

## CHLAMYDIA VE ARTRİT

**Murat İNANÇ**

Bir infeksiyon sonrası primer infeksiyon alanından uzak bir bölgede akut, steril bir inflamatuar artropati gelişimi reaktif artrit (ReA), ReA ile birlikte eklem dışındaki dokuları tutan özel belirtiler görüldüğünde ortaya çıkan klinik tablo Reiter sendromu (RS) olarak adlandırılmaktadır (4). Klinike artrit ile birlikte üretrit ve konjunktivit bulunması RS'nin klasik triadını oluşturur. Bu klasik triad 1916'da dizanteri geçirmiş olan askerlerde Fiessinger ve Leroy ile Hans Reiter tarafından ayrı ayrı tanımlanmıştır. Tarihi belgelerde uretrit artrit ilişkisinin 16. (Pierre van Forest) ve 17. yüzyılda (Martinière) ortaya konduğu anlaşılmaktadır. Zührevi hastalık sonrası klasik triadın ilk tarifinin Brodie tarafından 1818'de yapıldığı kabul edilmektedir (4). ReA terimi ise ilk kez Ahonen, Sievers ve Aho tarafından 1960'larda kullanılmıştır ve günümüzde RS'yi de içeren ve genellikle HLA-B27 ile ilişkili bir grup sistemik hastalığı tanımlamak için kullanılmaktadır (5,23). Terminoloji ve sınıflandırma yönünden bu hastalık gruplarında problemler henuz çözülmüş değildir ve bu konu gelişmeye ve değişmeye açık bir konudur (18).

### **Spondilartropatiler içinde reaktif artrit**

ReA grubu hastalıklar birçok ortak özellik taşırlar. Bu hastaların önemli bir bölümünde ürogenital veya enterik bir infeksiyondan 1-4 hafta sonra genellikle büyük eklemeleri tutan asimetrik bir oligoartrit gelişmektedir. Artrit ortaya çıkmadan önce tetikleyici infeksiyonun sona erdiği gözlenmektedir. Birçok hastada tetikleyici infeksiyon belirlenemez. Bu hastalık grubunun, hastaların önemli bir bölümünde (RS'de % 80) MHC Sınıf I antijenlerinden HLA-B27 ile ilişki göstermesi aralarında benzer bir patogenez olduğunu düşündürmektedir (15). ReA (RS) romatizmal hastalıklar içinde spondilartropatiler (seronegatif artritler) (SA) grubundan kabul edilmektedir. SA grubunun temel özellikleri 1) Aksiyel eklemeleri tutma eğilimi (spondilit ve sakroiliit), 2) Periferik artritin daha çok oligoartiküler ve asimetrik olması, 3) Tendon ve ligamanların kemikle birleşme yerinin tutulması (entezit), 4) Genç yaşıarda ortaya çıkması, 5) Romatoid faktör testinin negatif olması, 6) Ailevi yatılık ve HLA-B27 antijeni ile ilişki olarak sıralanabilir (2). Bu gruptaki hastalıklar ve sınıflandırma kriterleri tablo 1'de verilmiştir. Tablo 2'de RS ve ReA'ya neden olan infeksiyon etkenleri listelenmiştir. RS'de hastlığın klinik tablosunun infeksiyon etkenine bağlı olarak değişiklik göstermemesi bakterilerin taşıdığı ortak bir artrojenik faktör ile konak faktörlerinin (HLA-B27 vb.) ilişkisinin patolojik mekanizmayı harekete geçirdiğini düşünülmektedir (15).

