

ARAŞTIRMA YAZISI

ORIGINAL ARTICLE

**İSKEMİK SEREBROVASKÜLER HASTALIKLARLA CHLAMYDIA PNEUMONIAE ENFEKSİYONLARI
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

Murat ÇALIK*, Yavuz UYAR, Musa Kazım ONAR***, Murat GÜNAYDIN******

***Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, SAMSUN**

****Refik Sayfam Hıfzısıhha Merkezi Başkanlığı, Viroloji Referans ve Araştırma Laboratuvarı, ANKARA**

*****19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Nöroloji Anabilim Dalı, SAMSUN**

******19 Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, SAMSUN**

ÖZET

AMAÇ: Bu çalışmanın amacı; Chlamydia pneumoniae enfeksiyonlarının iskemik serebrovasküler hastalıklarla ilişkili olup olmadığının araştırılmasıdır.

GEREÇ ve YÖNTEM: Çalışma, yaşları 40-74 arasında değişen, hastaneye başvuru sonrasında akut iskemik stroke veya geçici iskemik atak (GİA) tanısı almış olan 50 hasta ve 50 sağlıklı bireyden oluşan toplam 100 kişi üzerinde yapıldı. Hasta ve kontrol grubundaki tüm olgulara tam nörolojik muayene, akciğer grafisi, karotis ve vertebral arterlere yönelik doppler USG incelemeleri yapıldı. Hasta ve kontrol grubunun tüm bireylerinde hipertansiyon, kalp hastalığı (AF (atriyal fibrilasyon), KAH (koroner arter hastalığı), geçirilmiş Mİ (myokard infarktüsü), kalp kapak hastalığı), periferik vasküler hastalık, geçirilmiş stroke, diyabet, OAK (oral antikoagülan kullanımı) varlığı araştırıldı. Diyabet, kalp kapak hastalığı, kardiyak ritim bozukluğu, OAK kullanımı olan olgular çalışmaya alınmadı. Hasta ve kontrol grubundaki tüm bireylerin serumlarında mikroiimmunofloresan (MIF) yöntemi kullanılarak C. Pneumoniae'ya karşı gelişen antikorlar (IgA, IgM ve IgG) araştırıldı.

BULGULAR: Hasta ve kontrol grubu, yaş, cinsiyet, açısından birbiri ile benzer olup aralarında istatistiksel bir fark tespit edilmedi. Değerlendirme sonucunda her iki grupta da IgM tipi antikor ve akut C. Pneumoniae enfeksiyonu saptanmadı. IgA tipi antikor hasta grubunda 31 (%62), kontrol grubunda ise 28 kişide (%32) tespit edildi. IgA tipi antikor pozitifliği hasta grubunda anlamlı olarak daha sık izlendi ($p<0.01$). IgG tipi antikor hasta grubunda 37 (%74), kontrol grubunda ise 28 kişide (%56) tespit edildi. IgG tipi antikor pozitifliği açısından hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Kronik persistant C. Pneumoniae enfeksiyonuna kontrol grubunda rastlanmazken; hasta grubunda 8 hastada (%16) rastlandı. Ancak bu durum olgu ve kontrol grubunun toplam denek sayısının yetersiz olması nedeniyle istatistiksel değerlendirme için uygun değildi.

SONUÇ: Bu çalışma C. Pneumoniae enfeksiyonlarının iskemik serebrovasküler hastalıklar için hazırlayıcı bir risk faktörü olabileceğini göstermiştir.

Anahtar Sözcükler: İskemik serebrovasküler hastalık, Chlamydia Pneumoniae, aterosklerozis, enfeksiyon.

**INVESTIGATION OF THE RELATION BETWEEN ISCHEMIC CEREBROVASCULAR DISEASE AND
CHLAMYDIA PNEUMONIAE INFECTIONS**

ABSTRACT

OBJECTIVE: The aim of this study is to investigate whether there is a relation between Chlamydia pneumoniae infection and ischemic cerebrovascular diseases.

MATERIAL and METHODS: This study was done on 100 individuals, 50 of whom were at the ages between 40-74 with transient ischemic attack (TIA) or acute ischemic stroke and 50 of whom were healthy controls at the same age and gender distributions. All cases on the patient and control group had a complete neurological examination, chest radiographs, routine biochemical and hematological tests, Doppler USG investigations of carotid and vertebral arteries were done.

Yazışma Adresi: Uzm. Dr. Murat Çalık Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Kliniği, Samsun.

Tel: 0362 3111500 **E-posta:** drmuratcalik@hotmail.com

Geliş Tarihi: 18.11.2012 **Kabul Tarihi:** 15.03.2013

Received: 30.10.2012 **Accepted:** 07.01.2013

Bu makale şu şekilde atıf edilmelidir: Çalık M, Uyar Y, Onar M.K, Günaydin M. İskemik serebrovasküler hastalıklarla chlamydia pneumoniae enfeksiyonları arasındaki ilişkinin araştırılması. Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2013; 19 (2): 56-63 doi: 10.5505/tbdhd.2013.68552.

Hypertension, heart disease, peripheral vascular disease, stroke, diabetes mellitus and another metabolic disease, oral anticoagulant use were investigated in the patient and control groups. Those who have diabetes, heart valve disease, cardiac rhythm disorders and history of use of oral anticoagulants were excluded. C. Pneumoniae antibodies were investigated by microimmunofluorescent (MIF) method in the serum of patients and controls. Antibody determination was made separately for IgA, IgM and IgG.

RESULTS: IgA-type antibodies were detected 62% on the patient group where as 32% on the control group. IgA-type antibodies against C. Pneumoniae were found more frequently in patients than in control subjects ($p<0.01$). IgM-type antibodies against C. Pneumoniae weren't present in both groups. IgG-type antibodies were detected as 74% in the patient group where as 56% in the control group. There was no difference between patients and controls groups for IgG-type antibodies. In addition, chronic persistent C. Pneumoniae infection was found in 8 patients (16%), there was no chronic persistent infection in the control group. However patient numbers were small for statistical evaluation. Acute C. Pneumoniae infection was not present in both groups.

