

Chlamydia pneumoniae ateroskleroz ilişkisinde yeni yaklaşımlar

Bahadır CEYLAN (*), Aydın MAZLUM (*), Şule CEYLAN (***)

SUMMARY

The new approaches to relations of atherosclerosis and *Chlamydia pneumoniae*

The obligate intracellular bacterium *Chlamydia pneumoniae* is one of the pathogens that have been linked to atherosclerosis. Serological studies found association between specific IgA, IgG, IgM, circulating chlamydial immunocomplexes and atherosclerosis. Studies using with techniques such as immunocytochemistry, the polimerase chain reaction, and culture showed that *Chlamydia pneumoniae* more common in atherosclerotic vessels rather than in normal vessels. The trials where patients with unstable angina or myocardial infarction were given macrolide antibiotics reported beneficial effects in terms of reduction of further coronary events. Although the pathogenic mechanisms linking *C. pneumoniae* infection to atherosclerotic disorders have still not been fully explained, different mechanisms have been suggested: 1- The studies demonstrated that TNF, IL-1, and endotoxin increased by an infection can induce a state of insulin resistance. 2-The proatherogenic effects of Lp(a) may be enhanced and/or partly mediated through the formation of circulating immune complexes containing *C. pneumoniae*-specific IgG antibodies. 3- The immune response to bacterial infection generally may interact with chlamydial or human heat shock proteins in vessel walls, so exacerbating atherosclerosis. Our hypothesis is that infection plays a role in only a subset of patients with coronary artery disease. Chronic *C. pneumoniae* infection might aggravate the atherogenesis.

Key words: *Chlamydia pneumoniae*, atherosclerosis

Anahtar kelimeler: *Chlamydia pneumoniae*, ateroskleroz

Ateroskleroz için bilinen risk faktörleri hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperkolesterolemi ve sigara olmakla beraber, bazı immünojenik ve infeksiyöz etkenler de patogenezi suçlanmıştır. Zorunlu hücre içi patojeni olarak bilinen *Chlamydia pneumoniae*'nin aterosklerozla bağlantılı olabileceği bildirilmiştir. Bu yazımızda, *C. pneumoniae* infeksiyonu ile ateroskleroz arasındaki iliş-

kiyi inceleyen araştırmaları ve olası mekanizmaları incelemeyi amaçladık.

Yapılan çalışmaların bazılarında *C. pneumoniae*'ye özgül IgG ve IgA pozitifliği ile ateroskleroz gelişimi arasında ilişki bulunurken (1,2) bazılarında bulunamamıştır (3,4). İki klinik durumun bağlantısız olduğunu öne süren çalışmaların bazıları *C. pneumoniae*'ye özgül immünglobulin içeren dolaşan immünkomplekslerin aterosklerozla bağlantılı olabileceğini göstermiştir (3,4). Bazı çalışmalar, akut infeksiyon göstergesi olan *C. pneumoniae*'ye özgül IgM artışıının akut miyokard infarktüsü ve serebrovasküler olaylar gibi akut klinik durumlarla ilişkili olduğunu gösterirken (5) diğer çalışmalar bu ilişkiyi ortaya koyamamışlardır (3).

C. pneumoniae'nin ateroskleroz oluşumunda rolü olan endotel hücresi, damar düz kas hücresi ve makrofajları infekte edebildiği bilinmektedir (6). Son bir çalışmada, *C. pneumoniae* ile infekte makrofajların düşük dansiteli lipoprotein ile inkübe edilmesiyle 22 saat içinde köpük hücrelerine dönüştüğü gösterilmiştir (6).

