

İSKEMİK STROK İLE KLAMİDYA PNÖMONYA İNFEKSİYONU İLİŞKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**Handan MISIRLI, Hanife ERKAL, Göksel SOMAY, Nuri Yaşar ERENOĞLU****Haydarpaşa Numune Hastanesi 1. Nöroloji Kliniği, İstanbul****ÖZET**

İskemik strok çok önemli bir mortalite ve morbidite nedenidir. Son zamanlarda ateroskleroz fizyopatolojisinin aydınlatılması ile enfeksiyöz etyoloji önem kazanmıştır. Son yıllarda gram (-), intrasellüler yaşam siklusu olan ve yeni tanımlanan bir klamidya türü k. Pnömonya (TWAR), aterom plaklarında; mikroimmunofloresan (MIF), immunohistokimyasal (ICC), polimerase chain reaction (PCR) ve elektron mikroskobu ile gösterilmiştir. Bu çalışmada 62 iskemik strok'lu hastada klamidya pnömonyaya karşı gelişen IgG tipi antikorların varlığı mikroimmunofloresan yöntemi ile araştırılmış herhangi bir vasküler şikayeti olmayan 60 kontrol grubu ile karşılaştırılmıştır. İskemik strok geçiren hastalarda IgG tipi antikorların varlığı kontrol grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuştur ($p<0.005$). Hasta ve kontrol grubunda aterosklerotik risk faktörlerinin varlığı araştırılmış ve her iki grupta risk faktörleri ile klamidya pnömonyaya karşı gelişen IgG tipi antikorların varlığı açısından bir ilişki bulunmamıştır. Ayrıca hasta grubunda serebral lezyonun natürü ile klamidya pnömonyaya karşı gelişen IgG antikor varlığı arasında da anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bu enfeksiyonun strok üzerindeki etkileri için daha geniş epidemiolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Sözcükler: İskemik strok, Klamidya pnömonya, Vasküler risk faktörleri

EVALUATION OF ISCHEMIC STROKE AND CHALAMYDIA PNEUMONIA

Ischemic stroke and its complications are remarkably associated with high mortality and morbidity rates. Recently, gaining further knowledge concerning the pathophysiology of atherosclerosis, infectious agents became of interest in the etiology of atherosclerosis. During the last decade the newly recognized, Gram (-), obligatory intracellular bacteria, chlamydia pneumoniae (TWAR), was encountered at the atheromatous plaques and has been detected by microimmunofluorescence (MIF), immunocytochemistry (ICC), polymerase chain reaction (PCR) and electron microscopy (EM). In this study we measured serum IgG antibody titers against chlamydia pneumoniae in patients with ischemic stroke by microimmunofluorescence and compared the seropositivity with the control group. 62 patients with ischemic stroke and 60 cases without any vascular pathology were included into the study. There was statistical significance between patient and control group according to IgG seropositivity ($p=0.0037$). The presence of atherosclerotic risk factors at ischemic stroke group and control cases and their association with IgG type antibodies against chlamydia pneumoniae were not significant. Additionally association of IgG seropositivity with the nature of the cerebral lesions were not meaningful. Further epidemiological studies of the effect of this infection on stroke are needed.

Key Words: Ischemic stroke, Chlamydia pneumoniae, Vascular risk factors

GİRİŞ

Strok tüm dünya toplumlarında üçüncü ölüm nedeni olup, hastane başvurularında ve harcamalarında önemli yer tutan bir sağlık problemidir. İleri yaş, cinsiyet, heredofamilyal predispozisyon, sigara, alkol ve madde kullanımı, obezite, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hematokrit ve fibrinojen yüksekliği iskemik strok risk faktörleri arasındadır (1). Öte yandan ateroskleroz fizyopatolojisi aydınlatıldıkça, enfeksiyöz etyoloji ilgi çekmeye başlamıştır. Mikroorganizmalara karşı vücudu savunan monosit-makrofaj sistemi aterosklerotik plaklarda da major rol oynamakta ve aterosklerotik plak içinde yer almaktadır. Birçok araştırmacı son zamanlarda bir gram (-) bakteri olan ve esas olarak solunum yolları enfeksiyonuna neden olan klamidya pnömonya ile koroner kalp hastalığı ve iskemik inme arasında kuvvetli bir ilişki tesbit etmişlerdir (2, 3). Aterosklerotik plaklar içinde

mikroorganizmaya rastlanmış ve iskemik strok olan kişilerin serumlarında geçirilmiş enfeksiyona işaret eden antikorları tesbit edilmiştir.