### **Chlamydia ve reaktif artrit**

ReA olgularının önemli bir bölümü cinsel temasla bulaşan hastalıklar sonucunda gelişmektedir (15). Son 20 yılda bu konuda en önemli infeksiyon etkeninin *C. trachomatis* olduğu anlaşılmıştır. *C. trachomatis* infeksiyonuna bağlı üretritlerin % 1-4'ünde ReA geliştiği belirtilmektedir. Erken dönemde incelenen artritli hastaların ise yaklaşık % 10'unda *C. trachomatis*'in rolü olduğu düşünülmektedir (4). Bu grup hastada HLA-B27 pozitifliği %50'den azdır. Kadınlar önl planda olmak üzere hastaların yaklaşık % 15'inde ürogenital belirtiler bulunmaz (4). *C. trachomatis*'e bağlı ReA'larda kronikleşme oranı % 17 olarak bildirilmiştir (8). Tanı testi olarak anti-chlamydia antikorları, direkt flöresan, RNA tayini

**Tablo 1. Spondilartropatiler ve Avrupa Spondilartropati Çalışma Grubu spondilartropati sınıflandırma kriterleri.**

<b>Spondilartropatiler</b>	Ankilozan spondilit ve juvenil ankilozan spondilit Reiter sendromu (reaktif artrit) Psoriyatik artrit ve spondilit İnflamatuar barsak hastalıkları (ülseratif kolit, Crohn hastalığı) ile birlikte olan artritler Farklılaşmamış şekiller
<b>Avrupa Spondilartropati Çalışma Grubu kriterleri</b>	
İnflamatuar aksiyel (sirt-bel) ağrı veya periferik sinovit (asimetrik veya alt ekstremité) ve aşağıdakilerden bir veya daha fazlası	

Aile anamnesi

Psoriasis

İnflamatuar barsak hastalığı

Artritin ortaya çıkışından bir ay öncesine kadar üretrit veya servisit veya akut ishal Kalça bölgesinde ağrı

Entezopati

Sakroiliit

**Tablo 2. Reiter sendromuna ve diğer reaktif artritlere neden olan infeksiyon etkenleri.**

**Reaktif artrit (Reiter Sendromu) ile ilişkilendirilen infeksiyon etkenleri**

Enterik	Shigella flexneri, serotip 2a,1b Salmonella typhimurium S.enteridis, S.paratyphi, S.heidelberg, S.abony, S.blocley, S.schwarzengrund, S.haifa, S.manila, S.newport, S.bovismorbificans Yersinia enterocolitica, serotipler 0:3, 0:8, 0:9 Y.pseudotuberculosis Campylobacter jejuni C.fetus
Ürogenital	Chlamydia trachomatis C.psittaci, C.pneumoniae Ureaplasma urealyticum

**İnfeksiyon sonrası artrit gelişen diğer patojenler (nadır)**

Bakteri	Streptokoklar (grup A,G) Brucella Clostridium difficile Propionibacterium acne Corynebacterium acne Staphylococcus aureus Vibrio parahemolyticus
Spiroket	Borrelia burgdorferi (Lyme hastalığı)
Virus	HIV
Mikobakteri	Mycobacterium tuberculosis M.avium intracellulare (Poncet hastalığı)
Parazit	Giardia intestinalis Strongyloides stercoralis Cryptosporidium Ascaris lumbricoides Taenia saginata Filaria
İmmünoterapi-aşılama	Bacillus Camette-Guerin Hepatit A aşısı

veya kültür yöntemleri kullanılır. *C.psittaci* ve *C.pneumoniae*'nin de ReA etkeni olduğu bildirilmiştir (4, 7, 17). RS'nin erken döneminde elektron mikroskopi ile incelen sinovya örneklerinde sinovyal mononükleer hücrelerde *C.trachomatis*'in yerleşimine ait deliller saptanmıştır. Sinovya ve sinovyal sıvıda benzer bulgular floresanla işaretlenmiş monoklonal antikorlarla da elde edilmiştir. *Chlamydia* elementer cisimleri saptanan hastaların serumlarında da anti-chlamydia antikorları pozitif bulunmuştur (15).

