

Koroner Kalb Hastalarında Chlamydia Pneumoniae Enfeksiyonu Yeni Bir Risk Faktörü Olabilir mi?

MAY CHLAMYDIA PNEUMONIAE INFECTION BE A RISK FACTOR IN PATIENTS WITH CORONARY HEART DISEASE

Ercüment YILMAZ*, Ali AĞAÇFİDAN", Gülden YILMAZ***, Berrin UMMAN*, Fehmi MERCANOĞLU*, Nevres KOYLAN****, Kamil ADALET****, Aytaç ÖNCÜL****, Selim BADUR*****, Yılmaz NIŞANCI***** , Mehmet MERİÇ*****

* Uz.Dr.istanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ABD,

** Dr.istanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD Viroloji ve Temel immünoloji BD,

*** Doç.Dr.istanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD Viroloji ve Temel immünoloji BD,

**** Doç.Dr.istanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ABD,

***** Prof.Dr.istanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji ABD Viroloji ve Temel Immünoloji BD,

***** Prof.Dr.istanbul Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji ABD, İSTANBUL

ÖZET

Bu çalışmanın amacı, koroner kalb hastalarında (KKH) serum chlamydia pneumoniae (*C. pneumoniae*) antikorlarının varlığını ve klinik öneminin olup olmadığını araştırmaktır. Çalışma materyelini koroner arteriografik inceleme yapılan 72 KKH ve kontrol grubu olarak 25 sağlıklı kişi oluşturmuştur. Hastalardan koroner arteriografik incelemeye önce alınan kan örnekleri santrifüj edildikten sonra serumlar -20°C'de saklanmıştır. Tüm serum örneklerinde *C. pneumoniae*ye karşı Immunglobulin G (IgG) antikorlarının varlığı mikroimmünofloresan yöntemi (MIF) ile Mikroimmünofluorescent Antibody (MRL Diagnostic, California) kiti kullanılarak araştırılmıştır. MIF testi ile 1/64 oranında sulandırılmış serumlarda *C pneumoniae* elementer cisimciklerinde floresans saptananlar pozitif olarak kabul edilmiştir. KKH'nin 44'ünde (%61) geçirilmiş miyokard infarktüsü mevcuttu. Koroner arteriografik inceleme sonucunda 36 hastada tek damar, 25 hastada iki damar ve 11 hastada da üç damar lezyonu saptanmıştır. Kontrol grubundaki sağlıklı 25 kişinin 3'ünde (%12) *C pneumoniae* IgG antikorları pozitifliği bulunurken; 72 KKH'nin 29'unda (%40) *C pneumoniae* IgG antikorları pozitif olarak tesbit edilmiştir ($p<0.01$). Kontrol grubu ve KKH grubunda cinsiyet ile *C pneumoniae* antikor pozitifliği arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Hasta grubunda miyokard infarktüsü geçirenler ile geçirmeyenler arasında *C pneumoniae* antikorları varlığı açısından anlamlı bir fark

Geliş Tarihi: 12.3.1995

Yazışma Adresi: Dr. Ercüment YILMAZ
istanbul Tıp Fakültesi
Kardiyoloji ABD,
34390, Çapa, İSTANBUL

SUMMARY

The aim of this study was to investigate the presence of chlamydia pneumoniae (*C pneumoniae*) antibodies in patients with coronary heart disease (CHD) and their clinical importance. The study population consisted of 72 patients with CHD undergoing diagnostic coronary angiography and 25 healthy subjects as the control group. Sera obtained before coronary angiography were stored at -20°C until being tested. Specific immunoglobulin G (IgG) antibodies against *C pneumoniae* were detected by microimmunofluorescence (MIF) method by using Microimmunofluorescent Antibody (MRL Diagnostics, California) kit. Sera with a dilution of 1/64 with which the elementary bodies of *C pneumoniae* gave fluorescence were accepted positive. 44 of patients with CHD (61%) had past myocardial infarction. Coronary angiographic investigation revealed single, two and three vessel disease in 36, 25, 11 patients respectively. *C pneumoniae* IgG antibodies were detected in 3 of 25(12%) healthy subjects and 29 of 72 (40%) patients with CHD ($p<0.01$). No statistically significant difference was detected between *C pneumoniae* antibody positivity and gender in control group and in patients with CHD. Any statistically significant difference was not found between patients with and without previous myocardial infarction and between number of coronary artery lesions and *C pneumoniae* antibody positivity.