CONCLUSION: The results of this study showed that C. Pneumoniae infection may be a risk factor predisposing for ischemic cerebrovascular disease.

Key Words: Ischemic cerebrovascular disease, Chlamydia Pneumoniae, atherosclerosis, infection.

GİRİŞ

Günümüzde serebrovasküler hastalıklar sebep oldukları ölümler, akut ve kronik dönemde meydana getirdikleri fonksiyon kayıpları nedeniyle önemli bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır. ABD'de yapılan çalışmalara göre her yıl 500.000 yeni ya da rekürrent inme olgusu izlenmektedir (1). Bu olguların da yaklaşık %80-85 kadarı iskemik inme olgularıdır (2).

Yapılan çalışmalarda inme için çok sayıda etiyolojik faktör tanımlanmakla birlikte olguların yaklaşık olarak % 40 kadarında herhangi bir etiyolojik faktör saptanamamaktadır. Risk faktörü saptanamayan hasta sayısı özellikle 45 yaşın altındaki hasta popülasyonunda daha da artmaktadır (3). Muhtemel risk faktörlerinin araştırılması, belirlenmesi ve olanaklıya tedavi edilmesi hastalığın sıklığının azaltılması ve zararlarının en aza indirilmesi açısından ön plana çıkmıştır (1,4).

Çalışmalarda enfeksiyonların da inme ve aterosklerozis için önemli bir risk faktörü olabileceğine dair kanıtlar artmaktadır. Suçlanan enfeksiyon etkenleri arasında C. Pneumoniae, Cytomegalovirus, Helicobacter Pylori, Streptococcus Mutans, Parporomonas Gingivalis, Actinobacillus, Prevotella Intermedia ilk sıralarda yer almaktadırlar (5-17).

Bu çalışmanın amacı, önlenabilir bir risk faktörü olması olası olan C. Pneumoniae enfeksiyonları ile iskemik inme arasındaki ilişkinin varlığının araştırılmasıdır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada akut iskemik inme veya GİA tanısı konulmuş 32'si (% 64) erkek, 18'i (%36) kadın,

yaş ortalaması 59.00 ± 1.0 (yaş aralığı 40-74) olan toplam 50 hasta, diyabet, kalp hastalığı, periferik vasküler hastalık, geçirilmiş inme ve kronik enfeksiyon öyküsü olmayan, gönüllü, 22'si (%44) erkek, 28'i (%56) kadın, yaş ortalaması 59.06 ± 1.1 (44 -70) olan 50 kişi kontrol grubu olarak kullanıldı.

Hasta ve kontrol grubundaki tüm hastalara tam nörolojik muayene, akciğer grafisi, tam kan sayımı, rutin hematolojik ve biyokimyasal tetkikler yapıldı. Hasta ve kontrol grubunun tüm bireylerinde hipertansiyon, kalp hastalığı, AF, KAH, geçirilmiş MI, kalp kapak hastalığı, periferik vasküler hastalık, geçirilmiş strok, diyabet, oral antikoagülan (OAK) kullanımı varlığı araştırıldı. Diyabet, kalp kapak hastalığı, kardiyak ritim bozukluğu, OAK kullanımı ve rutin tetkiklerinde metabolik, hematolojik ya da hipertansiyon dışında vasküler bir hastalığı tespit edilen hastalar çalışmaya alınmadı. Tüm olgulara karotis ve vertebral arterlere yönelik doppler ultrasonografi incelemesi yapıldı. İncelemeler 7.5 MHz lineer prob ile (Toshiba Powervision SSA-380 A, Tochigi-Ken cihazı kullanılarak) yapıldı. İncelemede ana karotis (ulaşılabilirdiği kadarıyla başlangıç kesimi), internal ve eksternal karotis arterler bilateral olarak usulüne uygun şekilde aksiyal ve longitudinal planda incelendiler. Her bir arterde plak varlığı, varsa plağın karakteristikleri, akım formları, lümeninde daralma olup olmadığı, varsa bu daralmanın derecesi ayrı ayrı değerlendirildi. Aynı işlemler vertebral arterler için de bilateral olarak tekrarlandı. Plak varlığı, akım özelliklerinde değişiklik, lümeninde daralma saptanması aterosklerotik değişiklikler olarak yorumlandı.

Tüm olgularda (hasta grubunda strok gelişi-

şimini takiben ilk iki hafta içinde) serum örneklerinde C. Pneumoniae'ya karşı gelişen IgG, IgA, IgM tipi antikor varlığı ve titreleri C. Pneumoniae varlığının tespitinde altın standart olarak kabul edilen MIF yöntemi (C. Pneumoniae MIF, Vircell SL, USA) kullanılarak araştırıldı (8,18). Bu amaçla hastalardan alınan serum örnekleri iki ayrı eppendorfa konularak testin yapılacağı güne kadar -700C'da saklandı. MIF yöntemi iki basamaklı sandviç tekniği kullanılarak yapıldı. IgM titresini araştırmak için birinci aşamada, hasta serumu " pretreatment dilüent" ile seyreltilti. Anti-human IgG içeren bu dilüsyon serumda serbest ve kompleks olarak bulunan IgG'leri bağlamaktadır.

Hazırlanan dilüsyon örneğinden 25µl slayt üzerine konuldu ve 37 0C'de inkübe edildi. IgG ve IgA antikorlarını araştırmak için birinci aşamada, hasta serumu fosfat buffer solüsyonu (PBS) ile 1/8'den başlayarak seri şekilde 1/8, 1/16, 1/32, 1/64, 1/128, 1/256, 1/512 titrelerde dilüe edildi. Aynı şekilde dilüsyon örneğinden 25µl slayt üzerine konuldu ve 37 0C'de inkübe edildi. İnkübasyondan sonra slaytlar PBS ile yıkanarak bağlanmayan antikorlar ortamdan uzaklaştırıldı. İkinci aşamada, slayt üzerine floresan izotiyosiyanat işaretli konjugat (FTIC) damlatılarak IgM için 60 dakika, IgG ve IgA için 30 dakika tekrar inkübasyona bırakıldı. Antijen-antikor kompleksine bu aşamada floresan işaretli antikor eklenmiş oldu.

