortak antijen (common enterobacterial antigen)'lerin bulunması, biyokimyasal aktiviteleri ve antibiyotik profilleri gözönüne alınarak Enterobacteriaceae ailesi içerisine dahil edilmişlerdir. Bu cins içinde bulunan isimlendirilmiş 11 türün (YE, *Y. frederiksenii*, *Y. intermedia*, *Y. kristensenii*, *Y. rohdei*, *Y. pestis*, *Y. pseudotuberculosis*, *Y. aldovae*, *Y. bercovieri*, *Y. mollaretii*, *Y. ruckeri*) yapılan hibridizasyon deneyleri ile birbirlerine oldukça benzerlik gösterdikleri saptanmış (*Y. ruckeri* hariç), bu homojenlik *Enterobacteriaceae* ailesinin diğer üyelerinin hiçbirinde tespit edilememiştir. Bu moleküler yöntemlerle *Enterobacteriaceae* ailesi üyeleri ile *Yersinia* cinsi üyeleri arasında %10-32 arası benzerlik bulunduğu, *Y. pseudotuberculosis* ve *Y. pestis* arasında ise %64 benzerlik olduğu saptanmıştır. Dolayısıyla, taksonomik olarak *Y. pestis* ile *Y. pseudotuberculosis*'in, bir türün iki alt türü olabi-

lecek kadar birbirlerine benzerlik gösterdikleri anlaşılmıştır (4,5,7,8,10-12). Benzer şekilde, önceleri YE benzeri (YE-like) şeklinde tanımlanan birçok mikroorganizma, bugünlerde "biyokimyasal atipik suşlar" olarak "YE grubu" içerisinde yedi tür olarak sınıflandırılmaktadır. Bu türler: *Y. aldovae*, *Y. bercovieri*, *Y. frederiksenii*, *Y. intermedia*, *Y. mollaretii*, *Y. kristensenii* ve *Y. rohdei*'dir (8,12). *Y. ruckeri*'nin taksonomik durumu şu an kesin belli değildir (8).

Y. frederiksenii, *Y. intermedia*, *Y. kristensenii*, *Y. bercovieri*, *Y. mollaretii*, *Y. rohdei* ve *Y. aldovae* temelde çevresel mikroorganizmalardır ve özellikle su ile ilgili çevrelerde bulunurlar. Ancak zaman zaman soğuk ve sıcak kanlı hayvanlarda geçici olarak kolonize olabilirler. Bu türler, bağışık sistemi yeterli hastalarda potansiyel patojen olarak kabul edilmemektedir. Dışkı örneklerinden izolasyonları durumunda "non-patojen *Yersinia* türü" şeklinde rapor edilmelidir. *Y. ruckeri* bir balık patojeni olup kırmızı ağız hastalığına neden olur (8).

MİKROBİYOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Görünüm ve Boyanma Özellikleri. YE, yaklaşık 1-4 µm boyunda, 0.5-1.5 µm genişliğinde, Gram olumsuz, sporsuz, kutupsal (bipolar) boyanan, esas olarak basil, ancak bazen kokoid veya kokobasil morfolojisinde olabilen mikroorganizmalardır. DNA'daki G+C oranı, %46-50 mol'dur. Organizmadan alınan taze materyalden yapılan preparatlarda bazen kapsül saptanabilir. Peritriş kirpikleri nedeniyle 22°C, hatta 30°C'deki kültürlerinde hareketli (*Y. pestis* hareketsizdir), 37°C'de üretildiklerinde ise kirpiklerini kaybettiklerinden hareketsizdirler. Isı değişimine bağlı olarak hareketlilik özelliklerinde oluşan bu farklılık, YE'nin önemli özelliğidir. Bakteri, sakkarozu ayrıştırdığından ksiloz lizin deoksikolat (XLD) ve Hektoen Enterik Agar gibi besiyerlerinde koliformlara benzer koloniler oluşturur. Schiemann'ın 1979 yılında geliştirdiği besiyeri olan Cefsulodin Irgasan Novobiocin (CIN) agarda, inkübasyonun ilk 24 saatinde koyu kırmızı renkte merkezi olan veya olmayan şeffaf koloniler meydana gelir. YE'nin "Öküz=boğa gözü" diye ta-

nımlanan, çevresi şeffaf, merkezi bordo-kırmızı olan ve yaklaşık 2 mm. çapındaki tipik pembe kolonileri ise 25-30 °C'de 48 saatlik inkübasyon sonunda oluşur (3-5, 7, 8, 10, 13-17). Bu görünüm, *Y.pseudotuberculosis* de görülmemektedir (8).

Biyokimyasal Özellikleri. YE'nin biyokimyasal özellikleri, Tablo 1'de sunulmuştur (10).

YE'nin biyokimyasal özellikleri, serotiplerine göre değişkenlik gösterir. Örneğin, O:3 serotipi indol negatif iken, diğer çoğu serotip indol pozitifdir. Biyokimyasal özelliklerinde değişkenlik, farklı ısı derecelerinde yapılan inkübasyonlarda da ortaya çıkabilmektedir. Örneğin Voges Proskauer reaksiyonu, YE'nin 37°C'deki inkübasyonunda negatif iken 25°C'de pozitifdir. Ayrıca YE suşları, üreaz olumlu iken üreaz olumsuz bazı suşları da izole edilmiştir (4, 5, 10). Gaz oluşumu negatif olarak bildirilse bile bazı YE suşlarının Durham tüpünde yaklaşık 2 mm çapında gaz kabarcıkları ürettikleri gözlenebilir (8). Dolayısıyla YE'nin biyokimyasal özellikleri, serotiplerine, üretildikleri ısı derecelerine ve bazı suşlara bağlı olarak farklılıklar gösterebilir.

Tablo 1. YE'nin biyokimyasal özellikleri (4, 5, 7, 8, 10).

Üreaz	+ (25-28°C'de)	Laktöz	-
İndol	+, O:3 -	Sakkaroz	+
Metil red	+	Salisin	-
Voges Proskauer	37°C -, 22-25°C +	Maltoz	-
Sitrat (Simmons)	-	Arabinoz	+
Nitrat reduksiyonu	+	Rafinoz	-
Lizin dekarboksilaz	-	Adonitol	-
Arginin dekarboksilaz	-	Sükroz	+
Ornitin dekarboksilaz	+	Dulsitol	-
Oksidaz reaksiyonu	-	Sellobioz	+
Katalaz reaksiyonu	+	Ksiloz	+
Fenil alanin deaminaz	Değişken	Sorbitol	+
Eskülin hidrolizi	-	Ramnoz	-
KCN varlığında üreme	-	Melibioz	-
Triptofan deaminaz	-	Glikoz	Değişken
Asetoin üretimi	+ (25-28°C'de)	Sorboz	Değişken
Jelatin hidrolizi	-	H2S oluşumu	-

+ : Suşlarının ≥%90 pozitif Değişken : Suşların %11-89 arası pozitif

- : Suşlarının ≥%90 negatif

Üreme Özellikleri. YE, nazlı bir bakteri olmayıp non-selektif basit besiyerlerde bile üreyebilme özelliğine sahiptir. Ancak dışkı veya rektal sürüntü gibi karışık floralı klinik örneklerden YE'nin izolasyonunda kullanılan yöntemlerin, rutin laboratuvar uygulamalarından bazı farklılıkları bulunmaktadır. Aerop ve fakültatif anaerop olan YE, pH 5-9 aralığında oldukça etkin üreyebilmektedir. Üreme aralığı oldukça geniş (0-45°C) olsa da 22-28°C'lerde 35°C'ye nazaran daha iyi ürer (4, 7, 8, 18). YE'nin diğer bir özelliği de, karışık floralı klinik örneklerin ekildiği pH'sı 7.6 olan ve +4°C'de inkübe edilen fosfatlanmış tamponlu tuzlu su (PBS) içerisinde diğer patojen veya non-patojen bakteriler üreyemezken, bunların yavaş da olsa bu düşük ısı derecelerinde üreyebilmeleridir. Araştırmacılar, 1974-1975 yıllarından beri başarıyla kullanılmakta olan ve "soğukta zenginleştirme işlemi" denen bu üç haftalık uygulamada, CIN agara yapılan pasajların karışık floralı klinik örneklerden YE'nin izolasyon şansını arttırdığını bildirmişlerdir (3, 4, 8, 10, 18). Sakallıoğlu çalışmasında (19), klinik örneklerin doğrudan besiyerine ekimi ile YE izolasyonunda başarılı olamadığını, bütün izolasyonlarını soğukta zenginleştirme işleminden sonra yaptığını vurgulamıştır.

YE, yüksek yoğunluktaki safra tuzlarına dirençli olduğundan diğer bağırsak bakterilerinin izolasyonunda kullanılan bazı besiyerlerde de üreyebilir. Bunlar arasında, MacConkey agar, Salmonella Shigella (SS) agar, Levin'in eozin metilen mavisi agarı, tergitol 7 agar, deoksikolat sitrat agar, XLD agar, laktöz sükroz üreaz agar gibi besiyerleri sayılabilir. Organizmalar laktöz negatif olup bu besiyerlerde 25-30°C'de 24 saat inkübasyonu takiben yaklaşık 1 mm çapında oldukça ufak koloniler oluştururlar. YE'nin izolasyonunda ayrıca sellobioz arjinin lizin agar, virulent YE agar, MgCl malaşit yeşili karbenisilin agar gibi selektif besiyerleri de kullanılabilir (3, 4, 8, 20-22). Wauters, YE izolasyonunda SS agara %2 deoksikolat ekleyip alkali pH'da ve 29°C'de inkübe ettiği "*Yersinia* Selective Medium" besiyerini kullanmıştır (10).

