

Reaktif Artritli Hastalarda Chlamydia trachomatis' in Araştırılması

İsmail TOSUN(*), Tamer ŞANLIDAĞ(**), Sinem AKÇALI(**), Beril ÖZBAKKALOĞLU(**)

(* Karabük Devlet Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Zonguldak

(**) Celal Bayar Üniversitesi, Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Manisa

ÖZET

Reaktif artrit genellikle 18-60 yaş arası erkeklerde, vücuttaki başka bir odaktan kaynaklanan enfeksiyonun ardından gözlenen ve sinoviyal sıvıda çoğunlukla mikroorganizmanın üretilmediği akut, nonsupuratif bir oligoartritir. Bu hastalığa en sık gastrointestinal ve ürogenital enfeksiyonlarda rol alan Salmonella, Shigella, Yersinia ve Chlamydia trachomatis gibi mikroorganizmalar neden olmaktadır. Bu çalışmada klinik olarak reaktif artrit ön tanısı almış 32 hasta ve 29 kontrol grubundan alınan eklem sıvılarında C. trachomatis Ag ve serumlarında C. trachomatis IgG ve IgM antikorları EIA yöntemiyle araştırılmıştır. Hasta grubundaki 4 kişide (%12.5) C. trachomatis Ag, 22 kişide (%68.8) C. trachomatis IgG ve 12 kişide de (%37.5) C. trachomatis IgM antikorları pozitif olarak bulunmuştur. Kontrol grubunda ise C. trachomatis Ag pozitifliği saptanmazken, 1 kişide (%3.4) C. trachomatis IgM ve 17 kişide (%58.6) C. trachomatis IgG pozitifliği bulunmuştur. İstatistiksel değerlendirmelerde frekans analizleri, independent sample T test, Pearson χ^2 testi ve Fisher's χ^2 testi kullanılmıştır. Sonuç olarak C. trachomatis Ag ve C. trachomatis IgM pozitifliği ile Re A arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin varlığı gözlenmiş ve reaktif artrit etiolojisinde C. trachomatis' in önemli bir ajan olduğu, ancak bu etkenin reaktif artrit olgularındaki rolünün tam olarak ortaya konması için daha fazla sayıda örneğin moleküler yöntemlerle araştırılmasına yönelik çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Reaktif artrit, Chlamydia trachomatis, ELISA.

SUMMARY

Investigation of Chlamydia trachomatis in Patients with Reactive Arthritis

Reactive arthritis is an acute, nonsuppurative oligoarthritis that are frequently seen in men, between 15 and 60 years of age and that is developed after the infection localized in other region in the body and the causative microorganism can not mostly be determined in the synovium. Many microorganisms such as Salmonella, Shigella, Yersinia and Chlamydia trachomatis playing role in gastrointestinal and genitourinary infections. In this study, C. trachomatis Ag in synovial fluid, and C. trachomatis IgG and IgM in serum were investigated by Enzim Immuno Assay (EIA) in 32 patients that is diagnosed reactive arthritis by clinical examination (study group). 29 asymptomatic patient samples were studied as control group. C. trachomatis Ag, IgG and IgM were found positive in 4 (12.5%), 22 (%68.8) and 12 (%37.5) of 32 patients respectively, in study group. In control group, IgG and IgM were found positive in 1 (%3.4) and 17 (%58.6) of 29, respectively. However, C. trachomatis Ag was not found positive in control group. No other microorganism was found in all groups, and rheumatologic markers were negative. Independent sample T test, Pearson χ^2 and Fisher's χ^2 tests were used for statistical analysis. In study group, the relations between reactive arthritis and the positivity of the C. trachomatis Ag and Ig M was found statistically significant.

As a conclusion, C. trachomatis is an important pathogenic microorganism in reactive arthritis etiology, however, the role of C. trachomatis in the etiology of reactive arthritis should be investigated with molecular techniques in wide series.

Key words: Reactive arthritis, Chlamydia trachomatis, ELISA.

