

CHLAMYDIA PNEUMONIAE İNFEKSİYONU İLE KORONER ATEROSKLEROZ ARASINDAKİ İLİŞKİ

THE RELATIONSHIP BETWEEN CHLAMYDIA PNEUMONIAE INFECTION AND CORONARY ATHEROSCLEROSIS

M.Kemal EROL, Serpil EROL, Engin BOZKURT, Erdal TUNCER, Şule KARAKELLEOĞLU

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji (MKE, EB, ŞK), İnfeksiyon Hastalıkları (SE) ve Mikrobiyoloji (ET) Anabilim Dalları, Erzurum.

Özet

Chlamydia pneumoniae (CP) solunum yolu infeksiyonuna sebep olan zorunlu intrasellüler bir bakteri olup son yıllarda koroner ateroskleroz gelişiminde de rolü olabileceği belirtilmektedir. Bu çalışma koroner ateroskleroz ile CP infeksiyonu arasındaki ilişkiyi araştırmak amacı ile yapıldı. Koroner anjiyografisinde en az bir damarında %50 veya daha fazla darlık bulunan 101 olgu (67 erkek, 34 kadın, yaş ortalaması 57.32±9.73 yıl) koroner arter hastalığı (KAH) grubu ve anjiyografisi tamamen normal olan 56 olguda (38 erkek, 18 kadın yaş ortalaması 53.60±10.33 yıl) antiCP IgG antikor titreri ELISA yöntemi ile çalışıldı. Bu test sonucunda elde edilen absorbans değerleri her kit için ayrı saptanan kalibratör değere bölünerek olguların ELISA değeri saptandı. Kontrol grubunda ortalama ELISA değeri 3.04±1.77 iken KAH grubunda 5.09±3.75 idi ($p<0.001$). Kontrol grubundaki ortalama+2 standart sapma değerinin cut-off alındığı durumda kontrol grubunda 4 olguda (%7.14), KAH grubunda 33 olguda (%32.67) test pozitifliği saptandı ($\chi^2 p<0.001$, odds oranı=5.76). Bir, iki ve üç damar hastalığı grupları arasında antikor titreri açısından fark saptanmadı ($p>0.05$). Sonuç olarak bu çalışmada KAH grubunda CP seropozitifliği ve antiCP IgG antikor titreri normal kişilerden daha yüksek bulunması, koroner ateroskleroz gelişiminde CP infeksiyonunun rolü olabileceği görüşünü destekler niteliktedir.

Anahtar kelimeler: *Chlamydia pneumoniae*, Koroner ateroskleroz

Summary

Chlamydia Pneumoniae (CP) causing respiratory disease is an obligatory intracellular bacteria and it has been pointed out that this microorganism may cause coronary atherosclerosis lately. This study was performed to evaluate the relationship between CP infection and coronary atherosclerosis. In 56 cases whose coronary angiographies were completely normal (38 male, 18 female; mean age 53.60±10.33 year) and 101 cases who have at least 50% obstruction or more (67 male, 34 female; mean age 57.32±9.73 year), anti-CP IgG antibody were measured with ELISA method. Absorbans values obtained in the result of this test were divided into calibrator values determined for each kit, ELISA values of the cases were determined. Mean ELISA value in control group was 3.04±1.77 while 5.09±3.75 in coronary artery disease (CAD) group ($p<0.001$). There were 33 cases (%32.67) test positive in CAD group and 4 cases (%7.14) in control group when in control group ELISA value+2 standart deviation were taken as a cut-off value ($\chi^2 p<0.001$, odds ratio=5.77). There were no significant difference between one, two and three vessel disease groups ($p>0.05$). Consequently, the results of this study have supported the idea that CP infection has an effect in coronary atherosclerosis development.

Key words: *Chlamydia Pneumoniae*, Coronary atherosclerosis

Tablo 1. Kontrol Grubu ve KAH Grubunun Özellikleri

	kontrol grubu (n=56)		KAH grubu (n=101)		p
	n	%	n	%	
yaş (yıl)	53.6±10.3	-	57.3±9.8	-	0.09
cins (erkek/kadın)	2/1	-	2/1	-	0.08
hipertansiyon	13	23.2	32	31.7	0.2
sigara kullanımı	15	26.8	54	53.5	0.001
diabetes mellitus	2	3.6	10	9.9	0.15
T kolesterol (mg/dl)	177.4±29.7	-	195.3±43.4	-	0.09
LDL-K (mg/dl)	104.9±31.3	-	114.5±46.4	-	0.3
HDL-K (mg/dl)	41.4±6.7	-	42.4±6.2	-	0.5
trigliserid (mg/dl)	160.6±58.5	-	191.3±72.3	-	0.09
ELISA değeri	3.0±1.8	-	5.1±3.8	-	0.001