*C. trachomatis* ile ilgili bulgular immünolojik çalışmalarla da desteklenmiştir. Üretrit sonrası RS gelişen hastaların serumlarında ve sinovyal sıvılarında *Chlamydia* ısı şoku proteinine (57kDa) karşı antikorlar saptanmıştır (15). RS'li hastaların sinovyal sıvılarında polimerik IgA izotipinde antikor düzeylerinin yüksek bulunması da bölgesel olarak uyarıcı bir antijenin varlığını düşündürmektedir (15). RS'li hastalarda sinovyal sıvıdan elde edilen lenfositlerin *Chlamydia* antijenlerine karşı proliferasyon cevabı, serumdan elde edilen lenfositlere ve kontrollerden elde edilen lenfositlere göre anamlı derecede yüksektir. RS'li hastaların yaklaşık %70'inde serumda anti-chlamydia antikorları gösterilmiştir (15). Anti-chlamydia antikorlarının diğer spondilartropatilerde (psoriazis artrit, ankirozan spondilit, farklılaşmamış spondilartropati) de yüksek oranda pozitif bulunması bu hastalıkların patogenenezinde *C.trachomatis*'in yeri olduğunu düşündürmektedir (22). Deneysel fare modelinde *Chlamydia*抗jenleri ile artrit gelişimi gözlenmiştir (22).

Bazı çalışmalarında *C.trachomatis*'in eklemden izolasyonunun başarılılığı bildirilmekle birlikte yeni çalışmalarında bu sonuç elde edilememiştir (15). Daha gelişmiş kültür teknikleri de bu konudaki başarının artmasını sağlayamamıştır. Sonuçlardaki tutarsızlıkların *C.trachomatis*'in biyolojik özellikleri (dönemsel olarak infeksiyöz formun ürememesi) ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür (15). Organizmanın izolasyonu ve kültüründeki güçlükler dikkate alındığında özgül nükleik asid dizinlerinin saptanmasını hedef alan moleküler biyoloji çalışmaları önem kazanmıştır. Bu konuda DNA ve RNA dizinlerini hedefleyen hibridizasyon sistemleri geliştirilmiştir. *C.trachomatis* DNA'sına yönelik PCR ile RS'li hastaların sinovya ve sinovyal mononükleer hücrelerinde *C.trachomatis* DNA'sı saptanmış ve bulguların monoklonal antikor kullanılarak yapılan immünofloresans ile % 80 hastada uyuştuğu bildirilmiştir (22). Üretra akıntısı kültürü ve antikorları negatif bulunmuş olan akut ve kronik RS'li hastalarda *C.trachomatis* RNA'sını saptamaya yönelik çalışmalar da başarılı olmuş ve bu hastaların sinovya biyopsisi örneklerinde ve sinovyal sıvıda *C. trachomatis*'e ait rRNA saptanmıştır (6,16). Bütün bu bulgular bakterinin ReA'lı hastalarda bir bütün olarak hücre içinde yerleşmiş formıyla bulunuşunu göstermektedir (10). PCR ile yapılan çalışmalarla ReA'lı hastalarda *C.trachomatis*'in varlığı uzun dönemde sinovyal sıvıdan çok sinovyada saptanabilemektedir (3). Sinovyada *C.trachomatis* daima hücre içinde ve normal küresel retiküler cisim halinden farklı, düzensiz yapıda ve daha büyük olarak saptanmaktadır (8).

Yeni çalışmalar sinovyada *C.trachomatis*'in canlı ve metabolik olarak aktif olduğunu düşündürmektedir (10). Bakterinin mRNA'sını hedef alan RT-PCR çalışmaları, bazlarının hastalık süresi 15 yılı bulan hastalardan elde edilen sinovya kaynaklı RNA'da bu mRNA'ların önemli oranda bulunduğu göstermektedir. *Chlamydia* lipopolisakkaridi sentezinde önemli bir enzim olan KDO transferazı kodlayan mRNA'nın da sinovyal dokuda saptanması, bakteri mRNA'sının kısa yarı-ömür diğlikte alındığında metabolik olarak aktif bakterinin varlığını belirlemektedir (10). Bakterinin yaşam siklusunda bir duraklama olduğu ve infeksiyöz özelliğini olan elementer cisim oluşumunun durduğu düşünülmektedir. Yaşam siklusunda geç dönemde ortaya çıkan *omp-2-omp3* genine ait transkriptlerin sinovyada saptanması bu noktadan sonra yaşam siklusunda duraklama olduğunu düşündürmektedir (10). In-vitro inatçı infeksiyon modelinde *C.trachomatis*'in kromozom kopyalanmasının