Daha sonra PBS ile slayt üç kez yıkandı, üzerine mounting medium eklendi ve lamel ile kapatılarak floresan mikroskopta (Nikon, Japan) incelendi. Test prosedürüne göre floresan mikroskopta koyu elma yeşili floresan veren elementer cisimciklerin görülmesi pozitif reaksiyon olarak kabul edildi. Seri dilüsyonlar ile çalışılan bu semi-kantitatif metotta en son pozitiflik saptanan antikor titresini kaydedildi. Sonuç olarak IgG ve IgA değerlendirilmesinde 1/16 ve üzerindeki titrerleri seropozitif olarak değerlendirildi. Tek başına Ig M titresinin 1/10 ve üzerinde ya da IgG titresinin 1/512 ve üzerinde olması "akut C. Pneumoniae enfeksiyonu" tanı kriteri olarak değerlendirildi. Ig G'nin 1/16 ve 1/512'ye kadar olan değerleri "geçirilmiş C. Pneumoniae enfeksiyonu" tanı kriteri olarak alındı. IgG \geq 1/128 ve beraberinde IgA'nın \geq 1/32 titrelerde pozitif saptanması "C. Pneumoniae kronik persistant enfeksiyonu" olarak kabul edildi.

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirilmesinde, SPSS (versiyon 10.0) paket program kullanıldı. Antikor titre ortalamaları geometrik artış gösterdikleri için ortalama değerler geometrik ortalama olarak verildi. Ancak bu değerler normal dağılıma uymadıkları için logaritmik dönüşüm uygulanarak sonuçlar "student t" testi ile değerlendirildi. Diğer istatistiksel değerlendirmeler " chi-square (X2)", "Fisher" testleri kullanılarak yapıldı.

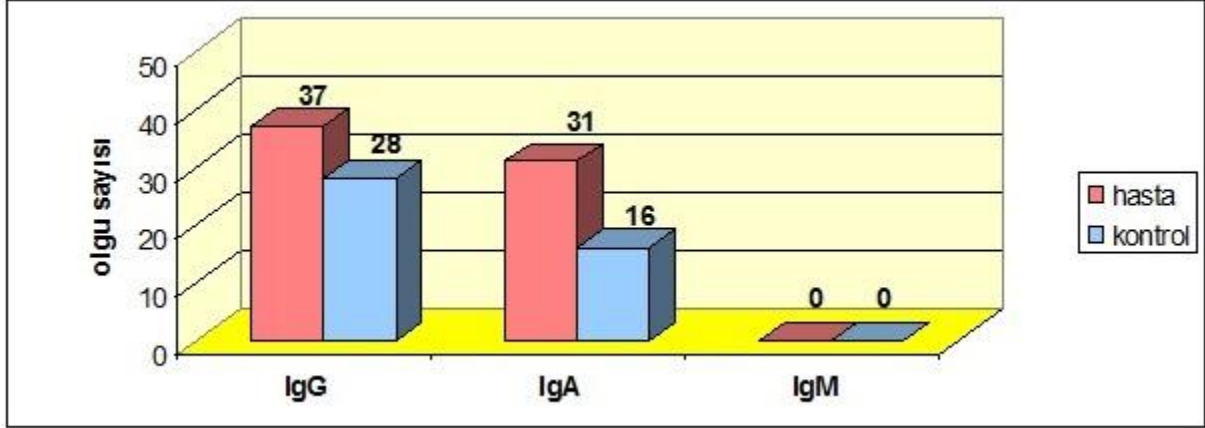
BULGULAR

Hasta ve kontrol grubu, yaş ve cinsiyet açısından birbiri ile benzer olup aralarında istatistiksel olarak bir fark yoktu. Hasta ve kontrol grubunun her ikisinde de MIF yöntemiyle serumda oluşan C. Pneumoniae'ya karşı gelişen antikorlar araştırıldı ve enfeksiyonun durumu tespit edildi. Her iki grupta da C. Pneumoniae akut enfeksiyonunun bir göstergesi olan IgM pozitifliği saptanmadı. IgA ve IgG tipi antikorların varlığı iki grup arasında karşılaştırıldı. Hem IgG hem de IgA hasta grubunda daha yüksek oranlarda pozitif idi. IgG tipi antikorlar, hasta grubunda 37 (% 74), kontrol grubunda ise 28 (% 56) kişide pozitif idi. IgA tipindeki antikorlar hastaların 31'inde (% 62), kontrol grubunun 16'sında (%32) pozitif olarak bulundu. Ancak aradaki fark, sadece Ig A tipi antikorlar için istatistiksel olarak anlamlıydı (P<0.01) (şekil 1).