Organizma yavaş ürerken dışkı florasının aşırı üremesi ve karakteristik koloni morfolojisinin bulunmaması yüzünden, dışkı örneklerinden YE'nin izolasyonu zordur. YE'nin izolasyonunda oldukça selektif bir

besiyeri olan CIN agar, bu zorluğu ortadan kaldırmaktadır. CIN agarda diğer enterobakterilerin çoğu inhibe olmaktadır (4,7-10,15,16,19). CIN agarın farklı cefsulodin içeriği (4-15 µg/ml) olan ticari formları bulunmaktadır (8). YE'nin hareket ve bazı biyokimyasal özelliklerinde değişik ısı derecelerinde farklı sonuçların elde edilmesi nedeniyle tanı için alınan klinik örnekler, hem 22-25°C hem de 35-37°C'lerde inkübe edilmelidir (4,5,10).

Antijenik Özellikleri ve Tiplendirme

YE'de ısıya ve alkole dayanıklı somatik (O) antijenleri, ısıya hassas yüzeyel (K) antijenleri ve hareketli kültürlerde kirpik (H) antijenleri bulunur.

a) Serotiplendirme. YE'nin serotiplere ayrılması, esas olarak O antijenlerine göre yapılmaktadır. Bugün için 50'den fazla serotipi açıklanmış ve O antijenlerin yapılarına göre 1, 2, 3, 4, 5, ... şeklinde isimlendirilmeleri uygun görülmüştür (4, 10, 11). O antijenleri, bakteri hücre çeperinin lipopolisakkarit (LPS) katmanında yer alan antijenlerdir (10). YE bakterilerinde gerek diğer enterobakterilerle (bazı *Salmonella*'lar, *Morganella morganii*, *Escherichia coli* gibi) gerekse bunların dışındaki bazı bakterilerle (*Vibrio cholerae*, *Pasteurella multocida* ve *Brucella abortus* gibi) ortak O antijenlerinin bulunması, tanımlamalarda karışıklıklara yol açmaktadır. Yine YE ile *Y.pseudotuberculosis* ve *Y.pestis* arasında da benzer antijenik yapıların varlığı saptanmıştır (4, 5, 8, 10, 12-14, 23). Kocabeyoğlu (24), tavşanlardan hiperimmün serumlar elde ederek *B.abortus* ve *B.melitensis* ile YE O:3 ve O:9 serotipleri arasındaki antijenik ilişkiyi aglütinasyon ve aglütinin absorpsiyon testleriyle araştırmış, *B.abortus* ve YE serotip O:9 arasında yüksek düzeyde, *B.melitensis* ile YE serotip O:9 arasında ise daha düşük düzeyde antijenik ilişki bulunduğunu, *B.abortus* ve *B.melitensis* ile YE serotip O:3 arasında ise belirgin antijenik benzerlik bulunmadığını bildirmiştir. *B.abortus* ve YE serotip O:9 infeksiyonlarının aglütinasyon testleriyle birbirlerinden ayıramamaları nedeniyle, brusellozun endemik olduğu bölgelerde serolojik tanıda karışıklıklar olabilmektedir (24). Serotipler arasında da çapraz reaksiyonlar görülebildiğinden, patojenik suşların doğ-

ru identifikasyonları için ayrıca biyokimyasal (biyotip) özellikler de dikkate alınmalıdır (11).

YE bakterilerinde ayrıca, şimdilik 20 çeşidi saptanan ve a, b, c, d, ... şeklinde isimlendirilen diğer enterobakterilere benzer şekilde H antijenleri bulunmaktadır. H antijenlerini dikkate alan serotiplendirmenin pratik önemi yoktur. Bakterilerin O antiserumlarıyla aglütine olmalarını, YE yüzeyinde bulunan K antijenleri engellemektedir. Saf K antiserumu, canlı bakterinin tiplendirilmesinde kullanılır. Fimbria antijenleriyle ilişkileri sözkonusu olan K antijenlerinin K1, K2, K3, K4, K5, K6 şeklinde altı çeşidi bulunmaktadır. İnsanda hastalık yapan suşlar, K antijeni içermezler (4, 6, 10).

b) Biyotiplendirme. *Y.pestis* ve *Y.pseudotuberculosis*'in biyokimyasal özellikleri homojen olmasına karşılık YE heterojenlik göstermektedir. Niehl-Wauters sistemi ile 1970 yılında beş biyotip oluşturulmuş ve bunlardan en çok biyotip 4'ün insanlar için patojen oldukları değerlendirilmiştir (11). Wauters ve ark. (25), 1987 yılında YE'nin biyotiplendirilmesini tekrar ele almış ve yeniden bir şema oluşturmuşlardır (Tablo 2). Bu şemada YE, altı biyotipe ayrılmış ve bunlardan 1B, 2, 3, 4 ve 5'in insanlar için patojen olduğu öngörülmüştür. Biyotip 1A'nın, insanlarda non-

Tablo 2. YE'nin biyotiplendirme şeması (8, 25).

	Biyotipler					
	1A	1B	2	3	4	5
Lipaz (tween esterase)	+	+	-	-	-	-
Eskülin	+	-	-	-	-	-
Salisin	+	-	-	-	-	-
İndol	+	+	(+)	-	-	-
Ksiloz	+	+	+	+	-	D
Trehazol	+	+	+	+	+	-
NO3 ± NO2	+	+	+	+	+	-
DNase	-	-	-	-	+	+
Pirazinamidaz	+	-	-	-	-	-
-D-Glikozidaz	+	-	-	-	-	-
Voges-Proskauer	+	+	+	+	+	(+)
Prolin peptidaz	D	-	-	-	-	-

+ : Suşlarının ≥%90 pozitif

Değişken : Suşların %11-89 arası pozitif

- : Suşlarının ≥%90 negatif

(+) : Zayıf pozitif reaksiyo

patojen kabul edilmesi nedeniyle, YE identifikasyonları her zaman biyotip bazında yapılmalıdır (8).

YE, bunların dışında faj tiplerine ve plazmid analizlerine göre de ayrılabilir. Fakat biyo- ve serotiplendirmeler, şu ana kadar kullanılan en yararlı epidemiyolojik tekniklerdir.

EPİDEMİYOLOJİ

YE, normal insan florası üyesi değildir. Ancak, oldukça geniş dağılıma sahiptir (7, 8). YE'nin doğal rezervuarları arasında, vahşi, ev ve kesim hayvanlarının oluşturduğu tüm sıcak kanlı hayvanları (kemiriciler, tavşan, kuş, geyik, balıklar, sığır, domuz, koyun, keçi, at, sığır, köpek ve kedi gibi) sayabiliriz (4, 7, 8, 26). Zaman zaman kabuklu veya kabuksuz deniz canlılarında da bulunabilmektedir (8). Primer hastalık sonrası iyileşen birçok hayvan, taşıyıcı olarak kalmakta; dışkıları ile bakterileri büyük miktarlarda dışarı atmakta ve böylece toprak, göl, dere, içme suları, sebze gibi besin maddeleri kontamine olmaktadır. YE, ayrıca etlerde, süt ve süt ürünlerinde de bulunabilmektedir (4, 8, 9, 26). Soyutemiz ve ark. (27), Batı Anadolu Bölgesine ait 100 adet çiğ süt örneğinden 20 tanesinde YE serotip O:3 saptamışlardır. Ülkemizde çiğ süt örneklerinin %20 gibi yüksek bir oranda YE içermesi, önemli bir risk faktörüdür. YE'nin +4°C'de bile üreyebilmesi, buzdolabında bekletilen kontamine gıdaların da riskli olduğunu göstermektedir (4).

İnsanlara etkenin en yaygın bulaşma şekilleri, kontamine olmuş besin, su, süt ve süt ürünlerinin tüketimi veya daha az olarak infekte insan ve hayvanlarla doğrudan temastır (7, 28, 29). Hayvanlardan insanlara hastalığın yayılımında evde beslenen kedi ve köpekler önemlidir. Domuzlar, insanlarda patojen olan O:3 ve O:9 serotipleri için önemli rezervuarlardır. Bu yüzden İskandinav ülkelerinde kasaplar, bulaşma riski açısından yüksek gruptadır. YE, domuzların sıklıkla dil ve tonsillerinden izole edilmiştir. Az pişmiş domuz eti, hastalığın yayılımında oldukça önemlidir. İçme suları ile YE geçişi mümkün olsa da nadir görülmektedir (4, 8).

YE infeksiyonlarının sıklığı, her ülkede değişik mevsimsel özellik göstermekle birlikte, olguların

çoğunluğu kış aylarında izlenmektedir (4, 5, 11, 12). Örneğin, YE infeksiyonları Amerika Birleşik Devletleri (ABD) ve Kuzey Avrupa ülkelerinde sonbahar ve kış aylarında daha sık görülürken, Kanada'da yazın daha çok saptandığı belirtilmektedir (4, 5, 7, 10, 30). Kuzey Avrupa ve ABD'nin iklim sıcaklıklarıyla YE'nin ilişkisi, mikroorganizmanın optimal olarak 22-29°C'de üremesi şeklindeki kendine özel üreme ısısına bağlı özelliğine dayandırılabilir (11).

İnfeksiyonlar, her yaşta görülmekle birlikte, özellikle beş yaşın altındaki çocuklarda daha sıktır. Cinsiyet farkı gözetmediğini bildiren çalışmalar yanı sıra erkek kadın oranının 1.7/1 olduğunu belirten yayınlar da bulunmaktadır (4, 5, 7, 10, 26, 31). Retrospektif bir taramada (1), gastroenteritli çocuklarda yedi yıl boyunca saptanan 1120 enteropatojenin 142 (%12.6)'sini YE'nin oluşturduğu, YE izole edilen bu hastaların yaşlarının 18 gün ile 12 yaş arası değişmesine rağmen çoğunluğunun (%85'i) bir yaşın altında olduğu ve yine hastaların çoğunluğunun kış, aralık ve ocak aylarında saptandığı vurgulanmıştır. Kan kültürü alınan 78 hastanın yedisinde (%9) kan kültürleri pozitif bulunmuştur. Bu çalışmada, bakteriyemi riskinin üç aylıktan küçük infantlarda arttığı vurgulanmıştır (1).