Fakat klamidya pnömonyanın nasıl etki ettiği ve diğer riskfaktörleri ile etkileşimi henüz belli değildir. Çalışmamızda iskemik strok geçiren hasta grubu ve kontrol grubu arasında klamidya pnömonya enfeksiyonu açısından farklılıklar araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya 1999 yılında hastanemiz 1. Nöroloji Kliniğinde iskemik strok ile tedavi edilen hastalar dahil edilmiştir. Anamnez Nörolojik muayeneleri ve kranial görüntüleme yöntemleri ile iskemik strok tanısı alan 62 vaka ile hasta grubu oluşturulmuştur. Hastaların tümüne biyokimyasal ve hematolojik tahliller, akciğer grafisi, EKG, ekokardiyografi, karotis-vertebral arter Doppler ultrasonografisi (DUSG), kranial görüntüleme gibi tetkikler ile fizik ve nörolojik muayeneleri yapılmış, bu tetkikler

ve nörolojik muayeneleri yapılmış, bu tetkikler ve hastalardaki risk faktörleri ışığında iskemik stroklar gruplara ayrılmıştır: aterotrombotik infarkt, kardiyak embolizm, laküner infarkt ve kriptojenik grup. Yüksek riskli kardiyembolik kaynak varlığında diğer tetkikler desteklendiğinde kardiyembolik strok tanısı konmuştur. Hasta grubunda son 6 ay içinde miyokard infarktüsü geçirenler çalışma dışı tutulmuştur. Kontrol grubu ise 60 vakadan oluşturulmuş olup rastgele ve ardışık olarak hastanemiz dahiliye polikliniğine solunum, kardiyovasküler ve sinir sistemi şikayetleri dışında başvuran hastalardan seçilmiştir. Kontrol grubu anamnez, fizik muayene ve laboratuvar ile ateroskleroz yönünden incelenmiş ve herhangi bir patolojik belirti ve semptomu olmayan vakalar çalışmaya dahil edilmiştir. Hasta ve kontrol grupları oluşturulduktan sonra hastalardan klamidya pnömonyaya karşı gelişen IgG tipi antikorları tesbit etmek amacı ile 5cc. kuru steril tüpe venöz kan alınmıştır. Alınan kanların serumları ayrıldıktan sonra -20°C 'de derin dondurucuda saklanmıştır. Daha sonra serumlar klamidya IgG antikoruna için mikroimmünofloresan (MIF) tekniği ile hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında değerlendirilmiştir. MIF testi için Chlamydia IgG sero FIA (Savyon Diagnostik Israel) kiti kullanılmıştır. Bu kitin sensitivitesi %100, spesifitesi %96.7 olarak belirtilmiştir. Hasta serumları ile kitin içindeki materyal uygun şekilde muamele edildikten sonra bu lamlar mikroimmünofloresan mikroskopta 400 ya da 1000 büyütme altında incelenmiştir. Floresan mikroskopta siyah zemin görülmesi test için negatif (-) sonucu vermektedir. Siyah zemin üzerinde klamidya ait elementer cismin elma yeşili renginde floresan vermesi pozitif (+) olarak değerlendirilmiştir. 1/64 titrasyon ve üzeri daha önceden klamidya pnömonya ile karşılaşıldığını ifade etmektedir. İstatistiksel değerlendirmede verilerin ortalamaları, standart sapmaları ve yüzdeleri hesaplanmıştır. Daha sonra sonuçlar unpaired t test, ki-kare, Fisher Exact test ve Mann Whitney testi ile yorumlanmıştır. Bu çalışma bir vaka kontrol çalışması olduğu için odds oranı (OR) da hesaplanmıştır. İstatistiksel anlamlılık için $p<0.05$ değeri kabul edilmiştir.

