

## Klinik Çalışma

# KORONER ATEROSKLEROZ İLE CHLAMYDIA PNEUMONIAE VE SİTOMEGALOVİRUS ENFEKSİYONU İLİŞKİSİ

Serap SÜZÜK<sup>1</sup>, Sebahat AKSARAY<sup>2</sup>, Okan GÜLEL<sup>3</sup>, Alparslan TOYRAN<sup>4</sup>,  
Engin GÜVENER<sup>5</sup>

### ÖZET:

Koroner ateroskleroz gelişiminde zorunlu hücre içi bakterilerin ve bazı virüslerin rolü olabileceği belirtilmektedir. Bu çalışma koroner ateroskleroz ile Chlamydia pneumoniae ve Sitomegalovirüs enfeksiyonları arasındaki ilişkiyi araştırmak için yapılmıştır. Çalışma grubunda yer alan 100 hastanın 25'i kadın, 75'i erkek, kan donörlerinden oluşan kontrol grubundaki 100 sağlıklı kişinin 26'sı kadın 74'ü erkektir. Chlamydia pneumoniae'ye özgü IgG tipi antikolar 67 hastada pozitifken kontrol grubundaki sağlıklı kan donörlerinin 33'ünde pozitif bulunmuştur. Sitomegalovirüs IgG antikor hasta grubunun tümünde pozitif bulunurken, kontrol grubunun 85'inde pozitif bulunmuştur. Chlamydia pneumoniae ve Sitomegalovirüs IgG antikor pozitifliği açısından çalışma grubundaki hastalarla kontrol grubundaki sağlıklı kişiler karşılaştırıldığında IgG antikolarının koroner arter hastalarında anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ( $p<0.001$ ,  $p<0.05$ ). Sonuç olarak koroner arter hastalıklar için enfeksiyonların tetikleyici olabileceği kanısına varılmıştır.

**Anahtar Kelime:** Koroner ateroskleroz, Chlamydia pneumoniae, Sitomegalovirüs

### The relation between Chlamydia pneumoniae and Cytomegalovirus infection and Coronary Atherosclerosis

#### ABSTRACT

It has been pointed out that the obligatory intracellular bacteria and some viruses may cause coronary atherosclerosis. This study was conducted to explore the relation between Chlamydia pneumoniae (CP) and Cytomegalovirus infection and coronary atherosclerosis. Test group of 100 patients consists of 25 females and 75 males. Control group of 100 healthy blood donor volunteers consists of 26 females and 76 males. It was found that IgG antibodies specific to Chlamydia pneumoniae were seropositive in 67 patients while those antibodies were seropositive in 33 healthy volunteers. Besides, it was also found that Cytomegalovirus IgG positive was positive in entire patients while it was positive in 85 of control group. When IgG antibodies specific to both Chlamydia pneumoniae and Cytomegalovirus in test group were compared to those in control group, it was seen that IgG antibodies were significantly higher in coronary artery patients ( $p<0.001$ ,  $p<0.05$ ). As a result, we concluded that infection diseases may be trigger factor for coronary artery.

1. Tıbbi Mikrobiyoloji, Kırıkkale Yüksek İhtisas Hastanesi
2. Tıbbi Mikrobiyoloji, Haydarpaşa Numune Eğitim Araştırma Hastanesi, İstanbul
3. Kardiyoloji ABD, 19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Samsun
4. Tıbbi Mikrobiyoloji, Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
5. Tıbbi Mikrobiyoloji, Kırıkkale Özel Hilal Hastanesi, Kırıkkale

Yayın Gönderim ve Kabul Tarihi: 12.02.2013 - 19.02.2013

**Key words:** Coronary atherosclerosis, Chlamydia pneumoniae, Cytomegalovirus

## GİRİŞ:

Bilindiği üzere koroner kalp hastalıkları dünyada en sık görülen ve mortalitesi en yüksek hastalıklar arasında yer almaktadır. Hastalığın gelişimi ateroskleroz gelişimi ile başlamakta olup ateroskleroz zemininde inflamatuvar hücre bulunması sebebiyle etyolojide enfeksiyöz etkenlerin de etkili olabileceğine dair ipuçları ortaya atılmıştır. Hatta enfeksiyon ve inflamasyon sadece aterosklerotik plak oluşumuna neden olmayıp aynı zamanda mevcut plağın büyümesine ve plakta kırılmalara yol açarak yapının daha da komplike hale gelmesine de neden olabilmektedir<sup>1</sup>. Akut miyokardial infarktüs (AMI) öncesi 2 hafta içerisinde grip benzeri tablo sıklıkla gözlenmektedir. Bu durum prodromal periyotta geçirilen bir viral enfeksiyonun infarktüsü presipite edebileceği şeklinde değerlendirilmektedir<sup>2</sup>.

