

Geç Başlayan Astımda Chlamydia Pneumoniae Seropozitifliği

CHLAMYDIA PNEUMONIAE SEROPOSITIVITY IN LATE ONSET ASTHMA

Öner DİKENSÖY*, Fatma SIRMATEL**, Öcal SIRMATEL***

* Yrd.Doç.Dr., Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları AD,

** Doç.Dr., Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları AD, GAZİANTEP

***Yrd.Doç.Dr., Harran Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Radyodiagnostik AD, ŞANLIURFA

Özet

Amaç: Bu çalışma, geç başlayan (≥ 40 yaş) astım ve Chlamydia pneumoniae ilişkisini araştırmak amacıyla planlanmıştır.

Materyel ve Metod: Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesinde yapılmıştır. Chlamydia pneumoniae spesifik IgG antikorları, geç başlayan astım olarak belirlenen 48 ve kontrol grubu olarak 67 sağlıklı bireyde microimmunofluorescence yöntemi ile ölçüldü. Astım grubunda spesifik IgA ve IgM antikorları aynı yöntemle çalışıldı. IgG ≥ 512 veya IgM ≥ 8 olması akut infeksiyon bulgusu olarak belirlenirken IgG 64-256 veya IgA ≥ 8 olması geçirilmiş infeksiyon olarak kabul edilmiştir.

Bulgular: Antikor titreleri astım grubunda %35.41 ve kontrol grubunda %11.9 kişide geçirilmiş infeksiyonla uyumlu iken, astım grubunda %14.6 ve kontrol grubunda %11.9 kişide akut infeksiyonla uyumlu saptanmıştır. Ki-kare testi ile yapılan istatistiksel değerlendirmede iki grup arasında özellikle geçirilmiş infeksiyon yönünden anlamlı fark bulunmuştur (p=0,006). Grupların yaş, cins gibi özelliklerinin istatistiksel olarak karşılaştırılmasında t testi kullanılmıştır.

Sonuç: Geç başlayan astımlı olgularda geçirilmiş Chlamydia pneumoniae sıklığı sağlıklı bireylerden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: Chlamydia pneumoniae, Astım, Seroloji

T Klin Allerji Astım 2001, 3:23-26

Summary

Purpose: This study was conducted to seek for a possible relationship between late onset asthma (≥ 40 years of age) and Chlamydia pneumoniae seropositivity.

Materials and Methods: This study was performed at Gaziantep University, School of Medicine. Specific IgG antibodies to Chlamydia pneumoniae were measured by microimmunofluorescence in 48 subjects with late onset asthma (over 40 years of age) and 67 healthy subjects. Acute infection was defined by titres of IgG of ≥ 512 or IgM ≥ 8 , and previous infection by IgG 64-256 or IgA ≥ 8 .

Result: Antibody titres consistent with previous Chlamydia pneumoniae infection were found in 35.41% of asthmatic subjects and 11.9% of control subjects, while 14.6% of asthmatic subjects and 11.9% of control subjects had titres suggesting previous infection. Statistical analysis of these data by chi-square test was yielded significant difference between two groups regarding previous infection (p=0.006). Characteristics of groups, such as age and sex were compared by t-test.

Conclusion: Seroprevalance of Chlamydia pneumoniae in subjects with late onset asthma was significantly higher than control subjects.

Key Words: Chlamydia pneumoniae, Asthma, Serology

T Klin J Allergy-Asthma 2001, 3:23-26

Chlamydia pneumoniae (CP) ilk olarak 1986 da TWAR ajanı olarak tanımlanmıştır (1). Serolojik

Geliş Tarihi: 22.12.2000

Yazışma Adresi: Dr.Öner DİKENSÖY
Gaziantep Üniversitesi, Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları AD
27070, GAZİANTEP

çalışmalar CP' nin tüm dünyada en yaygın infeksiyon ajanlarından biri olduğunu göstermektedir (2, 3). Bugüne kadar çeşitli çalışmalarda CP'nin koroner ve serebral vasküler hastalıkların, KOAH alevlenmelerinin ve astımın etyolojisinde rolü olduğu bildirilmiştir (4-8). Bu çalışma, CP 'nin geç başlayan astım etyolojisinde yeri olup olmadığını araştırmaya yönelik olarak planlanmıştır.