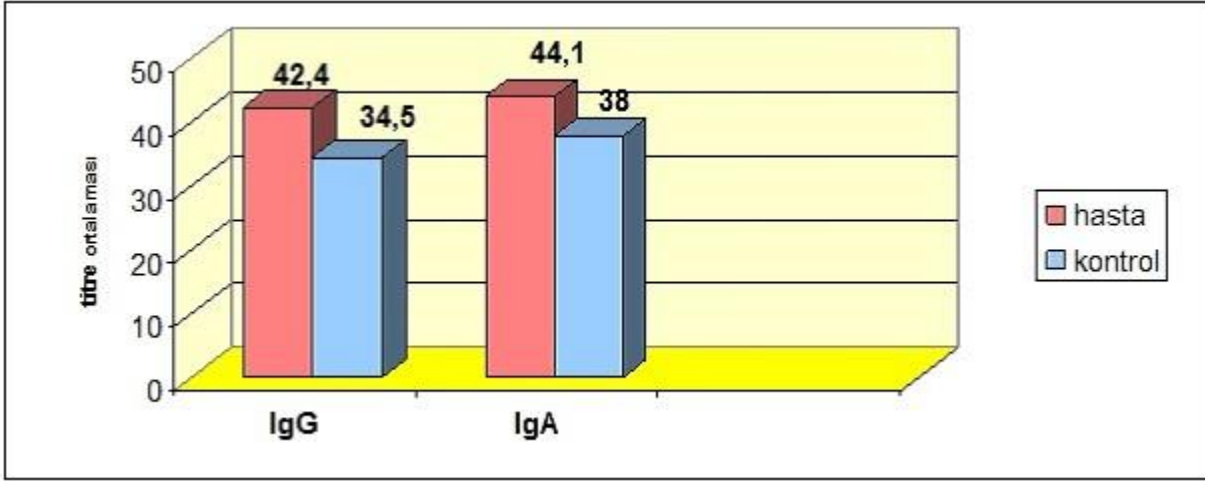
Hasta ve kontrol grubunda elde edilen antikor titre düzeylerinin ortalamaları, iki grup arasında karşılaştırıldı. Bu karşılaştırmada iki grup arasında IgG ve IgM tipi antikorlar açısından hasta grubunda fazlalık dikkati çekmekle beraber istatistiksel olarak bir anlam taşımamaktaydı (şekil 2).

Elde edilen antikor titrelerine göre C. Pneumoniae enfeksiyonunun durumu değerlendirildi. Her iki grupta da akut C. Pneumoniae enfeksiyonu saptanmadı. Hasta grubunda geçirilmiş C. Pneumoniae enfeksiyonu 29 (%58), kontrol grubunda ise 28 kişide (% 56) bulunmaktaydı. Bu durum istatistiksel olarak anlamlı değildi. Kronik persistant C. Pneumoniae enfeksiyonu ise kontrol grubunu oluşturan bireylerin hiçbirisinde yokken hasta grubunda 8 kişide (% 16) saptandı. Ancak veriler istatistiksel bir değerlendirmeye olanak vermedi (şekil 3).

Hasta ve kontrol grubundaki tüm bireylere karotis ve vertebral arterlere yönelik doppler USG



Şekil 1. Hasta ve kontrol grubunda MIF testi sonuçlarına göre saptanan antikor pozitiflik oranlarının karşılaştırılması.



Şekil 2. Hasta ve kontrol grubunda MIF testi sonuçlarına göre saptanan antikor titre ortalamalarının karşılaştırılması.

incelemesi yapılarak ateroskleroz varlığı (plak varlığı, endotel düzensizlikleri ve akım değişiklikleri) araştırıldı. Hasta grubunda 41 (%82) kontrol grubunda ise 22 (%44) olguda aterosklerotik değişiklik saptandı. Hasta grubunda karotis ve vertebral arterlerdeki ateroskleroza ait bulgular istatistiksel olarak daha sık izlendi ($P<0.001$).

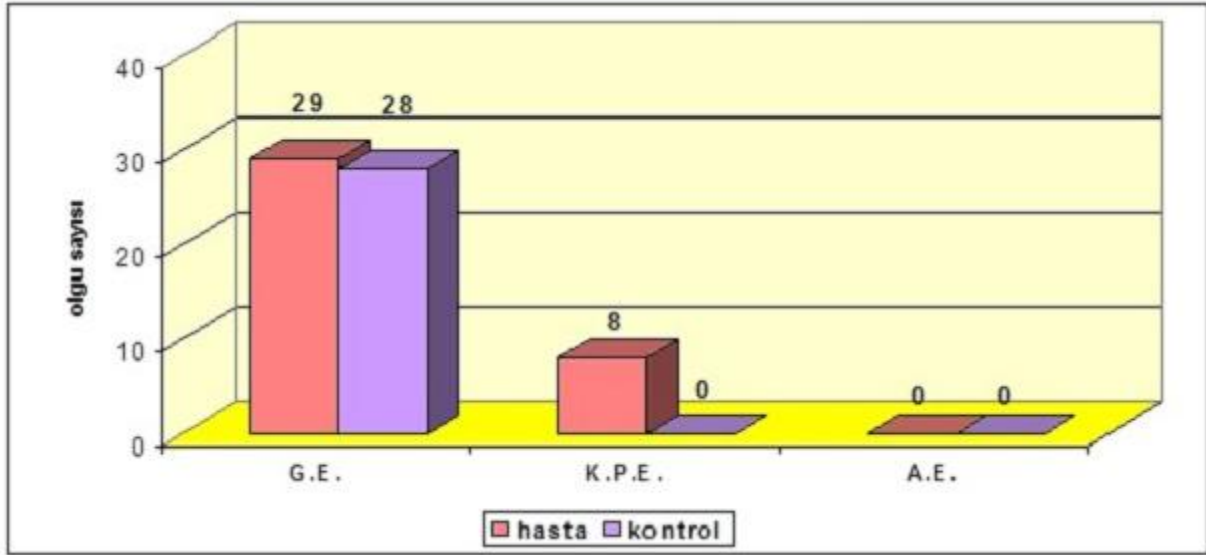
Yapılan doppler ultrasonografi ile karotis veya vertebral arterlerde ateroskleroz saptanan olgular, ateroskleroz saptanamayan olgularla karşılaştırıldı. Ateroskleroz saptanan grupta, *C. Pneumoniae*'ya karşı gelişen IgG ve IgA tipi antikor pozitifliği, saptanan bu antikorların titre ortalamaları ve kronik persistant enfeksiyon sıklığı

daha yüksekti. Ancak bu yükseklik istatistiksel olarak bir anlam taşımamaktaydı (şekil 4).

