

# İskemik Kalp Hastalıklarında İnfeksiyonun Rolü

## THE ROLE OF INFECTION IN ISCHEMIC HEART DISEASE

Mehmet GÜL\*, M.Uygar KALAYCI\*\*, Mehmet TOKAÇ\*\*\*, Ertuğrul KAFALI\*\*, Hasan GÖK\*\*\*\*

\* Uz.Dr., Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İlk ve Acil Yardım AD,  
\*\* Yrd.Doç.Dr., Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İlk ve Acil Yardım AD,  
\*\*\* Yrd.Doç.Dr., Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD,  
\*\*\*\* Prof.Dr., Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji AD, KONYA

### Özet

Bu çalışmada iskemik kalp hastalıkları etyopatogenezinde infeksiyon ajanlarının rolü prospektif olarak araştırıldı. Bu amaçla toplumumuzda oldukça yaygın olan ve ateroskleroz etyopatogenezinde en fazla suçlanan infeksiyon ajanlarından Chlamydia pneumoniae (CP), Helicobacter pylori (HP) ve Cytomegalovirüs (CMV) seropozitifliği ile iskemik kalp hastalıkları ve klasik koroner risk faktörleri arasındaki ilişki incelendi. Çalışmaya göğüs ağrısı şikayetiyle ilk ve acil yardım kliniğine başvurup anamnez, fizik muayene ve laboratuvar tetkikleri sonrası anstabil angina pectoris (UAP; 32 hasta), stabil angina pectoris (SAP; 26 hasta), akut miyokard infarktüsü (AMI; 38 hasta) tanısı konulan çalışma grubu ve herhangi bir yakınması olmayan sağlıklı kontrol grubu (30 birey) dahil edildi. İlk ve acil yardım kliniğine kabul edilen çalışma grubundan başvuru anında ve oniki saat sonra olmak üzere iki kez, sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubundan ise bir kez başvuru sırasında venöz kan örneği alındı. Çalışma sonucunda klasik koroner risk faktörlerinden hipertansiyon (HT), aile öyküsü ve hiperlipidemi yönünden gruplar arasında farklılık saptanırken ( $p<0.05$ ), sigara ve diyabetes mellitusun (DM) gruplardaki oranı birbirine yakın bulundu ( $p>0.05$ ). İnfeksiyon ajanlarından CMV ile iskemik kalp hastalıkları arasında ilişki bulunamadı ( $p>0.05$ ). İskemik kalp hastalıklarından UAP'li olgularda CP-IgA ve CP-IgG; AMI'li olgularda CP-IgG ve HP-IgG; SAP'li olgularda CP-IgG kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Ayrıca UAP'li olgularda HP-IgG ile klasik risk faktörlerinden sigara ve DM, CP-IgA ile sigara arasındaki ilişki de anlamlıydı ( $p<0.05$ ). AMI'li olgularda HP-IgG ve CP-IgA ile sigara arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşan ilişki vardı ( $p<0.05$ ).

**Anahtar Kelimeler:** İskemik kalp hastalığı, İnfeksiyon, Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, Cytomegalovirüs

T Klin Kardiyoloji 2001, 14:173-179

### Summary

In this study; the role of infectious agents in ischemic heart disease was investigated prospectively. For this aim; the relationship of ischemic heart disease and classic coronary risk factors with the seropositivity of Chlamydia pneumoniae (CP), Helicobacter pylori (HP) and Cytomegalovirus (CMV), which are widely seen in our community and thought to play a role in the etiopathogenesis of atherosclerosis was investigated. Totaly, 30 healthy subjects and 32 patients with unstable angina pectoris (UAP), 38 patients with acute myocardial infarction (AMI) and 26 patients with stable angina pectoris (SAP) who applied to the emergency department and diagnosed by physical and laboratory findings, were included in the study. Venous blood samples of the patients were obtained just during the first application and 12 hours after diagnosis, whereas those of the controls were obtained only once at the time of application to the department. Conclusion; we found significant difference between hypertension (HT), family story and hyperlipidemia of the patient groups, and those of the controls, whereas no difference was found between smoking and diabetes mellitus (DM) of the groups. Also, no significant difference was found between CMV and ischemic heart disease ( $p>0.05$ ). The differences between CP-IgA and CP-IgG levels of the UAP patients, CP-IgG and HP-IgG levels of AMI patients and CP-IgG levels of SAP patients and those of the healthy controls were statistically significant ( $p<0.05$ ). On the other hand, the correlation between HP-IgG levels and smoking and DM, and correlation between CP-IgA and smoking of the UAP patients were significant ( $p<0.05$ ). Also, there was a significant correlation between HP-IgA-smoking, and CP-IgA-smoking of the AMI patients ( $p<0.05$ ).