Aterosklerotik lezyonlarda immünohistokimyasal (ICC), polimeraz zincir reaksiyonu (pcr) ve *C. pneumoniae* için kültür metodları kullanılarak yapılan çalışmaların çoğunluğunda, aterosklerotik damarlarda ateroskleroz olmayanlara göre *C. pneumoniae* tesbit edilme oranları daha yüksek bulunmuştur (6). Yapılan bir çalışmada, ciddi aterosklerotik lezyonlardan ICC yöntemi ile *C. pneumoniae* tesbit edilme oranı hafif lezyonlara göre daha sık bulunmuştur (7). Literatürde bunun tersi sonuç içeren çalışmalar da vardır (6). Akut miyokard infarktüsü olanlarda *C. pneumoniae* anjina yakınması olana göre daha sık izole edilmiştir (6). Bütün bu bulgular *C. pne-*

SSK İstanbul Eğitim Hastanesi Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kliniği, Uz. Dr.*; Safa Hastanesi İç Hastalıkları Kliniği, Uz. Dr.**; Marmara Üniversitesi Tıp Fakültesi Nükleer Tıp Anabilim Dalı, Dr.***

umoniae'nin ağır aterosklerotik lezyonu olanlardan hafif lezyonu olanlara göre daha sık izole edildiğini ve sonuç olarak ateroskleroza yol açmaktan çok şiddetlendirdiğini düşündürmektedir.

Yapılan bir çalışmada, normal diyetle beslenen tavşanlar intranazal yolla *C. pneumoniae* ile infekte edildiklerinde aortik inflamasyonla karakterize erken ateroskleroz ile uyumlu bulgular tesbit edilmiştir (6). Kolesterolün zengin diyetle beslenen tavşanlar aynı şekilde infekte edildiklerinde, infekte edilmemişlere göre aterosklerotik lezyon boyutlarının belirgin olarak daha fazla olduğu ve bu değişikliklerin azitromisin tedavisiyle engellenebildiği görülmüştür. Akut miyokard infarktüsü ve anstabil anjinası olan hastalara makrolid verilmesinin daha sonraki koroner olayları azaltmakta yararlı etkileri görülmüştür (6). Bir başka çalışmada, daha önce koroner bypass operasyonu geçiren hastalara doksisisiklin verilerek yapılan benzer bir çalışmada daha sonraki koroner olaylarda azalma görülmemiştir (6).

***C. pneumoniae* ateroskleroz ilişkisinde olası mekanizmalar**

C. pneumoniae enfeksiyonu ile ateroskleroz ilişkisi çeşitli mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. Yapılan hayvan deneylerinde interlökin-1, tümör nekroz faktörü ve endotoksin infüzyonunun insülin direncine yol açtığı, glukagon düzeylerini artırdığı gösterilmiştir (8,9). Enfeksiyonu bulunan ve aynı zamanda total parenteral nütrisyon (TPN) uygulanan hayvanlarda insülin, glukagon, adrenalin ve kortizol düzeylerinin arttığı ve net karaciğer glukoz alımının (NHGU) total parenteral nütrisyonunda artması gerektiği kadar artmadığı görülmüştür (10). Enfeksiyon, yukarıda belirtilen mediyatörler yardımıyla insülin direncine yol açmakta ve bu direnç karaciğerde periferik dokularda olduğundan daha güçlü olmaktadır. İnsülin direnci hiperinsülinemi ile dengelenmeye çalışılmakta, ancak bu yeterli olmamakta ve sonuçta NHGU TPN'den beklendiği kadar artmamaktadır (10). *C. pneumoniae* kronik enfeksiyonu da yukarıdaki hayvan modellerinde olduğu gibi insülin direncine yol açarak ateroskleroza yol açabilir (11).

Yapılan diğer bir çalışmada ise, *C. pneumoniae* IgG ile vücut kitle indeksi (VKİ) arasında ilişki bulunduğu, ancak açlık insülin düzeyi ile bir ilişki bulunmadığı görülmüştür. Bu olay 2 şekilde açıklanmaya çalışılmıştır: (1) *C. pneumoniae* enfeksiyonu hiperinsülinemi ve sonuçta

VKİ'de artışa yol açıyor olabilir. (2) VKİ artışı solunum sisteminin *C. pneumoniae* ile enfeksiyonunu hiperinsülineminin yol açtığı immün bozukluk ve/veya obezite yoluyla kolaylaştırıyor olabilir (11).