BULGULAR

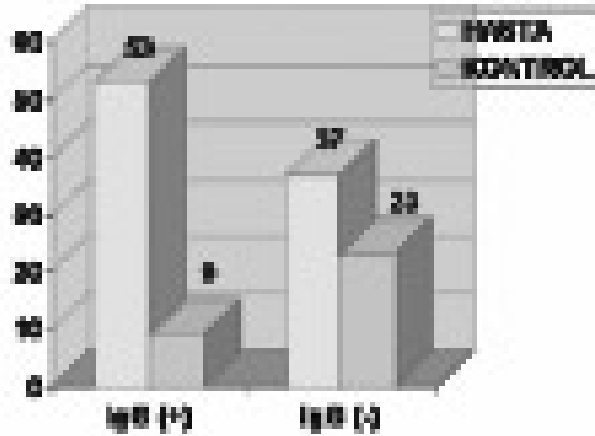
Çalışmaya iskemik strok tanısı alan 62 hasta ile herhangi bir vasküler şikayeti olmayan 60 kontrol vakası katılmıştır. Hasta grubunun 30'u (%48)

kadın ve 32'si (%52) erkektir. Kontrol grubunun ise 34'ü (%57) kadın ve 26'sı (%43) erkektir. Hastaların cinsiyetleri ile kontrol grubunun cinsiyetleri karşılaştırıldığında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0.5390$). Hasta ve kontrol grubunun yaşla ilgili özellikleri tablo 1 de gösterilmiştir. Her iki grup arasında yaş ortalamaları açısından anlamlı bir fark yoktur ($P=0.9731$). Klamidya pnömonya'ya karşı gelişen IgG tipi antikorlar; hasta grubunda 62 hastanın 53'ünde (%85.5), kontrol grubunda ise 60 hastanın 37'sinde (%61.6) pozitif bulunmuştur. Yüzdeler arası fark istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.0037$) (Şekil 1). IgG (+) olan grupta strok'a inmeye sahip olmanın odds değeri (odds ratio) antikor olmayanlara göre 3.66 kat daha fazladır (%95 CI, 1.522-8.80). Hasta ve kontrol grubu vasküler risk faktörleri tablo 2'de gösterilmiştir. Tabloda görüldüğü gibi hasta grubunda hipertansiyon, diabetes mellitus (DM), sigara kullanımı ve hiperlipidemi oranları kontrol grubuna göre p ve odds değerleri olarak istatistiksel anlamlılık göstermektedir. Diğer risk faktörlerinin değerlendirilmesinde ise anlamlı bir fark yoktur. Hasta grubu, aterosklerotik risk faktörleri olan hipertansiyon, DM, sigara kullanımı ve hiperlipidemisi olan ve olmayan hastalarda IgG pozitifliği açısından incelendiğinde anlamlı bir fark olmadığı görüldü (hipertansiyon $p=0.28$, OR=2.25, %95 CI, 0.57-8.8; DM $p=1.000$, OR=1.38, %95 CI, 0.25-0.42; sigara $p=0.4372$, OR=0.4934, %95 CI, 0.11-2.09; hiperlipidemi $p=1.000$, OR=0.80, %95 CI=0.063-10.02). Hasta grubunda kadın ve erkekler arasında IgG pozitifliği açısından anlamlı bir fark bulunamadı ($p=0.8977$, OR=1.1611, %95 CI 0.49-2.70). Kardiyembolik strok faktörlerinden birisi olan iskemik kalp hastalıklı 5 kişiden 4 tanesinde önceden geçirilmiş myokard infarktüsü (MI) mevcuttu (%6.4). Eskiden geçirilen MI ile IgG antikorları arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır ($p=1.0000$, OR=1.727, %95 CI=0.085-34.82). TOAST sınıflamasına göre hastaların 35'inde büyük arter aterosklerozu (%56.6), 6'sında küçük damar oklüzyonu (lakün, %9.6), 8'inde kriptojenik strok (%12.9) tespit edilmiştir. Tüm bu gruplarla IgG pozitifliği arasında istatistiksel olarak anlamlılık bulunamamıştır. ($p=0.4260$, OR=1.767, %95 CI, 0.040-7.69). Kontrol grubunda da risk faktörleri ile IgG pozitifliği arasında anlamlılık yoktu. Kontrol grubunda hiç risk faktörü olmayanlarda IgG pozitifliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edildi, hiç risk faktörü olmayanlarda klamidya pnömonya'ya karşı gelişen IgG antikorları