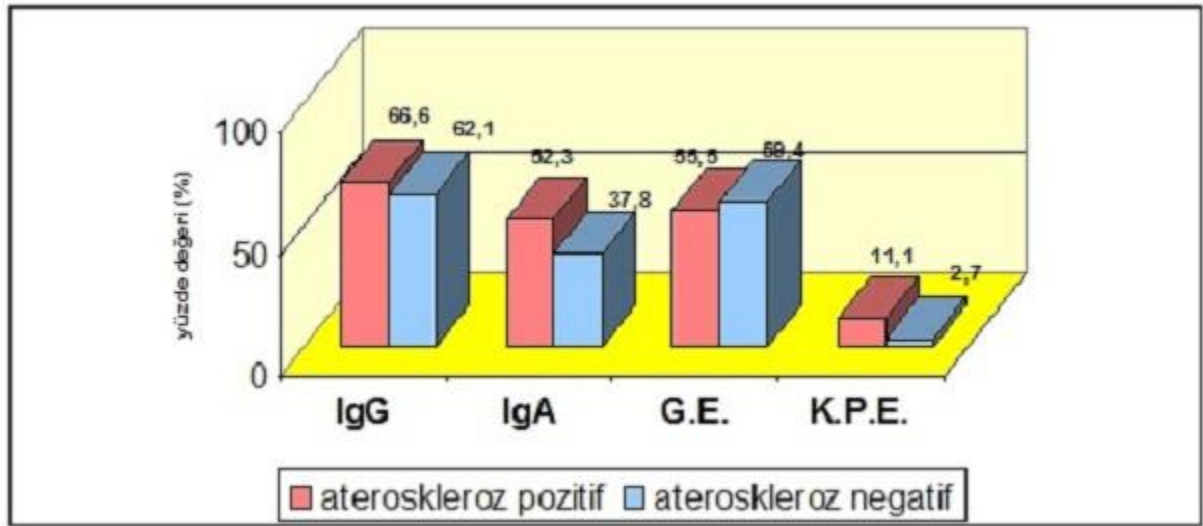
Aterosklerozis bulunan grupta yaş ortalaması diğer gruba göre daha yüksekti ($P<0.001$).

TARTIŞMA

Serebrovasküler hastalıkların oluşumunda çok sayıda etken suçlanmış olmasına rağmen, iskemik serebrovasküler hastalık tanısı alan hastalarda yapılan ayrıntılı incelemelerde, hastaların ancak %60'ında etiyolojik etken saptanabilmektedir. Enfeksiyonların iskemik inme için bir yatkınlık oluşturduğu bilinmektedir (1,5,4,7-9,11-13,19-21).



Şekil 3. Hasta ve kontrol grubunda MIF testi sonuçlarına göre elde edilen C. Pneumoniae enfeksiyonunun durumu. GE: geçirilmiş enfeksiyon, KPE: kronik persistant enfeksiyon, AE: akut enfeksiyon.



Şekil 4. Doppler USG ile ateroskleroz saptanan ve saptanmayan olguların antikor pozitifliği ve C. Pneumoniae enfeksiyonunun durumu. GE: geçirilmiş enfeksiyon, KPE: kronik persistant enfeksiyon.

Birçok araştırmacı virusların aterosklerozis gelişiminde rol aldığını ileri sürmüşler ve bu etkenlerin kardiyak transplant alıcılarında gelişen hızlı progresif KAH ile sıkı bağlantıları bulunduğunu göstermişlerdir (22-25). Olası diğer etkenlerin başında da C. Pneumoniae, H.Pylori ve dental sepsis etkenleri gelmektedir (6,9,12,13,21,26). Literatürde, iskemik serebrovasküler hastalıklarda C. Pneumoniae'nın rolü üzerine az sayıda çalışma mevcut olmakla

birlikte her geçen gün bu konuda yapılan çalışma sayısı artmaktadır (8,9,13-17).

Wimmer ve ark. (13) 58 hasta (iskemik inme veya GİA tanısı alan) ve herhangi bir vasküler hastalığı olmayan 52 kişiden oluşan bir olgu-kontrol çalışmasında, serumda C. Pneumoniae'ya karşı gelişen IgA tipi antikorların sıklığının sırasıyla hasta ve kontrol grubunda %46,6, %23,1 olduğunu bildirmişlerdir. Araştırmacılar bu çalışmada IgA seropozitifliğinin iskemik

serebrovasküler hastalıklarla ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır (P=0.018). IgG tipi antikorların sıklığını ise hasta grubunda %74.1, kontrol grubunda % 77.0 bulmuşlardır. IgG tipi antikorların iskemik serebrovasküler hastalıklarla (İSVH) ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir (P=0.0623).

Cook ve ark.(7) tarafından yapılan 176 inme hastası (GİA dahil) ve 1518 kişiden oluşan kontrol grubunun karşılaştırıldığı çalışmada; akut ya da re-enfeksiyon şeklinde C. Pneumoniae enfeksiyonunun hasta grubunda %32.4, kontrol grubunda ise %12.7 olduğu ve bu bulgular doğrultusunda C. Pneumoniae enfeksiyonlarının iskemik serebrovasküler hastalıklarla ilişkili olabileceği bildirilmiştir (P<0.005). Elkind ve ark. (8) tarafından yapılan bir başka çalışmada ise serum IgA tipi antikor pozitifliği sırasıyla hasta ve kontrol grubunda %46.1, %30.3 olarak bulunmuştur. Araştırmacılar bu çalışmada serum IgA pozitifliğinin İSVH ile ilişkili olduğu sonucuna varmışlardır. Rai ve ark. (14) tarafından yapılmış olan 51 hasta ve 48 kontrol grubundan oluşan daha güncel bir olgu-kontrol çalışmasında; IgA tipi antikor pozitifliği hasta grubunda % 60.8, kontrol grubunda %33.3 olarak bulunmuştur. Araştırmacılar bu çalışmada da IgA tipi antikor varlığının İSVH ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (P=0.005). Bizim çalışmamızda IgA tipi C. Pneumoniae antikorları (hasta grubunda %62, kontrol grubunda %32) hasta grubunda daha yüksek sıklıkta izlenmiş olup İSVH ile ilişkili bulunmuştur (P<0.01) (şekil I).