Materyel ve Metod

Çalışma Eylül 1999 ve Şubat 1999 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesinde gerçekleştirilmiştir. Bu çalışma Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kuruluna sunulmuş ve onayı alınmıştır. Ayrıca her hasta ile görüşülerek çalışmanın ayrıntıları anlatılmış ve onayları alınmıştır. "Geç başlayan astım" tanımlaması ile ilk "wheezing" veya astıma ait olabilecek şikayetleri 40 yaş ve üzerinde başlayan hastalar kastedilmiştir. Astım grubuna alınan olgular (grup 1) astım polikliniğinde kayıtlı olan hastalar arasından seçilmiştir. Çalışmaya alınma kriterleri şu şekilde belirlenmiştir:

1) Stabil kronik astımlı olanlar, 2) "wheezing" veya astımla ilişkili olduğu düşünülen diğer bulguları ilk kez 40 yaş ve üzerinde başlayanlar, 3) hayatının hiçbir döneminde sigara içmeyen hastalar. Bu kriterleri taşıdığı belirlenen hastalar kayıtlardan çıkarılarak telefonla polikliniğe çağırılmıştır. Çalışmaya alınan olguların tümüne solunum fonksiyon testleri yapılmış ve FEV₁/FVC değeri %80'in altında olan ve 200 mcg salbutamol inhalasyonu sonrası en az %12 reverzibilitesi olanlar çalışmaya alınmıştır. Tanısı kesin olmayan veya eşlik eden başka aktif kardiovasküler hastalığı yada akciğer grafisinde pnömonik konsolidasyonu olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır. Kontrol grubu (grup 2) hastanemizin Fizik tedavi, Ortopedi, Psikiyatri, Göz polikliniklerine başvuran ve bilinen bir kardiovasküler, serebral, veya akciğer hastalığı olmayan ve sigara içmeyen hastalar arasından seçilmiştir. Kontrol grubu seçilirken çalışma grubu ile aynı demografik özelliklere uyumlu olmasına özen gösterilmiştir.

Serolojik Testler

Tüm olgulardan ilk başvuruları sırasında asistan veya uzman doktorlar tarafından yaklaşık 5-6 cc kadar kan alınarak ilk 6 saat içinde santrifüj edildi ve analiz yapılana kadar (-20) °C'de saklandı. Testleri yapan hekim serumların sahibi olan hastaların çalışma grubunda veya kontrol grubunda olduğundan habersizdi, yani çalışma kör olarak yapıldı.

Serolojik testler tek bir araştırmacı tarafından *Chlamydia pneumoniae* microimmunofluorescens (MIF) slaytları (Orgenium, U.K.) kullanılarak

yapıldı. Bütün serum örnekleri önce 1:8 dilusyonda test edildi. Daha sonra tüm pozitif serumlar 1:8'den 1:1024'e kadar olan dilasyonlarda test edildi. CP için spesifik antikorlardan IgG hem astım hem de kontrol grubunda, IgA ve IgM ise sadece astım grubunda çalışıldı.

IgG \geq 512 ve IgM \geq 8 olması akut infeksiyon olarak kabul edildi. IgG 64-256 veya IgA \geq 8 olması daha önce geçirilmiş infeksiyon olarak değerlendirildi. Ayrıca tüm astımlı olgularda radyolojik incelemeler (P-A ve lateral akciğer grafi ve gereğinde toraks BT), RF, ASO, CRP ve tam kan sayımları yapıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme SPSS 9.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Gruplar arasında IgG titrasyonları açısından fark olup olmadığı Ki-Kare (X²) testi ile, yaş, cins ve diğer özelliklerin karşılaştırılması ise t-testi ile yapılmış ve p<0.05 olması anlamlı olarak kabul edilmiştir.