ABD'de besin aracılığıyla olduğu bildirilen ilk salgın, 1976 yılında New York'ta okul çocukları arasında çikolatalı süttten kaynaklanmıştır. Washington D.C.'de, 1981 aralık-1982 şubat döneminde klorlanmamış suyla kontamine olmuş gıdalardan meydana gelmiş bir salgın bildirilmiştir. Tennessee'de 1982 haziran ayında, yeterince pastörize edilmemiş süt kaynaklı YE salgını bildirilmiştir. Bir başka salgın, Pensilvanya'da Brüksel lahanası ile olurken, diğerleri Atlanta ve Baltimore'de yetersiz pişirilmiş domuz bağırsağı aracılığıyla oluşmuştur (4, 26).

Kışın kişiye bulaşmanın otolog donörlerden temin edilen kontamine kan ve kan ürünlerinin transfüze edilmesiyle gerçekleşebileceği ortaya konmuştur. Donörün kan vermesinden iki hafta önce hafif seyirli bir ishali ve kan alımı esnasında geçici bir bakteriyemisinin olması, +4°C'de buzdolabında saklanan kanda YE'nin üremesine ve sayıca artışına yol açar.

Bu yolla oluşan infeksiyonların %50'sinin ölüm ve ya şok ile sonlandığı bildirilmiştir (4, 5, 7, 18).

YE infeksiyonları, izolasyon yöntemlerinin gelişmesi, daha selektif besiyerlerin hazırlanması, bakterilerin biyokimyasal ve antijenik yapıları hakkında ki bilgilerin artması sayesinde günümüzde tüm dünyada yaygın olarak bildirilmeye başlanmıştır (5, 10). YE infeksiyonları, esas olarak gelişmekte olan ülkelerin sorunu olmakla birlikte, Kuzey Avrupa'daki gelişmiş İskandinav ülkelerinde de yüksek oranda rastlanmaktadır (4, 8, 9, 11, 12). Vesikari ve ark. (32), Finlandiya'da 1985 yılında gastroenteritli 78 çocuk hastanın 33'ünde (%42.5) YE izole etmişlerdir.

YE infeksiyonları, ayrıca ABD'nin kuzey kesimlerinde, Kuzey, Orta ve Doğu Asya'da, Güney Afrika'da ve Avustralya'da da görülmektedir (4, 8, 9, 11, 12). ABD'de ishalleri çocuklarda YE'nin %1.4-2.8 oranında izole edildiği bildirilmiştir (7). Hastalıkları Önleme ve Kontrol Merkezi (CDC)'ne göre, ABD'de her yıl ortalama 17.000 olgu gözlenmektedir (26). Hollanda, Belçika, Kanada ve Avustralya'da akut bakteriyel gastroenterit etkeni olarak YE sıklığı, *Shigella*, *Salmonella* ve *Campylobacter*'i geçmiştir (5). Avrupa'da sağlıklı bireylerde pozitif anti-YE IgA veya IgG titrelerinin %3-40 arasında değiştiği, fakat bu oranların bakteriyolojik yöntemlerle doğrulanamadığı bildirilmiştir (34). Mingron ve ark. (34), İtalya'da 1986 yılında, 2500 gastroenteritli çocuğun dışkı örneklerinden 35 tanesinde (%1.4) YE izolasyonu sağlamışlardır. Velasco ve ark. (35)'nin İspanya'da 0-6 yaş grubunda yaptığı araştırmada, gastroenteritli 6970 hastanın 12'sinde (%0.2) YE izole edilmiştir.

Montreal'de gastroenteritli çocuklarda yapılan çalışmada (2), 6364 dışkı örneğinden 181'inde (%2.8) YE izole edilmiş, bu oranın *Shigella*'dan 3-4 kat daha fazla olduğu bildirilmiştir. Shabha Ram ve ark. (36), Hindistan'da 235 ishalleri hastanın yedi tanesinde (%3) YE izole etmişlerdir. Küba'da (37) ise beş yaşından küçük ishalleri 1300 çocuk hastanın hiçbirinden YE izole edilememiştir.

YE infeksiyonları, Afrika'nın ve Güneydoğu Asya'nın tropikal bölgelerinde izlenmemektedir (4,8).

Carniel ve ark. (38), Bangladeş'te 1450 ishalleri çocuktan sadece birinde YE izole etmişlerdir. Yine aynı araştırmacılar 80 ölümle sonuçlanan diğer bir ishal epidemisi sonrasında yapılan postmortem incelemede bir tane YE suşu saptamışlardır.

Yurdumuzda ishalleri olgularda YE sıklığını gösteren bazı çalışmaların sonuçları şöyledir (Tablo 3).

Ülkemizde YE gastroenteritinin sıklığını araştırmaya yönelik çalışmaların sayısı sınırlıdır. Ülkemizin nispeten ılıman iklime sahip olması ve YE infeksiyonlarının bulaşmasında oldukça etkili olan domuzların tüketilmemesi gibi nedenlerle sözkonusu infeksiyonların önemli bir risk oluşturmadıkları görülmektedir (15).

Sağlam ve ark. (39), 358 insan, 172 köpek, 47 Şinsilla tavşanı ve iki domuzun dışkı örnekleri ile 16 adet apandisit materyalini içeren toplam 495 deneklik bir seride etkenin izolasyonu ve 506 adet ishalleri hastada YE'ye karşı oluşmuş antikor düzeylerinin araştırılmasına yönelik yaptıkları çalışmada; sadece iki olguda antikor titresinin 1/80 dilüsyonda pozitif olduğunu bulmuşlar, etkenin kültür yöntemleri ile izolasyonunda ise başarı sağlayamamışlardır. İki hastada saptanan düşük düzeyde antikor pozitifliğini araştırmacılar, YE infeksiyonunun akut fazında yeni yükselmeye başlayan bir antikor titresine ya da özdeş antijen yapısı gösteren başka bir infeksiyonla ilişkili çapraz reaksiyona bağlamışlardır (40). Sakallıoğlu (19) saptadığı YE izolasyon oranının (%5) yüksekliğini, gelişmiş ülkelere göre ülkemizin alt

Tablo 3. İshalleri olgularda YE sıklığını gösteren bazı ulusal çalışmalar

Çalışmalar	Yaş	Yer-Yıl	Hasta Sayısı	İzolat (%)
Sağlam ve ark. (39)	değişik	Ankara-1980	358	-
Candan ve Töreci (40)	0-10	İstanbul-1989	250	4 (%1.4)
Özkan ve Gülhan (17)	değişik	İzmir-1991	191	-*
Tunguç (41)	değişik	Bursa-1991	444	3 (%0.67)
Karaokay (42)	değişik	Ankara-1992	418	3 (%0.71)
Eskitürk (43)	değişik	İstanbul-1993	452	-
Öztürk ve ark. (44)	değişik	İstanbul-1992-1994	1890	2 (%0.1)
Sakallıoğlu (19)	0-12	Ankara-1991	200	10 (%5)
Zarakolu ve ark. (45)	Çocuk	Ankara 1995-1997	1200	-
Baylan (15)	0-14	Ankara-1994-1996	320	3 (%0.9)

* Sadece bir olguda, *Y. frederiksenii* izole edilmiştir.

yapı ve hijyen koşullarının yetersiz olmasına, Bangladeş ve Hindistan gibi az gelişmiş ülkelere göre ise ülkemizin iklim kuşağının farklı olmasına bağlamıştır.

Akata ve Tuğrul (46), Edirne ve çevresinde yaşayan, sindirim sistemi ve çoğunlukla sindirim sistemi dışında başka sistemlerle ilgili yakınmaları bulunan 236 kişinin dördünde (%1.3) (üç olgu O:3, bir olgu O:9) serum örneklerinin 1/160 sulandırımında pozitiflik saptamışlardır (46). Gedikoğlu ve ark. (47), Bursa ve yöresinde %13.26 oranında YE seropozitivitesi saptamışlardır. Akdeniz ve ark. yaptıkları bir çalışmada (48), Van ve yöresindeki YE enfeksiyon oranının dışkı kültürü ve serolojik olarak saptanmasını ve bruselloz ile çapraz reaksiyonların gösterilmesini amaçlamışlardır. Kültür için akut gastroenteritli hastalardan alınan 190 dışkı örneği ve serolojik çalışma için ise alınan ishalleri 100, artıralji-artrit şikayeti olan 50, brusellozlu 50, üveit-konjunktivitli 40, çeşitli tiroid hastalığı olan 52 hasta ve kontrol grubu olarak 50 sağlıklı kişinin kan örnekleri incelenmiş, iki hastada (%1.05) YE izole edilirken bir hastada O:3 serotipine, dokuz hastada O:9 serotipine karşı 1/160 ve üzeri titrede pozitiflik (%2.92) elde edilmiştir. Bu olgularda serumun *B.abortus* suşu ile absorpsiyonu sonunda aglütinasyon titresi düşen üç hastada çapraz reaksiyon görüldüğü, kalan yedi hastada ise YE enfeksiyonu olduğu sonucuna varılmıştır (48).

YE'lerin serotip sıklıklarında coğrafik bölgeler arasında farklılıklar olduğu gözlenmiştir. Kuzey Avrupa'da daha çok serotip O:3 ve O:9 bildirilirken, Kanada ve ABD'de sırasıyla O:3 ve O:8 serotipleri daha fazla görülmektedir. Hollanda'da serotip O:8 tarafından oluşturulmuş ciddi enfeksiyonlar bildirilmiştir (4). ABD'de önceleri özellikle besin kaynaklı salgınlardan sorumlu tutulan O:8 ve O:5,27 serotipleri baskın iken, son yıllarda sporadik olgularda O:3 serotipinin hızla artışı dikkat çekicidir. Japonya'da yapılan geniş kapsamlı bir araştırmada olguların tüme yakınında serotip O:3, çok az bir kısmında da serotip O:5 ve O:9 izole edilmiştir (4, 5, 10, 11, 49, 50). Ülkemizde ise Candan ve Töreci (40), izole ettikleri dört YE izolatından ikisinin O:3, diğer

ikisinin O:9 serotipi; Baylan (15), izole ettiği üç suşun O:9 serotipi ve Sakallıoğlu (19), izole ettiği 10 suştan altısının (%60) O:3 serotipi, dördünün (%40) ise O:9 serotipi olduklarını belirtmişlerdir.