As a result, *C pneumoniae* antibody positivity was statistically more frequent in patients with CHD than healthy controls. Prospective and cohort studies

saptanmamış ve hasta damar sayısı ile *C pneumoniae* antikor pozitifliği arasında da bir korelasyon bulunamamıştır.

Sonuç olarak koroner kalb hastalarında *C pneumoniae* antikor pozitifliğinin sağlıklı kişilere göre anlamlı oranda yüksek olarak bulunduğu, ancak bu antikorların koroner ateroskleroz patogenezindeki rollerinin açıklanabilmesi için daha ileri prospektif ve geniş kapsamlı çalışmaların gerekli olduğu kanısına varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Koroner kalb hastalığı, *Chlamydia pneumoniae*, Ateroskleroz

T Klin Kardiyoloji 1995, 8:146-148

are needed to demonstrate the role of these antibodies in the pathogenesis of CHD.

Key Words: Coronary heart disease, *Chlamydia pneumoniae*, Atherosclerosis

T Klin J Cardiol 1995, 8:146-148

Chlamydia kendine özgü bifazik hayat siklusu olan, zorunlu hücre içi bir mikroorganizmadır. *Chlamydia* cinsinin insanlarda infeksiyona sebep olabilen *chlamydia psittaci*, *chlamydia trachomatis* ve *chlamydia pneumoniae* olmak üzere 3 ayrı türü vardır. *Chlamydia pneumoniae* (*C pneumoniae*), epidemiyolojik bulgulara göre yeni değildir ancak son yıllarda tanınmıştır. *Chlamydia pneumoniae* pnömoni, bronşit ve sinüzitinn önemli bir nedenidir. Amerika Birleşik Devletleri'nde ve birçok ülkede *C pneumoniae*ye karşı gelişen IgG cinsi antikorlar erişkinlerin yarısından çoğunda saptanmaktadır ve bulgu geçirilmiş infeksiyonu göstermektedir. Yapılan bir çalışmada okul öncesi çocukluk çağıında *C pneumoniae* infeksiyonunun nadir olduğu, okul çağıındaki çocuklarda ise çok sık olduğu gösterilmiştir. Tropikal ülkelerde (Panama, Taiwan) gelişmiş kuzey ülkelerine (Kanada, Danimarka) göre prevalans daha yüksektir (1). *Chlamydia pneumoniae* konak hücrenin enerji üretimini yönlendirir ve replikasyon siklusunun sonunda konak hücrenin harabiyetine yol açar (2).

Wang tarafından *C trachomatis* tanısı için kullanılan mikroimmünofloresan testi *C pneumoniae* infeksiyonu tanısında da en duyarlı ve spesifik testtir (1).

Seroepidemiyolojik ve moleküler çalışmalara göre *C pneumoniae* ile aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar arasında ilişki saptanmıştır (3). İlk gözlem Finlandiya'dan gelmiştir; *C pneumoniae* antikorları ile koroner kalb hastalığı ve akut miyokard infarktüsü arasında ilişki olduğu ileri sürülmüştür (4,5).

Çalışmamızın amacı koroner kalb hastalarında (KKH) serum *C pneumoniae* antikorlarının varlığını ve klinik öneminin olup olmadığını araştırmaktır.

MATERYEL VE METOD

Çalışma materyelini İstanbul Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda koroner arteriyografik inceleme yapılan 72 KKH (11 kadın, 61 erkek; yaş ortalaması 51.8±9.2, yaş aralığı 33-54) ve kontrol grubu olarak 25 sağlıklı kişi (5 kadın, 20 erkek; yaş ortalaması 41.6±5.5, yaş aralığı 43-72) oluşturmuştur. Koroner arteriyografik tetkik "Philips Digital Cine Imaging" anjiyo-

grafi cihazı kullanılarak yapılmıştır. Hastalardan koroner arteriyografik incelemeden önce alınan kan örnekleri santrifüj edildikten sonra serumlar -20°C'de saklanmıştır. Tüm serum örneklerinde *C pneumoniae*ye karşı Immunglobulin G (IgG) antikorlarının varlığı mikroimmünofloresan yöntemi ile Mikroimmünofluorescent Antibody (MIF) (MRL Diagnostics, California) kiti kullanılarak araştırılmıştır. Serumlar 1/64 oranında sulandırılarak çalışılmıştır. Kitin içinden çıkan lamaların kuyucuklarında *C psittaci*, *C trachomatis* ve *C pneumoniae* elementer cisimciklerini içeren üç ayrı leke mevcuttu. Hasta serumları sulandırıldıktan sonra kuyucuklara konarak 30 dakika 37°C'de inkube edilmiştir. Yıkamayı takiben floresan ile işaretli anti-insan IgG ile tekrar inkube edilmiş daha sonra floresan mikroskopunda 400X'lük büyültme ile incelenmiştir. *Chlamydia pneumoniae* bölgesindeki elementer cisimcikler fluoresans verirken diğer lekelerde fluoresans saptanmaması, *C pneumoniae* açısından pozitiflik olarak değerlendirilmiştir.