Bulgular

Yukarıda belirlenen kriterler göz önüne alınarak 48 astımlı (grup 1) ve 67 kontrol olgusu (grup 2) çalışmaya dahil edilmiştir. Çalışmaya alınan olguların genel özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05). Her iki gruptaki olgularda sigara içmeyen hastalar arasından seçilmişti ve eşlik eden bilinen başka bir patolojileri yoktu. Grup 1'de 36 hasta inhale kortikosteroid kullanırken 48 hastanın tamamı bronkodilatör tedavi almaktaydı. Kontrol grubunda ise hiçbir olgu inhale steroid veya bronkodilatör kullanmıyordu. Her iki grupta da sistemik steroid kullanan yoktu.

Tablo 1. Çalışmaya alınan olguların genel karakteristikleri

	Grup 1 (n=48)	Grup 2 (n=67)
Yaş, yıl (ortalama \pm SD)	49 \pm 7.9	49 \pm 3.2
Erkek/Kadın oranı	17/31	23/39
FEV ₁ % (ortalama \pm SD)	68 \pm 8	94 \pm 14
İnhale steroid (n)	36	0
Bronkodilatör (n)	48	0

Tablo 2. Chlamydia pneumoniae spesifik IgG, IgM ve IgA titrasyonlarının dağılımı

	IgG < 64	IgG 64-256	IgG > 512	IgA > 8	IgM > 8
Astım, n (%)	24 (50)	17 (35.41)	7 (14.6)	18 (37.5)	7 (14.6)
Kontrol, n (%)	51 (76.1)	8 (11.9)	8 (11.9)	-	-

P=0,006

CP spesifik IgG, IgA ve IgM titrasyonlarının dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir. Ki-Kare testi ile IgG titrasyonlarının dağılımı (akut, geçirilmiş, enfeksiyon yok) iki grup arasında istatistiksel olarak farklıydı (p=0.006). Bu farklılık daha çok geçirilmiş enfeksiyona bağlıydı.

Tartışma

Tekrarlayan CP enfeksiyonlarının astım etyopatogenezinde rolü olabileceği ileri sürülmüştür (9,10). Bu düşünce, CP akut bronşiti sırasında bazı hastalarda astım benzeri bir tablonun ortaya çıkması gözleminden kaynaklanmıştır. Yapılan bir çalışmada akut CP enfeksiyonu olduğu gösterilen ondokuz hastanın dokuzunda (%47.3) "wheezing" saptanmıştır (5). Bazen "wheezing" ile seyreden bu tablonun çok uzun süre devam ettiği hatta CP vücutta yok edilmeden düzelmediği ileri sürülmüştür (11). CP'nin hangi mekanizma ile böylesi uzun süren astım benzeri duruma veya ileri sürüldüğü gibi astıma sebep olduğu konusunda kesinlik kazanmış bir görüş henüz yoktur. CP'ye bağlı akut bronşit sonrası yapılan histamin provokasyonu ile atropinle geri dönen bir artmış bronş aşırı yanıtı olduğu gösterilmiştir. Bu kolinerjik aşırı yanıtılık durumunun solunumsal patojenin yaptığı epitel hasarı veya duyu liflerinin duyarlılaşmasına bağlı olabileceği bildirilmiştir (12). Bununla beraber CP ye karşı spesifik IgE varlığının bu hastalarda gösterilmesi bronkospazm ve "wheezing" oluşumunda tip 1 allerjik reaksiyonun rolü olabileceğini düşündürmektedir (11). Üzerinde durulan bir diğer nokta da solunumsal enfeksiyonun T_H2 hücreleri uyurabileceği ve IgE bağımlı bir bronşiyal astım oluşturabileceğidir (13,14). Bu teorileri destekleyen çalışmaların birinci dayanağı astımlı hastalarda CP seropozitifliğinin kontrol grubuna göre daha fazla olduğunun gösterilmiş olmasıdır (9-10). İkinci dayanak ise CP seropozitifliği gösterilmiş astımlı hastalarda 6-16 hafta süren makrolid

grubu antibiotik tedavisini takiben astım kontrolünün daha kolay sağlanabildiğinin saptanmasıdır (15).