belirgin olarak düşüktü ($p=0.0310$, $OR=0.2632$, %95 CI, 0.08-0.85).

Tablo 1:Hasta ve kontrol vakalarının yaşları ile ilgili bazı istatistik bilgileri

	Vaka	Ort. Yaş	SD	STD Hata	Median	Min.	Maks.
Hasta	62	62.58	13.42	1.70	65.0	17	85
Kontrol	60	62.65	8.66	1.11	63.0	42	85



Şekil 1 : K. pnömonyaya karşı IgG tipi antikorların hasta ve kontrol gurubundaki dağılımı

TARTIŞMA

Vasküler tıkaçıcı hastalıklara enfeksiyöz ajanların neden olduğu fikri yeni değildir. Birçok araştırmacı aterosklerozda koksaki virüslerinin ve kardiyak transplantasyon sonrasında gelişen progresif koroner aterosklerozda sitomegalovirüsün muhtemel rolünden bahsetmişlerdir. Helikobakter plöri ve dental sepsisin de koroner arter hastalığı ile ilişkisi olduğu varsayılmaktadır. Bunlara rağmen ateroskleroz patogenezinde en güçlü ilişki klamidya pnömonya ile kurulmuştur. Birçok araştırmacı hem kronik koroner arter hastalığında hem de akut miyokard infarktüsünde klamidya pnömonya'ya karşı yüksek oranlarda antikor tespit etmişlerdir. Koroner arterlerin yağlı çizgilerinde ve fibrolipid ateroskleroz plaklarında, spesifik klamidya pnömonya antikorları ile reaksiyona giren inklüzyonlar ve PCR ile saptanan klamidya pnömonya DNA'sı tespit edilmiştir. Bu konudaki ilk çalışmalar Saikku ve arkadaşları tarafından 1988 yılında Helsinki'de yapılmış 40 akut miyokard infarktüsü, 30 koroner arter hastalıklı ve 40 vakalık kontrol grubunda klamidya pnömonya'ya karşı gelişmiş IgA ve IgG tipi antikorları mikroiimmünofloresan yöntemiyle incelenmiş, hasta gruplarında kontrol grubuna