**Key Words:** Ischemic heart disease, Infection, Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, Cytomegalovirus

T Klin J Cardiol 2001, 14:173-179

**Geliş Tarihi:** 27.11.2000

**Yazışma Adresi:** Dr.Mehmet GÜL  
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
İlk ve Acil Yardım AD, KONYA

Yaklaşık 90 yıl kadar önce kolesterol ve ateroskleroz arasındaki ilişkinin gösterilmesinin ardından, yapılan çok sayıdaki epidemiyolojik çalışma, birçok başka faktöründe aterosklerotik ko-

roner kalp hastalığında rol oynadığını ortaya koymuştur. Bunlar arasında sigara alışkanlığı, hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), yaş, cinsiyet ve aile öyküsü ilk sırada sayılabilir (1). Bilinen klasik koroner risk faktörleri hastalığın epidemiyolojik değişkenliğini açıklamakta tamamen yeterli olamamaktadır. Son yıllarda infeksiyonun damar endotelinde hasar oluşturarak, koroner kalp hastalığının patolojik temeli olan ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunabileceği öne sürülmüştür (2). Aterosklerotik plak zemininde trombosit kümelemesi ve makrofaj infiltrasyonu gibi bulgular ateroskleroz etyopatogenezindeki mikroorganizmaların tetikleyici antijen rolü oynayabileceği konusundaki düşünceleri yoğunlaştırmıştır (3,4). Ateroskleroz etyopatogenezinde rolü olduğu düşünülen infeksiyon ajanları başta Chlamydia pneumoniae (CP) olmak üzere Cytomegalovirüs (CMV), Herpes simpleks virüs (HSV) ve Helicobacter pylori (HP)'dir (5-10). Eğer CP, HP, CMV vb. mikroorganizmalara bağlı infeksiyonlar koroner arter hastalığı için bir risk faktörü ise bizim ülkemiz açısından daha da önem kazanmaktadır. Yaygın bir infeksiyöz ajanın ateroskleroz gelişimine katkıda bulunabilme olasılığı, infeksiyonun önlenmesi ve tedavisi yoluyla koroner kalp hastalığının insidansını azaltma potansiyeli nedeniyle özel bir anlam kazanmaktadır.

Bu çalışmada iskemik kalp hastalıkları ile infeksiyon ajanlarından en fazla suçlanan CMV, HP ve CP arasındaki olası ilişki prospektif olarak seroepidemiyolojik yöntemlerle araştırıldı.

### Gereç ve Yöntem

Bu çalışma, Ekim-1999 ve Mart-2000 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi İlk ve Acil Yardım Kliniği'nde yapıldı. Göğüs ağrısı yakınması ile başvurup; anamnez, fizik muayene, EKG ve laboratuvar incelemeleri sonrası stabil angina pectoris (SAP) tanısı konulan 26 hasta (16E, 10K; ort. yaş: 53±14), anstabil angina pectoris (UAP) tanısı konulan 32 hasta (20E, 12K; ort. yaş: 52±11) ve akut miyokard infarktüsü (AMI) tanısı konulan 38 hasta (29E, 9K; ort. yaş: 59±15) çalışma grubu olarak alındı. Kontrol grubu olarak da yaş ve cinsiyet oranları bakımından çalışma grubuna benzer özelliklere sahip; herhangi bir yakınması bulunmayan, efor testi (-), sağlıklı 30 birey (20E, 10K; ort. yaş: 52±11) seçildi.

Çalışmaya alınan olgular aterosklerotik risk faktörleri yönünden değerlendirildi. Yaş, cinsiyet, öyküsünde HT belirtenler (ve/veya kan basınçları en az 3 ölçümde >140/90 mmHg. olanlar), sigara (içme süresi ve miktarı), birinci derece akrabalarında (erkeklerde 55 yaş, kadınlarda 65 yaştan önce) koroner arter hastalığı anamnezi verenler, DM (anamnezleri olup, ilaç kullananlar ve açlık kan şekeri >120 mg/dl olan hastalar) ve dislipidemi (plazma total kolesterolün >200 mg/dl, HDL kolesterolün <35 mg/dl) tanısı konan vakalar kaydedildi.

Çalışmaya alınan tüm olguların anamnezleri alınıp fizik muayene bulguları kaydedildi. Rutin laboratuvar tetkiklerine ilaveten EKG'leri ve telekardiyografileri çekildi. Daha sonra endikasyon konanlarda koroner anjiyografik inceleme "Philips Digital Cine İmaging" cihazı kullanılarak yapıldı.