Biz yapılan bu çalışmada CP seropozitifliğinin geç başlayan astımlı olgularda, aynı demografik özelliklere sahip olan kontrol grubuna göre akut veya geçirilmiş enfeksiyon yönünden farklı olup olmadığını araştırdık. Bu, bilgimize göre Türkiye'de yapılmış konusundaki ilk çalışmadır. CP seropozitifliği yaş, cins, sigara içme özelliği, yeni geçirilmiş enfeksiyonlar, sistemik kortikosteroid kullanımı, nüfus yoğunluğu gibi bazı faktörlere bağlı olarak değişmekte hatta farklı toplumlarda farklı sıklıklara rastlanmaktadır (16). Bu nedenle, biz de kontrol grubunu seçerken yukarıda sayılan özellikler yönünden mümkün olduğu kadar astım grubu ile benzeşmesine özen gösterdik. Grayston ve ark. IgG≥1/16 titresini geçirilmiş enfeksiyon olarak kabul etmişlerdir (17). Başka araştırmalarda ise 1/32 veya üzeri aynı anlama gelmektedir (2,18). Daha doğru olacağı düşüncesiyle biz de Cook ve ark.'nın yaptıkları gibi 1/64'ün altında pozitif olan titrasyonları değerlendirmeye almadık (enfeksiyon yok) ve IgG 64-256 arasındaki titrasyonları geçirilmiş tekrarlayan enfeksiyon ile uyumlu kabul ettik (10).

Bu çalışmanın sonucunda biz de daha önce yapılan bir çok çalışmada olduğu gibi, CP'ye karşı gelişen IgG antikorlarının astımlı olgularda kontrol grubuna göre özellikle geçirilmiş enfeksiyon yönünden anlamlı olarak daha yüksek olduğunu bulduk (5,9,10). Akut enfeksiyon yönünden ise iki grup arasında anlamlı bir fark yoktu. Astım grubunda 7 (%14.6), kontrol grubunda ise 8 (%11.9) hastada IgG titrasyonu 1 / 512'den büyüktü ve astım grubundaki bu 7 hastada aynı zamanda IgM≥8 bulundu.

Bu çalışmanın sonuçları daha önce yapılanlarla paralellik göstermekle birlikte astım ve kontrol grubunun seçilmesi yönünden önceki çalışmalara

göre daha titiz davranıldığı inancındayız. Özellikle uzun süren bir ön çalışma yapılmış astım polikliniğine kayıtlı olan hastalar taranmış, seçilenler teker teker kliniğe çağrılarak çalışma kriterlerine uygunluklarından emin olunmuştur. Çalışmamızın bir diğer farklı yönü astım grubuna seçilen hastaların özellikle geç başlayan astımı olan olgular arasından seçilmesidir. Hahn ve ark. CP seropozitifliğinin özellikle geç başlayan astım (late onset asthma) olgularında anlamlı bulunduğuna işaret etmişlerdir (20). Bu amaçla bizde 40 yaş sınır kabul ederek ilk "wheezing" yada astıma bağlanabilecek bulguları 40 yaş ve üzerinde başlayan astımlı olguları değerlendirmeye aldık. Bunun dayanağı CP' nin çocukluk yaşlarında veya erken yaşlarda başlayan astım olgularının etyolojisinde yer alma ihtimalinin daha düşük olacağı düşüncesiydi.

Sonuç olarak, bu çalışma göstermiştir ki, geç başlayan astım olgularında geçirilmiş CP enfeksiyonu sıklığı aynı demografik özelliklere sahip sağlıklı bireylere göre anlamlı olarak yüksektir. Geç başlayan astım etyolojisinde tekrarlayan CP enfeksiyonlarının rolü olabilir.