oranla anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (4). Kronik koroner arter hastalığı grubunda IgG pozitifliği %87 iken akut miyokard infarktüsü grubunda bu oran %85'dir, kontrol grubunda ise %61'dir. Bizim çalışmamızda IgG pozitifliği hasta grubunda %85.5, kontrol grubunda %61.6 olarak tespit edilmiştir. Bu sonuçlar birbirleriyle paralellik göstermektedir. Bir çalışmada klamidya pnömonyanın ateroskleroz etyolojisindeki yeri tartışılmıştır. Bu yaklaşıma göre klamidya gram-negatif bir bakteri olup özellikle kronik enfeksiyon yapmaya eğilimlidir, mononükleer fagositler içinde uzun yıllar yaşayabilir ve çoğalabilir. Bu nedenle devamlı olarak dolaşıma bakteri ve bakteri ürünleri (lipopolisakkaridler) salgımlanmaktadır. Lipopolisakkaritler çok güçlü vasküler permeabilite ve pıhtılaşma mekanizması uyarıcısıdır. Bakteriyel bileşenler immün kompleks oluşturabilir ve doku hasarına neden olabilir. Ayrıca lipopolisakkaritler insan serumunda HDL ve LDL'ye, birbirlerinin göreceli konsantrasyonlarına göre bağlanır. Klamidyal lipopolisakkarit, LDL'ye bağlanınca lipoprotein yapısı modifiye olur ve endotel için immunojenik ya da toksik bir LDL meydana gelir. Modifiye olmuş ya da antikorla birlikte olan LDL in vitro olarak köpük hücresi oluşturabilir. Bu da aterosklerozun ilk fazı olabilir. Klamidya ve lipopolisakkaritler ayrıca tümör nekrozis faktör (TNF) ve interlökin-2'nin (IL-2) potent uyarıcısıdır. TNF, lipoprotein lipaz aktivitesini inhibe eder. Sonuçta lipid metabolizması değişir ve trigliseritlerin kanda artışına neden olur. TNF'nin klamidya enfeksiyonunda üretimi, serum lipid profilini değiştirerek aterosklerozu neden olabilir. Fakat bütün bunlara rağmen kronik klamidya enfeksiyonunun ateroskleroz ile olan ilişkisi henüz kesinlik kazanmamıştır (5).

Thom ve arkadaşları 1992 de yayınladıkları çalışmalarında anjiyografi ile tespit edilmiş koroner arter hastalarında, klamidya pnömonya serolojisini incelemişler ve sonuçta hasta grubunda IgG pozitifliğinin kontrol grubuna göre 4.2 kat daha fazla olduğu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda hasta grubunda IgG pozitifliği kontrol grubuna göre 3.66 kat daha fazla bulunmuştur ve bu değerlerle paralellik göstermektedir. Yine bu çalışmada sigara ile IgG pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki gösterilmiştir. Oysa bizim çalışmamızda böyle bir ilişki tespit edilmemiştir. Thom ve arkadaşları çalışmalarında diğer risk faktörlerinin, IgG pozitifliği ile olan ilişkilerini incelemiş fakat

anlamli bir baglanti bulamamislardir. Bizim calismamizda da benzer sekilde IgG pozitifligi ile risk faktörleri arasında anlamli bir baglanti tespit edilmemisdir (6).

Shor ve arkadaslari ateromatöz lezyonlarda ve yağli çizgilerde armut biçiminde elementer cisimcikleri tespit etmislerdir. Bu lezyonlarda immünhistokimyasal (ICC) boyama ile klamidya pnömonyaya karşı spesifik monoklonal antikorlar tespit edilmiştir. Daha sonra 36 aterosklerotik koroner arter, "polimerase chain reaction" (PCR) ve ICC yöntemi ile değerlendirildiğinde, bu vakaların 20'sinde klamidya pnömonyaya tespit edilmiştir (7). Bu organizma erken yağli çizgilerde ve geç fibrokalsifik aterosklerotik plaklarda bulunmasına rağmen, normal damar yapısı olan spesimenlerde bulunamamıştır (7).

Kou C.C ve arkadaslari klamidya pnömonyanın mononükleer hücreleri infiltre ettiğini ve dokularda fibrosis ile sonuçlanan skarlaşmalar yaptığını ifade etmişlerdir. Ayrıca klamidya pnömonyaya IL-1'in insan monositlerinde üretimini arttırmaktadır. IL-1 ise kollajenaz ve kollajen yapımını artırarak fibroblast ve düz kas hücrelerinin proliferasyonunu uyarır. Bu iki mekanizma aterosklerojezisin özelliğidir (7). Kou C.C ve arkadaslarının yaptıkları diğer bir çalışmada normal koroner arterleri olanlarda klamidya pnömonyaya tespit edilememiştir (8).