IgG tipi antikorlar açısından bakıldığında çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun her ikisinde de IgG tipi antikorların (hasta grubunda %74, kontrol grubunda %56 (şekil 1) yüksek oranda pozitif bulunduğu izlendi. Bu durum olgularımızın hayatlarının bir döneminde C. Pneumoniae ile enfekte olduklarını göstermektedir. Yapılan istatistiksel değerlendirmede iki grup arasında istatistiksel bir fark olmadığı (P>0.05) görülmekle birlikte hasta sayısının az olmasının sonucu etkilemiş olabileceği düşünüldü. Wimmer ve ark. (13) ile Elkind ve ark. (8) tarafından yapılan iki ayrı çalışmanın sonucunda da IgG tipi antikorlarla İSVH'lar arasında bir ilişki bulunmadığı bildirilmiştir.

Saptanan IgG pozitifliği geçirilmiş enfeksiyonun bir göstergesi olup yıllarca pozitif kalabilmektedir (27,28). Ancak IgA tipi

antikorlarda durum farklılık taşımaktadır. IgA tipi antikorların yarı ömürleri çok kısa olup ortalama 5-6 gün kadardır. Bu nedenle IgA tipi antikorlar persistent ve aktif taşıyıcılık durumlarının saptanmasında faydalı olmaktadır. Gözlemlere göre anti-Chlamydia IgA tipi antikorları birincil Chlamydia enfeksiyonlarında erken dönemde ortaya çıkmakta (1/16 ve üzeri), 20-40 gün içinde hasta tedavi edilse bile titre 2-4 kat artmaktadır. Artmış olan bu titre tedaviyi takiben hızla eski değerlerine inmektedir (28). Ancak enfeksiyonun durumunun net olarak ortaya konulabilmesi eş zamanlı olarak IgG ve IgM tipi antikorlarının durumunun bilinmesiyle mümkün olabilmektedir. IgM tipi antikorların varlığı hiç şüphesiz akut enfeksiyonun göstergesidir. Kronik veya re-enfeksiyonda IgM tipi antikorlar hiç yükselmez ya da çok düşük titrelere pozitifleşirler. Bu nedenle IgM pozitifliği olmadan IgA pozitifliği ($\geq 1/32$) ve beraberinde Ig G pozitifliği ($\geq 1/128$) kronik ya da re-enfeksiyonun bir göstergesidir (6,8,27,29). Çalışmamızda yer alan olguların hiçbirisinde akut C. Pneumoniae enfeksiyonu saptanmamıştır. Benzer şekilde Elkind ve ark. (8) 89'u iskemik inme hastası toplam 178 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada hiçbir olguda IgM pozitifliği saptamadıklarını bildirmişlerdir.

Çalışmamızda elde edilen antikor titrelere göre enfeksiyonun durumu da değerlendirilmiştir. İki grupta da akut enfeksiyona rastlanılmadığı yukarıda ifade edilmişti. Hasta grubunda 29 olguda (% 58), kontrol grubunda ise 28 olguda (%56) geçirilmiş C.Pneumoniae enfeksiyonu bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (P>0.05) (şekil 3). Kronik persistent enfeksiyon ise hasta grubunda 8 (%16) hastada saptanırken kontrol grubunda hiç saptanmadı. Aradaki fark oldukça dikkat çekici olmakla beraber hasta sayısı ve verilerin dağılımı istatistiksel değerlendirme açısından uygun değildi. Her ne kadar kronik persistent enfeksiyonun tanısı için kriterler konulmuş olsa da IgA titresinin varlığı etkenin vücutta bulunduğu indirekt bir göstergesidir (30).

Çalışmalarda, C.Pneumoniae enfeksiyonları ile aterosklerozis arasında ilişki olduğu vurgulanmakla beraber, dikkatler koroner ve karotis arterlerde yoğunlaşmaktadır (12,17,20,31).

Schmidt ve ark .(12) C. Pneumoniae seropozitifliğinin ana karotis arterlerde izlenen

intima media kalınlığındaki artışla ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Grayston ve ark.(32) endarterektomiye alınan hastalarda PCR ve immunositokimyasal yöntemlerle endarterektomi örneklerinde C. Pneumoniae varlığını göstermişler ve C. Pneumoniae enfeksiyonlarının aterosklerozise sebep olabileceği ya da patogeneizde rol oynayabileceği sonucuna varmışlardır. Bulgular C. Pneumoniae enfeksiyonlarının ateroskleroz ve ilişkili vasküler hastalıklar için güçlü bir risk faktörü olabileceğini destekler niteliktedir (7-10,12,13,20,32). Bu ilişkinin altında yatan mekanizma açıklanamamıştır. Enfeksiyonların aterosklerotik hastalıkların oluşumu ya da ortaya çıkışına olan etkileri yönünde farklı mekanizmalar tanımlanmıştır (33). Enfeksiyonların vasküler yapı üzerine direkt ve indirekt etkileri söz konusudur. Direkt etkilerin başlıcaları endotel hücre tahribi veya disfonksiyonu, düz kas hücre proliferasyonu ve lokal enflamasyondur. Endirekt etkiler ise kronik sistemik enflamasyon, enfeksiyon ajanına karşı oluşan antikorların konak dokuları ile çapraz immünreaktivite göstermeleri ve konağın etkene karşı verdiği cevabın bilinen aterosklerotik risk faktörleri üzerine olan etkileridir (23,29,34-37).