Çalışmalar, koroner ateroskleroz hastalığı ile ilişkili enfeksiyöz ajanlar arasında en çok risk taşıyanların; Chlamydiae pneumoniae

(CP), Helicobacter pylori ve Sitomegalovirus (CMV) olduğunu göstermektedir. Enfeksiyöz ajanlar doğrudan ya da dolaylı olarak hiperkoagülasyon yaparak, adhezyon moleküllerinin ve serum CRP düzeylerinin artışına neden olarak da ateroskleroz gelişimine katkıda bulunabilirler<sup>3</sup>. Bu çalışmada, akut koroner sendrom tanısı konulan hastalarda CP ve CMV seropozitifliği ile koroner hastalık risk faktörleri arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği Koroner Yoğun Bakım Ünitesi'ne tipik göğüs ağrısı anamnezi ile başvurmuş, EKG bulguları ve kardiyak enzim değerleri ile koroner sendrom tanısı konan 100 hasta çalışmaya alınmıştır. Kontrol grubu aynı tarihler arasında check-up yaptırmak üzere veya kan bağışında bulunmak için hastaneye başvuran ve anamnezlerinde kalp hastalığı hikayesi olmayan 100 sağlıklı erişkinden oluşturulmuştur.

Ateroskleroz risk faktörlerinin değerlendirilmesi amacıyla risk faktörlerini içeren form

Tablo 1: Hasta ve kontrol gruplarında ateroskleroz için risk faktörleri (X±SD)

Risk faktörleri	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P
Yaş	54.54 ± 10.13	53.30 ± 10.72	> 0.05
Cinsiyet (E/K) %	75/25	74/26	> 0.05
Sigara Kullanımı (%)	57.0	34.0	< 0.001
Diabetes Mellitus (%)	22.0	9.0	< 0.01
Hipertansiyon (%)	33.0	15.0	< 0.05
Aile hikayesi (%)	36.0	22.0	< 0.05
Total Kolesterol (mg/dl)	199.76 ± 76	183.78 ± 42.60	< 0.05
HDL (mg/dl)	37.53 ± 10.54	51.34 ± 13.64	> 0.05
LDL (mg/dl)	137.03 ± 37.26	104.81 ± 32.56	< 0.01
Trigliserit (mg/dl)	125.95 ± 66.36	135.33 ± 57.41	> 0.05
Sedimentasyon mm/saat)	55.32 ± 28.54	25.33 ± 12.80	< 0.001
CRP (mg/dl)	40.8 ± 15.4	5.58 ± 9.80	< 0.001

Tablo 1: C pneumoniare seropozitifliğinin ateroskleroz risk faktörleri ile ilişkisi

Risk Faktörleri		C.pneumoniae IgG Pozitif (n=67) %	C.pneumoniae IgG Negatif (n=33) %	P
Yaş	< 40	5.9	6.0	> 0.05
	40-49	17.9	24.2	
	50-59	25.5	30.3	
	>60	50.7	39.5	
Cinsiyet	Erkek	82.0	6.0	< 0.05
	Kadın	18.0	40.0	
Sigara Kullanımı	Kullanıyor	64.1	42.4	< 0.05
	Kullanmıyor	35.9	57.5	
Aile Hikayesi	Var	21.5	21.2	> 0.05
	Yok	79.5	78.8	
Diabetes Mellitus	Var	22.3	21.2	> 0.05
	Yok	77.7	78.8	
Hipertansiyon	Var	31.3	36.3	> 0.05
	Yok	68.7	63.7	
T. Kolesterol (mg/dl)	>200	53.7	36.3	< 0.05
	≤ 200	46.2	63.7	
HDL (mg/dl)	< 39	31.3	12.1	> 0.05
	≥ 39	68.7	87.9	
LDL (mg/dl)	> 185	7.4	24.2	> 0.05
	≤ 185	92.6	75.8	
Trigliserit (mg/dl)	> 160	38.8	30.3	> 0.05
	≤160	61.2	69.7	
Sedimantasyon (mm/saat)	> 20	37.3	48.4	> 0.05
	≤ 20	62.7	51.6	
CRP (mg/L)	> 5	94.0	84.8	< 0.05
	≤ 5	6	15.2	