sürdüğü fakat hücre bölünmesinin durduğu gösterilmiş, bu durum kronik ReA'lı hastalar- dan elde edilen sinovya dokusunda in-vivo kanıtlanmıştır. İnatçı infeksiyonda replikasyonla ilgili gen transkripsiyonu sürmekte fakat bölünme ile ilgili gen ekspresyonu olmamaktadır (8). Bu bulgu *C.trachomatis*'in eklemde yeni elementer cisim oluşturmama ve kültürde ürememe nedeninin gen transkripsiyonu düzeyinde olduğunu göstermektedir. İnatçı infeksiyonda *C.trachomatis*'in metabolik hızı normal olduğu dönemden yavaştır. Üreme döneminde bu mikroorganizmanın genomu pentoz fosfat ve glikoliz yolları ile ilgili enzimleri kodlamakta, fakat inatçı infeksiyonda bu enzimlerin ekspresyonunu yapamamaktadır (8).

*C.trachomatis* DNA'sı sadece ReA'lı hastalarda değil fakat farklılaşmamış oligoartrit- li hastalarda da saptanmaktadır (24). Bu hastalarda *C.trachomatis*'e özgü T-hücre cevabının azalmış olduğu saptanmış ve bakterinin eklemde kalıcı olmasında bu yetersiz cevabın etkili olduğu düşünülmüştür (20,24). Bu konuda önemli bir gelişme de hastalıklarının erken döneminde iki *C.trachomatis*'e bağlı ReA'lı hastanın serumlarında değil fakat periferik kanından elde edilen lökositlerde PCR ile *C.trachomatis*'in varlığının saptanmasıdır. Bu bulgu infeksiyon etkeninin eklemle hücre içinde taşındığını düşündürmektedir (11). Erkek Lewis siçanlarında geliştirilen bir hayvan modelinde *C. trachomatis* ile infekte edilmiş sinoviositler diz eklemine injekte edilmiş ve bakterinin kültür ile üretilmemesine kar- şın kronik artrit geliştirilmiştir (7).

RS'li hastaların deri lezyonlarında yapılan bir çalışmada da immünohistokimyasal ola- rak bu lezyonlarda *C.trachomatis*'e ait bir antijen belirlenmiştir (13). İnfeksiyon etkenlerine ait DNA en sık ReA'lı hastalarda sinovya saptanmakla birlikte, romatoid artrit gibi di- ger inflamatuar artritlerde de bildirilmiştir. Benzer şekilde romatoid artritli hastalardan el- de edilen lenfositler *C.trachomatis* ve diğer bakteri antijenlerine karşı cevaplı bulunmuş- tur. Bu bulguların romatoid artrit patogenezi ile ilişkisi bilinmemektedir (18). PCR ile ya- pilan araştırmalarda ReA anamnesi olmayan sağlıklı kişilerin bir bölümünde de eklemde asemptomatik infeksiyonu gösteren *C.trachomatis*'e ait kromozomal DNA dizinleri bulun- duğu gösterilmiştir (19).