PATOGENEZ VE PATOLOJİ

“Patojenik” ya da “virulan” olarak isimlendirilen serotip O:3, O:8 ve O:9, tüm dünyada sporadik insan enfeksiyonlarına en sık neden olan YE serotipleridir. Bunlar, salgınlara da yol açabilir ve birçok bakteriyemi olgusundan sorumludur. Diğer serotiplerden O:5,27, O:1,2,3, O:13a, O:13b ve O:21 de insanlarda hastalığa yol açabilir. Serotip O:14, kan kültürlerinde izole edilebilen bir serotiptir. O:12, O:16 ve O:17 serotipleri ise ender olarak insanlarda ılımlı seyreden enfeksiyonlara neden olur. Bunların dışında kalan serotipler ise daha çok çevresel kaynaklıdır ve nadiren insanlarda patojendir (4, 5, 10, 11).

İnsanlarda çoğu olguda etken kontamine olmuş gıda ve su aracılığıyla oral yoldan giriş yaparak ya da nadiren okul, kreş, hastane gibi ortamlarda insandan insana bulaş ile enfeksiyon oluşturur (4, 5, 7, 8). İnfektivite dozu kesin olarak bilinmese de 10^9 ve üzeri inokülümün alınması enfeksiyon için yeterli olabilir. Bir gönüllüye 3.5×10^9 organizmanın verildiği bir çalışmada, ishal aynı gün ortaya çıkmıştır. YE enterokolitinde inkübasyon süresi, 1-14 (ortalama 4-7) gün arasında değişmektedir. Enterokolitte semptomlar tipik olarak 5-14 gün sürer; nadiren birkaç aya kadar uzayabilir. Etkenin dışkıdan atılma süresi ise 14-97 (ortalama 42) gün arasında değişmektedir (4, 8).

YE'nin lenfoid dokuya bir afinitesinin olduğu bilinir. YE, kromozomal olarak kodlanan inv (invazin) ve ail (yapışma invazyon lokusu) virülans faktörlerini içermektedir. Bunların her ikisi adezin olup fagosit M hücreler aracılığıyla organizmanın epitelyal bariyeri geçmesini, ileal mukozaya içine penetre olmasını sağlamaktadır. Bazolateral bölgeden intestinal epitel hücrelerine doğru yayılırlar. Bununla birlikte, daha önemlisi fagositlerin başarılı eliminasyonudur. Bu da, dış membran protein (YOP: Yersinia outer protein)'leri sayesinde üç basamakta

yapılmaktadır. Plazmid kaynaklı yop genleri tarafından oluşturulan ve antifagositik etkinliğe sahip olan YOP proteinleri, tip III sekresyon aparatı tarafından transloke ve sekrete edilmektedir. Birinci adım, tip III sekresyon aparatından bir kısım efektör proteinlerin salınması sonucu fagositik mekanizmanın işlevini yitirmesidir. Bu proteinler, ökar-yotik sinyal iletim yolunu inhibe ederler. İkinci basamak, makrofajlardan TNF alfa üretiminin baskılanmasıdır. Bu süreç, bağışık yanıtın oluşumunu durdurmakta, böylece bakteriyel LPS'lerin tanınmasını engellemektedir. Üçüncü ve son aşama ise apoptozisin indüksiyonu ve makrofajlarda hücre ölümüdür. Bu sayede patojen YE suşları, lenf dokusuna penetre olup burada üreyerek infeksiyon oluştururlar. İnflamatuar yanıt, alt karın bölgesinde ağrıya neden olur. Bu ağrının nedeni de o bölgeye spesifik semptomları olan apandisit sıklıkla bağlanmaktadır (8). YOP'lara karşı oluşan antikorlar, YE ile infekte olmuş hastaların konvalesan serumlarında saptanabilmektedir. YOP'ların ekspresyonu, kompleman yönlenimli opsonizasyon, nötrofil fagositozu ve insan serumunun bakterisidal aktivitesi gibi fonksiyonlara direnç gelişimiyle birliktelik göstermektedir (4, 5, 7, 11).

Patojen YE suşlarının içerdiği 70 kb'lık plazmid 37°C'de eksprese ettiği önemli virülans faktörleri oluşturmaktadır. İçerdiği *virF* geni tarafından VirF proteini oluşmakta, bu protein de, YOP'ların ekspresyonu için transkripsiyonel aktivatör görevi görmektedir. *YadA* geni tarafından oluşturulan membran proteini bakterinin ekstrasellüler matriks proteinlerine ve hücrelere adezyonunu sağlamaktadır. *Ysc(lcr)* geni ise YOP sekresyonunun efektörü görevi gören tip III sekresyon aparatının proteinlerini kodlamaktadır (8).

YE'nin diğer virülans özellikleri, plazmid yönlenimli değildir. Doku kültürlerinde hayvan hücre dizilerine bağlanma ve yayılma yeteneği, düşük ısı derecelerinde sergilenmektedir. HeLa, Hep-2 ve Henle intestinal epitelial hücrelerinde yayılma özelliğini, sadece patojenik YE suşları göstermektedir (5). Ayrıca birçok YE izolatu, patojenik *Escherichia coli*'lerin ürettiği ısıya dirençli toksine

benzer bir enterotoksin üretir. Kromozomal lokalizasyonlu *yst* geni tarafından üretilen bu toksin, 22-26°C'de üretilirken 37°C'de üretilmemektedir. Dolayısıyla, YE infeksiyonu sırasında oluşan ishalde bunun muhtemelen rolü yoktur (4, 7, 8, 11, 31). Ancak buzdolaplarında bekletilen besinlerde YE çoğaldıkça enterotoksin üreteceği ve bu toksinin bir besin zehirlenmesi oluşturabileceği düşünülebilir (5). YE, ayrıca diğer Gram negatif bakterilere benzer özellikte LPS yapısında endotoksin oluşturur (4).

İnkübasyon dönemi sonrası terminal ileumda, seyrek olarak inen kolonda mukozal invazyon ve penetrasyon, organizmanın çoğalması sonucu Peyer plaklarında nekrotik lezyonlar oluşur Mikroorganizma, bağırsağın lenfoid dokusunda proliferer olurken lamina propriada inflamatuvar infiltrasyona bağlı diffüz hiperemi, nötrofil infiltrasyonu, ülserasyon ve sonuçta non-spesifik ileokolit tablosu oluşturur. Bakteriler daha sonra, sistemik infeksiyonun başladığı yer olan mezenterik lenf nodlarına drene olarak bu nodların büyümelerine neden olur. Terminal ileitli (veya mezenterik adenitli) hastalardaki bulgular, ileal mukozanın kalınlaşması ve inflamasyonu yanı sıra lenfoid hiperplazi, lenf nodlarının büyümesi ve keçeleşmesidir. Çoğu olguda appendiks normaldir veya hafif inflamasyon gösterebilir. Septisemi gelişirse birçok organda (akciğer, karaciğer, beyin zarı) süpüratif lezyonlar görülebilir. Karaciğer, dalak gibi organlarda abse gelişimine neden olabilir (4, 5, 7, 11).

Demir, birçok bakteride olduğu gibi YE için de gerekli bir üreme faktörüdür. YE, demir taşınımı için siderofor üretemez. Siderofor üreten diğer bakterilerin varlığında daha iyi ürerler. Demir fazlalığı, deneysel olarak infekte edilmiş hayvanlarda YE'nin virülansını artırmakta, üremesini kolaylaştırmakta, lökositlerin fonksiyonlarını ve serumun bakterisidal aktivitesini zayıflatmakta; dolayısıyla septisemi oluşumunu kolaylaştırmaktadır. Bu yüzden aşırı demir yüklemesinin yapılması veya desferoksamin tedavisi, sistemik YE infeksiyonu için predispozan faktörlerdir. Yapılan çalışmalarda YE sepsislerine, hematokromatozis gibi demir birikimi olan hasta-

larda veya kazara aşırı demir yüklemesi yapılan çocuklarda daha çok karşılaşıldığını göstermiştir (4, 5, 7). Antiasit ve H2 reseptör antagonisti kullanan hastalarda da YE infeksiyonlarının insidansında artış görülmektedir (7).

HLA-B27 histokompatibilite antijeni pozitif olan hastalarda reaktif poliartrit daha sık görülür. HLA-B27 antijeni ile YE antijenleri arasındaki benzerlik ve süper antijenin bulunması, reaktif poliartrit gelişimi için bir neden olabilir. YE infeksiyonundan sonra reaktif artrit gelişen hastaların serumlarında, IgA ve IgG sınıfı antikor yanıtı (özellikle IgA), yüksek seviyede ve uzun süre persiste kalmaktadır (4, 8, 51, 52). Reaktif artritli olgularda prognozun IgA titreleriyle takip edilmesi uygundur (6). Granfors ve ark. (51), YE infeksiyonundan sonra artrit gelişen ve gelişmeyen grupların altı ay ve 12-16 aylık izleme dönemlerinde spesifik IgA persistansını, artrit gelişenlerde artrit gelişmeyenlere göre anlamlı derecede yüksek oranda bulmuşlardır. Larsen ve ark. (52), spesifik IgA antikor titreleri yüksek kalan hastaların tümünün, uzun süren ya da kronik inflamatuvar romatizmal hastalığı bulunan hastaların oluşturduğunu göstermişlerdir.