Alınan kan örneklerinden rutin biyokimyasal ve hematolojik tetkiklere ilaveten şu parametreler çalışıldı: CP-IgA antikorları, ELİSA yöntemi ile ticari kitlerle çalışıldı (Sero CPTM IgA savyon Diagnostics LTD. ISRAEL). CP-IgG antikorları, ELİSA yöntemi ile çalışıldı (Sero CPTM IgG savyon Diagnostics LTD. ISRAEL). HP-IgM antikorları, ELİSA yöntemi ile çalışıldı (Equipar, Saronno Italy). HP-IgG antikorları, ELİSA yöntemi ile çalışıldı (Euroimmun-Am Sonnenberg). CMV IgM ve IgG antikorları, ELİSA yöntemi ile çalışıldı. Cut off değeri üstündeki absorbanlar pozitif kabul edildi. Değerlendirmeler pozitif ve negatif şeklinde yapıldı.

İlk ve acil yardım kliniğine başvurduğu sırada göğüs ağrısı 8 saati geçmiş olanlar; konjenital kalp hastalığı, romatizmal kapak hastalığı, kardiyomyopati vb. noniskemik kalp hastalıkları ile kronik böbrek yetmezliği, malign hastalık, metabolik hastalığı olanlar ve son üç ay içerisinde viral veya infeksiyöz bir hastalık geçirmiş olan olgular çalışmaya dahil edilmedi.

**İstatistik:** Hastaların verileri ve kontrol grubunun değerleri daha önceden hazırlanmış olan çalışma formlarına kaydedildi. Daha sonra bu formlardaki veriler bir PC bilgisayarın 'Windows 98' altında çalışan 'SPSS 8.0' programına girildi. İstatistiksel analizler bu program vasıtasıyla yapıldı. Verilerin aritmetik ortalamaları, standart sapmaları hesaplandı. Bağımsız değişkenlerin ortalamaları "student-t" testi ile karşılaştırıldı.

Bağımsız ve bağımlı (eş) grup oranlarının karşılaştırılması için "ki-kare" testlerinden yararlanıldı. Korelasyon katsayıları "Pearson" yöntemi kullanılarak hesaplandı. "p" değerinin 0.05'den küçük olması anlamlı olarak kabul edildi.

### Bulgular

Çalışma grubu ve sağlıklı kontrol grubunun demografik özellikleriyle, bilinen koroner risk faktörleri arasındaki ilişkiye ait bulgular Tablo.1'de özetlendi.

Buna göre; kontrol grubunda yaş ortalaması 52±11, SAP'li olgularda 53±14, UAP'li olgularda 55±11 ve AMI'lü olgularda 59±15 bulundu. Gruplar arasında yaş ve cinsiyet oranları açısından istatistiksel olarak farklılık bulunamadı (p>0.05). Sigara, çalışma ve kontrol grubundaki bireylerin yaklaşık olarak %50'si tarafından kullanılan bir risk faktörü olarak tesbit edildi (kontrol grubu %53.33, SAP %50, UAP %56.25, AMI %44.73). Gruplar arasında istatistiksel yönden farklılık bulunamadı (p>0.05). Koroner risk faktörlerinden HT'nun gruplar arasındaki dağılımı istatistiksel yönden farklılık göstermekteydi (p<0.05). Buna göre gruplardaki hipertansif vakaların sayısı ve yüzdeleri şu şekilde idi: Kontrol 4 (%13.33), SAP 10 (%38.46), UAP 21 (%65.62), AMI 17 (%44.73). Aile öyküsü, Kontrol grubundakilerde hiç bulunmazken 0 (%0), SAP'te 7 (%26.92), UAP'te 13 (%40.62) ve AMI'de 9 (%23.68) olguda mevcuttu (p<0.05). DM oranları da yine gruplara göre birbirine yakın bulundu (p>0.05); Kontrol 4 (%13.33), SAP 3 (%11.53), UAP 6 (%18.75), ve AMI 7 (%18.42). Dislipidemi yönünden gruplar arasında anlamlı farklılıklar

görüldü (p<0.05). Kontrol grubunda 2 (%6.66) vakada dislipidemi mevcut iken, SAP'li 8 (%30.76) vakada tesbit edildi. Bu oran UAP'de 7 (%21.87), AMI'de 5 (%13.15) olarak bulundu.

Çalışmaya dahil edilen olguların infeksiyon ajanlarından CP, CMV ve HP'nin antikor titreleri ile ilişkisi Tablo 2'de görülmektedir.