### ***Chlamydia* ve sinovyada konak cevabı**

*C.trachomatis*'in eklemde patolojik mekanizmayı nasıl başlattığı ve sürdürdüğü tam olarak bilinmemektedir. İmmünohistolojik çalışmalarla sinovya damarlarında görülen de- ğişiklikler ve damarlarda IgM, fibrin ve C3 birikiminin gösterilmesi RS'de damar hasarı- nin olmasının önemini ortaya koymaktadır. *C.trachomatis* ile infekte olan hücrelere karşı sitotoksik cevap olup olmadığı ise bilinmemektedir (15,18). Son yıllarda yapılan çalış- malar eklemde *C.trachomatis* varlığının eklem içi sitokin ortamını değiştirdiğini düşündür- mektedir. *C.trachomatis* eklemde epitel hücrelerini, fibroblastları ve monositleri infekte edebilir. Sitokin mRNA araştırmaları ve immünohistokimyasal araştırmaların bir bölümünde tip 1 (interferon-gamma) bazlarında ise tip 2 sitokinlerin (IL-4, IL-10) hakimiyeti be- lirlenmiştir (18). Bu durum artritin süresi ile ilgili olabilir (8). Sinovyal sıvıdan elde edilen T-hücrelerinde ise antijen stimülasyonu sonrası anlamlı düzeyde interferon-gamma üretimi saptanmıştır. Sinovyal sıvıdan elde edilen monositlerde ise yüksek düzeyde IL-4 ve IL-10 ekspresyonu belirlenmiştir (8). Deneysel verilere dayanarak konak sitokin profiline bağlı olarak *C.trachomatis*'in gen ürünlerinin değişebeceği ve bunun da yaşam siklusunu etki- leyebileceği belirtilmektedir. Sinovyal örneklerde *C.trachomatis* dış membran majör pro- tein mRNA'sı saptanamamaktadır. Sinovyada interferon-gamma artışının *C.trachomatis* *omp-1* geninin ürünü olan bu proteinin yapımını engelleyerek bakterinin yaşam siklusunu de- ğistiirebileceği ileri sürülmüştür (14). Bu durum direkt flöresans ile sinovyal dokuların analizinde elde edilen negatif sonuçları da açıklamaktadır, çünkü bu protein sık kullanılan

monoklonal antikorların bağlandığı antijendir (14). *C.trachomatis*'in üremesinin TNF-alfa ve interferon-gamma'ya bağlı baskılanması kültür ortamında triptofan eklenmesiyle giderilebilmektedir (10). Bu sitokinlerin triptofanı parçalayan indolamin 2,3-dioksigenaz enzimini indükleyerek etkilerini gösterdikleri ileri sürülmüştür. Yapılan yeni deneyler ise triptofan yoksunluğunun tek başına monositlerde bakterinin üremeden bulunmasını açıklayamadığını göstermiştir (10).

*C.trachomatis*'e bağlı ReA'lı hastalarda transkripsiyon düzeyinde bir diğer önemli bulgu bakteri *hsp60* gen transkripsiyonunda artırtır. *C.trachomatis* *hsp60* proteininin sinovya'da inflamasyonu indükleyebileceği düşünülmektedir. Sinovya'da bu proteinin uyarısı ile proliferatif olan CD4+ T-hücrelerinin saptanması bu hipotezi desteklemektedir (10). CD4+ T hücrelerini uyarabilen bir diğer *C.trachomatis*抗jeni 18 kDa histon benzeri proteindir. Reaktif artritte inflamasyonu başlatabilecek ve sürmesine yol açabilecek bir diğer bakteri yapıtaşları membran lipopolisakkarididir (LPS). ReA'lı hastaların sinovyal sıvılarda LPS saptanmıştır. In-vitro çalışmalarda *Chlamydia* LPS'sinin infekte hücrelerde ve infekte olmayan komşu hücrelerde plazma membranında birliği belirlenmiştir. *Chlamydia* LPS'i monositlerden pro-inflamatuar sitokinler olan IL-1 ve TNF-alfa salgılanmasına yol açmaktadır (10). *C.trachomatis* ile infekte sinovya kültürü ile yapılan in-vitro deneylerde interferon regülasyon genlerinde aktivasyon ve IL-6, TGF-beta, GM-CSF ve interferon-gamma varlığında TNF-alfa sekresyonunda artış saptanmıştır (8).