KLİNİK

Klinik hastalık, kendini sınırlayan basit bir gastroenterit tablosundan, fatal seyredebilen sistemik infeksiyona kadar değişen geniş bir spektrum çizmektedir (5). İnsanlarda YE, yaşa, cinsiyete, organizmanın direncine ve bakterilerin virülansına bağlı olarak farklı klinik tablolar oluşturmaktadır. Bu tabloların birincisi, doğrudan YE'nin oluşturduğu akut infeksiyonlara bağlı iken diğer kısmı ise ilk infeksiyon sırasında serbest kalan hücre çeperindeki büyük olasılıkla LPS antijenlerinin oluşturduğu toksik ve immün kompleks aşırı duyarlılık mekanizmalarına bağlıdır. İkinci tablo, akut ya da belirsiz bir infeksiyondan en az 2-3 hafta sonra ortaya çıkmakta, çoğu kez hastalık lezyonlarında bakteriler soyutlanamamaktadır (11, 26).

Enterokolit. Enterokolit, bildirilen tüm YE infeksiyonlarında görülen en yaygın klinik tablodur (olguların 2/3'ü). İnkübasyon periyodu, ortalama 4-6 (1-

14) gündür. Bu hastalık tablosunu gösteren hastaların çoğu genellikle beş yaşından küçük çocuklarda görülür. Prodromal semptomları, iştahsızlık, baş ağrısı, kusma, halsizliktir (4, 7). Bu gibi semptomları takiben olguların %78-96'sında sulu veya mukoid nitelikte ishal, %43-47'sinde 1-3 haftada sonlanan ateş, %22-84'ünde kolik tarzında karın ağrısı, %10'dan daha düşük seviyede kanlı dışkı ve %25 düzeyinde dışkıda lökosit varlığı bulunur (2, 4, 7, 8, 19, 30). Kanlı ishal, esas olarak yetişkinlerde nadiren çocuklarda gözlenmektedir. Erişkinler 1-2 haftada hastalığı atlatırken çocuklarda bu süre dört haftayı bulabilir (8). Üç aylıktan küçük infantların %20-30'unda enterokolite bakteriyemi eşlik edebilmektedir. Olguların çoğu kendiliğinden iyileşmektedir. Ancak, apandisit, ince bağırsak ve kolonların diffüz ülserasyonu ve inflamasyonu, rektal kanama ve ileum perforasyonu, peritonit, menenjit, bağırsak düğümlenmesi (intussepsiyon) ve kolanjit gibi komplikasyonlar da görülebilmektedir. Organizmanın dışkıdan atılımı, semptomlar kaybolursa bile haftalarca devam edebilir (4, 7).

Psödoapandisit sendromu. Bu sendrom, ateş, karının sağ alt kadranda ağrı ve lökositoz ile karakteristiktir. YE infeksiyonu, terminal ileit ve/veya mezenterik lenfadenit şeklindedir. Daha çok ileri yaştaki çocuklarda ve genç erişkinlerde görülür (4, 7). Temel semptomun, karının sağ alt kadranda ağrı olması nedeni ile YE infeksiyonlarında en büyük komplikasyon, gereksiz yapılan apendektomilerdir (26). Akut karın sendromu tanısı konan 63 pediatrik hastanın dokuzunda (%14) YE izole edilmiş, infeksiyonun önde gelen semptomlarının 0-5 yaş grubunda ishal ve ateş, 6-9 ve 10-14 yaş gruplarında ise karın ağrısı, bulantı ve kusma olduğu saptanmıştır (53).

Bakteriyemi-Septisemi. YE septisemisi, yetişkinlerde görülen nadir klinik tablodur (4, 8). Seyrek olmasına karşın aseptik bir bakteriyemi de sağlıklı çocuklarda gözlenebilir (8). Sıklıkla yaşlılarda, kanser, diyabet, siroz gibi altta yatan kronik, ciddi bir hastalığı bulunanlarda, hematokromatozis, orak hücreli anemi, aplastik anemi, talassemi gibi demir fazlalığına neden olan hemolitik anemilerde, kan

transfüzyonu veya demir yüklemesi yapılan ciddi anemili hastalarda gözükmektedir (4, 7, 8). YE, +4°C'de üreyebildiğinden transfüzyonla ilişkili sepsisemilerde rolü olan çok az bakteriden biridir ve 1970'lerin ortalarından beri kan transfüzyonu ile ilişkili sepsisemi olguları bildirilmektedir. İlginç olan ise bildirilen tüm olguların sadece siderofor üretmeyen serogrup O:5,27, O:9 ve O:1,2a,3 içeren kan örneklerinden meydana gelmesidir. O:8 serogrubunun serum direnci, +4°C'de düşük olduğundan izole edilememektedir (8). Bakteriyemilerde olgu-ölüm oranı, %34-50 arasındadır (7).

Eksstraintestinal infeksiyonlar. YE'ye bağlı dalak, akciğer ve karaciğerde fokal abseler, peritonit, septik artrit, osteomyelit, piyomyozit, Henoch-Schönlein purpurası, üveit, irit, konjunktivit, sellülit, menenjit, pnömoni, ampiyem, myokardit, perikardit, glomerülonefrit, temporal arterit, tiroidit, menenjit, üriner sistem ve yara infeksiyonları gelişebilir. YE'ye bağlı endokardit ve mikotik anevrizmalar bildirilmiştir. Eksudatif farenjit, YE'ye bağlı gelişen hastalıklar arasındadır. ABD'deki büyük bir salgında ishalin eşlik etmediği, ateşli, akut farenjitli olgu sayısı %8 olarak bildirilmiştir (4, 5, 7, 8).

Reaktif artropati, sakroileit ve eritema nodosum gibi post-infeksiyöz non-süpüratif sekeller, HLA-B27 ve HLA-B7 ile ilişkilidir (4, 8, 26, 31). İskandinavyalı olguların %30'unda eritema nodosum veya eritema multiforme benzeri deri lezyonları gelişmektedir (4,31). Ateş ve karın ağrısını takiben 2-20 gün içerisinde bacaklarda ve gövdede cilt lezyonları oluşur ve çoğunlukla bir ay içerisinde kendiliğinden kaybolur. Kadınlarda iki kat fazla gözükmektedir (4).

İskandinavya'da erişkin enteritli hastaların %10-30'unda, akut ishali takiben 1-30 gün sonra diz, ayak bileği, ayak ve el parmakları ve el bileğinde reaktif poliartrit tablosu gelişebilmektedir (4, 31). Çoğu olguda 2-4 eklem, 2-14 gün gibi kısa süreyle inflame olmaktadır (4). Bu hastalarda gastrointestinal semptomlar sıklıkla orta derecededir. Hatta, akut infeksiyon dönemini önemli bir belirti olmaksızın farkına varmadan atlatabilmektedirler. Bu hastalar, ancak eklem şikayetleri nedeniyle doktora

başvurmaktadırlar (51, 52). Semptomlar, hastaların 2/3'ünde bir aydan fazla devam etmekte; 1/3'ünde dört aydan fazla sürmekte, ancak hastaların çoğunda 12 aydan sonra kaybolmaktadır. Sakroileit gelişenlerde ise gelişen bel ağrısı, kalıcı nitelik kazanabilmektedir. Sinoviyal sıvı incelemesinde %60-95'ini polimorfonükleer lökositlerin oluşturduğu 25.000 hücre/mm³ seviyesinde lökosit gözlenebilmektedir (4). Bu dönemde, etken izole edilememekte, tanıda spesifik antikorların saptanması esasına dayalı serolojik çalışmalar ön plana çıkmaktadır (51, 52, 54). Oluşan reaktif artropatilerin genelde geçici olduğu ve bir sekel bırakmadığı bilinmekteyse de, konakçıya ait bazı predispozan faktörlerin ve patojenin persiste kalabilmesinin etkisiyle kronik bir karakter kazanabilmekte ve nadir de olsa bazı olgularda bu reaktif artropati, ankilozan spondilit veya artritli, üretritli, konjunktivitli Reiter sendromu oluşumuna kadar gidebilmektedir (4, 5, 6, 11, 55, 56).

Yıldıran (6), seronegatif artropati grubu içinde herhangi bir klinik tanının konulduğu veya bu grup içinde bir tanı konulamadan arada kalmış eklem şikayetleri olan hastalarda ELISA yöntemiyle YE spesifik antikor pozitifliğine bakarak, YE'nin bu hastalardaki olası rolünü araştırmıştır. Seronegatif artropati tanısı konmuş 77 hastanın 32 (%41.6)'sine ankilozan spondilit, ikisine (%2.6) psöriyatik artrit ve diğer ikisine (%2.6) de Reiter Sendromu tanısı konulmuştur. Geri kalan 41 hastanın 26 (%33.8)'sında seronegatif oligo/poliartriti, 15 (%19.5)'inde ise sakroileit bulunduğu görülmüştür. Seronegatif oligo/poliartritli hasta grubunda serotip O:3'e spesifik hem herhangi bir Ig sınıfından hem de IgA sınıfından anti-YE antikor pozitifliği bulunma durumu, kontrol grubuna (n=90) göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Çalışmada, periferik ve/veya aksiyal eklem şikayetleri bulunan seronegatif artropatiler içinde değerlendirilen, ancak henüz bir tanı konulamamış hastalarda etiyoloji araştırılırken YE'nin de gözönünde tutulması ve bu dönemde kültürden ziyade serolojik yöntemlerle spesifik antikor pozitifliklerinin araştırılmasının yararlı olacağı vurgulanmıştır (6).