Grayston ve arkadaslari korotis ateroskleroza olan hastalarda, endarterektomi sonrasında elde edilen 56 materyali PCR ve ICC ile incelemişler ve bunların 32'sinde (%57) klamidya pnömonyaya tespit etmişlerdir. Bu çalışma klamidya pnömonyaya ile ileri karotis ateroskleroza arasında kuvvetli bir ilişki olduğunu göstermektedir (9,10).

1993 yılında Puolakkainen ve arkadaslarının yayınladıkları çalışmada ateroskleroza olan 45 otopsi vakası incelenmiş, 30'unda fibrolipid plak, 15'inde yağli çizgiler tespit edilmiştir. Aterosklerotik değişikliği olan hastaların %87'sinde IgG pozitifliği tespit edilmiştir. Diğer çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada erken dönem aterosklerotik değişiklikleri olan vakalarda ilerlemiş aterosklerotik lezyonları olan vakalara kıyasla daha düşük IgG titresi bulunmuştur. Bu çalışmanın anlamlılık derecesi düşük olmakla beraber ileri sürülen görüş, bu hastalarda antikorların immün komplekslerde bağlanarak MİF yöntemi ile tespit edilemeyebileceği; buradan hareketle IgG antikorlarının koruyucu olabileceği, infeksiyonun eradikasyonu veya supresyonunda

IgG tipi antikorların önemli olabileceği görüşü savunulmuştur (11).

Ege Bölgesi'nde Demir Serter ve Helsinki Viroloji Grubu'nun ortaklaşa yaptığı klamidya pnömonyaya prevalans çalışmalarında, erişkinlerde popülasyonun yaklaşık %65'inde klamidya pnömonyaya IgG antikorları bulunduğu sonucuna varılmıştır (12).

1996 yılında Martin L.J. ve arkadaslari ateroskleroz ilişkisine yeni bir boyut katmıştır (13). Bu çalışmada IgA ve IgG tipi klamidya pnömonyaya antikorları değerlendirildiğinde; IgA 58 hastanın 27'sinde (%46.6) ve kontrol grubunda 52 vakanın 12'sinde (%23.1) pozitif olarak bulunmuştur. 58 hastanın 43'ünde (%74.1) ve 52 kontrolün 40'ında (76.9) IgG pozitifliği tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda 62 hastanın 53'ünde (%85.5) ve 60 kontrolün 37'sinde (%61.6) IgG pozitifliği tespit edilmiştir. Bu çalışma ile bizim çalışmamız karşılaştırıldığında hasta grubundaki antikor pozitifliği oranları birbirine paralel olmakla beraber, kontrol grupları arasında anlamli bir fark vardır. Klamidya pnömonyaya ile ateroskleroz arasındaki ilişkinin incelendiği diğer yayınlarda IgG tipi antikorların toplumdaki prevalansı %50-65 arasında olduğu söylenmektedir (4). Bizim çalışmamızdaki kontrol grubunun IgG pozitiflik oranı literatürle uygun olmakla beraber Martin ve arkadaslarının oranları ile paralellik göstermemektedir.

1998 yılında Cook ve arkadaslari tarafından yayınlanan "The West Birmingham Stroke Project"te klamidya pnömonyaya antikor pozitifliğinin 176 strok'lu ve 1518 kontrol grubunda hem akut hem de geçirilmiş infeksiyon açısından strok ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (14). Öte yandan ateroskleroz risk faktörleri kontrol ve hasta gruplarında anlamli bir farklılık göstermemiştir. Bu sonuçlar bizim çalışmamızdaki değerlerle paralellik göstermektedir. Bu çalışmada ayrıca strok ile klamidya pnömonyaya infeksiyonunun akut nöksleri arasında da bir ilişkiden bahsedilmiştir. Bu sonuç Melnick ve arkadaslarının aterosklerozlu karotis arterlerde yaptığı çalışmadaki sonuçlara benzerdir (15).