RS'li hastalarda zaman zaman artrit hecmeleri görülmektedir. Bu hecmeler takrarlayan infeksiyonları izleyebilecegi gibi böyle bir tetikleyici infeksiyon saptanmayabilir. Üretrit sonrası RS gelişen hastalarda artritin nüks etmesi dizanteri sonrası gelişen RS'den daha sık görülmektedir (15). Birçok araştırmacı bu klinik özellikler ile latent *C. trachomatis* infeksiyonu arasında ilişki olduğunu ileri sürmektedir. Diğer mikroorganizmala bağlı infeksiyonların yol açtığı immünite değişiklikleri latent *C. trachomatis* infeksiyonunun aktifleşmesine yol açabilir (15).

ReA'lı hastalarda eklem içinde canlı *C. trachomatis* bulunduğu gösteren verilerin ortaya çıkışından sonra reaktif artrit kavramının "eklem dokusunda çoğalmayan antijenlerin bulunması ile birlikte olan sinovit" ve ek olarak "eklem dokusunda canlı fakat kültürü yapılamayan bakterilerin bulunması ile birlikte olan sinovit" olarak genişletilmesi önerilmiştir (10).

### **Reaktif artritin klinik bulguları**

Ürogenital ve enterik infeksiyonlar sonrasında gelişen RS (ReA) arasında farklar vardır. *C. trachomatis* infeksiyonu sonrası gelişen RS erkeklerde daha sık görülür ve nüks eğilimi daha fazladır (18). ReA için önerilen tam kriterleri tablo 3'te verilmiştir (9). ReA'da diğer spondiloartropatilere benzer şekilde dört ayrı klinik özelliğin biraraya gelmesi söz konusudur. Bunlar; periferik artrit, entezopati, pelvis ve aksiyel bölgenin tutulumu ve lokomotor sistem dışı tutumlardır. Başlangıç döneminde bazen ateş ve poliartrit ile seyreden akut bir tablo görülebilir (1). Periferik artritin en sık görüldüğü şekilde asimetrik oligoartrit olmakla birlikte mono-poliartrit de görülebilir. El ve ayak parmaklarında diffuz şişme (osisis parmak) özgüllüğü yüksek bir bulgdur. Önemli bir klinik bulgu da entezopatiye bağlı topuk ağrısıdır. Hastaların yaklaşık % 70'inde pelvis ve aksiyel sistem tutulumuna bağlı inflamatuar nitelikte ağrı görülür (1).

Deri ve mukoza belirtileri sık olmamakla birlikte tanı koymak zorudur. Balanitis circinata glans peniste görülen ağrısız ve eritemli lezyondur. Benzer lezyonlar ağız mukozasında da bulunabilir (1). Aya ve tabanlarda püstüler psoriasis lezyonları (keratoderma blennorrhagica) ve tırnaklarda hiperkeratoz, parakeratoz bulunabilir. İç organ tutulumu nadirdir. Kalp-

Tablo 3. Reaktif artrit için önerilen tanı kriterleri.

Tipik periferik artrit

Ön planda alt ekstremiteleri tutan asimetrik oligoartrit

Öncü infeksiyon delili

Önceki 4 hafta içinde kesin olarak klinik ishal veya üretrit varsa laboratuarla kanıtlanması uygundur fakat gerekli değildir

Kesin klinik infeksiyon belirtisi yoksa infeksiyonun laboratuar bulguları ile kanıtlanması gereklidir

Dişlama kriterleri

Mono-oligoartritin bilinen diğer nedenleri, örneğin diğer tanımlanmış spondiloartropatiler, septik artrit,

