

KRONİK STABİL ASTIMDA CHLAMYDİA PNEUMONİAE SEROLOJİSİ VE ATOPİ İLE İLİŞKİSİ

Sibel ATIŞ*
Candan ÖZTÜRK**
Mukadder ÇALIKOĞLU*
Arzu KANIK***
Bülent TUTLUOĞLU****

ÖZET

C. pneumoniae enfeksiyonunun kronik astım gelişimindeki önemi tam belli değildir. Bu çalışmada, kronik stabil astım ile C. pneumoniae enfeksiyonu serolojik bulguları arasındaki ilişki ve atopinin bu ilişki üzerindeki muhtemel etkisi araştırılmıştır. Çalışmaya stabil dönemde 114 kronik astımlı hasta ile yaş ve cins karşılaştırması yapılmış 71 sağlıklı erişkin alındı. Tüm hastalara ve kontrol grubuna solunum fonksiyon testleri ve prick deri testleri yapıldı. Serum örneklerinde ELİSA testi ile C. pneumoniae'ya özgü IgG ve IgA antikorları araştırıldı. Kronik astımlı hastalarda ve sağlıklı erişkinlerde C. pneumoniae IgG seropozitifliği sırası ile %42,1 ve %32,4 olarak bulundu. C. pneumoniae IgA antikorları astımlı hastaların %33,3'ünde ve kontrol grubunun %11,3'ünde pozitif bulundu ($p<0,001$). Astımlı hastalar ve kontrol bireyler atopik ve atopik olmayanlar olmak üzere gruplara ayrılarak değerlendirildiğinde IgG ve IgA seropozitiflikler açısından atopik ve atopik olmayanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Sonuç olarak, kronik astım ile C. pneumoniae IgA

* Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, MERSİN.

** Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, MERSİN.

*** Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyoistatistik Anabilim Dalı, MERSİN.

**** İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İSTANBUL.

Yazışma Adresi:

Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı 33070, MERSİN
Tel: 0 324 33743 28
Fax: 0 324 337 43 05
Email: satis@mersin.edu.tr

seropozitifliğinin anlamlı derecede ilişkili olduğu, ancak atopik durumun bu ilişkiyi etkilemediği düşünüldü.
Anahtar Kelimeler: Kronik astım, atopi, C. pneumoniae IgA, C. pneumoniae IgG

SUMMARY

SEROLOGY OF CHLAMYDIA PNEUMONIAE IN CHRONIC STABLE ASTHMA AND RELATION TO ATOPY

Factors involved in the development of asthma have remained largely obscure, although there is some evidence to suggest that certain infections may play a role. We investigated the association between serological evidence of chlamydia pneumonia infection and stable asthma, and possible effect of atopic status on this association. We studied 114 adult patients with chronic stable asthma (72 female, 42 male, mean age: 41,05±12,45). As a control group we tested 71 healthy, non-asthmatic subjects matched for age and sex. Diagnostic procedures including lung function measurements and skin prick tests were performed in all patients and controls. Serum IgG and IgA antibodies to C. pneumoniae were measured by ELISA test (Bioclone). C. pneumoniae IgG antibodies were found in 42,1% of asthmatics and 32,4% of controls. IgA antibodies were present in 33,3% of patients and 11,3% of controls. The difference was significant ($p<0,001$). When the atopics and non-atopics in the asthmatic and control groups were analysed separately, there were no significant differences between atopics and nonatopics in respect of C. pneumoniae IgA and IgG seropositivities. We concluded that asthma was significantly associated with positive IgA antibodies to C. pneumoniae, but this association did not differ between atopic and non-atopic patients.
Key Words: Asthma, atopy, C. pneumoniae IgG, C. pneumoniae IgA

GİRİŞ

Astım gelişiminde bazı solunum sistemi enfeksiyonlarının rol oynayabildiği öne sürülmüştür. Ancak bunlardan Chlamydia pneumoniae enfeksiyonunun sadece astım semptomlarına yol açan tetikleyici bir faktör mü yoksa gerçekten astım nedenlerinden biri mi olduğu tam olarak aydınlatılmamıştır. Daha önceki çalışmalarda daha çok Chlamydia pneumoniae'nin astım ve de özellikle KOAH akut ataklarındaki rolü üzerinde yoğunlaşmıştır (1-5). Ancak son zamanlarda, C. pneumoniae'nin sağlıklı bireylerde bronşial astma gelişiminde