Olguların tamamında CMV IgM negatif (-), CMV IgG'de yine büyük bir kısmında pozitif (+) bulundu. Dolayısıyla iskemik kalp hastalıkları ile kontrol grubu arasında CMV seropozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (p>0.05).UAP'li olgularla kontrol grubu arasında CP IgA seropozitifliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (p<0.05). SAP'li, UAP'li ve AMI'lü olgularla kontrol grubu arasında CP IgG seropozitifliği açısından istatistiksel olarak oldukça anlamlı bir ilişki tesbit edildi (p<0.05). İnfeksiyon ajanlarından HP'nin IgG antikor seropozitifliği yönünden kontrol grubu ile AMI'lü olgular arasında da yine istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (p<0.05).

UAP tanısı alan olguların serumlarındaki infeksiyon ajanlarına ait antikor titreleriyle koroner risk faktörleri arasındaki ilişki Tablo 3'de gösterilmiştir.

CMV IgM antikorları hastaların tümünde negatif (-), CMV IgG ise olguların tama yakınında pozitif (+) bulundu. Dolayısıyla UAP ile CMV arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamadı (p>0.05). HP IgG seropozitifliği ile koroner risk faktörlerinden sigara ve DM arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu (p<0.05).

**Tablo 1.** Hasta ve kontrol grubu demografik özellikleri ile risk faktörleri ilişkisi

Risk Faktörleri		Kontrol (n=30)	SAP (n=26)	UAP (n=32)	AMI (n=38)
Yaş	(Yıl)	52±11	53±14	55±11	59±15
Cinsiyet	n	20E/10K	16E/10K	20E/12K	29E/9K
Sigara	n (%)	16 (%53.33)	13 (%50)	18 (%56.25)	17 (%44.73)
HT	n (%)	4 (%13.33)	10 (%38.46)	21 (%65.62) *	17 (%44.73)
DM	n (%)	4 (%13.33)	3 (%11.53)	6 (%18.75)	7 (%18.42)
Heredite	n (%)	0 (%0)	7 (%26.92)	13 (%40.62)*	9 (%23.68)
Dislipidemi	n (%)	2 (%6.66)	8 (%30.76)*	7 (%21.87)	5 (%13.15)

\*p<0.05

SAP: Stabil Angina Pectoris, UAP: Anstabil Angina Pectoris, AMI: Akut Miyokard İnfarktüsü, DM: Diyabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon

**Tablo 2.** İskemik kalp hastalıklarında infeksiyonun rolü

	CP IgA		CP IgG		HP IgM		HP IgG		CMV IgM		CMV IgG	
	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+
Kontrol	24	6	25	5	28	2	26	4	30	0	6	24
SAP	16	10	1	25*	25	1	20	6	26	0	1	25
UAP	15	17*	4	28*	32	0	19	13	32	0	3	29
AMI	25	13	4	34*	37	1	11	27*	38	0	2	36

\*P&lt;0.05

SAP: Stabil angina pectoris, UAP: Anstabil angina pectoris, AMI: Akut miyokart infarktüsü, CP: Chlamydia pneumoniae, HP: Helicobacter pylori, CMV: Cytomegalovirüs.

**Tablo 3.** UAP'li olgularda risk faktörleri ile infeksiyon ajanlarının antikor titreleri arasındaki ilişki

RiskFaktörleri IgG	HP IgM		HP IgG		CMV IgM		CMV IgG		CP IgA		CP		
	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	
Aile Öyküsü	-	2	0	11	9	20	0	3	17	11	9	3	17
	+	12	0	8	4	12	0	0	12	4	8	1	11
Sigara	-	14	0	12	2	14	0	1	13	10	4	2	12
	+	18	0	7	11*	18	0	2	16	5	13*	2	16
Dislipidemi	-	24	0	15	9	24	0	2	22	10	14	2	22
	+	8	0	4	4	8	0	1	7	5	3	2	6
HT	-	11	0	5	6	11	0	0	11	5	6	1	10
	+	21	0	14	7	21	0	3	18	10	11	3	18
DM	-	26	0	18	8	26	0	2	24	12	14	3	23
	+	6	0	1	5*	6	0	1	5	3	3	1	5

\* p&lt;0.05

HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, HP: Helicobacter pylori, CMV: Cytomegalovirüs, CP: Chlamydia pneumoniae.

Sigara ile CP IgA seropozitifliği arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ( $p<0.05$ ). Diğer parametreler arasında ilişki bulunamadı ( $p>0.05$ ).