C. Pneumoniae vücutta farklı hücreleri enfekte edebilir. Enfekte ettiği hücreler arasında ateroskleroz gelişiminde önemli rolleri bulunan endotel hücreleri, damar düz kas hücreleri ve makrofajlar da bulunmaktadır (11,31,34). Etkenin direkt invazyonu neticesinde bu hücrelerin fonksiyonlarında ve yapısında değişiklikler meydana getirmesi beklenen bir sonuçtur. Nitekim çok sayıda çalışmada aterosklerozdan etkilenmiş olan vasküler endotelde C. Pneumoniae'nın varlığı gösterilmiştir (32,38). Danesh ve ark. (33) tarafından literatürde yer alan 13 ayrı çalışmanın analizinde; aterosklerotik vasküler yapılarda % 52 (n= 495) oranında C. Pneumoniae varlığı gösterilirken, aterosklerozu bulunmayan vasküler yapılarda %5 (n=118) oranında C. Pneumoniae varlığı gösterilebilmiştir.

CMV'ler üzerinde yapılan bir çalışmada IE84 adı verilen bir protein ile (enfekte vasküler endotelde CMV tarafından salgılanan protein yapısında bir madde) düz kas hücrelerinin çoğalmasında rolü bulunan P53'ün inhibe edildiği ve sonrasında düz kas hücrelerinin kontrolsüz çoğaldığı bildirilmiştir (11,34). Bu durumun C. Pneumoniae enfeksiyonlarında geçerliliği gösterilememiştir. C. Pneumoniae lokal olarak

damar duvarının invazyonu ve tahribine ek olarak sahip olduğu lipopolisakkarit hücre duvar komponentleri nedeniyle TNF, IL-2 salınımına ve lipoprotein düzeylerine, doku faktörlerine etki ederek prokoagulan bir duruma neden olmaktadır (13,32). C. Pneumoniae'nın yapısında bulunan protein yapısındaki antijenlerden birisi olan HSP 60 (ısı şok proteini) bazı immunolojik mekanizmalarla indirekt olarak aterogenezi tetikleyebilir (34).

Kronik C. Pneumoniae enfeksiyonlarının kan pıhtılaşma faktörleri üzerine olan etkileri gösterilmiştir. Toss ve ark.(39) tarafından yapılan bir çalışmada serum fibrinojen düzeyleri ile kronik persistant C. Pneumoniae enfeksiyonları arasında bir ilişki (fibrinojen seviyesinin artması yönünde) olduğu bildirilmiş, ancak bu artışın mekanizması açıklanamamıştır.

C. Pneumoniae enfeksiyonlarının ateroskleroz gelişiminde önemli rolü bulunan kan lipid profili üzerine de bir takım etkileri bulunduğu bildirilmiştir (34). Laurila ve ark.(40) 1053 hasta üzerinde yaptıkları bir araştırmada C. Pneumoniae için IgG tipi antikor titre değerleri 1/128 ve üzerinde olan bireylerde, daha düşük antikor titre değerlerine sahip olan bireylere göre serum trigliserid düzeylerinin yüksek, HDL/total kolesterol oranının daha düşük olduğunu göstermişlerdir. Aterosklerotik bölgede bulunan C. Pneumoniae'nın yapısında bulundurduğu lipopolisakkaritler nedeniyle gelişen konak yanıtı sonrasında bazı sitokinlerin sentezi etkilenir. Bu sitokinler serum lipid profilinde karmaşık bir takım değişikliklere neden olurlar (34). H. Pylori gibi diğer GR(-) enfeksiyonlarda da aterosklerozis ile benzer bağlantılar bulunduğu gösterilmiştir (36).

Özet olarak C. Pneumoniae ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi düşündüren bulgular: (a) Seroepidemiolojik çalışmalarda aterosklerotik hastalıklarla (KAH, İSVH, karotis aterosklerozu) ilişkisinin gösterilmiş olması. (b) Aterosklerotik lezyonlarda etkenin gösterilmiş olması. (c) Birkaç küçük klinik çalışmada KAH bulunan hastalarda ikincil korunmada antitklamidyal antibiyotik kullanımının olumlu etkilerinin gözlenmiş olmasıdır (11).

Çalışmamızda İSVH ile IgA tipi anti-Chlamydia antikor seropozitifliği arasında bir ilişki olabileceğini destekleyen bulgular saptanmıştır (P<0.01) (şekil 1). Bu ilişkinin derecesini söyleyebilmek için daha çok sayıda olguyu içeren

Çalık ve ark.

ve diğer risk faktörlerinin de dikkate alındığı, seropozitifliğin gösterilmiş olduğu hastaların uzun süre izlenmesine olanak sağlayacak çalışmalara gerek vardır.

Enfeksiyonlarla İSVH ve KAH başta olmak üzere vasküler oklüzif hastalıkların olası ilişkisi doğrulanırsa, inme ve koroner olaylara yönelik olarak tedavi protokollerine antibiyotiklerin antiagreganlarla birlikte eklenmesi iskemik olayların önlenmesi açısından yararlı olabilir (13).