Aterosklerotik kalp hastalıkları mortalite ve morbiditenin ana sebeplerinden biridir. Hiperlipidemi, sigara içimi, diabetes mellitus, aile hikayesi, obezite gibi bilinen risk faktörleri koroner arter hastalıklarının sadece belli bir bölümünü açıklar ve yaklaşık %50-70'inde mevcuttur (1). Bu da koroner arter hastalığı (KAH) etiolojisinde diğer bilinmeyen risk faktörleri olduğu düşüncesi ile infeksiyonların rolünü araştırmaya yol açmıştır. Damar duvarının lokal infeksiyon ve inflamasyonunun ateroskleroz başlaması ve gelişmesinde rol oynayabileceğine dair gittikçe artan deliller mevcuttur (2). Chlamydia pneumoniae, cytomegalovirus ve helicobacter pylori infeksiyonları üzerinde yaygın araştırmalar yapılmaktadır (3). Bu çalışma anjiyografik olarak koroner arter hastalığı saptanmış kişilerde chlamydia pneumoniae antikorlarının seroprevalansını incelemek amacı ile yapıldı.

Hastalar ve Yöntem

Çalışmaya kliniğimizde koroner anjiyografi yapılan ve en az bir koroner arterinde %50 veya daha ciddi darlık saptanan 101 olgu (67 erkek, 34 kadın, yaş ortalaması 57.32±9.73 yıl) KAH grubu olarak, koroner anjiyografisi tamamen normal olan 57 olgu (38 erkek, 18 kadın, yaş ortalaması 53.60±10.33 yıl) kontrol grubu olarak alındı. Tüm olguların yaş, cins, vücut kitle indeksi (BMI), diabetes mellitus anamnezi, hipertansiyon anamnezi kaydedildi. Oniki saatlik açlığı takiben sabah 08⁰⁰-10⁰⁰ saatleri arasında venöz kan örnekleri vucutainer tüplere alındı. 2000 g' de 10 dakika santrifüj edildi serum trigliserid (TG), total kolesterol (TK) ve serum yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyleri hazır ticari kitlerle enzimatik yöntemlerle Hitachi 717 otoanalizöründe aynı gün ölçüldü. Serum düşük dansiteli lipoprotein (LDL)

düzeyi Fridewald formülü ile hesaplandı. AntiCP IgG antikorları için serum örnekleri ayrılarak analiz gününe kadar -70°C'de derin dondurucuda saklandı. Serum antiCP IgG antikorları hazır ticari kit kullanılarak ELISA yöntemi ile ölçüldü. Bu test sonunda elde edilen adsorbans değerleri her kit için ayrı saptanan kalibratör değere bölünerek olguların ELISA değeri saptandı. Kontrol grubunda saptanan ELISA değerlerinin 'aritmetik ortalaması + 2 x standart sapma' değeri cut-off değeri olarak alındı ve bu değer üzerindeki ELISA değerleri pozitif test sonucu olarak kabul edildi.

İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen sonuçlar ortalama ± standart sapma olarak verildi. Farklı gruplar arasındaki veri ortalamalarının karşılaştırılmasında Student's t testi, veri oranlarının karşılaştırılmasında ki kare testi ve odds oranı kullanıldı. P<0.05 anlamlı kabul edildi.

Bulgular

Kontrol grubu ve KAH grubunda saptanan demografik özellikler ve KAH risk faktörleri tablo 1'de verilmiştir. Kontrol grubu ile KAH grubu arasında yaş, cins, hipertansiyon anamnezi, diabetes mellitus anamnezi, serum kolesterol, trigliserit, LDL-K, HDL-K düzeyi açısından anlamlı fark saptanmaz iken; sigara kullanımı anamnezi ve anti CP IgG ELISA değerleri açısından anlamlı derecede fark mevcuttu (p<0.001). Kontrol grubunda saptanan ELISA değerleri aritmetik ortalaması + 2 x standart sapma (3.04+2x1.77=6.58) değerinin cut-off değeri alındığında kontrol grubunda 4 olguda (%7.14), KAH grubunda 33 olguda (%32.67) yüksek derecede test pozitifliği saptandı. KAH grubunda anlamlı derecede daha yüksek test pozitifliği mevcuttu (x² p<0.001, odds oranı=5.76). KAH grubunda bir, iki ve üç damar hastalığı alt grupları