GİRİŞ

Chlamydia infeksiyonları tüm dünyada yaygın olarak gözlenmektedir. C. trachomatis, trahom gibi göz infeksiyonlarına, yenidoğanlarda pnömonilere, genitoüriner sistem (GÜS) infeksiyonlarına ve LGV suşları tarafından oluşturulan ve özellikle genital bölgedeki lenf düğümlerinde patoloji oluşturan Lenfo Granüloma Venerum' a, diğer Chlamydia türleri ise akciğer ve solunum sistemi infeksiyonlarına neden olmaktadır. Günümüzde ABD' de en sık bildirilen infeksiyon ajanı olarak göze çarpmaktadır. Tüm bu infeksiyonlar dikkate alındığında özellikle gelişmekte olan ülkeler başta olmak üzere klamidyaların tüm dünyada ciddi bir sağlık ve korunma sorunu oluşturduğu ve bu infeksiyonların tanısının zor olmasının da tedavide gecikmeye neden olduğu, bununla bağlantılı olarak da meydana gelen infeksiyonların ağır bir seyir izleyerek yüksek mortaliteye yol açtığı ortaya çıkmaktadır (1,2).

Özellikle son yıllarda C. trachomatis tarafından oluşturulan infeksiyonlara yenileri eklenmiş olup bunlardan en önemlisi reaktif artrit (Re A)' tir. Ancak eklemde nasıl harabiyet oluşturduğu yeterince açıklığa kavuşmamıştır. Bu konuda sitokinlerin üzerinde durulmaktadır. Özellikle HLA B27 (+) hastalarda IFN-g düzeyinin yüksek olduğu bildirilmektedir (3).

Bu çalışmada klinik muayene ile Re A öntanısı almış hastalardan alınan serum ve eklem sıvılarında C. trachomatis'in varlığı araştırılarak, Re A etyolojisindeki rolü saptanmaya çalışılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Hastalar. Mart 2002 ve Nisan 2003 tarihleri arasındaki Manisa ve İzmir bölgesindeki çeşitli hastanelerin ortopedi, fizik tedavi-rehabilitasyon ve romatoloji kliniklerine başvuran, diz eklemlerinde effüzyonu olan, bu kliniklerdeki uzman hekimler tarafından yapılan klinik ve radyolojik muayene sonucunda eklemlerle ilgili bir hastalığı olduğu düşünülen ve ayrıca yapılan klinik ve radyolojik muayene yanında geriye dönük anemnez ile Re A ön tanısı alan hastalardan oluşturulmuştur.

Kontrol grubu. Re A dışındaki nedenlerle eklemlerinde sıvı birikimi olan hastalardan seçilmiştir. Her iki gruptan da kan ve eklem sıvısı örnekleri alınmıştır. Bu örnekler daha sonra C. trachomatis ile ilgili serolojik çalışmalarda kullanılmak üzere -20° C de saklanmıştır.

Çalışmaya alınan kişilerin (hastalar ve kontrol grubu) demografik özelliklerinin ve Re A ile ilgili olabilecek bulguların kaydedildiği bir form düzenlenerek hastalardan kan ve eklem sıvılarının alınması sırasında doldurulmuştur. Bu forma hastaların adı soyadı, yaşı, cinsiyeti, şikayeti, şikayetlerinin süresi, daha önce tanı konamayan bir ürogenital infeksiyon geçirip geçirmediği, şu an hangi eklemlerde şikayeti olduğu, eklemlerinde ağrı, şişlik ve kızarıklık olup olmadığı, hastalarda deri ve tırnaklarda şekil değişikliklerinin olup olmadığı, göz muayenesi ile üveit olup olmadığı, psöriyasis ve inflamatuvar barsak hastalığı yönünden aile anemnezi olup olmadığı kaydedilmiştir.

Alınan kan örneklerinin bir kısmından mm³ teki lökosit sayısı, lökosit formülü, polimorf nükleer lökositler (PNL) ve lenfosit oranları ile 1 ve 2 saatlik sedimentasyon düzeyleri belirlenerek kaydedilmiştir. Alındıktan sonra iki gruba ayrılan eklem sıvılarının ilk grubundan sıvının rengi, akışkanlığı, pürülan yada hemorajik görünümü olup olmadığı gibi makroskopik özellikleri belirlendikten sonra, iki lam üzerine sıvılardan preparatlar hazırlanmış ve biri Gram, diğeri Giemsa yöntemi ile boyanarak mikroskopta incelenmiştir. Sıvılarda mikroorga-nizma ve lökosit varlığı araştırılmış, varsa lökositlerin tipi ve mm³ hacimdeki lökosit sayıları tespit edilmiştir.

Steril tüplere alınan diğer eklem sıvıları ise 3000 rpm' de 10 dk süre ile santrifüj işlemine tabi tutulduktan sonra, altta kalan kısımdan besiyerlerine ekimleri yapılmıştır. β-hemolitik streptokoklar, stafilokoklar, Neisseriae, Salmonella, Shigella, Yersinia ve Brucella cinsi bakteriler açısından incelenmiştir.