hazırlanmış ve bu form hastalar ve kontrol grubundaki kişilerin kendileri veya yakınlarının ifadelerine göre doldurulmuştur. Çalışmaya alınan hastalardan 24 saat sonra, kontrol grubundaki sağlıklı kişilerden hastaneye başvurdukları sırada hematolojik, biyokimyasal ve serolojik testler için uygun tüplere kan alınmıştır. Hasta ve kontrol grubunun total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit, sedimentasyon hızı ölçülmüş ve forma kaydedilmiştir. Hasta ve kontrol serumlarında Chlamydia pneumoniae IgG testi Mikroimmunofloresan (MIF) yöntemi ile (Euroimmun, Germany), anti CMV-IgM ve anti CMV-IgG testleri ELISA yöntemi ile (bioMerieux, France) ve CRP değerleri nefelometrik yöntem (Dade Behring, Germany) ile araştırılmıştır. Fisher'in kesin Ki-Kare Testi ve Ki-Kare testi ile çalışmadan elde edilen sonuçların istatistiksel analizleri yapılmıştır.

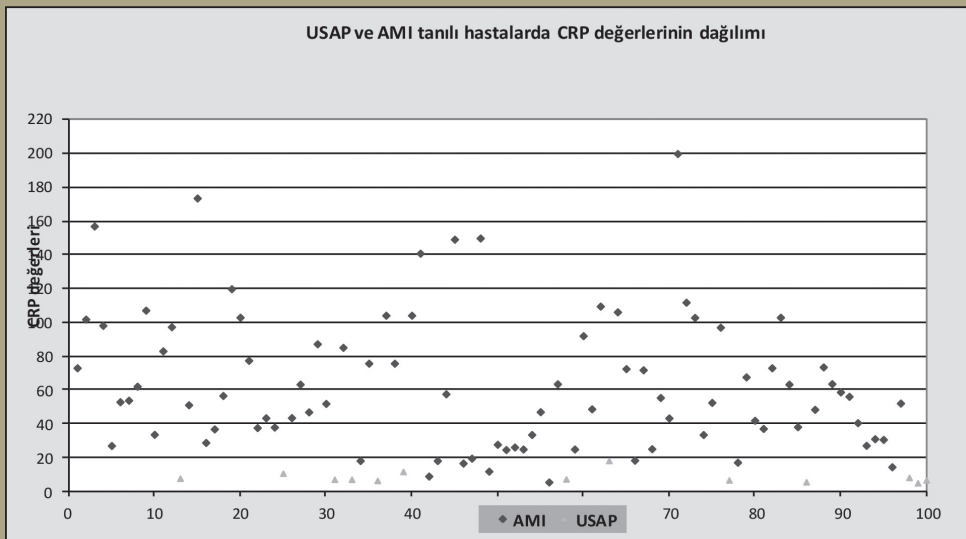
## BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen hastaların 25'i kadın, 75'i erkekti. Kadın hastaların yaşları 42-86 arasında olup yaş ortalaması 67.5, erkek hastaların yaşları 39-86 arasında olup yaş

ortalaması 56.4 olarak bulunmuştur. Kontrol grubunun 26'sı kadın, 74'ü erkek olup kadın kontrol grubunun yaş ortalaması 59.7, erkek kontrol grubunun yaş ortalaması 51.7 olarak tespit edilmiştir. Hasta ve kontrol grupları, risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında, aterosklerotik kalp hastalıkları için klasik risk faktörleri olan sigara kullanımı, hipertansiyon, diabetes mellitus (DM), aile hikayesi yanında total kolesterol, HDL ve LDL kolesterol ile trigliserit değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre daha anlamlı yüksek tespit edilmiştir. Hasta ve kontrol gruplarının ateroskleroz gelişimi açısından sahip oldukları risk faktörlerinin karşılaştırması yapılmıştır (Tablo 1). Hasta grubunun %67'sinde CP-IgG 1:100 ve üstü titrelerde pozitif iken, kontrol grubunun %33'ünde pozitif olarak saptanmıştır ( $p<0.001$ ). Hasta grubunun CP seropozitifliği ile diğer risk faktörleri arasındaki ilişki tablo 2 de gösterilmiştir (Tablo2).