Otoimmün tiroid hastalıkları. YE'nin otoimmün tiroid hastalıklarındaki rolü halen tartışmalıdır. Erdoğan ve ark. (57), otoimmün tiroid hastalıklı 106 (71'i Graves, 35'i Hashimoto hastası), otoimmün olmayan tiroid hastalıklı 138 (102'si basit diffüz guatr, 26'sı basit nodüler guatr, 10'u toksik nodüler guatr) olguda ve 50 sağlıklı kişide YE'nin O:3, O:5, O:8 ve O:9 serotiplerine karşı oluşmuş antikorları aglütinasyon yöntemiyle araştırmışlardır. Sağlıklı kişilerde serotiplerin tümüne karşı antikorlar tespit edilememesine rağmen, Hashimoto hastalığında %31.4, Graves hastalığında ise %8.4 olguda antikorların varlığı ortaya konmuştur. Basit diffüz guatrlı hastaların %5.8'inde YE antikorları bulunmasına rağmen, nodüler guatr (basit ve toksik) olgularında antikor pozitifliği saptanamamıştır. Bu çalışmada, otoimmün etiyojolojiye bağlı olmayan tiroid hastalarına göre Hashimoto hastalarında oluşmuş antikorlar istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (57).

Yarman ve ark. (58), YE serotip O:3 ve O:9'a karşı oluşan antikor düzeyini, 44 otoimmün tiroid hastasında (36'sı Graves, 8'i Hashimoto tiroiditi) ve herhangi bir otoimmün hastalığı bulunmayan 40 sağlıklı kişiden alınan serum örneklerinde mikrodilüsyon metodu kullanarak araştırmışlardır. Gerek normal kontrol grubunda, gerekse otoimmün tiroid hastaların serumlarında O:3 ve O:9'a karşı antikor oluşumunu saptamamışlardır (58). Açman ve ark. (53), 70 otoimmün tiroid hastası (45'i Graves, 25'i Hashimoto tiroiditi) ile otoimmün tiroid hastalığı olmayan 40 basit guatr hastasında YE'nin O:3, O:9 ve *Y.pseudotuberculosis* serotiplerine karşı gelişen antikor düzeylerini standart tüp aglütinasyon yöntemiyle ölçtükleri çalışmalarında, Graves grubunda 24 (%53.3), Hashimoto grubunda 13 (%52) ve basit guatr grubunda 19 (%47.5) olguda bir veya daha çok serotipe karşı pozitiflik tespit etmişlerdir. O:3, O:9 ve *Y.pseudotuberculosis* serotiplerine karşı gelişen antikorların pozitiflik oranlarını sırasıyla Graves grubunda %33.3, %22.2 ve %2.2, Hashimoto grubunda %40, %20 ve %4, basit guatr grubunda ise %35, %25 ve %5 olarak bulmuşlar; aralarında istatistiksel farklılık tespit etmemişlerdir (53).

TANI

Tanı, akut dönemde kültürde mikroorganizmaların üretilmesi veya enfeksiyon sonrası komplikasyonların (eritema nodosum, eritema multiforme, artrit, glomerülonefrit gibi) görüldüğü ve etkenin üretilmediği geç dönemde (enfeksiyonun başlangıcından 2-3 hafta sonrası) ise hasta serumunda spesifik antikorların saptanmasına dayanır (4,7,8,51). Ayrıca hasta antibiyotik kullanmış veya kültür için hastadan uygun örnek alınmamış ise tanı için spesifik antikorlar kullanılabilir. Ayrıca kronik enfeksiyonlu hastalarda cerrahi olarak alınan dokularda uygulanabilen insitu indirekt immüno floresan, PCR, floresan insitu hibridizasyon yöntemleri tavsiye edilse de günümüzde bu testler, sadece araştırma laboratuvarlarında yapılabilmektedir (8).

Yersinia türleri, yaygın kullanılan birçok otomatize identifikasyon ticari kitin (Microscan, Vitek, API, Biolog ve BBL Crystal ID) veri tabanında mevcuttur. Patojen YE'lerin tespiti için, bazı kromozomal (*invA*, *ail*, *yst*) veya plazmid (*virF*, *yadA*, *yop*) lokalizasyonlu genlerin oluşturdukları virülans faktörlerini saptayan PCR veya DNA koloni blot hibridizasyon yöntemleri kullanılabilirler (8).

YE'nin en çok izole edildiği ve bu amaçla en fazla çalışıldığı materyal dışkıdır (4,7,8,19). Hastalığın başlangıcından itibaren iki hafta içerisinde dışkı kültürleri genellikle pozitif olur (7). Dışkının alımında dikkat edilmesi gereken noktalar, diğer enteropatojen bakteriler için uygulanandan farklı değildir (19). Dışkıdan YE izolasyonu, YE'lerin yavaş üremeleri yanısıra fekal floranın aşırı üremesi nedeniyle zordur (4). Dışkı örneğinden YE izolasyonu amacıyla kullanılması tavsiye edilen spesifik ve non-spesifik besiyerleri, YE'nin CIN agarda oluşturduğu koloni morfolojisi, "Üreme Özellikleri" bölümünde ayrıntılı olarak anlatılmıştır.

YE, oluşturduğu klinik sendroma bağlı olarak ayrıca mezenterik ve diğer lenf nodları, farengeal eksudat, boğaz sürüntüsü, balgam, beyin omurilik sıvısı (BOS), safra kesesi, periton ve plevra sıvıları, karaciğer veya dalaktaki nodüller, intestinal doku, yara, idrar, appendiks abse içeriği veya kan örneklerinden

de izole edilebilir. Besin ve suların incelenmesi, epidemiyolojik açıdan önemlidir. Rutin laboratuvar da kan, periton ve plevra sıvıları, BOS, idrar gibi başka bakteri içermeyen steril klinik materyallerden YE'nin izolasyonu kolaydır (4,8,15).

Besiyerlerine çift ekim yapılarak birinin 22-25°C, diğerinin 37°C'de inkübe edilmesi, YE'nin düşük ısı derecelerinde daha kolay üreme özellikleri, farklı ısı derecelerinde değişik biyokimyasal özellik göstermeleri ve hareket özelliklerinin incelenmesi bakımından yararlıdır. Az sayıda YE içeren dışkı örneği, önce zenginleştirici bir besiyerine alınırsa izolasyon şansı artmaktadır. Bu amaçla Selenit F, Gram negatif (GN, Hajna) buyyonu, Rappaport buyyonu ve tetrasyonatlı buyyon kullanılabilir. Bu besiyerlerinde dışkının bir gecelik inkübasyonu, olguların %69'unun atlanmasını önlemiştir. İzolasyon şansını arttırmak için besiyerlerde değişiklikler yapılmış; örneğin GN buyyona, karbenisilin ve malaşit yeşili katmanın faydalı olacağı bildirilmiştir (8,15).

Soğukta zenginleştirme işlemi (0.15 M PBS, pH=7.4), bakteri sayısının az olduğu durumlarda kullanılması tercih edilen bir yöntemdir. Özellikle ishalsiz post-infektif artritli veya terminal ileitli hastalardan alınan örneklerde mikroorganizma sayısının azlığına bağlı olarak soğukta zenginleştirme işlemi, basit ve etkili bir yöntem olarak yapılabilir. Kültürler, 21 güne kadar +4°C'de saklanıp haftada bir subkültürleri yapılmaktadır. Fakat bu yöntem, non-patojenik *Yersinia* türlerinin de üremelerine imkan tanımakta; bu türler patojenlerden daha çok üreyerek izolasyon ve identifikasyonda sorun çıkarmaktadırlar (8).

Ülkemizde, YE-spesifik antikor arayıcı yöntemler rutin olarak kullanılmamaktadır (6). Hasta serumunda aglütinasyon titresi hastalığın başlangıcından bir hafta sonra artış göstermekte, 2. haftada maksimum düzeye ulaşmakta ve yıllar sonra bile bu yüksek titrerler tespit edilebilmektedir. Aglütinasyon titresinin 1/128'den büyük olması halinde daha önceden geçirilmiş bir YE infeksiyonu düşünülmelidir (7). Aglütinasyon yönteminde saptanan çapraz reaksiyonlar ve kronik infeksiyonlardaki yanlış negatifliklerinden dolayı, son yıllarda ELISA, radioimmünoassay,

counter immünoelektroforez, indirekt immünofloresan, Western blot gibi diğer serolojik testlerin kullanımında artış olmuştur. Hasta serumundaki IgM sınıfı antikorlar, infeksiyonun başlangıcından sonra 1-3 ayda kaybolurken IgA ve IgG sınıfı antikorlar ise daha uzun süre serumda kalabilir (4,40).

ELISA, IgM, IgG ve IgA sınıfı antikorların ayrı ayrı belirlenmesine olanak tanır ve aglütinasyon yöntemine nazaran daha büyük bir duyarlılık gösterir. Hazırlanan ELISA kuyucuklarına antijen olarak, formalinize edilmiş bakterinin kendisi (whole bacteria), virülans plazmidi taşıyan (pYV+) ve taşımayan (pYV-) tüm bakteri yapısı veya bunların sodyum dodesil sülfat (SDS) ile elde edilen ekstraktları, bakterinin LPS katmanı, YOP veya porin antijenleri kaplanabilmektedir (8,23,54,59-61). Hem tüm olarak bakterinin kendisi hem de pürifiye LPS'nin antijen olarak kullanıldığı bir çalışmada, iki teknik arasında yakın bir korelasyon bulunmuştur (54). Yöntem yüksek oranda özgül ve yeterli derecede duyarlıdır. *Brucella* infeksiyonlarında çapraz reaksiyon görülmez. İmmüno blotting analizde anti-YOP IgG yıllarca kalıcıdır (8).

Patojenik serotiplerden O:8, O:4,32, O:13a,13b, O:18, O:20 ve O:21 hemen hemen sadece ABD'de bulunmuştur. Bunlar biyotip 1B'ye aittirler ve Amerikan suşları diye tanımlanırlar. Diğer serotiplerden O:3 (biyotip 4), O:5,27 (biyotip 2 ve 3) ve O:9 (biyotip 2 ve 3) tüm dünyada görülebilmekte, özellikle ilk ikisi ABD'de artan oranlarda identifiye edilmektedir. Serotip O:1,2a,3 (biyotip 3) ve O:2a,2b,3 (biyotip 5) insan ve hayvanlar için patojen olmakla beraber nadiren hastalardan izole edilmektedir (8).