Üreme görülen besiyerlerden alınan saf kültürler identifiye edilmiş ve septik artrit etkenleri saptanan örnekler çalışma dışında bırakılmıştır. Tüm bu işlemler sonunda bakteriyolojik üreme görülmeyen eklem sıvılarında C. trachomatis antijenlerinin varlığı araştırılmıştır.

ğının EIA yöntemiyle araştırılmasına karar verilmiştir.

Antijen Saptanması

C. trachomatis'e ait antijen Quorum EIA Chlamydia Ag (Quorum Diagnostics, Canada) kiti kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda araştırılmıştır.

C. trachomatis Ig G ve Ig M antikorlarının saptanması

C. trachomatis'e karşı oluşmuş IgG ve IgM sınıftan antikorların varlığı C. trachomatis IgG ve IgM (ELISA) (Novum Diagnostica, Germany) kitleri kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda araştırılmıştır.

Sonuçlar 450 nm dalga boyundaki polarize ışık altında ELISA okuyucusunda (Organon Teknika 1501) kuyucuklardaki absorpsiyon değerleri okutulmuş elde edilmiştir.

Anti-nükleer antikor(ANA)

İndirekt immunfloresan yöntemiyle, üretici firmanın önerilerine uygun (Euroimmun) şekilde çalışılmıştır.

Romatoid faktör(RF)

N latex RF test kiti (Dade Behring) kullanılarak üretici firmanın önerilerine uygun olarak nefelometrik yöntemle çalışılmıştır. 15 IU/ml' nin üzerindeki değerler pozitif, altında olan değerler negatif olarak değerlendirilmiştir.

C3 – C4

N antisera to human complement factors(C3c- C4) test kiti (Dade Behring) kullanılarak üretici firmanın

önerileri doğrultusunda nefelometrik yöntemle çalışılmıştır. C3 için 0.5-0.9 g/L ve C4 için de 0.1-0.4 g/L değerleri normal olarak kabul edilmiştir.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme için frekans analizleri, independent sample T test, Pearson χ^2 testi ve Fisher's χ^2 testi uygulanmıştır.

BULGULAR

32 kişilik hasta ve 29 kişilik kontrol grubunun eklem sıvılarında yapılan bakteriyolojik incelemelerde Re A ya da septik artrit nedeni olabilecek herhangi bir mikroorganizmanın üremediği tespit edilmiştir.

Hasta grubunu oluşturan 32 kişinin 22' sinde (% 68.8) C. trachomatis IgG, 12' sinde (% 37.5) C. trachomatis IgM, 4' ünde de (% 12.5) C. trachomatis Ag pozitif olarak saptanmıştır (Tablo 1). C. trachomatis antijeni tespit edilen 4 hastada aynı zamanda C. trachomatis IgG ve IgM antikorlarının da pozitif olduğu gözlenmiştir.

Kontrol grubundaki 29 kişi incelendiğinde; 17 kişide (% 58.6) C. trachomatis IgG, 1 kişide (% 3.4) C. trachomatis IgM pozitif olarak belirlendi. Kontrol grubunu oluşturanların hiçbirisinin eklem sıvılarında C. trachomatis Ag saptanmamıştır (Tablo 1).

Hasta ve kontrol gruplarında elde edilen C. trachomatis IgM ve C. trachomatis Ag pozitiflikleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p > 0.05$). Hasta ve kontrol grubunda C. trachomatis Ig G açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmiştir($p=0.41$).

C. trachomatis Ag ile C. trachomatis IgG ve IgM karşılaştırıldığında ise C. trachomatis Ag ile C. trachomatis Ig M arasında istatistiksel açıdan an-

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarındaki C. trachomatis Ag, Ig G, Ig M oranları

	Hasta Sayısı	C. trachomatis IgG		C. trachomatis IgM		C.trachomatis Ag	
		(n %)	(n %)	(n %)	(n %)	(n %)	(n %)
		(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
Hasta Grubu	32	22 (68.8)	10 (31.3)	12 (37.5)	20 (62.5)	4 (12.5)	28 (87.5)
Kontrol Grubu	29	17 (58.6)	12 (41.4)	1 (3.4)	28 (96.6)	- (0.00)	- (0.00)
Toplam	61	39 (63.9)	22 (36.1)	13 (21.3)	48 (78.7)	4 (6.6)	57 (93.4)

lamalı bir ilişki tespit edilmiştir ($p > 0.05$).