Lyme hastalığı ve streptokoklara bağlı reaktif artrit dışlanmalıdır

Reaktif artrit tanısı için HLA-B27'nin pozitif olması, Reiter sendromunun eklem dışı bulguları (konjunktivit, irit, deri lezyonları, kalp tutulumu ve nörolojik tutulum) veya spondiloartropatinin tipik özellikleri ( inflamatuar bel ağrısı, kalça ağrısı, entezit, irit) gerekmez, fakat bulunduğu taktirde kayıt edilmelidir.

te iletisi bozuklukları ve aort yetersizliği saptanabilir. Periferik sinirlerin tutulumu ve kafa çifti nöropatileri bildirilmiştir (5). Konjunktivit RS'de klasik triadın bir parçasıdır ve erken dönemde görülür. Akıntı sterildir ve 1-4 haftada geçer. Uveit ise daha az görülür ve genellikle artritten bağımsızdır (1). Üretrit genellikle hafif seyreden ve ağrısızdır. Nadir olarak şiddetli bir seyir gösterir ve prostatit ile birlikte bulunur. Kadınlarda servisit asemptomatik olabilir. Dizanteri sonrası gelişen RS'de de üretrit gelişebilir (1).

#### Reaktif artritte antibiyotik tedavisi

RS'li hastalarda *C.trachomatis* infeksiyonunun önemini anlamasından sonra bu hastaların çeşitli antibiyotiklerle tedavisi denenmiştir. Kısa süreli oksitetasiklin ve uzun süreli doksisiklin tedavileri yarar sağlamamıştır (15). Lauhio ve ark. ise *C.trachomatis* tarafından tetiklenen ReA'lı hastalarda yaptıkları çift-kör placebo kontrollü çalışmada 3 aylık limesiklin uygulamasının hastalık süresini anlamlı derecede kısalttığını bildirmiştir (12). Yeni bir çalışmada ise ReA'lı hastalarda 3 ay süre ile 1000 mg/gün siprofloxasin denenmiş ve *C.trachomatis*'e bağlı ReA'larda diğerlerine göre daha iyi sonuç vermiştir (21). *C.trachomatis*'e bağlı ReA'larda 4 ay doksisiklin tedavisi ise, aradaki fark istatistik olarak anlamlı bulunmamakla birlikte, 2 aylık tedaviden daha fazla remisyon sağlamıştır (8,20). Ürogenital infeksiyonun tedavisinin ReA gelişmeden önce yapılması ReA gelişimini önemli ölçüde engellediği düşünülmektedir fakat uzun süreli antibiyotik tedavisinin yararı kanıtlanamamıştır (8,20).

#### KAYNAKLAR

- 1- Amor B: Reiter's syndrome. Diagnosis and clinical features, *Rheum Dis Clin North Am* 24:677 (1998).
- 2- Arnett F: Ankylosing spondylitis, "Coopman WJ(ed): *Arthritis and Allied Conditions*, 14. baskı" kitabı s. 1311, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia (2001).
- 3- Branigan PJ, Gerard HC, Schumacher HR, Hudson AP: Comparison of synovial tissue and fluid as sources for nucleic acids for detection of *C. trachomatis* by polymerase chain reaction, *Arthritis Rheum* 39:1740 (1996).
- 4- Cush JJ, Lipsky PE: Reiter's syndrome and reactive arthritis, "Coopman WJ(ed): *Arthritis and Allied Conditions*, 14. baskı" kitabı s. 1324, Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia (2001).