YE suşlarında YadA ekspresyonunun ve 70 kb virülans plazmidinin varlığı, otoaglütinasyon testleri ile güvenli şekilde saptanabilir. Metil red-Voges Proskauer vasatı içeren kültür tüpleri (Bacto-MR-VP besiyeri, Difco), 37°C'de ve oda ısısında inkübe edilerek aynı anda kontrol edilir. Eğer test pozitif ise 37°C'de tutulan tüplerde 24-48 saat sonra taban kısımlarında yapışkan üreme gösteren bir aglütinasyon zonu oluşurken oda ısısında bekletilen tüpte ise yaygın bir aglütinasyonun olduğu görülür. Virülans plazmidi olmayan örneklerde ise her iki ısıda da her iki tüpte

yaygın bulanıklık görülmektedir. YE virülans plazmidleri, 35°C'de yapılan subkültürlerden sonra kolayca kaybolur. Nutrient agarda 25-30°C'de üreyen plazmid pozitif suşlar küçük koloni yaparken plazmid negatif suşlar büyük koloni oluşturmaktadır (8).

Hem genotipik (PCR, DNA koloni blot hibridizasyon), hem de fenotipik (otoaglutinasyon testi) yöntemlerle 70 kb virülans plazmidin varlığı bildirilmelidir. YE biyotip 1A izolatları, genellikle klasik invaziv YE suşlarının virülans belirteçlerinin eksik olduğu izolatlardır. Bu nedenle, non-patojen olarak kabul edilirler. Ancak, yakın zamanda bu biyotipe ait bazı izolatların da doku kültürlerine invaze olduğu tespit edilmiş, bu yeni mekanizmanın ishalin oluşumuna katkıda bulunabileceği düşünülmüştür (8).

TEDAVİ

YE ile ilişkili komplike olmamış intestinal hastalıkların çoğu genellikle kendi kendilerini sınırlamakta, antibiyotik tedavisine gerek duyulmamaktadır. Bu hastalara uygulanan tıbbi bakım, destekleyici niteliktedir. Ancak üç aydan küçük infantlar, bağışık sistemi baskılanmış çocuklar, yaşlılar, komplike olmuş gastrointestinal veya fokal ekstraintestinal enfeksiyonlular, sistemik enfeksiyonlu veya sepsisli olgular tedavi edilmediklerinde, önemli oranda mortalite ve morbiditeye maruz kaldıklarından bu hastalarda derhal uygun antibiyotik tedavisi başlanmalıdır. YE septisemilerinde mortalite oranı tedaviye rağmen %50 civarındadır. Bu gibi durumlarda tedavi, hastane şartlarında desteklenmiş intravenöz antibiyotiklerle uygulanır. YE genelde aminoglikozidler, kloramfenikol, tetrasiklin, piperasilin, trimetoprim-sulfametaksazol (TMP-SMX), florokinolonlar ve 3. kuşak sefalosporinlere in vitro ortamda duyarlıdır. Ancak, in vitro antibakteriyal aktivite, in vivo aktiviteyi yansıtamayabilir. Seçilecek ilk ilaç belirlenmemişse gentamisin 5 mg/kg/gün intravenöz ikiye bölünmüş doz veya kloramfenikol 50 mg/kg/gün oral veya intravenöz ikiye bölünmüş doz şeklinde verilebilir. TMP-SMX, doksisisiklin, siprofloksasin ile tedavide de iyi sonuçlar alınmıştır. Son yıllarda tetrasiklinlere karşı gittikçe artan direnç söz konusudur (4, 7, 8).

YE serogrup O:3 ve O:9, sırasıyla tip A ve B olmak üzere iki farklı β -laktamaz üretirler. Bu yüzden mikroorganizmalar penisilin, ampisilin, karbenisilin ve 1. kuşak sefalosporinlere dirençlidir. YE serotip O:8 ampisiline duyarlıdır; fakat sefalotin ve karbenisiline farklı oranlarda direnç göstermektedir. O:8 suşları, baskın bir şekilde tip A β -laktamaz üretirler. Klinik olarak geniş spektrumlu sefalosporinlerin uygulanması ve sıklıkla aminoglikozidlerle kombine kullanımı, septisemiye içeren ekstraintestinal enfeksiyonlu çoğu hastada başarılı sonuçların elde edilmesini sağlamıştır. Florokinolonlar (siprofloksasin) ve geniş spektrumlu sefalosporinler (sefotaksim, seftriakson) YE O:3 için tercih edilebilecek antibakteriyeller olarak kabul edilebilirler (4, 7, 8).

Yersinia enfeksiyonu ihtimali yüksek olan apandisit benzeri tablolarda laparatomiden kaçınılmalıdır (4). Antimotilite ajanlar, invazyon riskini artırdığından kontrendikedir. Dehidrate olmaları durumunda çocuklar, hidrate edilmelidirler (7). Reaktif artritli ve diğer immünopatolojik problemi olan hastalarda antibiyotik kullanımı hala tartışmalı bir konudur. Bağırsaklarda ve mezenterik lenf nodlarında organizmanın bulunduğu iddia edilse bile, prospektif ve retrospektif çalışmalar antibiyotik tedavisin gerektirmediğini göstermiştir (8).

KORUNMA YOLLARI

Herhangi bir bölgedeki YE enfeksiyonlarına karşı yapılacak halk sağlığını koruyucu önlemleri rezervuar hayvanlara odaklanmalıdır (4,5,7,18). Kesim yapan görevlilerin özellikle domuz kesimini uygun şekilde yapmaları önemlidir. Örneğin hayvanın ağız boşluğu ve bağırsak muhteviyatının etlerle teması önlenmelidir. Bağırsak ürünleri ile yetersiz pişirilmiş etlerin tüketiminden kaçınılmalıdır. Mandıralarda sütün pastörizasyonundan sonra kontaminasyonu önleyici tedbirler alınmalıdır. Kan bankaları donörlerini yakın zamanda ateş, karın ağrısı ve ishal şikayetlerinin olup olmadığı konusunda sorgulamalıdır. Eğer bu gibi semptomlar kan bağışından sonra olursa hastalar, kan bankasına bilgi vermeleri konusunda uyarılmalıdır (4). Besin maddelerinin kontaminasyonunun engellenmesi, yatan hastalarda enterik önlemlerin alınması gereklidir (5,7,18). Besin

üreticilerinin gerekli saklama ve hijyen kurallarına uymayışları, gerekli sanitasyon ve sterilizasyon işlemlerini gerçekleştirmemeleri, kontaminasyon oluşumuna katkıda bulunmaktadır (26).

KAYNAKLAR

1. **Abdel-Haq NM, Asmar BI, Abuhammour WM, Brown WJ:** *Yersinia enterocolitica* infection in children. *Pediatr Infect Dis J* 19: 954 (2000).
2. **Marks MI, Pai CH, Lafleur L, Lackman L, Hammerberg O:** *Yersinia enterocolitica* gastroenteritis: a prospective study of clinical, bacteriologic, and epidemiologic features. *J Pediatr* 96: 26 (1980).
3. **Buchanan RE, Gibbons NG:** *Bergey's Manual of Determinative Bacteriology*. p 290, 8th ed. The Williams and Wilkins Co, Baltimore (1974).
4. **Butler T:** *Yersinia* species, including plague. "G L Mandell, J E Bennett, R Dolin (eds): *Principles and Practice of Infectious Diseases*", p 2406, 5th edition, Churchill Livingstone, New York (2000).
5. **Cover TL, Aber RC:** *Yersinia enterocolitica*. *N Engl J Med* 321: 16 (1989).
6. **Yıldıran ŞT:** Seronegatif artropatili hastalarda anti-*Yersinia enterocolitica* O:3 antikorlarının (IgA, IgM ve IgG) ELISA yöntemi ile araştırılması, Uzmanlık tezi, GATA Mikrobiyoloji ve Kl. Mik. AD, Ankara (1993).
7. <http://www.emedicine.com/ped/topic2465.htm>
8. **Bockemühl J, Wong JD:** *Yersinia*. "P R Murray, E J Baron, M A Pfaller, J H Tenover, R H Tenover (eds): *Manual of Clinical Microbiology*", p 672, 8th edition, ASM Press, Washington D.C. (2003).
9. **Evans AS and Brachman PS:** *Bacterial Infections of Humans: Epidemiology and Control*. p 819, 2nd ed. Plenum Medical Book Company, New York (1991).
10. **Tümbay E:** *Yersinia enterocolitica*. XX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi, Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını (1982).
11. **Black RE:** *Yersinia enterocolitica*. "S L Gorbach, J G Bartlett, N R Blacklow (eds): *Infectious Diseases*", p 601, WB Saunders Company, Philadelphia (1992).
12. **Farmer JJ, Kelly MT:** *Enterobacteriaceae*. "A Balows, W J Hausler Jr, K L Herrmann, H D Isenberg, H J Shadomy (eds): *Manual of Clinical Microbiology*", p 360, 5th ed. ASM, Washington D.C. (1991).
13. **Konttinen S, Sivonen A, Renkonen OV:** Increased yields of pathogenic *Yersinia enterocolitica* strains by cold enrichment. *Scand J Infect Dis* 26: 685 (1994).
14. **Gomez-Garcés JL, Wilhelmi I, Cogollos R, Alos JL, Paez M, Balas D, Arribi A, Delgado-Iribarren A:** Factors of pathogenicity, biotype, serotype and antimicrobial sensitivity of 150 clinical isolates of *Yersinia enterocolitica* (1992-1994). *Enferm Infecc Microbiol Clin* 14: 596 (1996).
15. **Baylan O:** Çocukluk yaş grubunda akut bakteriyel gastroenterit etkenlerinin dağılımı, Uzmanlık tezi, GATA Mikrobiyoloji ve Kl. Mik. AD., Ankara (1996).
16. **Schiemann DA:** Synthesis of a selective agar medium for *Yersinia enterocolitica*. *Scand J Microbiol* 25: 1298 (1979).
17. **Özkan F, Gülhan C:** Gastroenteritlerin *Yersinia enterocolitica* yönünden incelenmesi. *Mikrobiyol Bült* 28: 16 (1994).
18. **Brocklehurst TF, Lund BM:** The influence of pH, temperature and organic acids on the initiation of growth of *Yersinia enterocolitica*. *J Appl Bacteriol* 69: 390 (1990).
19. **Sakallıoğlu UM:** Çocuk ishallerinde *Yersinia enterocolitica*'nın rolü, Uzmanlık tezi, GATA Mikrobiyoloji ve Kl. Mik. AD., Ankara (1991).
20. **Bowen JH, Kominos SD:** Evaluation of a pectin agar medium for isolation of *Yersinia enterocolitica* within 48 hours. *Am J Clin Pathol* 72: 586 (1979).
21. **Fukushima H:** New selective agar medium for isolation of virulent *Yersinia enterocolitica*. *J Clin Microbiol* 25: 1068 (1987).
22. **Head CB, Whitty DA, Ratnam S:** Comparative study of selective media for recovery of *Yersinia enterocolitica*. *J Clin Microbiol* 16: 615 (1982).
23. **Schoerner C, Wartenberg K, Rollinghoff M:** Differentiation of serological responses to *Yersinia enterocolitica* serotype O9 and *Brucella* species by immunoblot or enzyme-linked immunosorbent assay using whole bacteria and *Yersinia* outer membrane proteins. *J Clin Microbiol* 28: 1570 (1990).
24. **Kocabeyoğlu Ö:** *Brucella abortus*, *Brucella melitensis*, *Yersinia enterocolitica* serotip O3 ve O9 arasındaki