Hasta grubunun hiçbirinde ANA pozitifliği saptanmazken, kontrol grubunda 1 kişide pozitiflik saptanmıştır.

CRP, RF, C3 ve C4 (CRP < 5 mg/L, RF < 15 IU/ml, C3 0.5-0.9 g/L ve C4 0.1-0.4 g/l) düzeylerinin normal referans değerleri baz alınarak yapılan değerlendirilmesi Tablo 2’de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Genito üriner sistem ve gastrointestinal sistem infek-

Bas ve ark. ları (9) *C. trachomatis* kökenli Re A vakalarında *C. trachomatis* antijenleri ve antikorlarının hastalardaki seyri ile ilgili çalışmalarında kadınlarda *C. trachomatis* santijenlerini daha düşük, antikorları ise daha yüksek oranda gözlemlemişlerdir. Bu açıdan bakıldığında çalışmamızda antijen pozitif hastaların cinsiyet dağılımında erkekler ile kadınlar arasında fark gözlenmezken, antikor pozitifliği açısından kadınlarda daha yüksek bir oran gözlenmiştir. Ancak bu durum istatistiksel açıdan anlamlı bulunmamıştır.

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarında CRP,RF,C3 ve C4 değerlerinin dağılımı

n=61	Hasta sayısı	ANA (%)		CRP (%)		RF (%)		C3 (%)		C4 (%)	
		+	-	Y	N	Y	N	Y	N	Y	N
Hasta grubu	32	- (0.0)	32 (100.0)	18 (56.2)	14 (43.8)	4 (12.5)	28 (87.5)	29 (90.6)	3 (9.4)	6 (18.7)	26 (81.3)
Kontrol grubu	29	1 (3.4)	28 (96.6)	16 (55.2)	13 (44.8)	3 (10.3)	26 (89.7)	24 (82.8)	5 (17.2)	2 (6.9)	27 (93.1)

*Normal değerler: CRP: < 5 mg/L, RF < 15 IU/ml, C3: 0.5-0.9 g/L, C4:0.1-0.4 g/L Y: Yüksek N: Normal

siyonlarına neden olan çeşitli mikroorganizmalar, geç ve zor tanı konulması ya da yetersiz tedavi gibi çeşitli nedenlerle, persistan infeksiyonlara neden olurlar ve çeşitli yollarla yayılarak eklemlerde inflamatuvar bir reaksiyon oluştururlar; bu tablo Re A olarak tanımlanmaktadır. Bu tabloda *Salmonella*, *Yersinia* ve *Campylobacter* gibi gastrointestinal sistemde infeksiyon oluşturan bakteriler sıklıkla etken olmakla birlikte, klamidyalar da sık karşılaşılan nedenlerdendir.

C. trachomatis ve artrit gelişimi arasındaki ilişkiyi ortaya çıkarmaya yönelik çeşitli çalışmalar yapılmıştır (4-7). Re A nedeni olarak *C. trachomatis* ve diğer etkenlerin rolü ile ilgili olarak Fendler ve ark.’nın (8) yaptıkları bir çalışmada Re A düşünülen 74 hasta incelenmiş ve bunların yaklaşık % 50’inde etken bir patojen identifiye edilmiştir. Bunlar arasında *C. trachomatis*’ in oranı % 16 olarak bildirilmiştir. Benzer şekilde çalışmamızda hasta grubunda *C. trachomatis* antijen pozitifliği % 12.5 olarak belirlenirken, kontrol grubunda hiçkimsede pozitiflik saptanmamıştır.

Çalışmamızda hasta grubunda *C. trachomatis* IgG ve IgM antikor pozitifliği kontrol grubuna göre daha yüksek oranda tespit edilmiş ve bu oran IgG antikorları için % 68.8 ve IgM antikorları için de % 37.5 şeklinde bulunmuştur. Bu bulgular Nikkari (10) ile Bas ve ark.’nın (11) yaptıkları son yıllardaki iki çalışmanın bulgularıyla uyumluluk göstermektedir.

Yapılan birçok çalışmada *C. trachomatis* önem kazanan etken olarak karşımıza çıkmaktadır. *C. trachomatis*’ in Re A hastalarının eklem sıvısında saptanması için ELISA, DFA, MIF, elektron mikroskopisi, kültür ve özellikle son yıllarda öne çıkan nükleik asit amplifikasyon yöntemleri kullanılmaktadır. Bu yöntemlerin duyarlılıkları özellikle ELISA ve immüno floresan yöntemler için değişken olup elektron mikroskopisi, kültür ve nükleik asit amplifikasyon yöntemlerinin belirgin bir üstünlüğü söz konusudur (12, 13).