- 5- Fan PT, Yu DTY: Reiter's syndrome, "Kelley WN, Harris ED, Ruddy S, Sledge CB (eds): *Textbook of Rheumatology*, 4. baskı" kitabında s. 961, WB Saunders, Philadelphia (1993).
- 6- Hammer M, Nettelnbreker E, Hopf S, Schmitz E, Porckhe K, Zeidler H: Chlamydial rRNA in the joints of patients with Chlamydia-induced arthritis and undifferentiated arthritis, *Clin Exp Rheumatol* 10:663 (1992).
- 7- Inman RD, Chiu B: Synoviocyte-packaged Chlamydia trachomatis induces a chronic aseptic arthritis, *J Clin Invest* 102:1776 (1998).
- 8- Inman RD, Whittum-Hudson JA, Schumacher HR, Hudson AP: Chlamydia and associated arthritis, *Curr Opin Rheumatol* 12:254 (2000).
- 9- Kingsley G, Sieper J: Third international workshop on reactive arthritis, *Ann Rheum Dis* 55:564 (1996).
- 10- Koehler L, Zeidler H, Hudson AP: Aetiological agents: their molecular biology and phagocyte-host interaction, *Bailliere's Clin Rheum* 12:589 (1998).
- 11- Kuipers JG, Jürgens-Saathoff B, Bialowons A, Wollenhaupt J, Köhler L, Zeidler H: Detection of Chlamydia trachomatis in peripheral blood leucocytes of reactive arthritis patients by polymerase chain reaction, *Arthritis Rheum* 41:1894 (1998).
- 12- Lauhio A, Leirisalo-Repo M, Lahdevirta J, Saikku P, Repo H: Double-blind, placebo-controlled study of three-month treatment with lymecycline in reactive arthritis, with special reference to chlamydia arthritis, *Arthritis Rheum* 34:6 (1991).
- 13- Magro CM, Crowson AN, Peeling R: Vasculitis as the basis of cutaneous lesions in Reiter's disease, *Human Pathol* 26:633 (1995).
- 14- Nanagara R, Li F, Beutler AM, Hudson A, Schumacher HR: Alteration of Chlamydia trachomatis biological behaviour in synovial membranes: suppression of surface antigen production in reactive arthritis and Reiter's syndrome, *Arthritis Rheum* 38:1410 (1995).
- 15- Rahman MU, Cheema MA: Schumacher HR, Hudson AP: Molecular evidence for the presence of Chlamydia in the synovium of patients with Reiter's syndrome, *Arthritis Rheum* 35:521 (1992).
- 16- Rahman MU, Hudson AP, Schumacher HR: Chlamydia and Reiter's syndrome (reactive arthritis), *Rheum Dis Clin North Am* 18:67 (1992).
- 17- Saario R, Toivanen A: Chlamydia pneumonia as a cause of reactive arthritis, *Brit J Rheumatol* 33:1112 (1994).
- 18- Schumacher HR: Reactive arthritis, *Rheum Dis Clin North Am* 24:261 (1998).
- 19- Schumacher HR, Arayssi T, Crane M, Lee J, Gerard H, Hudson AP, Klippel J: Chlamydia trachomatis nucleic acids can be found in synovium of some asymptomatic volunteers, *Arthritis Rheum* 42:1281 (1999).
- 20- Sieper J, Braun J: Reactive arthritis, *Curr Opin Rheumatol* 11:238 (1999).
- 21- Sieper J, Fendler C, Laitko S, Sorensen H, Gripenberg-Lerche C, Hiepe F, Alten R, Keitel W, Groh A, Uksila J, Eggens U, Granfors K, Braun J: No benefit of long term ciprofloxacin treatment in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis, *Arthritis Rheum* 42:1386 (1999).
- 22- Silveira LH, Gutierrez F, Scopelitis E, Cuellar ML, Citera G, Espinoza LR: Chlamydia-induced reactive arthritis, *Rheum Dis Clin North Am* 19:351 (1993).
- 23- Toivanen A: Reactive arthritis, "Klippel JH, Dieppe PA (eds): *Rheumatology*, 1. baskı" kitabında s. (4)9.1, Mosby-Year Book Europa Limited, London (1994).
- 24- Wilkinson NZ, Kingsley GH, Sieper J, Braun J, Ward ME: Lack of correlation between the detection of Chlamydia trachomatis DNA in synovial fluid from patients with a range of rheumatic diseases and the presence of an antichlamydial immune response, *Arthritis Rheum* 41:845 (1998).