CMV spesifik IgG seropozitifliği hastaların tümünde, kontrol grubunun ise %85'inde saptanmıştır ( $p<0.05$ ). Hastaların tamamında seropozitifliğin saptanmasından dolayı CMV IgG seropozitifliğinin diğer risk faktörleri ile

Grafik 1: USAP ve AMI tanılı hastalarda CRP değerlerinin dağılımı



istatistiksel analizi yapılamamıştır.

Hasta grubunun CRP serum düzeyleri ile kontrol grubunun değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p < 0.001$ ). Temel risk faktörleri ile CRP serum düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulunmamıştır. Ancak CRP düzeyleri ve hastaların aldıkları tanılar arasında dikkat çekici bir ilişki görülmüştür. Özellikle unstabil anjina pektoris (USAP) tanısı alan hastalarda CRP düzeylerinin 20 mg/dl üzerine çıkmadığı izlenmiştir (Grafik 1). Çalışmamızda elde ettiğimiz bir diğer önemli veri, prognozu kötü olan ve bir hafta içinde ölümlerle sonuçlanan vakalarda CRP düzeyinin 100mg/dl üzerine çıkmış olmasıdır.

## TARTIŞMA

Kalp hastalığı tüm gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en başta gelen sağlık sorunu ve ölüm nedenleri arasındadır. Bu nedenle aterosklerotik kalp hastalığı açısından klasik risk faktörlerinin yanında yeni risk faktörlerinin ortaya konması hızla önem kazanmaktadır. Özellikle son dönemlerde yeni risk faktörleri olarak enfeksiyöz ajanlar ve akut faz reaktanlarının hem doğrudan ateroskleroz gelişimine katkıda bulunduğu hem de dolaylı olarak aterosklerozun ilerlemesine yardımcı olduğunu gösteren çalışmalar vardır<sup>2,3</sup>.

Çalışmamızdaki parametrelerden biri olan CP IgG pozitifliği, hasta grubu serumlarında kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Erkek hastalarda daha yüksek pozitiflik tespit etmiş olmamıza ( $p < 0.05$ ) rağmen, CP her iki cinsiyet için de risk faktörü olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca hasta grubunun tamamında, kontrol grubunun %85'inde CMV-IgG pozitif bulunmuştur. Ülkemizde CMV seropozitifliği yüksek olmasına rağmen hasta ve kontrol grubumuz arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmiştir ( $p < 0.05$ ).

Koroner arter hastalığı olan 433 Hintli genç üzerinde yapılan çalışmada, özellikle CMV seropozitifliğinin ve CRP yüksekliğinin koroner arter hastalığı açısından önemli risk faktörü olabileceği gösterilmiştir<sup>1</sup>.

Haider ve arkadaşları farklı özellikte koroner arter hastalığı olan 66 hastada CP-IgA seropozitifliği ile serumda CP PCR düzeylerini araştırmışlardır. Çalışmanın sonucunda hasta grubunun %66.6'sında IgA seropozitifliği ve IgA seropozitif hastanın %32.5'inde de PCR sonuçları pozitif bulunmuştur. Çalışmadan elde edilen verilere göre akut ve persistan CP enfeksiyonlarının koroner arter hastalığının klinik seyrini olumsuz etkiledikleri tespit edilmiştir<sup>4</sup>. Bilindiği üzere, heat shock protein (HSP) 60 CP'nin önemli virülans faktörlerinden biridir. Koroner arter hastalığı olan hastaların serumunda tespit edilen CP HSP-60 proteinin ateroskleroz plak oluşumunda rol alan pre-apoptotik kaspaz bağımlı ve bağımsız yollar ile inflamasyonda rol alan bir takım kemokinlerin salınımının indüklendiğini göstermişlerdir<sup>5</sup>.