Çeşitli yayınlarda, klamidya pnömonyaya ile plazma kolesterol ve trigliserid konsantrasyonları arasında bir ilişki tespit edilememiştir (13,14). Bu da aterosklerozda infeksiyöz ajanların da rol oynayabileceği görüşünü desteklemektedir. Bizim çalışmamızda da lipid metabolizması disregülasyonu ile klamidya pnömonyaya antikorları

arasında anlamlı bir ilişki yoktu. Dolaşımdaki spesifik immün kompleksler ve artmış klamidya pnömonya antikor titreleri immünolojik süreçleri tetikleyerek, vasküler oklüzyondan ayrı olarak serebrovasküler hasarı başlatabilir. Peptik ülser epidemiyolojisi ve tedavisi konusunda helikobakter pilori nasıl bir çığır açmış ise iskemik strok'ta da infeksiyöz etyoloji ve klamidya pnömonya aynı etkiyi uyandırabilir.

Sonuç olarak söyleyebiliriz ki IgG pozitifliği iskemik strok geçirme oranını 3.66 kat daha fazla arttırmaktadır, ama vasküler risk faktörleri açısından istatistiksel bir anlamlılık yoktur ve klamidya pnömonyanın aterosklerozdaki patogenetik mekanizmalarının aydınlatılabilmesi için daha geniş prospektif kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR:

1. De Graba TJ, Fisher M, Yatsu FM. Atherogenesis and Strokes. In: Mohr JP, Stein BM, Yatsu FM Ed. Stroke. New York, Churchill Livingstone: 1992, 29-48.
2. Blanchard TJ. Chlamydial Infections. BJCP 1994, 48(4): 201-205.
3. Jones RB. Chlamydial Diseases. In: Mandell GL et al. Principles and Practice of Infectious Diseases. 4th Edition. London: Churchill Livingstone, 1995, 1676-1700.
4. 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, 1998 (2), 983-986.
5. Saikku P, Leinonen M, Tenkanen L. Et al. Chronic Chlamydia Pneumoniae Infection as a Risk Factor for Coronary Heart Disease in the Helsinki Heart Study. Annals of Internal Medicine 1992, 116: 273-278.
6. Thom DH, Grayston JT, Siscovik DS et al. Association of Prior Infection With Chlamydia Pneumoniae and Angiographically Demonstrated Coronary Artery Disease. JAMA 1992, 268: 68-72.
7. Kuo CC, Shor A, Campbell LA et al, Demonstration of Chlamydia Pneumoniae in Atherosclerotic Lesions of Coronary Arteries. The Journal of Infectious Diseases 1993, 167: 841-849.
8. Kuo CC, Grayston JT, Campbell LA et al. Chlamydia Pneumoniae (TWAR) in Coronary Arteries of Young Adults (15-34 years old). Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1995, 92: 6911-6914.
9. Grayston JT. Chlamydia Pnömonya, Strain TWAR, Chest 1989, 95: 664-669.
10. Grayston JT, Kuo CC, Coulson AS. et al. Chlamydia Pneumoniae (TWAR) in Atherosclerosis of the Carotid Artery. Circulation 1995, 92 (12) 3397-3400.
11. Puolakkainen M, Kuo CC, Shor A. et al. Serological Response to Chlamydia Pneumoniae in Adults With Coronary Arterial Fatty Streaks and Fibrolipid Plaques. Journal of Clinical Microbiology 1993, 31: 2212-2214.
12. Serter D. Virus Riketsiya ve Klamidya Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevi 1997, 46-56.
13. Wimmer MLJ, Sandmann-Strupp R, Saikku P et. al. Association of chlamydial Infection with Cerebrovascular Disease. Stroke 1996, 27: 2207-2210.
14. Cook PJ, Honeybourne D, Lip GYH et.al.Chlamydia Pneumoniae Antibody Titers are Significantly Associated with Acute Stroke and Transient Cerebral Ischemia. The West Birmingham Stroke Project. Stroke 1998, 29: 404-410.
15. Melnick S, Sharar E, Folsom A, Grayston JT. et. al. Past Infection by Chlamydia Pneumoniae Strain TWAR and Asymptomatic Carotid Atherosclerosis. American Journal of Medicine 1993, 95: 499-504.