AMI tanısı alan olguların serumlarındaki infeksiyon ajanlarına ait antikor titreleriyle koroner risk faktörleri arasındaki ilişki Tablo 4'de gösterilmiştir. AMI tanısı konulan olguların tamamında CMV IgM antikorları negatif (-) bulundu ( $p>0.05$ ). Bu olgularda CP IgA ile heredite ve HP IgG ile sigara arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulundu ( $p<0.05$ ).

### Tartışma

Ateroskleroza başlatan ve hızlandıran sebepler üzerinde son yıllarda yoğun araştırmalar yapılmaktadır. Sigara, hipertansiyon, diyabetes mellitus, yaş, cinsiyet ve hiperlipidemi gibi klasik koroner risk

faktörlerinin aterosklerotik kalp hastalıklarıyla ilişkisi benzer çok sayıda epidemiyolojik çalışma ile tespit edilmiş olup; çalışmamızın sonuçları da genel olarak bunlarla uyumlu bulundu. Yaş ve cinsiyet oranları açısından çalışma ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık görülmedi. Bunun nedeni, kontrol grubunun yaş ve cinsiyet oranları yönünden çalışma grubundakilerle benzer bireylerden seçilmesidir. Gruplar arasında sigara içimi yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir farklılığın bulunmamasının nedeni, toplumumuzda sigara kullanımının yaygın olmasına bağlandı. Çalışma ve kontrol gruplarındaki olguların azlığı nedeniyle DM açısından gruplar arasında sayısal fark olsa bile bu istatistiki anlamlılığa ulaşmadı. Hipertansiyon, heredite ve dislipidemi yönünden kontrol grubu ile çalışma grubu arasında literatürle uyumlu bir farklılık bulundu. Çalışma grubundaki SAP, UAP ve AMI'lü olgularda sayılan tüm risk

**Tablo 4.** AMI'lü olgularda risk faktörleri ile infeksiyon ajanlarının antikor titreleri arasındaki ilişki

Risk Faktörleri IgG	HP IgM		HP IgG		CMV IgM		CMV IgG		CP IgA		CP		
	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	-	+	
Aile Öyküsü	-	29	0	8	21	29	0	1	28	16	13	3	26
	+	8	1	3	6	9	0	1	8	9	0	1	8
Sigara	-	20	1	9	12	21	0	1	20	12	9*	2	19
	+	17	0	2	15*	17	0	1	16	13	4	2	15
Dislipidemi	-	32	1	10	23	33	0	2	31	20	13	3	30
	+	5	0	1	4	5	0	0	5	5	0	1	4
HT	-	21	0	5	16	21	0	2	19	16	5	2	19
	+	16	1	6	11	17	0	0	17	9	8	2	15
DM	-	29	1	8	22	30	0	2	28	20	10	2	28
	+	8	0	3	5	8	0	0	8	5	3	2	6

\* p&lt;0.05

HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes mellitus, HP: Helicobacter pylori, CMV: Cytomegalovirüs, CP: Chlamydia pneumoniae.

faktörleri açısından istatistiki anlamlılığa ulaşan bir farklılık tespit edilmedi.

Saıku ve arkadaşları (11) koroner anjiyografi ile koroner kalp hastalığı saptanmış 30 hasta ile, AMI geçirmekte olan 40 hastayı ve kontrol grubu olarak da sağlıklı 41 kişiyi çalışmalarına almışlar ve CP'ye özgü IgG ve IgA antikorlarının varlığını mikroiimmünofluoresan yöntemi (MIF) ile incelemişlerdir. Sonuçta koroner kalp hastası olanların %50'sinde, AMI geçiren hastaların %68'inde ve kontrol grubunun ise %17'sinde CP IgG (>1/128) ve IgA (>1/32) antikorlarının pozitif olduğunu saptamışlardır. Araştırmacılar hastaların hepsinde IgM antikorunu negatif bulduklarını bildirmişlerdir. CP varlığı açısından istatistiksel olarak her üç gruptaki sonuçlar karşılaştırıldığında AMI ve koroner kalp hastalıkları arasında anlamlı bir fark bulunduğunu bildirmişlerdir. Ülkemizde, İzmir bölgesinde yapılan bir çalışmada, kronik koroner arter hastalığı olan hastalarda ve AMI geçiren olgularda, kronik infeksiyon göstergesi olan yüksek titrede CP IgG ve CP IgA antikorlarının, kontrol grubuna göre belirgin ölçüde daha fazla olduğu saptanmıştır (14). Yılmaz ve arkadaşları (12) tarafından yapılan bir çalışmada, 72 koroner kalp hastası ve 25 sağlıklı bireyde CP IgG antikorları MIF yöntemi ile araştırılmıştır. Kontrol grubundaki sağlıklı 25 kişinin 3'ünde (%12) CP IgG antikorları pozitif iken; 72 koroner kalp hastalığının 29'unda (%40) CP IgG antikorlarının pozitif olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda CP IgM antikor titreleri bakılmamış olmasına rağmen diğer