KAYNAKLAR

1. Leslie LB, Daniel SK, Johann EM. Primary prevention of stroke. *N Engl J Med*.1995;23:1392-1400.
2. Bakar M, Oğul E. Tıkayıcı tip beyin damar hastalıkları. In: Balkan S. Serebrovasküler Hastalıklar.2. baskı.İstanbul. Güneş Kitabevi. 2005;83-101.
3. Biller J, Duracher A. Ischemic cerebrovascular disease. In: Biller J. Practical Neurology. Washington. Lipincott-Raven Publishers.1997; 379-91.
4. Bova IY, Bornstein NM, Korczyn AD. Acute infection as a risk factor for ischemic stroke. *Stroke* 1996;27:2204-6.
5. Mitchell SE, Ralph LS. Stroke risk factors and stroke prevention. *Semin Neurol*.1998;4:429-40.
6. Ameriso SF, Esteban AF, Ramon CL, et al. Detection of *Helicobacter Pylori* in human carotid atherosclerotic plaques. *Stroke*.2001;32:385-91.
7. Cook PJ, Honeybourne D, Gregory YHL, et al. Chlamydia Pneumoniae antibody titers are significantly associated with acute stroke and transient cerebral ischemia. *Stroke*.1998;29:404-10.
8. Elkind MSV, I-Feng Lin, Grayston JT, et al. Chlamydia Pneumoniae and the risk of first ischemic stroke. The North Manhattan Stroke Study. *Stroke*.2000;31:1521-25.
9. Fagerberg B, Gnarpe J, Gnarpe H, et al. Chlamydia Pneumoniae but not Cytomegalovirus antibodies are associated with future risk of stroke and cardiovascular disease. *Stroke*.1999;30:299-305.
10. Grayston JT. Chlamydia in atherosclerosis. *Circulation* 1993;87:1408-9.
11. Muhlestein JB. Chronic infection and coronary artery disease. *Med Clin North Am*.2000;84:123-48.
12. Schmidt C, Hulthe J, Wikstrand J, et al. Chlamydia Pneumoniae seropositivity is associated with carotid artery intima-media thickness. *Stroke*.2000;31:1526-31.
13. Wimmer MLJ, Ruth SR, Saikku P, et al. Association of Chlamydia infection with cerebrovascular disease. *Stroke*. 1996;27:2207-10.
14. N.K. Rai, R.Choudhary, R.Bhatia, et al. Chlamydia pneumoniae seropositivity in adults with acute ischemic stroke: A case-control study. *Ann Indian Acad Neurol*. 2011 Apr;14(2):93-7.
15. Elkind MS, Tondella ML, Feikin DR, et al. Seropositivity to Chlamydia pneumoniae is associated with risk of first ischemic stroke. *Stroke*.2006 ;37:790-5
16. Atik B, Johnston S.C., Dean D. Association of Carotid Plaque Lp-PLA2 with Macrophages and Chlamydia pneumoniae Infection among Patients at Risk for Stroke. *PLoS One*. 2010; 5(6): e11026.
17. Bandaru VC, Boddu DB, Laxmi V, et al. Seroprevalence of Chlamydia pneumoniae antibodies in stroke in young. *Can J Neurol Sci*. 2009 Nov;36(6):725-30.

18. Dagmar S, Hartmut L, Gotthard R, et al. Chlamydia Pneumoniae as a cause of community-acquired pneumoniae hospitalized patients in Berlin. *Clin Infect Dis*. 1996;22:958-64.
19. Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen MS, et al. Role of infection as a risk factor for atherosclerosis, myocardial infarction, and stroke. *Clin Infect Dis*. 1998;26:719-34
20. Saikku P. Chlamydia Pneumoniae in atherosclerosis. *J Intern Med*.2000;247:391-6.
21. Valtonen VV. Infection as a risk factor for infarction and atherosclerosis. *Ann Med*.1991; 23:539-43.
22. Adam E, Melnick JL, Probstfield JL, et al. High levels of cytomegalovirus antibody in patients requiring vascular surgery for atherosclerosis. *Lancet*. 1987;330:291-3.
23. Epstein SE, Speir E, Zhou ZF, et al. The role of infection in restenosis and atherosclerosis: focus on cytomegalovirus. *Lancet* 1996;348:13-7.
24. Speir E, Rama M, Eng-Shang H, et al. Potential role of Human cytomegalovirus and p53 interaction in coronary restenosis. *Science*. 1994;265:391-4.
25. Zhou YF, Martin BL, Myron AW, et al. Association between prior cytomegalovirus infection and the risk of restenosis after coronary atherectomy. *N Engl J Med* 1996;335:624-30.
26. Brian C. Multiple infections in carotid atherosclerotic plaques. *Am Heart J*.1999;138:534-6.
27. Cho-Chou K, Lisa AJ, Lee AC, et al. Chlamydia Pneumoniae (TWAR). *Clin Microbiol Rev*. 1995;8:451-61.
28. Serter D. Virus Riketsiya ve Klamidya Hastalıkları. 1.baskı. Nobel Tıp Kitapevleri. 1996: 94-115.
29. Birnie D, McKay IC, Hood S, et al. Association between antibodies to mycobacterial heat shock protein 65 and coronary atherosclerosis: possible mechanism of action of *Helicobacter pylori* in increasing cardiovascular risk. *Heart* 1996;75 (suppl 1): P49 (abstr).
30. Linnanmaki E, Leinonen M, Mattilla K, et al. Chlamydia Pneumoniae -specific circulating immune complexes in patients with chronic coronary heart disease. *Circulation*. 1993;87:1130-4.
31. Yamashita K, Ouchi K, Shirai M, et al. Distribution of Chlamydia Pneumoniae in the atherosclerotic carotid artery. *Stroke* 1998; 29:773-8.
32. Grayston JT, Cho-chou K, Alan SC, et al. Chlamydia Pneumoniae (TWAR) in atherosclerosis of the carotid artery. *Circulation*. 1995;92:3397-400.
33. Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet*. 1997;350:430-6.
34. Leinonen M. Pathogenetic mechanism and epidemiology of Chlamydia Pneumoniae. *Eur Heart J* 1993. 14 (supply K):57-61.
35. Mendall MA, Patel P, Ballam L, et al. C reaktive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *BMJ* 1996;312:1061-5.
36. Patel P, Mendall MA, Carrington D, et al. Association of *Helicobacter pylori* and Chlamydia pneumoniae infections with coronary heart disease and cardiovascular risk factors. *BMJ*.1995;311:711-4.
37. Ridker PM, Mary C, Meir JS, et al. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.
38. Campbell LA, Edward RO, Cappuccio AL, et al. Detection of Chlamydia Pneumoniae TWAR in human coronary atherectomy tissues. *J Infect Dis*. 1995;172:585-8.
39. Toss H, Gnarpe J, Siegbahn A, et al. Increased fibrinogen levels are associated with persistent Chlamydia Pneumoniae infection in unstable coronary artery disease. *Eur Heart J*. 1998;19:570-7.
40. Laurila A, Bloigu A, Näyhä S, et al. Chlamydia Pneumoniae antibodies and serum lipids in Finnish men : cross sectional study. *BMJ* 1997;314:1456-7.

Türk Beyin Damar Hastalıkları Dergisi 2013; 19 (2): 56-63