önemli bir rolü olduğu da iddia edilmiştir. Bu, yeni ve spekülatif bir teoridir (6,7). Sık görülen bir intrasellüler respiratuar patojen olan *C. pneumoniae*'nin sık olarak kronik, aşikar olmayan enfeksiyonlara yol açtığı bilinmektedir. Klamidya enfeksiyonlarının konakta oluşturduğu immünite kısa süreli ve kısmi olup, bu nedenle rekürren enfeksiyonlar sık görülmektedir. *C.pneumoniae*'nin yaptığı kronik veya rekürren enfeksiyonların erişkin astımıyla ilişkisi hakkında son zamanlarda artan sayıda çalışmalar mevcuttur (3,7,8). Bu çalışmada, kronik stabil astım ile *C. pneumoniae* serolojik bulguları arasındaki ilişki ve atopinin bu ilişki üzerindeki muhtemel etkisi araştırılmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Çalışmamıza Göğüs Hastalıkları polikliniğimize müracaat eden ve astım tanısı alan hastalardan stabil dönemde olan 114 kronik astımlı hasta ile 71 sağlıklı erişkin alındı. Tüm hastaların ve kontrol grubunun ayrıntılı anamnezleri alınarak, fizik muayeneleri yapıldı. Daha sonra solunum fonksiyon testleri (Vmax 22 Sensormedics) ve 13 adet standart aero allerjen kullanılarak prick deri testleri (Stallergenes S.A.- Pasteur, Fransa) uygulandı. En az iki allerjene pozitiflik (çap \geq 3mm) saptanan hastalar atopik kabul edildi. Astım tanısı şu kriterlere göre konuldu (12):

1. Karakteristik semptom anamnezi.
2. Reversibl bronş obstrüksiyonu (200microgram salbutamol inhalasyonundan 15 dakika sonra FEV1 'de %15 artış veya.
3. 15 günlük takip sırasında günlük PEF değişimi %20 üzerinde olması.

KOAH eşlik edenler, respiratuar enfeksiyonu olanlar ve akut astım atağında olanlar çalışmaya alınmadı. Kontrol bireyler, atopik veya nonatopik olup astma tanı kriterleri göstermiyorlardı.

Tüm hastaların ve kontrol bireylerin serum örneklerinde eozinofil sayımı yapıldı ve ELİSA testi (ELEGANCE, Bioclone, Avusturya) ile *C. pneumoniae*'ya özgü IgG ve IgA antikorları ölçüldü. Cut-off değerine göre her bir serum örneği için örnek indeksi hesaplanarak referans değerlere göre kuvvetli pozitif (indeks \geq 3) bulunan değerler seropozitif kabul edildi.

İstatistiksel Analizler: *C.pneumoniae* IgA ve IgG seropozitivite yüzdesinin hasta ve kontrol grubu dağılımı arasındaki farklılığın önemlilik testi için ve bu seropozitivitelerin atopiye bağımlı olup olmadığını belirlemek için ki-kare testi kullanıldı.

Hasta ve kontrol grubunda yaş, cins ve sigara kullanımı kovariate olarak, *C.pneumoniae* IgA, IgG ve atopik durum bağımsız değişken alınarak Enter metodu ile logistik regresyon analizi uygulandı.

BULGULAR

Hasta ve kontrol grubundaki değişkenlerin ortalama ve yüzde dağılımları tablo I ve II'de gösterilmiştir. Astım ve kontrol gruplarında IgA seropozitifliği sırası ile % 33,3 ve %11,3, IgG seropozitifliği ise %42,1 ve %32,4 idi. IgA pozitiflik oranı astımlı hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.001$) (Tablo III ve IV).

Tablo I: Hasta ve kontrol grubundaki bazı değişkenlerin ortalama ve standart hataları.

	HASTA (n=114)		KONTROL (n=71)		p
	Ort.	S.E.	Ort.	S.E.	
Yaş	41.04	1.17	39.20	0.99	>0.05
Astım süresi (yıl)	9.13	0.73	----	----	
FEV1 % beklenen	80.96	1.95	103.07	3.19	<0.01
FVC % beklenen	96.03	1.67	106.04	3.2	<0.05
FEV1 / FVC	71.31	0.91	82.93	1.19	<0.01
Eozinofil sayısı (%)	6.08	4.56	3.8	2.77	<0.05

Tablo II: Hasta ve kontrol grubunda bazı değişkenlerin dağılımı.