C. pneumoniae ile ateroskleroz ilişkisinde bir diğer olasılık, kolesterol içeren dolaşan immünkomplekslerin varlığıdır (12). Akut miyokard infarktüsü geçirenlerin % 50-70'inde bu immünkompleksler gösterilmiştir (13). Kalp hastalığı olan hastaların serumlarının doku kültüründeki hücrelerde lipid birikimine neden olduğu gösterilmiştir (12). Yapılan çalışmalarda, *C. pneumoniae*'ye özgül IgG ve apolipoprotein (a) içeren immünkompleksler bulunduran hastaların akut miyokard infarktüsü geliştirme riskinin kontrol grubuna göre 3,8 kat daha yüksek olduğu bulunmuştur. *C. pneumoniae* enfeksiyonu yüksek lipoprotein (a) seviyelerinin proaterojenik etkisini *C. pneumoniae*'ye özgül IgG ve apolipoprotein (a) içeren immünkompleksler yoluyla artırmaktadır (14). Yüksek lipoprotein (a)'nın aterogenezdeki rolü (15) yapı olarak plazminojene benzemesi ve bu sebeple iki molekül arasında endotelial reseptör seviyesinde yarışma ve sonuçta fibrinoliz inhibisyonu ve endotel hasarı oluşumuyla açıklanmaya çalışılmıştır.

C. pneumoniae'ye özgül IgG ve apolipoprotein (a) içeren immünkomplekslerin oluşumu çeşitli mekanizmalarla açıklanmaya çalışılmıştır. Bir mekanizmaya göre, *C. pneumoniae* ile lipo-protein (a) içinde bulunan apolipoprotein (a)'nın birbirine yapısal olarak benzeyen kısımlarının olması, *C. pneumoniae*'ye karşı oluşan antikorların apolipoprotein (a) ile immünkompleks oluşturmaya neden olmaktadır (16). Bir diğer mekanizma, HLA doku gruplarıyla ilişkili olarak apolipoprotein (a)'ya karşı antikor oluşması ve *C. pneumoniae* enfeksiyonunun bunu kolaylaştırdığını öngörür. Yüksek lipoprotein (a) seviyeleri bulunup erken koroner arter hastalığı gelişen hastalarda HLA sınıf 2 DR genotipi sağlıklı kontrol grubuna göre daha sık bulunmuştur (17). Bu bulgu, HLA sistemiyle bağlantılı olarak apolipoprotein (a)'ya yönelik immün cevap gelişebileceğini gösterir (17). Bu immün cevabın gelişebilmesi için antijen sunan hücrelerin sadece apolipoprotein (a)'yı T lenfositlere sunması yeterli değildir. Antijen sunan hücrelerden yardımcı uyarıcı olarak B7 yüzey molekülünde salgılanması gerekir. Makrofajlar B7 yüzey molekülünü *C. pneumoniae* ile infekte olduklarında salgırlarlar (14). T lenfositlerin uyarılması antikor üretimine ve sonuçta immünkompleks oluşumuna yol açar.

C. pneumoniae infeksiyonu ile ateroskleroz ilişkisini açıklayabilecek diğer bir mekanizma, hemen hemen tüm bakterilerin salgıladığı ısı şok proteini (HSP) ile insanlarda salgılanan HSP'nin yapısı arasında benzerlikler olmasına dayanır. Bakterilerdeki HSP'ye karşı gelişen antikorlar insan HSP'si ile çapraz reaksiyon verebilir (6). Damar duvarındaki *C. pneumoniae* ve/veya insan HSP'sine karşı gelişen immün cevabın aterosklerozu aktive ettiği düşünülmektedir (6). Yapılan bir çalışmada, *C. pneumoniae* ile insan kaynaklı HSP'nin aterosklerotik lezyonlarda birlikte bulunduğu ve bu HSP ile fare makrofajlarının inkübe edilmesinin matriks yıkan metalloproteinaz ve TNF alfa aktivitesinde artışa neden olduğu gösterilmiştir (6).