Moleküler yöntemler özellikle son yıllarda *Chlamydia* cinsi gibi hücre dışı ortamlarda yaşayamayan ve invitro besiyerlerinde üretilmeyen mikroorganizmalarda hızlı ve güvenli identifi-kasyonu sağlamaktadır. Ancak maliyeti oldukça yüksektir. Bu yüzden

rutin uygulamada kolaylıkla kullanılamamaktadır. Bu yöntemlerin kullanıldığı çalışmalarda daha yüksek oranda doğru sonuçlara ulaşılmaktadır. Kuipers ve ark. (14) tarafından yapılan bir araştırmada C. trachomatis identifikasyonunda çeşitli PCR yöntemleri karşılaştırılmış ve en duyarlı olan yönteminin in house PCR olduğu bildirilmiştir. Yine Berlau ve ark.(15) çalışmalarında DFA yöntemi ile in situ hibridizasyon ve PCR yöntemini karşılaştırmış, hibridizasyon ve PCR yöntemlerinin daha duyarlı olduğu sonucuna varmışlardır.

Anti-nükleer antikorlar çalışmamızdaki hasta grubumuzda tamamen negatif, kontrol grubumuzda ise sadece bir hastada pozitif olarak tespit edilmiştir. Ghinsberg ve ark.'nın (16) yaptıkları çalışmada Chlamydia infeksiyonlarında ANA ve anti-DNA antikorlarının yüksek titrede bulunduğu bildirilmektedir. Ancak Andersen ve ark.'nın (17) çalışmasında ise anti-nükleer antikorların hasta ve kontrol gruplarında negatif olduğu bildirilmektedir. Bu nedenle otoimmün hastalıklarda C. trachomatis infeksiyonunun rolü ve özellikle C. trachomatis kökenli Re A hastalarında otoimmün bir hastalığın gelişimi ve anti-nükleer antikorların varlığı ile ilişkisini ortaya koymak için daha geniş hasta grubu ile ve çok merkezli çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Çalışmamızda C. trachomatis antijen ve Ig G pozitifliğiyle CRP, RF, C3 ve C4 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Yapılan birçok çalışmada CRP ve romatoid faktör ile C.trachomatis arasında direkt bir ilişki kurulamamış, ancak Re A hastalarının HLA B27 antijenlerinin incelendiği Sidelnikova ve ark. nın çalışmasında CRP düzeylerinin HLA B27 (+) olan hastalarda daha yüksek seyir izlediği bildirilmektedir (18). Kobayashi ve ark.'nın (19) çalışmalarında ise HLA B27 (-) olan C. trachomatiskaynaklı Re A hastaları incelenmiş ve bu hastalarda romatoid faktör negatif olarak bildirilmektedir.

Bununla birlikte Dacheva ve ark. (16) tüm artritler ile birlikte Re A hastalarında, Ghinsberg ve ark. (20) ise C. trachomatis' in etken olduğu görülen otoimmün patolojilerde C3 ve C4'ü yüksek olarak saptamışlardır. Bizim çalışmamızda hasta grubundaki 6

(% 18,7) kişide C4 ve 29 (% 90.6) kişide de C3 düzeyinin normal sınırlar üzerinde olduğu, ancak farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gözlenmiştir.

Sonuç olarak 32 kişilik hasta grubunun dördünün eklem sıvısında C. trachomatis antijeninin pozitif olması ayrıca bu hastalarda IgG ve IgM antikorlarının da pozitif olarak bulunması bu çalışmada, C. trachomatis ile Re A arasında kuvvetli bir ilişkinin varlığına işaret etmektedir. Diğer yandan ülkemizde Re A ve C. trachomatis arasındaki ilişkiyi inceleyen başka bir çalışma bulunamamış olup bu çalışma ilk olma özelliğini taşımaktadır. Bu konuda özellikle moleküler yöntemler ve kültür gibi duyarlılığı daha yüksek olan çeşitli teknikler ve daha geniş hasta popülasyonlarıyla gerçekleştirilecek çalışmalara gereksinim vardır.

KAYNAKLAR

1. Wyrick PB, Knight ST, Paul TR, Rank RG, Barbier CS: Persistent chlamydial envelope antigens in antibiotic-exposed infected cells trigger neutrophil chemotaxis. *J Infect Dis* 179: 954 (1999).
2. Somani J, Bhullar VB, Workowski KA, Farshy CE, Black CM: Multiple drug-resistant Chlamydia trachomatis associated with clinical treatment failure. *J Infect Dis* 181:1421 (2000).
3. Bas S, Kvien TK, Buchs N, Fulpius T, Gabay C: Lower level of synovial fluid interferon-gamma in HLA-B27-positive than in HLA-B27-negative patients with Chlamydia trachomatis reactive arthritis. *Rheumatology* 42: 461 (2003).
4. Zeidler HK, Schumacher HR: Chlamydia induced arthritis. "Calin A, Taurog JD, (eds.) The Spondylarthritides." p.69 Oxford University Press, Oxford (1998).
5. Ishikawa H, Ohno O, Yamasaki K, Ikuta S, Hirohata K: Arthritis presumably caused by Chlamydia in Reiter syndrome. Case report with electron microscopic studies. *J Bone Joint Surg Am* 68:777 (1986).
6. Keat A, Thomas B, Dixey J, Osborn M, Sonnex C, Taylor-Robinson D: Chlamydia trachomatis and reactive arthritis: the missing link. *Lancet* 10:72 (1987).
7. Schumacher HR Jr, Magge S, Cherian PV, Sleckman J, Rothfuss S, Clayburne G, Sieck M: Light and electron microscopic studies on the synovial membrane in Reiter's syndrome. Immunocytochemical identification of chlamy-

- dial antigen in patients with early disease. *Arthritis Rheum* 31:937 (1988).
8. Fendler C, Laitko S, Sorensen H, Gripenberg-Lerche C, Groh A, Uksila J, Granfors K, Braun J, Sieper J: Frequency of triggering bacteria in patients with reactive arthritis and undifferentiated oligoarthritis and the relative importance of the tests used for diagnosis. *Ann Rheum Dis* 60:337 (2001).
 9. Bas S, Scieux C, Vischer TL: Male sex predominance in Chlamydia trachomatis sexually acquired reactive arthritis: are women more protected by anti-chlamydia antibodies? *Ann Rheum Dis* 60:605 (2001).
 10. Nikkari S, Puolakkainen M, Narvanen A, Aakre O, Toivanen P, Leirisalo-Repo M: Use of a peptide based enzyme immunoassay in diagnosis of Chlamydia trachomatis triggered reactive arthritis. *J Rheumatol* 28:2487 (2001).
 11. Bas S, Muzzin P, Fulpius T, Buchs N, Vischer TL: Indirect evidence of intra-articular immunoglobulin G synthesis in patients with Chlamydia trachomatis reactive arthritis. *Rheumatology* 40: 801 (2001).
 12. Kingsley G: Microbial DNA in the synovium--a role in aetiology or a mere bystander? *Lancet* 12:1038 (1997)
 13. Gaston JS: Immunological basis of Chlamydia induced reactive arthritis. *Sex Transm Infect* 76 :156 (2000).
 14. Kuipers JG, Andresen J, Kohler L, Schnarr S, Putschky N, Zeidler H, Wollenhaupt J: Evaluation of amplicor chlamydia PCR and LCX chlamydia LCR to detect Chlamydia trachomatis in synovial fluid. *Clin Exp Rheumatol* 20:185 (2002).
 15. Berlau J, Junker U, Groh A, Straube E: In situ hybridisation and direct fluorescence antibodies for the detection of Chlamydia trachomatis in synovial tissue from patients with reactive arthritis. *J Clin Pathol* 51:803 (1998).
 16. Ghinsberg RC, Zigner D, Shoshani-Perlmutter R, Elyan M, Nitzan Y: Chlamydia trachomatis as a possible agent of human autoimmune diseases. *Microbiologica* 12: 291 (1989).
 17. Andersen P, Moller BR: Autoantibodies in patients with acute salpingitis caused by Chlamydia trachomatis. *Scand J Infect Dis* 14:19 (1982).
 18. Sidel'nikova SM, Kut'ina RM, Zotikov EA: HLA-antigens and some pathogenetic aspects of reactive arthritis. *Ter Arkh* 70:20 (1998).
 19. Kobayashi S, Suzuki S, Ueda A, Ushiyama C, Tamura N, Inoue H, Tsuda H, Takasaki Y, Hashimoto H: Chlamydia-induced reactive arthritis--HLA-B 27 negative two patients. *Ryumachi* 39: 11 (1999).
 20. Dacheva V, Dimov DM, Nedialkova V, Koleva P: A comparative study of serum complement (C3 and C4) in inflammatory joint diseases] *Vutr Boles* 29:68 (1990).