sonuçlar bizim bulgularımızla benzerlik göstermektedir. UAP'li olgularla kontrol grubu arasında CP IgA ve CP IgG seropozitifliği yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu. Ayrıca AMI'lü ve SAP'li olgularla kontrol grubu arasında CP IgG seropozitifliği yönünden yine istatistiksel olarak oldukça anlamlı bir ilişki gözledik. Sunulan çalışmaların büyük bir kısmı, kronik CP infeksiyonu ile ateroskleroz arasında nedensel bir ilişki olduğuna, hatta akut reinfeksiyonların AMI oluşumunu tetiklediğini düşündürmektedir. Ancak, bunların hemen hepsi serolojik çalışmalardır. Tüm çalışmalarda antikor tayininde MIF testi kullanılmasına karşın bizim çalışmamızda ELİSA testi kullanıldı.

Hendrics ve arkadaşları (15), polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile ileri derecede aterosklerozu olan hastaların %90'ında, minimal derecede aterosklerozu olan veya lezyonu olmayanların ise %50'sinde; Melnick ve arkadaşları da (16) aynı yöntemle, aterosklerotik aorta örneklerinde %90 ve lezyonsuz bölgeden alınan örneklerde %93 oranında CMV DNA'sını saptamışlardır. Bu çalışmalar, CMV'nin, arter duvarında latent bir infeksiyon oluşturduğunu, fakat bu infeksiyonun aterosklerotik damarlar için özgül olmadığını ortaya koymaktadır. Bir başka çalışmada, karotis arteri endarterektomi örneklerinde immünohistokimya yöntemi ile CMV araştırılmış ve olguların %35.5'inde CMV saptanmış, ancak ateroskleroz plağında CMV bulunmasının, kandaki antikor düzeyleri ile ilişkili olmadığı anlaşılmıştır (17). Zhou ve arkadaşları ise,

koroner aterektomi yapılan ve CMV ile infekte hastaların %31'inde restenoz geliştiğini, restenoz gelişme oranının, CMV seropozitif hastalarda, seronegatif olanlara göre anlamlı derecede daha fazla olduğunu ve CMV enfeksiyonunun, daha ağır düzeyde stenoza yol açtığını bulmuşlardır (18). Grattan ve arkadaşları, kardiyak transplantasyon yapılmış 301 hastada serolojik olarak CMV enfeksiyonunu araştırmışlar ve olguların yaklaşık %30'unda, transplantasyon sonrasında primer CMV enfeksiyonu geliştiğini veya reaktivasyon olduğunu saptamışlardır (19). Hastaların 5 yıllık izlem sonuçlarına göre, greft aterosklerozunun CMV ile infekte olan grupta daha erken dönemde ve daha sık olduğunu, aterosklerozun daha ciddi düzeyde olduğunu ve hasta yaşamını anlamlı ölçüde kısalttığını göstermişlerdir. Yapılan çalışmalar CMV'nin aterosklerozla ilişkili olduğuna dair bazı kanıtlar ortaya koymakla birlikte, bu mikroorganizmanın ateroskleroz patogenezindeki rolünü tam olarak açıklığa kavuşturamamaktadır. Özellikle aynı arter bölgesinde birden fazla mikroorganizmanın birlikte bulunmaları, bu etkenlerin, aterosklerozun oluşumuna katkıda bulunmaktan çok, doku hasarının bulunduğu bölgelerde nonspesifik olarak yerleştiklerini düşündürmektedir. Bizim çalışmamızda da CMV seropozitifliği ile iskemik kalp hastalıkları ve koroner risk faktörleri arasında anlamlı bir ilişki tesbit edilemedi. CMV-IgM'nin olguların tamamına yakınında negatif (-) çıkmasının nedeni enfeksiyonun bu dönemde aktif olarak geçirilmiyor olmasına; CMV-IgG'nin yine olguların büyük bir kısmında pozitif bulunmasının nedeni de bu enfeksiyonun literatürle uyumlu olarak ülkemizde yaygın görülmesine ve olguların enfeksiyonu daha önceden geçirmiş olmasına bağlandı.

Ateroskleroz etyopatogenezinde etken olabileceği düşünülen HP ilk olarak 1992 yılında, kardi-yoloji kliniğine başvuran 388 hasta üzerinde yapılmış olan bir çalışmada, olguların %49.2'sinde HP-IgG antikorlarının bulunduğu ve seropozitivitenin diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak, iskemik kalp hastalığı ile ilişkili olduğu görülmüştür (20). Ancak, daha sonraki yıllarda, aort anevrizması olan bir grup hastadan alınan ateroskleroz örneklerinde aynı etken PZR (polimeraz Zincir Reaksiyonu) ile araştırılmış ve HP DNA'sına rastlanmamıştır (21). Çalışmamızda

HP IgM antikorları çalışma ve kontrol grubunda istatistiksel açıdan anlamsız bulunurken; HP IgG antikorları kontrol grubuna göre, çalışma grubundaki AMI ve UAP'li olgularda istatistiksel anlamlılığa ulaşan değerlerdeydi. Bu sonuçlar ise genel olarak literatürle uyumlu idi.

Miettinen ve arkadaşları (13) Finlandiya'da yaptıkları çalışmada DM'u olan 798 hasta ve DM'u olmayan 1381 hastayı 7 yıl boyunca izleyerek bu hastalarda CP IgG ve IgA antikor pozitifliği bulunma sıklığını ve yıllar içerisinde antikor titrasyonundaki artışın koroner kalp hastalığının gelişme riskini ne derecede artırdığını araştırmışlardır. DM'u olan grupta CP antikorları hastaların %15'inde pozitif iken, DM'u olmayan grubun %32'sinde pozitif bulunmuştur. Araştırmacılar DM olan hastalarda koroner kalp hastalığının ortaya çıkması ile CP antikor pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunamamışlar, diyabetik olmayan hastalarda ise bu ilişkinin anlamlı olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Aynı çalışmada DM olan ve olmayan grupta cinsiyete göre CP antikor pozitiflik bulunma oranının erkeklerde daha fazla olduğu bildirilmiştir. Her iki hasta grubunda sigara içenler ve içmeyenler ile diğer major risk faktörleri (Dislipidemi, HT) olanlar ve olmayanlar arasında CP antikorlarının pozitif bulunma sıklığının istatistiksel olarak anlamlı olmadığı gösterilmiştir. Çalışmamızın bu çalışmadan en önemli farkı; enfeksiyon ajanlarından en fazla suçlanan CMV, HP ve CP'nin serum antikor titrelerinin iskemik kalp hastalıklarından SAP, UAP ve AMI'lü hastalarda tüm major koroner risk faktörleriyle birlikte ele alınıp birbirleriyle olan ilişkilerinin araştırılmış olmasıdır. Çalışmamızda UAP ve AMI tanısı konulan olgularda klasik koroner risk faktörleri ile serum CP, CMV ve HP antikor titrelerinin bulunma sıklığı karşılaştırıldı. UAP'li olgularda klasik risk faktörlerinden sigara ile HP IgG, DM ile HP IgG ve sigara ile CP IgA arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki tesbit edilmiş olmasına rağmen, ateroskleroz etyopatogenezinde suçlanan enfeksiyon ajanlarından CMV ile klasik koroner risk faktörleri arasında ilişki bulunamadı. AMI tanısı konulan olgularda sigara ile CP IgA ve HP IgG arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulundu ( $p<0.05$ ). Bu sonuçlara göre, iskemik kalp hastalıklarından UAP ve AMI'de, klasik koroner risk faktörlerinden özellikle sigara ile ateroskleroz etyopatogenezinde

suçlanan infeksiyon etkenlerinden CP ve HP arasındaki olası ilişkinin, daha geniş kapsamlı moleküler düzeyde çalışmalarla desteklenmesine ihtiyaç vardır.

Sonuç olarak; İskemik kalp hastalıkları ile infeksiyon ajanlarından özellikle CP arasında anlamlı, HP arasında zayıf bir ilişki bulunmuştur. CMV ile herhangi bir ilişki bulunamadı. AMI ve UAP'li olgularda infeksiyon ajanlarıyla bilinen koroner risk faktörleri arasındaki ilişki incelendiğinde özellikle sigara ve DM'un HP ve CP ile istatistiksel olarak anlamlı ilişkisi tesbit edildi. Koroner arter hastalığı ile özellikle klamidyal infeksiyonlar arasında güçlü bir ilişkinin saptanmasına rağmen, aterosklerotik hastalığın gelişiminde klamidyal infeksiyonun oynadığı rolü tam olarak ortaya koyabilmek için daha geniş prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Araştırılan antikorların tipi ve titresinin yorumu, kontrol grubunun özellikleri, kontrol grubu ile hasta grubunun eşleştirilmesi ve hastalığın epidemiler şeklinde seyretmesi nedeniyle çalışmanın yapıldığı zaman dilimi gibi pek çok faktör, bu konuda kesin bir sonuca varılmasını engellemekte ve aterosklerozda birçok başka faktörün de rol oynadığının bilinmesi, olayı daha da karmaşık ve kuşku hale getirmektedir. Açıklanması gereken en önemli nokta, infeksiyonun mu yoksa damar duvarındaki patolojinin mi önce oluştuğudur. Ayrıca bu tür infeksiyonun aterogeneze katkıda bulunma mekanizmalarını ortaya koyacak ilave laboratuvar çalışmaları da gereklidir.