BULGULAR

Koroner kalb hastalarının 44'ünde (%61) geçirilmiş miyokard infarktüsü mevcuttu. Koroner arteriyografik inceleme sonucunda 36 hastada tek damar, 25 hastada iki damar ve 11 hastada da üç damar lezyonu saptanmıştır. Kontrol grubundaki sağlıklı 25 kişinin 3'ünde (%12) [1 kadın, 2 erkek] *C pneumoniae* IgG antikor pozitifliği bulunurken; 72 KKH'nın 29'unda (%40) [4 kadın, 25 erkek] *C pneumoniae* IgG antikorları pozitif olarak tesbit edilmiştir ($p<0.01$). Kontrol grubu ve KKH grubunda cinsiyet ile *C pneumoniae* antikor pozitifliği arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Hasta grubunda miyokard infarktüsü geçirenler ile geçirmeyenler arasında *C pneumoniae* antikorları varlığı açısından anlamlı bir fark saptanmamış ve hasta damar sayısı ile *C pneumoniae* antikor pozitifliği arasında da bir korelasyon bulunamamıştır.

TARTIŞMA

Çalışmamızda 72 koroner kalb hastasının %40'ında *C pneumoniae* IgG antikorları pozitif olarak tesbit

edilirken kontrol grubundaki sağlıklı 25 kişinin %12'sinde C pneumoniae IgG antikor pozitifliği bulunmuştur (p<0.01). Koroner arteriografide saptanan hasta damar sayısı ile C pneumoniae antikorları pozitifliği arasında ise bir korelasyon bulunamamıştır.

Saikku ve ark (4) 40 akut miyokard infarktüsü geçiren hastanın %68'inde ve 30 kronik koroner kalb hastasının %50'sinde C pneumoniae IgG antikorlarında > 1/128 pozitiflik saptamışlardır. Thom ve ark (6) koroner anjiyografi uyguladıkları 461 KKH'da C pneumoniae IgG antikorları yüksek olanlarda koroner arterlerde lezyon sayısını daha fazla bulmuşlardır. Helsinki Heart Study (5) de 5 yıl süre ile izlenen 4081 KKH'da serum C pneumoniae IgG antikor düzeylerinin bir risk faktörü gibi olmadığı ancak istatistiksel anlamlı bir sonuç verdiği belirtilmiştir. Chlamydia pneumoniae IgG antikorları bakılan 171 KKH'da kontrol grubuna göre 2.6 kat yükseklik bulunmuştur (7). Araştırmacılar hastaların serum kolesterol düzeyleri, hipertansiyon, diabet, alkol kullanımı ve sosyoekonomik düzeyleri ile C pneumoniae antikor düzeyleri arasında bir ilişki saptayamamışlardır (7).

Aterogenezde hasara karşı cevap modelinde infeksiyonların damar endotel hasarına yol açarak ateroskleroza yol açtığı ileri sürülmüştür (8). C pneumoniae konak hücrenin enerji üretimini yönlendirir ve replikasyon siklusunun sonunda konak hücrenin harabiyetine yol açmaktadır (2). Ateroskleroz risk çalışması (ARIC)'na alınan 15800 hastada karotis arterlerin B Mode ultrasonografik incelemesi yapılmış, kardiovasküler risk faktörleri araştırılmıştır ve MIF ile C pneumoniae IgG antikorlarına bakılmıştır (9). Karotis arterlerinde duvar kalınlaşması olanlarda asemptomatik ateroskleroz olduğu kabul edilmiştir. Ateroskleroz saptanan hastaların %73'ünde C pneumoniae IgG antikorları saptayan araştırmacılar C pneumoniaenin ateroskleroz ile ilişkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir (9). Ünnaamaki ark ve (10) 46 KKH'nın %41 'inde ve kontrol grubunun %15'inde (p<0.01) C pneumoniaeye spesifik dolaşan immün kompleksler saptamışlardır. Güney Afrika'da kalb dışı nedenle ölen 45 hastanın postmortem incelemesinde koroner arterlerinde aterosklerotik değişiklikler bulunanların %87'sinde C pneumoniae IgG antikorları saptanmıştır (11).