antijenik ilişkinin araştırılması. Mikrobiyol Bült 24:218 (1990).

25. Wauters G, Kandolo K, Janssens M: Revised biogrouping scheme of *Yersinia enterocolitica*. Contrib Microbiol Immunol 19: 14 (1987).

26. <http://vm.cfsan.fda.gov/~mow/chap5.html>

27. Soyutemiz E, Çetinkaya F, Özakin C, Gedikoğlu S: Çiğ sütlerde *Yersinia enterocolitica* varlığının araştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg 30: 30 (2000).

28. Kapperud G: *Yersinia enterocolitica* and *Yersinia enterocolitica* microbes isolated from mammals and water in Norway and Denmark. Acta Pathol Microbiol Scand 85:129 (1977).

29. Schiemann DA, Toma S: Isolation of *Yersinia enterocolitica* from raw milk. Appl Environ Microbiol 35: 54 (1978).

30. Leino R, Granfors K, Havia T, Heinonen R, Lampinen M, Toivanen A: Yersiniosis as a gastrointestinal diseases. Scand J Infect Dis 19: 63 (1987).

31. Kanra G: Akut gastrointestinal enfeksiyonlar. "G Kanra, H E Akalın (eds): Enfeksiyon Hastalıkları", p 127, 2. baskı, Güneş Kitabevi: Ankara (1993).

32. Vesikari T, Isolauri E, Maki M: Clinical and laboratory features of *Yersinia*, *Campylobacter* and *Salmonella* infections in children. Clin Pediatr 197: 25 (1985).

33. Putzker M, Sauer H, Sobe D: Plague and other human infections caused by *Yersinia* species. Clin Lab 47: 453 (2001).

34. Mingrone MG, Fantasia M, Figura N, Guglielmetti P: Characteristics of *Yersinia enterocolitica* isolated from children with diarrhea in Italy. J Clin Microbiol 25: 1301 (1987).

35. Velasco AC, Mateos ML, Mas G, Pedraza A, Diez M, Gutierrez A: Three-year prospective study of intestinal pathogens in Madrid, Spain. J Clin Microbiol 20: 290 (1984).

36. Ram S, Khurama S, Singh, R, Sharma S, Vadehra DV: *Yersinia enterocolitica* diarrhoea in North India. Indian J Med Res 86: 9 (1987).

37. Monte-Boada RJ, Perez-Rodriguez JM, Ramirez-Alvarez MM, Dumas Valdieso SC: *Yersinia enterocolitica*: investigation in 1300 children under 5 ye-

ars of age with acute diarrhea. Rev Cubana Med Trop 42: 13 (1990).

38. Carniel E, Butler T, Hossain S, Alam NH, Mazigh D: Infrequent detection of *Yersinia enterocolitica* in childhood diarrhea in Bangladesh. Am J Trop Med Hyg 35: 370 (1986).

39. Sağlam M, Gümrükçü E, Arıtürk S, Ocak İ: *Yersinia enterocolitica* yönünden bakteriyolojik ve serolojik bir araştırma. GATA Bülteni 22: 521 (1980).

40. Candan İ, Töreci K: İstanbul'da gastroenteritli çocuk olgularından *Yersinia enterocolitica* izolasyonu ve erişkinlerde *Yersinia* antikorlarının saptanması. Enfeksiyon Derg 3: 1 (1989).

41. Tungaç EY: Bursa yöresinde *Yersinia enterocolitica* izolasyonu üzerine bir çalışma. Uzmanlık Tezi, Uludağ Ü. Tıp Fak. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyoloji AD, Bursa (1991).

42. Karaokay YA: Akut bakteriyel gastroenteritlerde *Yersinia enterocolitica*'nın önemi. Uzmanlık tezi, Hacettepe Ü. Tıp Fak. Mikrobiyoloji AD, Ankara (1992).

43. Eskiürk A: Dışkı Kültürlerinden Alışılmamış Patogenlerin izolasyonu. Uzmanlık tezi, Marmara Ü.Tıp Fak. Mikrobiyoloji AD, İstanbul (1993).

44. Öztürk R, Midilli K, Okyay K, Eroğlu C, Aygün G, Kenani Y, Çaşkurlu H, Samastı, M: *Aeromonas* bakterilerinin sürgünlü hastalardaki sıklığı. Klimik Derg 7: 45 (1994).

45. Zarakolu P, Akbaş E, Levent B, Gözalan A: İshal-li çocuk hastalardan izole edilen bakteriyel patojenlerin dağılımı. Flora 4: 190 (1999).

46. Akata F, Tuğrul MM: Edirne ve çevresinde *Yersinia enterocolitica* enfeksiyon oranının serolojik olarak belirlenmesi. Klimik Derg 6: 20 (1993).

47. Gedikoğlu S, Göral G, Helvacı S, Mısıktık R: *Yersinia enterocolitica* ile serolojik bir çalışma. Mikrobiyol Bült 24: 214 (1990).

48. Akdeniz H, Irmak H, Buzgan T, Seçkinli T, Demiröz AP: Van ve yöresinde *Yersinia enterocolitica* enfeksiyonunun kültür ve serolojik yöntemlerle araştırılması ve brusellozla ayırıcı tanısındaki önemi. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi 21: 37 (2001).

49. Bissett ML, Powers C, Abbott SL, Janda JM: Epidemiologic investigations of *Yersinia enterocolitica* and

related species: sources, frequency and serogroup distribution. J Clin Microbiol 28: 910 (1990).

50. Bottone EJ, Gullans CR, Sierra MF: Disease spectrum of *Yersinia enterocolitica* serogroup O:3, the predominant cause of human infection in New York City. Contrib Microbiol Immunol 9: 55 (1987).

51. Granfors K, Lahesmaa-Rantala R, Toivanen A: IgM, IgG, and IgA antibodies in *Yersinia* infection. J Infect Dis 157: 601 (1988).

52. Larsen JH, Hartzel SH and Parm M: The determination of specific IgA-antibodies to *Yersinia enterocolitica* and their role in enteric infections and their complications. Acta Path Microbiol Scand Sec 93: 331 (1985).

53. Açıbay O, Altuntaş Y, Öztürk R, Gündoğdu S, Taşan E, Korugan Ü: Otoimmün tiroid hastalıklarında *Yersinia enterocolitica* antikorlarının görülme sıklığı ve TSH reseptör antikoruna ile ilişkisi. Klinik Gelişim 7: 2998 (1994).

54. Granfors K, Lahesmaa-Rantala R, Stahlberg TH, Toivanen A: Comparison of bacteria with and without plasmid-encoded proteins as antigens for measurement of immunoglobulin M, G, and A antibodies to *Yersinia enterocolitica* by enzyme-linked immunosorbent assay. J Clin Microbiol 27: 583 (1989).

55. Leirisalo-Repo M, Suoranta H: Ten-year follow-up study of patients with *Yersinia* arthritis. Arthritis Rheum 31: 533 (1988).

56. Keat A: Reiter's Syndrome and reactive arthritis in perspective. N Eng J Med 309: 1606 (1983).

57. Erdoğan G, Kamel N, Başkal N, Kıyan M, Cesur V: Türkiye'de otommün tiroid hastalıklarında "*Yersinia enterocolitica*"ya karşı oluşan antikorların insidansı. Ulusal Endokrinoloji Dergisi 1: 13 (1991).

58. Yarman S, Badur S, Sencer E: Otoimmün tiroid hastalığı olanlarda serumda *Yersinia enterocolitica* antikorları. İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Mecmuası 58: 20 (1995).

59. Maki-Ikola O, Hill JL, Lahesmaa R, Toivanen A, Granfors K: IgG and IgA antibody responses against porins in *Yersinia*-triggered reactive arthritis. B J Rheumatol 31: 315 (1992).

60. Maki-Ikola O, Pulz M, Heesemann J, Lahesmaa R, Saario R, Toivanen A, Granfors K: Antibody response against 26 and 46 kilodalton released proteins of *Yersinia* in *Yersinia*-triggered reactive arthritis. Ann Rheum Dis 51: 1247 (1992).

61. Maki-Ikola O, Heesemann J, Lahesmaa R, Toivanen A, Granfors K: Combined use of released proteins and lipopolysaccharide in enzyme-linked immunosorbent assay for serologic screening of *Yersinia* infections. J Infect Dis 163: 409 (1991).