Akut ve/veya kronik enfeksiyonların koroner arter hastalığı ile ilişkisi üzerinde yapılan bazı çalışmalarda olumsuz sonuçlar bulunmuş olsa da özellikle CP antijen pozitif tespit edilen hastalarda HDL kolesterol ve trigliserit profilinin olumsuz yönde bozulduğu gösterilmiştir. Elde edilen bu sonuçlar doğrultusunda da, özellikle CP enfeksiyonlarının doğrudan olmasa da dolaylı birçok mekanizma ile koroner arter hastalığını tetikleyebileceği yorum yapılmıştır<sup>6</sup>. Ayrıca Gram negatif bakterilerde yapısal olarak hücre duvarında bulunan lipopolisakkarit insan serumunda bulunan LDL'ye tutunarak LDL'nin endotel hücreleri üzerindeki toksik etkilerine aracılık ettiği bildirilmiştir<sup>7</sup>.

Monno ve arkadaşlarının İtalya'da yaptıkları çalışmada koroner arter hastalığı tanısı konan 125 hastada CP IgG ve IgA düzeyleri araştırılmış ve sonuç olarak özellikle AMI geçiren hastalarda %84 oranında IgG pozitiflik tespit edilmiştir. Veriler analiz edildiğinde, sonuçların kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu bulunmuştur<sup>8</sup>. CP seropozitifliği ile AMI risk faktörleri arasındaki korelasyonun değerlendirildiği bir başka çalışmada da özellikle şişmanlık, yaş ve sigara içme gibi risk faktörleri ile CP IgG seropozitifliği arasında anlamlı bir birliktelik belirlenmiştir<sup>9</sup>. Ülkemizde Yılmaz ve arkadaşlarının

yaptığı çalışmada da AMI geçiren hastalarda CP'ye özgü IgA, IgM ve IgG antikorları araştırılmış ve sadece IgG antikor titreleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek tespit edilmiştir<sup>10</sup>.

Hücre içi yaşama özelliği olup akut ve persistan enfeksiyon gelişimine neden olan CP'nin ve latent enfeksiyon yapan CMV'nin koroner arter hastalıkları için doğrudan olmasa bile dolaylı bir çok yoldan risk teşkil edebileceği ve CRP'nin özellikle hastalığın prognozu açısından değerlendirmede kullanılabilir bir belirleyici olabileceği kanısına vardığımız bu çalışmanın benzer çalışmalar ile desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

#### KAYNAKLAR

1. Chun-Yao H, Chun-Ming S, Nai-Wen T et al. GroEL1, from Chlamydia pneumoniae, Induces Vascular Adhesion Molecule 1 Expression by p37AUF1 in Endothelial Cells and Hypercholesterolemic Rabbit. PLoS ONE 2012; 7(8): e42808.
2. Lakshmi A, Veena S et al. Pathogen burden, Cytomegalovirus infection and inflammatory markers in the risk of premature coronary artery disease in individuals of Indian origin. Exp Clin Cardiol 2012;17(2):63-68.
3. Bachmaier K, Le J, Penninger JM. "Catching hearth disease". Antigenic mimicry and bacterial infections. Nature Med. 2000; 6: 841-842.
4. Haider M, Rizvi M, Malik A, et al. Acute and chronic Chlamydia pneumoniae infection and inflammatory markers in coronary artery disease patients. J Infect Dev Ctries. 2011; 12: 5(8): 580-586.
5. Jha HC, Srivastava P, Vardhan H, et al. Chlamydia pneumoniae heat shock protein 60 is associated with apoptotic signaling pathway in human atheromatous plaques of coronary artery disease patients. J Cardiol. 2011; 58(3):216-225.
6. S. Padmavati, U. Gupta, and H.K. Agarwal. Chronic infections & coronary artery disease with special reference to Chlamydia pneumoniae. Indian J Med Res. 2012; 135(2): 228-232.
7. Ileven MM, Hoymans MY. Involvement of Chlamydia pneumoniae atherosclerosis. More evidence for lack of evidence. J. Clin. Microbiol. 2005; 43: 19-24.
8. Monno R, Fumarola L, Trerotoli P et al. Seroprevalence of Chlamydia pneumoniae in ischaemic heart disease. New Microbiologica 2010; 33: 381-385.
9. Azarkar Z, Jafarnejad M, Zaedast M et al. Chlamydia pneumoniae infection and cardiac risk factors in patients with myocardial infection. ARYA Atherosclerosis Journal. 2011; 6 (4): 125-128.
10. Yılmaz ÖÜ, Ağaçfidan A. Miyokard İnfarktüsü geçiren hastalarda Chlamydia pneumoniae antikorlarının araştırılması. Türk Mikrobiyol Cem Derg 2005; 35:31-39.