KAYNAKLAR

1. Grayston JT, Kuo CC, Wang SP, Altman J. A new chlamydia psittaci strain, TWAR, isolated in acute respiratory tract infections. N Engl J Med 1986; 315:161-8.
2. Kanamoto Y, Ouchi K, Mizui M, Ushio M, Usui T. Prevalence of antibody to *Chlamydia pneumoniae* TWAR in Japan. J Clin Microbiol 1991; 29:816-8.
3. Montes M, Cilia G, Alcorta M, Perez-Trallero E. High prevalence of *Chlamydia pneumoniae* infection in children and young adults in Spain. Pediatr Infect Dis 1992; 11:972-3.
4. Beaty CD, Grayston JT, Wang SP, Kuo CC, Reto CS, Martin TR. *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR, infection in patients with chronic obstructive pulmonary diseases. Am Rev Respir Dis 1991; 144:1408-10.
5. Hahn DL, Dodge R, Golubjatnikov R. Association of *Chlamydia pneumoniae* (strain TWAR) infection with wheezing, asthmatic bronchitis and adult-onset asthma. JAMA 1991; 266:225-30.
6. Blasi F, Denti F, Erba M, Cosentini R, Raccanelli R, Rinaldi A, Fagetti L, Esposito G, Ruberti U, Allegra L. Detection of *Chlamydia pneumoniae* but not *Helicobacter pylori* in atherosclerotic plaques of aortic aneurysms. J Clin Microbiol 1996; 34:2766-9.
7. Moğulkoç N, Karakurt S, Isalska B, Bayındır Ü, Çelikel T, Korten V, Colpan N. Acute purulent exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease and *chlamydia pneumoniae* infection. Am J Respir Crit Care Med 1999; 160:349-53.
8. Karnak D, Bengisun JS, Beder S, Kayacan O. KOAH akut ekzezerbasyonlarında *Chlamydia Pneumoniae* enfeksiyonu sıklığı. Toraks Derneği Ulusal Akciğer Sağlığı Kongresi Özet Kitabı, Antalya. 2000: 47.
9. Hahn DL. *Chlamydia pneumoniae*, asthma and COPD: what is the evidence?. Ann Allergy Asthma Immunol 1999; 83:271-88.
10. Cook PJ, Davies P, Tunnicliffe W, Ayres JG, Honeybourne D, Wise R. *Chlamydia pneumoniae* and asthma. Thorax 1998; 53:254-9.
11. Emre U, Roblin PM, Gelling M, Schachter J, Hammershlag MR. Detection of anti-*Chlamydia pneumoniae* IgE in children with reactive airway disease. J Infect Dis 1995; 172:265-7.
12. Boldy DAR, Skidmore SJ, Ayres JG. Acute bronchitis in the community: clinical features, infective factors, changes in pulmonary function and bronchial reactivity to histamine. Respir Med 1990; 84: 377-85.
13. Street NE, Schumacher JH, Fong AT, Bass H, Fiorentino DF, Leverah JA, Mosman TR. Heterogeneity of mouse helper T cells. Evidence from bulk cultures and limiting dilution cloning for precursors of Th1 and Th2 cells. J Immunol 1990; 144:1629-39.
14. Openshaw PJM. Immunity and immunopathology to respiratory syncytial virus. Am J Respir Crit Care Med 1995; 152: 59-62.
15. Hahn D, Bukstein D, Luskin A, Zeiths H. Evidence for *Chlamydia pneumoniae* infection in steroid-dependent asthma. Ann Allergy Asthma Immunol 1998; 80: 45-9.
16. Choi TY, Kim DA, Kim SK, Kang JO, Park SS, Jung SR. Prevalence of Specific antibodies to *Chlamydia pneumoniae* in Korea. J Clin Microbiol 1998; 36: 3426-8.
17. Graystone JT, Wang SP, Kuo CC, Campell LA. Current knowledge on *Chlamydia pneumoniae*, strain TWAR, an important cause of pneumonia and other acute respiratory diseases. Eur J Clin Microbiol 1989; 8:191-202.
18. Saikku P, Ruutu P, Leinonen M, Panelius J, Tupasi TE, Graystone JT. Acute lower-respiratory-tract infection associated with chlamydial TWAR antibody in Filipino children. J Infect Dis 1988; 158:1095-7.
19. Hahn DL, Golubjatnikov R. Age at asthma diagnosis, skin test positivity and *chlamydia pneumoniae* seroactivity. Am J Respir Crit Care Med 1994; 149:913.