Tablo 2. Seronegatif ve Seropozitif Olgulardaki Kan Lipid Değerleri

Kan lipidleri (mg/dl)	seronegatif (n=120)	seropozitif (n=37)	P
T kolesterol	190.7±41.6	189.6±38.6	0.9
LDL-K	113.1±43.8	108.1±40.3	0.6
HDL-K	42.4±4.4	41.6±6.4	0.6
trigliserid	175.7±66.3	201.2±76.6	0.1

arasında test pozitifliği ve ELISA değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Seronegatif ve seropozitif olgularda plazma lipid değerleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$). Seronegatif ve seropozitif olgularda saptanan plazma lipid değerleri tablo 2'de verilmiştir.

Tartışma

CP insanda pnömoni, bronşit, ve sinüzitise sebep olan zorunlu intrasellüler bir mikroorganizmadır (4). Toplum kaynaklı pnömonilerin %10'undan sorumludur (5). İlk beş yaşta seyrek görülür, okul çağı ile birlikte insidansı artar ve 20 yaştan önce toplumun yaklaşık %50'si CP' ya karşı antikor taşımaktadır. Seropozitivite oranı yaş ilerledikçe daha da artar (4). Erişkinlerde hastalığın insidansı %1.5 / yıldır. Ancak solunum sistemi infeksiyonuna bağlı beklenenden daha fazla seropozitivite olması CP ile meydana gelen kronik bir infeksiyonun varlığı ile açıklanabilir (6). Bugün için yaygın olarak kabul gören aterosklerozun 'hasara cevap hipotezi' arteriyel duvarda aterogenez ve plak oluşumunu tetikleyen bir faktörün olduğunu ileri sürer. Yine aterosklerozun gittikçe yaygınlaşması ve bilinen risk faktörleri ile tüm vakaların açıklanamayışı, infeksiyon ajanlarının aterosklerozda rol oynayabileceği fikrini doğurmuştur (7). Damar duvarı aterosklerotik lezyonlarında imminohistokimyasal ve polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile CP saptanması (8), ateroma plaklarında canlı CP'nin gösterilmesi (9), intranasal CP inokülasyonunun tavşanlarda aortik intimal kalınlaşmaya neden olması ve azitromisin tedavisi ile kalınlaşmanın engellendiğinin saptanması (10) bu görüşü desteklemektedir. CP ile KAH arasındaki ilişki ilk defa 1988'de Saikku ve arkadaşlarınca (11) belirtilmiştir. 1988'den günümüze birçok çalışmada bu ilişki gösterilmiştir (12-15). CP zorunlu intrasellüler bir bakteri olduğu için invitro ortamda üretilmesi ve gösterilmesi özel şartlar gerektirir ve oldukça zordur. Bu nedenle CP infeksiyonunu gösteren çalışmalar genelde kanda immün globulin veya immün kompleks varlığını saptayan çalışmalardır. CP ile ilk infeksiyonda önce IgM antikorları oluşur, sonrasında IgG ve zayıf bir

IgA cevabı oluşur. Reinfeksiyonlarda belirgin bir IgM artışı olmaksızın IgG'de artma olur (6). Antikor prevelans çalışmaları herkesin hayatın belli bir bölümünde bu infeksiyonu geçirdiğini göstermektedir. Dolayısı ile erişkindeki infeksiyonlar genelde reinfeksiyon kabul edilir. Bu sebeple erişkinlerde akut infeksiyonu göstermek için 4-6 hafta içinde IgG titrelerinin 3 kat artışını göstermek gereklidir. Seroepidemiyolojik çalışmalarda karşılaşılan bir problem de değişik çalışmalarda kullanılan cut-off değerinin farklılığı ve belli bir standardı olmayışıdır (6,16). Serolojik testlerde kullanılan CP antijenleri diğer chlamydiae, gram negatifler ve insan sıcak şok proteinlerine karşı da çapraz reaksiyon verir (6). Dolayısı ile saptanan antikor titreleri CP-ateroskleroz ilişkisini kurmada biraz şüpheli kalır. Biz mevcut çalışmamızda bu gibi yalancı pozitifliklerden arınmak için hazır ticari kitin vermiş olduğu cut-off değeri yerine kontrol grubunda elde edilen ELISA değerlerinin aritmetik ortalaması+2 standart sapma değerini cut-off olarak aldık ve bu değer üzerinde ki ELISA değerlerini test pozitif kabul ettik. Bu durumda yüksek derecede test pozitifliği KAH grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Bu çalışmada KAH grubunda CP seropozitifliği ve antiCP IgG titrelerini kontrol grubuna göre daha daha yüksek saptanması koroner ateroskleroz gelişiminde CP infeksiyonunun rolü olabileceği düşüncesini desteklemektedir. Ayrıca seropozitif olgularda seronegatif olgulara göre lipid değerlerinde bir farklılık saptanmaması bu etkinin lipid profili üzerinden gerçekleşmediğini göstermektedir. Erişkinlerde CP seroprevalansı yaşla birlikte artar. Ancak yüksek ELISA değerleri cut-off alındığında KAH grubunda normal olgulara göre yüksek derecede seropozitiflik çıkması CP ile kronik bir infeksiyon veya reinfeksiyonlara bağlı IgG cevabında artma şeklinde yorumlanabilir. Patolojik çalışmalarla aterosklerotik plaklarda CP gösterilmesi de bu düşüncüyü desteklemektedir. Çalışmamızda yüksek değerde bir cut-off değeri alındığı için yüksek bir odds oranı saptanmıştır. Danesh ve arkadaşlarının 2700 olguyu içeren 18 çalışmaya ait incelemesinde, sonucumuzla uyumlu olarak artan antikor titreleri ile beraber daha