Son yıllarda, aorta ve koroner arterlerdeki aterom plaklarında (spesifik monoklonal antikorlar kullanılarak yapılan immunositokimyasal boyama ve ayrıca C pneumoniae spesifik DNA'yı polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile tayin ederek) C pneumoniae organizmalarının varlığı gösterilmiştir (12-14). Koroner aterom plaklarında elektron mikroskopu ile şekil ve büyüklüğü C pneumoniaeye benzeyen yapılar saptanmıştır. Bu çalışmalar aterom plakları ile C pneumoniae arasındaki ilişkiyi açık olarak ortaya koymasına rağmen aterosklerozun patogenezinde C pneumoniae infeksiyonlarının rolü bilinmemektedir (3).

Sonuç olarak koroner kalb hastalarında C pneumoniae antikor pozitifliğinin sağlıklı kişilere göre anlamlı

oranda yüksek olarak bulunduğu, ancak bu antikorların koroner ateroskleroz patogenezindeki rollerinin açıklanabilmesi için daha ileri, prospektif ve geniş kapsamlı çalışmaların gerekli olduğu kanısına varılmıştır.

KAYNAKLAR

1. Grayston JT. Chlamydia pneumoniae (TWAR). In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R eds. Principles and practice of infectious diseases, 4th ed. New York: Churchill Livingstone Inc, 1995:1696-1701.
2. Schachter J. Biology of chlamydia trachomatis. In: Holmes KK, Mardh PA, Sparing PF, Wiesner PJ eds. Sexually transmitted diseases, 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 1990. 167-80,
3. Grayston JT, Kuo CC, Campbell LA et al. Chlamydia pneumoniae, strain TWAR and atherosclerosis. Eur Heart J 1993; 14:66-71.
4. Saikku P, Leinonen M, Mattia K et al. Serological evidence of an association of a novel chlamydia, TWAR. with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. Lancet 1988; 2:983-6.
5. Saikku P, Leinonen M, Tenkanen L et al. Chronic chlamydia pneumoniae infection as a risk factor for coronary heart disease in the helsinki heart study. Ann Intern Med 1992; 116:273-8.
6. Thom DH, Wang SP, Grayston JT et al. Chlamydia pneumoniae strain TWAR antibody and angiographically demonstrated coronary artery disease. Arterioscler Thromb 1991; 11:547-51.
7. Thom DH, Grayston JT, Siscovick DS, Wang SP, Weiss NS, Dating JR. Association of prior infection with chlamydia pneumoniae and angiographically demonstrated coronary artery disease. JAMA 1992; 268:68-72.
8. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: an update. N Eng J Med 1986; 314:429-77.
9. Melnick SL, Shahar E, Folsom AR et al. Past infection by chlamydia pneumoniae strain TWAR and asymptomatic carotid atherosclerosis. Atherosclerosis risk in communities (ARIC) study investigators. Am J Med 1993; 95:499-504.
10. Ünnaamaki E, Leinonen M, Manila K, Nieminen MS, Valtonen V, Saikku P. Chlamydia pneumoniae-specific circulating immune complexes in patients with chronic coronary heart disease. Circulation 1993; 87:1130-34.
11. Puolakkainen M, Kuo CC, Shor A, Wang SP, Grayston JT, Campbell LE. Serological response to chlamydia pneumoniae in adults with coronary arterial fatty streaks and fibro-lipid plaques. J Clin Microbiol 1993; 31:2212-14.
12. Shor A, Kuo CC, Patton DL. Detection of chlamydia pneumoniae in coronary arterial fatty streaks and atheromatous plaques. S Afr Med J 1992; 82:158-61.
13. Kuo CC, Shor A, Campbell LA, Fukushi H et al. Demonstration of chlamydia pneumoniae in atherosclerotic lesions of coronary arteries. J Infect Dis 1993; 167:841-9.
14. Kuo CC, Gown AM, Benditt EP, Grayston JT. Detection of chlamydia pneumoniae in aortic lesions of atherosclerosis by immunocytochemical stain. Arterioscler Thromb 1993; 13:1501-04.