#### KAYNAKLAR

1. Sumpter MT, Dunn MI. Is coronary artery disease an infectious disease? *Chest* 1997; 112:302-3.
2. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: An update. *N Engl J Med* 1986; 314:488-500.
3. Friedman M, Van den Bovenkamp GJ. The pathogenesis of a coronary thrombus. *Am J Pathol* 1966; 48:19-31.
4. Van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, et al. Site of intimal rupture of erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of dominant plaque morphology. *Circulation* 1994; 89:36-44.
5. Yamashiroya HM, Ghosh L, Yang R, Robertson AL. Herpes viridae in the coronary arteries and aorta of young trauma victims. *Am J Pathol* 1988; 130:71-9.
6. Hendrics MGR, Salimens MMM, Vanboven CPA, Bruggeman CA. High prevalence of latently present cytomegalovirus in arterial walls of patients suffering from grade III atherosclerosis. *Am J Pathol* 1990; 136:23-8.
7. Melnick JL, Hu C, Burek J, Adam E, DeBaakey ME. Cytomegalovirus DNA in arterial walls of patients with atherosclerosis. *J Med Virol* 1994; 42 :170-4.
8. Grattan MT; Moreno-Cabral CE, Starnes VA, Oyer PE, Stinson EB, Shumway NE. Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis. *JAMA* 1989; 261:3561-6.
9. Zhou YF, Leon MB, Waclawiw MA, et al. Association between prior cytomegalovirus infection and the risk of restenosis after coronary atherectomy. *N Engl J Med* 1996; 335 :624-30.
10. Chiu B, Viira E, Tucker W, Fong IW. Chlamydia pneumoniae, cytomegalovirus and herpes simpleks virus in atherosclerosis of the carotid artery. *Circulation* 1997; 96 :2144-8.
11. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, et al. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction *Lancet* 2, 1988; 983.
12. Yılmaz E, Ağaçfidan A, Yılmaz G, ve ark. Koroner kalp hastalarında Chlamydia Pneumoniae infeksiyonu yeni bir risk faktörü olabilir mi? *T Klin Kardiyoloji* 1995; 8: 3: 146.
13. Miettinen H, Lehto S, Saikku P, et al. Association of Chlamydia Pneumoniae and acute coronary heart disease events in non-insulin dependent diabetic and non-diabetic subjects in Finland. *Eur Heart J* 1996; 17: 682.
14. Gencay M, Dereli D, Ertem E, et al. Prevalence of Chlamydia pneumoniae specific antibodies in different clinical situations and healthy subjects in İzmir, Turkey. *Eur J Epidemiol* 1998; 14: 505-9.
15. Hendrics MGR, Salimens MMM, Vanhoven CPA, et al. High prevalence of latently present cytomegalovirus in arterial walls of patients suffering from grade III atherosclerosis. *Am J Pathol* 1990; 136: 23-8.
16. Melnick JL, Hu C, Burek J, Adam E, DeBaakey ME. Cytomegalovirus DNA in arterial walls of patients with atherosclerosis. *J Med Virol* 1994; 42: 170-4.
17. Zhou YF, Leon MB, Waclawiw MA, et al. Association between prior cytomegalovirus infection and the risk of restenosis after coronary atherectomy. *N Engl J Med* 1996; 335: 624-30.
18. Zhou YF, Leon MB, Waclawiw MA, et al. Association between prior cytomegalovirus infection and the risk of restenosis after coronary atherectomy. *N Engl J Med* 1996; 335: 624-30.
19. Grattan MT, Moreno-Cabral CE, Starnes VA, Oyer PE, Stinson EB, Shumway NE. Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis. *JAMA* 1989; 261: 3561-6.
20. Patel P, Mendall MA, carrington D, et al. Association of Helicobacter pylori and Chlamydia pneumoniae infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factor. *BMJ* 1995; 311: 711-4.
21. Blasi F, Denti F, Erba M, et al. Detection of Chlamydia pneumoniae but not Helicobacter pylori in atherosclerotic plaques of aortic aneurysms. *J Clin Microbiol* 1996; 34: 2766-9.