yüksek odds oranları saptandığı belirtilmiştir (17). CP'nin aterosklerozu başlatıcı bir faktör mü olduğu yoksa oluşmuş ateroskleroz plağında daha kolay mı yerleştiği belli değildir. Bu konuda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar

1. Orfila JJ. Seroepidemiological evidence for an association between Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1998;140: S11-S15
2. Georg Noll. Pathogenesis of atherosclerosis: a possible relation to infection. *Atherosclerosis* 1998;140: S3-S9
3. Anderson LJ, Carquist JF, Muhlestein JB, Horne BD, Elmer SP. Evaluation of C- reaktive protein, an inflammatory marker, and infectious serology as risk factors for coronary artery disease and myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:35-41
4. Grayson JT. Chlamydia pneumoniae (TWAR). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin J (ed). *Principles and Practice of Infectious Disease*. 4th ed., New York: Churchill Livingstone; 1995:1696-1704
5. Davidson M, Kuo C, Middaugh JP, et al. Confirmed previous infection with Chlamydia pneumoniae (TWAR) and its presence in early coronary atherosclerosis. *Circulation* 1998;98:628-633
6. Wong YK, Gallagher PJ, Ward ME. Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis. *Heart* 1999;81:232-238
7. Gupta S. Chronic infection in the aetiology of atherosclerosis-focus on Chlamydia pneumoniae. *Atherosclerosis* 1999;143: 1-6
8. Kuo CC, Campbell LA, Fukoshi H, Patton DL, Grayson JT. Demonstration of Chlamydia pneumoniae in atherosclerotic lesion of coronary arteries. *J Infect Dis* 1993;167: 841-849
9. Maass M, Bartels C, Engel PM, Mamat U, Sievers HH. Endovascular presence of viable Chlamydia pneumoniae is a common phenomenon in coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 827-832
10. Muhlestein JB, Anderson JL, Hammond EH, et al. Infection with Chlamydia pneumoniae accelerates the development of atherosclerosis and treatment with azithromycin prevents it in a rabbit model. *Circulation* 1998; 97: 633-636
11. Saikku P, Mattila K, Nieminen MS, et al. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; ii: 983-986
12. Melnick SL, Shahar E, Folsom AR, et al. Past infection by Chlamydia pneumoniae strain TWAR and asymptomatic carotid atherosclerosis. *Am J Med* 1993; 95: 449-504
13. Thom DH, Grayston T, Siscovick DS, et al. Association of prior infection with Chlamydia pneumoniae and angiographically demonstrated coronary artery disease. *J Am Med Assoc* 1992; 268:68-72
14. Mendall MA, Carrington D, Strachan D, et al. Chlamydia pneumoniae. Risk factors for seropositivity and association with coronary heart disease. *J Infect* 1995; 30: 121-128
15. Blasi F, Cosentini R, Racconelli R. et al: A possible association of Chlamydia pneumoniae infection and acute myocardial infarction in patients younger 65 years of age. *Chest* 1997;112: 309-312
16. Hammerschlag MR. Current knowledge of Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1998;17:305-308
17. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997; 350: 430-436

Yazışma Adresi:

Yrd.Doç.Dr.M.Kemal EROL

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum