

# Koroner arter hastalığı ve *Chlamydia pneumoniae*

İslam Kaklıkkaya<sup>1</sup>, Neşe Kaklıkkaya<sup>2</sup>, Metin Sancaktar<sup>2</sup>, Fahri Özcan<sup>1</sup>

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi <sup>1</sup>Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi ve <sup>2</sup>Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalları, Trabzon

**Amaç:** Son yıllarda yapılan bazı çalışmalar aterosklerozun bazı bakteriyel ve viral etkenlerle ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*) infeksiyonu ile aterosklerotik koroner arter hastalığı (KAH) arasında bir bağlantı olup olmadığının araştırılması amaçlandı. **Yöntem:** Koroner arter hastalığı tanısı konan 21 hasta ve 17 sağlıklı birey bu vaka-kontrol çalışmasına dahil edildi. Hastalardan koroner arter bypass greft cerrahisi öncesi venöz kan alındı. Hasta ve kontrol grubundan elde edilen serumlarda Klamidyal lipopolisakkarit (cLPS) antijenine karşı gelişen IgG tipi antikolar bir ticari ELISA kiti kullanılarak belirlendi. **Bulgular:** Yirmibir hastanın 11'inde (% 52.4), 17 kontrol olgusunun 6'sında (% 35.3) cLPS seropozitifliği tespit edildi. Hastalarda elde edilen seropozitiflik kontrol grubundakinden daha yüksek bulunmasına rağmen iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi (P=0.468). **Sonuç:** Sonuçlarımız *C. pneumoniae* infeksiyonu ile KAH arasında ilişki olduğu hipotezini desteklememektedir.

Anahtar kelimeler: Koroner arter hastalığı, *Chlamydia pneumoniae*, ateroskleroz

## Coronary artery disease and *Chlamydia pneumoniae*

**Objective:** Recent studies suggested that atherosclerosis may be associated with some bacterial or viral agents. In this study we aimed to investigate the relationship between *Chlamydia pneumoniae* (*C. pneumoniae*) infection and the atherosclerotic coronary artery disease (CAD). **Methods:** Twenty-one patients with CAD and 17 healthy people were recruited for this case-control study. Venous blood was taken from the patients before the coronary artery bypass graft operation. Immunoglobulin G type antibodies against *Chlamydia* lipopolysaccharide (cLPS) antigen were analyzed using a commercial ELISA in serums obtained from patients and control subjects. **Results:** Eleven of the 21 patients (52.4%) and 6 of the 17 control subjects (35.3%) were seropositive for cLPS. Although the rate of the seropositivity of the patients were higher than that of controls, there was no statistically significant difference between the groups (P=0.468). **Conclusions:** Our results indicate no association between *C. pneumoniae* infection and CAD.

Key words: Coronary artery disease, *Chlamydia pneumoniae*, atherosclerosis

Genel Tıp Derg 2001;11(4):135-138.

*Chlamydia pneumoniae* (*C. Pneumoniae*), pnömoni, bronşit, farenjit, sinüzit gibi çeşitli solunum sistemi hastalıklarına neden olabilen patojen bir mikroorganizmadır (1). Yapılan seroepidemiolojik çalışmalarda erişkin popülasyonun yaklaşık % 50'sinde *C. pneumoniae*'ya karşı spesifik antikor varlığı gösterilmiştir (2). Son yıllarda bu

mikroorganizmanın ateroskleroz oluşumunda da etkili olabileceğini düşündüren bazı bulgular elde edilmiştir (3-5). *C. pneumoniae*'nin dış membranında majör yapıtaşı olarak bulunan Klamidyal LPS (cLPS) enterobakteriyal LPS'e göre daha düşük endotoksik aktiviteye sahip olmasına rağmen kandaki monositlerden tümör nekrozis faktör (TNF), interlökin-1 (IL-1) ve interlökin-6 (IL-6) gibi sitokinlerin salınımını uyarır (6,7). Bu sitokinler lipid metabolizmasında bazı değişikliklere neden olabilir ve bu değişiklikler ateroskleroz oluşumuna katkıda

Yazışma adresi: Yrd.Doç.Dr.İslam Kaklıkkaya, Karadeniz Teknik Üniversitesi Lojmanları, No: 30/13, 61080 Trabzon

bulunabilir (8). Buna ek olarak *C. pneumoniae*'nin etken olduğu kronik infeksiyonlarda fibrinojen miktarının artması da trombosit agregasyonunu, kan viskozitesini, vasküler permeabiliteyi ve lökosit kemotaksisini artırarak ateroskleroza katkıda bulunabilir (9). Bu düşünceden yola çıkarak biz de çalışmamızda KAH ile *C. pneumoniae* infeksiyonu arasında bir bağlantı olup olmadığını araştırmayı amaçladık.

## Yöntem

Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Kliniği'nde anjiyografik olarak KAH tanısı konan ve koroner arter bypass greft (KABG) ameliyatı planlanan 21 hasta çalışmaya dahil edildi. Romatizmal kapak hastalığı, konjenital kalp hastalığı, kronik böbrek yetmezliği, herhangi bir malign hastalığı olan, son üç ay içinde miyokard infarktüsü geçiren veya anstabil anjina pektorisli hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastaların sigara alışkanlığı ve diabetes mellitus tanısı olup olmadığı araştırıldı. Anamnezinde, fizik muayenesinde, elektrokardiografi-sinde KAH'nı düşündürecek herhangi bir bulgusu olmayan ve periferik aterosklerotik arter hastalığı düşünülmeyen 17 kişi kontrol grubu olarak kabul edildi.

KABG ameliyatı planlanan hastalardan ameliyattan önce venöz kan alındı ve kanların serumları ayrılarak çalışma gününe kadar -20°C'de saklandı. Chlamydia türlerine karşı oluşmuş antikorlar ticari bir ELISA kiti (Medac, Hamburg, Germany) ile değerlendirildi. Bu ELISA kitinde rekombinant DNA teknolojisi ile üretilmiş, tüm Chlamydia türlerindeki ortak bir epitopu içeren cLPS antijenleri kullanılmaktadır. Üretici firmanın önerdiği şekilde test çalışıldı. Testin içerdiği negatif kontrollerden "cut-off" değeri ve bu değer kullanılarak herbir örneğin indeks değeri hesaplandı. İndeks değeri 1.1'in üzerinde ise örnekte anti-cLPS IgG antikor pozitif olarak belirlendi.

Elde edilen veriler Epi info versiyon 6.02 bilgisayar paket programında değerlendirildi. İstatistiksel analiz olarak ki kare testi kullanıldı. Yüzde 95 güven aralığı belirlenerek tahmini rölatif risk değerleri hesaplandı. Analizlerde anlamlılık düzeyi P<0.05 olarak alındı.

## Bulgular

Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 60.0±8.1, kontrol grubundaki bireylerin yaş ortalaması

54.2±9.9 yıl idi. Gruplar arasında yaş ortalaması bakımından anlamlı fark yoktu (P=0.058). Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin bazı klinik özellikleri Tablo 1'de gösterildi. Ateroskleroz riskleri yönünden gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

Tablo 1. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin özellikleri

	Hastalar (n=21)	Kontrol olguları (n=17)	P değeri
Yaş	60.0±8.1	54.2±9.9	0.058*
Cinsiyet (erkek:kadın)	15:6	11:6	0.926*
Sigara alışkanlığı	16 (% 76.2)	9 (% 52.9)	0.247*
Diabetes mellitus	6 (% 28.6)	2 (% 11.8)	0.257*

Çalışmaya alınan 21 hastadan 11'inin (% 52.4), kontrol grubundaki 17 kişiden 6'sının (% 35.3) serumlarında anti-cLPS IgG antikor pozitif olarak tespit edildi. Gruplar arasında anti-cLPS IgG antikor pozitifliği yönünden anlamlı fark görülmedi (P=0.468) (Tablo 2).

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarında anti-cLPS IgG antikor pozitifliği

	anti-cLPS IgG (+)	%
Hasta (n=21)	11	52.4
Kontrol (n=17)	6	35.3

P = 0.4683

## Tartışma ve sonuç

Çalışmamızda KAH tanısı konan ve KABG ameliyatı planlanan hastalarda % 52.4, benzer yaş grubundan seçilen kontrol grubunda ise % 35.3 oranında anti-cLPS IgG antikorları tespit edildi. Bu antikor hastalarda kontrol grubundakine göre belirgin bir şekilde daha yüksekti. Ancak iki gruptaki oranlar arasında anlamlı fark yoktu. Çalışmamıza aldığımız hastalarda koroner ateroskleroz tanısı anjiyografik olarak konmuş, hastalar bu tanı ile KABG ameliyatına alınmışlardır. Kontrol grubundaki bireylerde ise koroner arter hastalığını ya da periferik aterosklerotik arter hastalığını düşündürecek semptom ve fizik muayene bulgusu yoktu. Bu nedenle hasta ve kontrol grupları iyi temsil ediliyordu.

Ateroskleroz ile *C. pneumoniae* arasında bir ilişki olabileceği konusunda ilk çalışma 1988 yılında Finlandiya'da Saikku ve arkadaşları (10) tarafından yapılmış, bu çalışmada KAH ile *C. pneumoniae* arasında bir bağlantı olabileceği bildirilmiştir. Daha

sonra aynı çalışma grubu yaptıkları prospektif çalışmada 3-6 ay ara ile alınan serum örneklerinde *C. pneumoniae*'ya karşı oluşmuş IgA, IgG ve cLPS içeren immün kompleksleri araştırmışlar ve bu hastalarda miyokard infarktüsü ve ani kardiyak ölüm gelişip gelişmediğini izlemişlerdir. Artmış IgG titresi için ( $\geq 128$ ) kardiyak olay gelişmesinde tahmini rölatif riski 2.3 (% 95 güven aralığında, 0.9-6.2), artmış IgA titreleri için ( $\geq 64$ ) 2.3 (% 95 güven aralığında, 0.7-3.2), cLPS içeren immün komplekslerin bulunması için 1.8 (% 95 güven aralığında, 0.9-3.6) bulmuşlardır. Bu farklılıklar anlamlı olmasa da, *C. pneumoniae* antikorlarının cLPS içeren immün kompleksler ile birlikte bulunmasının KAH için bir risk faktörü olabileceği öne sürülmüştür (11). Miettinen ve arkadaşları (12) yaptıkları bir kohort çalışmada nondiyabetiklerde *C. pneumoniae* enfeksiyonu ile KAH arasında pozitif ilişki bulunmuş, ancak diyabetik hastalarda böyle bir bağlantı olmadığını göstermişlerdir. Hoffmeister ve arkadaşları (13) anjiyografik olarak teşhis edilmiş KAH'da cLPS'e karşı oluşmuş IgG türü antikorları, anti-*C. pneumoniae* IgG antikorları ve C-reaktif protein, fibrinojen, plazma viskozitesi, lökosit ve nötrofil sayısı gibi inflamasyon göstergelerini araştırmışlardır. Bu çalışmada KAH ile *C. pneumoniae* ve sistemik enfeksiyon göstergeleri arasında güçlü bir ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır. Kark ve arkadaşları (14) akut miyokard infarktüsü geçiren 302 hastada ve 486 kontrol olgusunda anti-*Chlamydia* IgG ve anti-*Chlamydia* IgA varlığını araştırmışlar, bu antikorların varlığı ile miyokard infarktüsü arasında bir bağlantı olmadığını bildirmişlerdir. Farklı çalışma grupları ve çalışma protokolleri olsa da, bu çalışmalarda elde edilen sonuçlar bizim sonuçlarımızla uyumludur. Hollanda'da yapılan bir başka çalışmada (15) ise miyokard infarktüsü veya anjina pectoris geçiren 54 hastada % 84 oranında *Chlamydia pneumoniae*'ya karşı antikor varlığı gösterilmiş ve bu değer kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek olduğu belirtilmiştir (tahmini rölatif risk 2.76).

*C. pneumoniae*'nin koroner arterlerdeki ateromatöz lezyonlarda gösterildiği çeşitli çalışmalar (16,17) da yapılmıştır. Ancak bu bulguların önemi henüz tam olarak açıklanamamıştır. Bu mikroorganizma ateroskleroz oluşumuna primer neden olarak aktif bir şekilde katılabileceği gibi, sadece mevcut inflamatuvar olayı şiddetlendirici rol de üstleniyor olabilir. Ayrıca

bu mikroorganizmaya karşı meydana gelen antikorlar ile oluşan immün kompleksler ateroskleroz gelişimine katkıda bulunabilir (13).

Sonuç olarak bizim bulgularımız *C. pneumoniae* enfeksiyonu ile koroner ateroskleroz arasında ilişki bulunduğu görüşünü desteklememektedir. Ancak çalışma grubunda anti-cLPS IgG prevalansındaki belirgin yükseklik dikkat çekicidir. Bu nedenle daha geniş gruplarda yapılacak çalışmalar bu konunun aydınlatılmasında yararlı olacaktır.

## Kaynaklar

1. Grayston JT, Campbell LA, Kuo CC, Mordhorst CH, Saikku P, Thom DH, et al. A new respiratory tract pathogen: *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR. *J Infect Dis* 1990;161:618-25.
2. Grayston JT. Infections caused by *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR. *Clin Infect Dis* 1992;15:757-63.
3. Ossewaarde JM, Feskens EJ, De Vries A, Vallinga CE, Kromhout D. *Chlamydia pneumoniae* is a risk factor for coronary heart disease in symptom-free elderly men, but *Helicobacter pylori* and Cytomegalovirus are not. *Epidemiol Infect* 1998;120:93-9.
4. Carlsson J, Miketic S, Brom J, Ross R, Bachmann H, Tebbe U. Prior Cytomegalovirus, *Chlamydia* or *Helicobacter pylori* infection and risk of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Int J Cardiology* 2000;73:165-71.
5. Kuo CC, Coulson AS, Campbell LA, Cappuccio AL, Lawrence RD, Wang SP, et al. Detection of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic plaques in the walls of arteries of lower extremities from patients undergoing bypass operation for arterial obstruction. *J Vasc Surg* 1997;26: 29-31.
6. Ingalls RR, Rice PA, Qureshi N, Tkayam K, Lin JS, Golenbock DT. Inflammatory cytokine response to *Chlamydia trachomatis* is endotoxin mediated. *Infect Immun* 1995;63:3125-30.
7. Heinemann M, Susa M, Simnacher U, Matte R, Essig A. Growth of *Chlamydia pneumoniae* induces cytokine production and expression of CD14 in a human monocytic cell line. *Infect Immun* 1996;75:573-5.
8. Cabana VG, Siegel JN, Sabesin SM. Effects of the acute phase response on the concentration and density distribution of plasma lipids and lipoproteins. *J Lipid Res* 1989;30:39-49.
9. Ernst E. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor-interrelationship with infection and inflammation. *Eur Heart J* 1993;4:82-7. In: Leinonen M. *Chlamydia pneumoniae* and other risk factors for atherosclerosis. *J Infect Dis* 2000;181:414-6.
10. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, Ekman MR, Nieminen MS, Makela PH, 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.
11. Saikku P, Leinonen M, Tenkanen L, Linnanmaki E, Ekman MR, Manninen V, 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.
12. Miettinen H, Lehto S, Saikku P. Association of *Chlamydia pneumoniae* and acute coronary heart disease in non-insulin-dependent diabetic and non-diabetic subjects in Finland. *Eur Heart J* 1996;17:682-8.

13. Hoffmeister A, Rothenbacher D, Wanner P, Bode G, Persson K, Brenner H, et al. Seropositivity to chlamydial lipopolysaccharide and *Chlamydia pneumoniae*. systemic inflammation and stable coronary artery disease: negative results of a case-control study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:112-8.
14. Kark JD, Leinonen M, Paltiel O, Saikku P. *Chlamydia pneumoniae* and acute myocard infarction in Jarusalem. *Int J Epidemiol* 1997;26:730-8.
15. Ossewaarde JM, Feskens EJ, De Vries A, Vallinga CE, Kromhout D. *Chlamydia pneumoniae* is a risk factor for coronary heart disease in symptom-free elderly men, but *Helicobacter pylori* and Cytomegalovirus are not. *Epidemiol Infect* 1998;120:93-9.
16. Shor A, Kuo CC, Patto DL. Detection of *Chlamydia pneumoniae* in coronary arterial fatty streaks and atheromatous plaques. *S Afr Med J* 1992;82:158-61.
17. Kuo CC, Shor A, Campbell LA, Fukushi H, Patton DL, Grayston JT. Demonstration of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic lesions of coronary arteries. *J Infect Dis* 1993;167:841-9.