	HASTA (n=114)		KONTROL (n=71)		p
	Sayı	%	Sayı	%	
Erkek	31	27	19	27	>0.05
Kadın	83	73	52	73	>0.05
Sigara kullanmamış	92	80	50	70	>0.05
Sigarayı bırakmış	11	10	9	13	>0.05
Sigara kullanıyor	11	10	12	17	>0.05
Prick deri testi (+)	67	41	12	17	<0.05
Prick deri testi (-)	47	59	59	83	<0.05
Streoid (-)	59	52	---	---	
İnhale streoid	52	46	---	---	
Sistemik streoid	3	3	---	---	

Tablo III: *Chlamydia pneumoniae* IgA ölçümlerinin hasta ve kontrol grubuna göre dağılımı.

	IgA Pozitif		IgA Negatif		Toplam	
	Sayı	%*	Sayı	%*	Sayı	%**
HASTA	38	33.3	76	66.7	114	61.6
KONTROL	8	11.3	63	79.9	71	38.4
TOPLAM	46	24.8	139	75.2	185	100

($\chi^2=11.4$, $p<0.001$)

*Satır yüzdesi, **Kolon yüzdesi

Tablo IV: Chlamydia pneumoniae IgG ölçümlerinin hasta ve kontrol grubuna göre dağılımı.

	IgG Pozitif		IgG Negatif		Toplam	
	Sayı	%*	Sayı	%*	Sayı	%**
HASTA	48	42.1	66	57.9	114	61.6
KONTROL	23	32.4	48	67.6	71	38.4
TOPLAM	71	38.4	110	61.6	185	100

(p>0.05)

*Satır yüzdesi, **Kolon yüzdesi

Astımlı hastalar atopik (n=67) ve atopik olmayanlar (n=47) olmak üzere 2 gruba ayrıldı. IgA ve IgG antikor pozitiflik oranları açısından atopik olan ve olmayan grup arasında anlamlı farklılık saptamadık. Atopik durum ile C.pneumoniae IgA ve IgG antikorları bağımsız iki faktör olarak bulundu. Bu gruplardaki IgA ve IgG seropozitiflik yüzde dağılımları şekil 1 ve tablo V 'de gösterilmiştir. Kontrol grubundaki bireyler atopik (n=12) ve atopik olmayanlar (n=59) olmak üzere 2 gruba ayrıldığında yine C.pneumoniae IgA ve IgG antikor pozitiflik oranları açısından iki grup arasında anlamlı farklılık saptamadık. Tablo V'de grupların atopi ve cinsiyet durumuna göre IgG ve IgA seropozitiflik dağılımları gösterilmiştir.

Tablo V: Grupların atopi ve cinsiyet durumuna göre C. pneumoniae IgG ve IgA seropozitiflik dağılımları.

			Toplam		Cinsiyet			
			N	%**	E		K	
					N	%**	N	%**
Kronik Astım Grubu	Atopik Olmayan n=47	IgA	17	36	8	47	9	53
		IgG	18	38	5	28	13	72
	Atopik Olan n=67	IgA	21	31	7	33	14	67
		IgG	30	45	5	17	25	83
Kontrol Grubu	Atopik Olmayan n=59	IgA	7	11.9	1	14	6	86
		IgG	18	30.5	5	27.7	13	72.3
	Atopik Olan n=12	IgA	1	8.3	1	100	0	0
		IgG	5	41.7	1	20	4	80

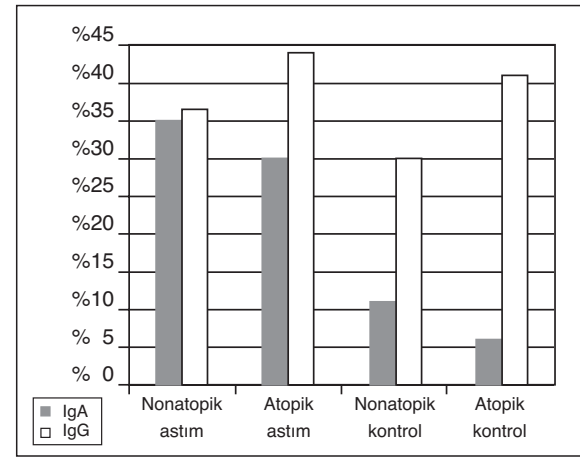
Logistik regresyon analizi sonucunda; yaşa göre düzeltme yapıldı. Fakat yaşın risk katsayısı 1'e yakın olduğu için modele katkısı olmadığı düşünüldü. Cinsiyet modelde etkisi olmayan değişken olarak

bulundu ve düzeltmeye gerek kalmadı.

IgA antikor seropozitifliğinin astımlı olma riskini yaklaşık 5 kat artırdığını (p< 0.001, Odds oranı = 5, %95 güven aralığı: 1.94-15.11) saptadık.

IgG antikor pozitifliği ise astımlı olmada risk faktörü olarak bulunmadı.

Sigara ve steroid kullanımları, modelde etkisi olmayan değişkenler olarak bulundu.

**Şekil 1:** C. Pneumonia IgG ve IgA seropozitivitelerinin grupların atopi durumuna göre dağılımı.

TARTIŞMA

Çalışmamızda kronik astım ile C. pneumoniae IgA seropozitifliğinin anlamlı derecede ilişkili olduğu tespit edildi, ancak IgG seropozitifliği ile astım arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Kronik enfeksiyonun serolojik kriterleri çok iyi tanımlanmamıştır, ancak serum IgA antikor varlığının bazı enfeksiyonlarda kullanışlı bir marker olduğu bildirilmektedir. Çünkü serum IgA kısa ömürlü olup bunun sürekli varlığı immün sisteme persistan antijenik stimülasyonu göstermektedir. Özellikle C.pneumoniae IgA antikorları varlığının, astma, kronik bronşit gibi bir kronik respiratuar hastalık durumunda kronik enfeksiyonu yansıttığı bildirilmektedir. Oysa daha uzun süreli IgG antikorlarının stabil yüksek seviyelerinin geçmişteki rekürren enfeksiyonları yansıtabileceği söylenmektedir (1,8,10,13).

Çalışmamızda astımlı hastalarda C.pneumoniae IgA antikorları yüksek bulundu. Bu sonucumuz astım ile kronik klamidya enfeksiyonlarının ilişkili olduğunu düşündürmektedir.

Çeşitli araştırmacılar kronik erişkin astımı ile C.pneumoniae serolojisi arasında ilişki göstermişlerdir (1,7,8,10,14,15). Ancak C. pneumoniae enfeksiyonunun

sadece astım semptomlarına yol açan bir faktör mü yoksa astım nedenlerinden biri mi olduğu tam olarak aydınlatılamamıştır. Hahn ve arkadaşları, çeşitli çalışmalarında daha önce asemptomatik bireylerde akut C.pneumoniae enfeksiyonunun kronik astım gelişimine yol açabileceğini ve klamidy enfeksiyonunu takiben bronşial astma gelişme oranının seropozitif hastalarda seronegatif hastalara göre daha fazla olduğunu bildirmişlerdir (3,7,10). Yine Hahn ve ark. tarafından yapılan bir vaka kontrol çalışmasında erişkin astması ile pozitif C.pneumoniae IgA antikorları arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (15). Miyashita ve ark. (1), C.pneumoniae spesifik IgA antikorları ile erişkinlerde semptomatik reversibl havayolu obstrüksiyonu arasında anlamlı bir ilişki göstermişler ve bulgularının C.pneumoniae ile reenfeksiyon veya kronik enfeksiyonu gösterdiğini belirtmişlerdir. European Community Respiratory Health Survey (ECRHS) İsveç kolu yaptıkları çok merkezli çalışmada, C.pneumoniae spesifik IgA antikorları ile bronşial hiperreaktivite ve astmatik semptomlar arasında ilişki göstermişlerdir (16). Bunların yanında Larsen ve arkadaşlarının çalışmasında astmalı hastalarda ve kontrol grubunda C.pneumoniae spesifik IgG antikor prevalansı farklı bulunmamıştır (6). Bu sonuç, C.pneumoniae enfeksiyonunun erişkin astmasının bir nedeni olduğu teorisini desteklememektedir.

Çalışmamızda, literatürdeki çalışmaların çoğu ile uyumlu olarak, IgA antikor seropozitifliğinin kronik astım olma riskini artırdığı, ancak IgG antikor pozitifliğinin astımda risk faktörü olmadığı bulundu.

Literatürde C.pneumoniae serolojisi ile atopik durum ilişkisini araştıran az sayıda çalışma olup, bunlardan L.Von Hertzen ve arkadaşlarının çalışmasında, astma ile C.pneumoniae IgG antikor yüksekliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmuş ve bu ilişkinin atopik olmayan astmılılarda daha güçlü olduğu gösterilmiştir (8). Çalışmamızda hem astmılı hastalarda hem de kontrol bireylerde C.pneumoniae IgA ve IgG pozitiflik oranları ile atopik durum arasında bir ilişki bulunmadı. Sonuçta bu faktörlerin birbirini etkilemediği kabul edildi. Hahn ve arkadaşları bir çalışmalarında steroid bağımlı astmalı hastalarda C.pneumoniae enfeksiyonunun serolojik varlığına dikkati çekmişlerdir (13). Çalışma grubumuza aldığımız hastalarda inhale steroid kullanımı düşük seviyelerde olmakla birlikte, steroid kullanımı ile C.pneumoniae antikor seropozitivitesi arasında bir ilişki saptanmadı.

Literatürde birkaç çalışmada C.pneumoniae enfeksiyonu ile sigara alışkanlığı arasındaki ilişkiye dikkat çekilmiştir (17). Bazı çalışmalarda da sigara ile bir ilişki gösterilememiştir (14). Çalışmamızda sigara kullanımı

ile C.pneumoniae antikor seropozitivitesi arasında bir ilişki saptanmadı.

Çalışmamızda, C.pneumoniae enfeksiyonu tanısı sadece serolojik olarak konulmuştur. Serolojik olarak eski ve yeni enfeksiyonu gösteren bir cut-off değeri için uluslararası kesin bir uzlaşma olmadığından, bu etkiyi minimize etmek için referans değerlere göre sadece kuvvetli pozitifler seropozitif kabul edilmiştir. Sonuç olarak, kronik klamidy enfeksiyonlarının astım gelişme riskini artıran faktörlerden biri olabileceği, ve atopik durumun C. pneumoniae IgA veya IgG seropozitivitesini etkilemediği düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. Miyashita N, Kubota Y, Nakajima M, ve ark. Chlamydia pneumoniae and exacerbations of asthma in adults. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80:405-409.
2. Allegra L, Blasi F, Centanni S, ve ark. Acute exacerbations of asthma in adults: role of Chlamydia pneumoniae infection. *Eur Respir J*, 1994; 7, 2165-2168.
3. Hahn DL, Golubjatnikov R. Asthma and chlamydial infection: a case series. *J Fam Pract* 1994; 38: 589-595.
4. Kocabaş E, Altıntaş D, Kibar F, ve ark. Çocuklarda akut astma nöbetlerindeki başlıca etmenlerden birisi olarak Chlamydia pneumoniae enfeksiyonu. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 1998; 41;167-77.
5. Hahn DL. Chlamydia pneumoniae, asthma, and COPD: what is evidence?. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999;83:271-288.
6. Larsen FO, Norn S, Mordhorst CH, ve ark. Chlamydia pneumoniae and possible relationship to asthma. *APMIS* 1998; 106:928-934.
7. Hahn DL, Dodge RW, Golubjatnikov R. Association of Chlamydia pneumoniae (strain TWAR) infection with wheezing asthmatic bronchitis, and adult-onset asthma. *JAMA* 1991;266:225-230.
8. Hertzen LV, Töyrylä M, Giminishanov A, ve ark. Asthma, atopy and Chlamydia pneumoniae antibodies in adults. *Clin Experimental Allergy*, 1999; 29:522-528.
9. Türktaş H. Astma Patogenezi. 1. Baskı, Ankara, Bozkır Matbaacılık, 1996.
10. Hahn DL, McDonald R. Can acute Chlamydia pneumoniae respiratory tract infection initiate chronic asthma?. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81:339-344.
11. Kraft M, Cassell GH, Henson JE, ve ark.

- Williamson J, et al. Detection of Mycoplasma pneumoniae in the airways of adults with chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 998-1001.
12. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention. NHLBI / WHO Workshop Report. National Institute of Health. Publication no: 95-3659, 1995.
13. Hahn DL, Bukstein D, Luskin A, Zeitz H. Evidence for Chlamydia pneumoniae infection in steroid-dependent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80:45-49.
14. Cook PJ, Davies P, Tunnicliffe W, Ayres JG, Honeybourne D, Wise R. Chlamydia pneumoniae and asthma. *Thorax* 1998; 53:254-259.
15. Hahn DL, Anttila T, Saikku P. Association of Chlamydia pneumoniae IgA antibodies with recently symptomatic asthma. *Epidemiol Infect* 1996; 117:513-517.
16. Björnsson E, Hjelm E, Janson C, Fridell E, Boman G. Serology of Chlamydia in Relationship to Asthma and Bronchial Hyperresponsiveness. *Scand J Infect Dis* 1996; 28: 63-69.
17. Hahn DL, Golubjatnikov R. Smoking is a potential confounder of the Chlamydia pneumonia-coronary artery disease association. *Arteriosclerosis Thromb* 1992; 12:945-947.