Sonuç olarak, *C. pneumoniae* infeksiyonu koroner arter hastalığı olan hastaların bir grubunda rol oynuyor gibi görülmektedir. Olası mekanizmalar bu infeksiyonun aterosklerozu yol açmaktan çok hızlandırdığını ve yardımcı faktör olarak rol aldığını düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Saikku P, Leinonen M, Tenkanen L, et al: Chronic Chlamydia pneumoniae infection as a risk factor for coronary heartdisease in the Helsinki heart study. Ann Intern Med 116:273-278, 1992.
2. Miettinen H, Lehto S, Saikku P, et al: Association of Chlamydia pneumoniae and acute coronary heart disease events in non-insulin dependent diabetic and nondiabetic subjects in Finland. Eur Heart J 17:682-688, 1996.
3. Leinonen M, Linnanmaki E, Mattila K, et al: Circulating immune complexes containing chlamydial lipopolysaccharide in myocardial infarction. Microb Pathog 9:67-73, 1990.
4. Leinonen M, Mattila K, Kohlmeier L, et al: Chlamydia pneumoniae specific antibodies and immun complexes in German patients with acute myocardial infarction. Orfila J, Byrne GI, Chernesky M, et al. eds. Chlamydial infections. Proceedings of the eighth international symposium on human chlamydial infections. Bologna: Societa Editrice Esculapio, 1994, 209-211.
5. Saikku P, Mattila K, Nieminen MS, et al: Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart-disease and acute myocardial-infarction. Lancet 2:983-986, 1998.
6. Wong YK, Gallagher PJ, Ward ME: Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis. Heart 81:232-238, 1999.
7. Saldeen TP, Ericson K, Lindquist O, et al: Chlamydia and HLA-DR genotypes in coronary atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 31:A172, 1998.
8. Ling PR, Bistrrian BR, Mendez B, et al: Effects of systemic infections of endotoxin, tumor necrosis factor and interleukin-1 on glucose metabolism in the rat: relationship to endogenous glucose production and peripheral tissue glucose uptake. Metabolism 43(3):179-284, 1994.
9. Donmoyer CM, Chen SS, Lacy DB, et al: Infection impairs insulin-dependent hepatic glucose uptake during total parenteral nutrition. Am J Physiol Endocrinol Metab 284(3):574-582, 2003.
10. Donmoyer CM, Sheng-Song Chen, Scott A, et al: Hyperinsulinemia compensates for infection-induced impairment
11. Dart AM, Martin JL, Kay S: Association between past infection with Chlamydia pneumoniae and body mass index, low-density lipoprotein particle size and fasting insulin. International Journal of Obesity 26:464-468, 2002.
12. Tertov VV, Orekhov AN, Sayadhan KS, et al: Correlation between cholesterol content in circulating immune complexes and atherogenic properties of CHD patients'serum manifested in cell culture. Atherosclerosis 81:183-189, 1990.
13. Farrel J, Bloth B, Nielsen H, et al: A survey for circulating immunocomplexes in patients with acute myocardial infarction. Use of a C1q binding assay with soluble protein A as indicator. Scand J Immunol 6:1233-1240, 1997.
14. Glader CA, Boman J, Saikku J, et al: The proatherogenic properties of lipoprotein (a) may be enhanced through the formation of circulating immune complexes containing Chlamydia pneumoniae-specific IgG antibodies. European Heart Journal 21:639-646, 2000.
15. McLean JW, Tomlinson JE, Kuang WJ, et al: Cdna sequence of human apolipoprotein (a) is homologous to plasminogen. Nature 330:132-137, 1987.
16. Dahlen GH: Indications of an autoimmune component in Lp(a) associated disorders. Eur J Immunogenet 21:301-312, 1994.
17. Dahlen GH, Boman J, Birgander LS, et al: Lp(a) lipoprotein, IgG, IgA and IgM antibodies to Chlamydia pneumoniae and HLA class 2 genotype in early coronary artery disease. Atherosclerosis 114:165-174, 1995.