

**ARAŞTIRMA YAZILARI****ORIGINAL INVESTIGATIONS****AKUT İSKEMİK STROKTA CHLAMYDİA PNEUMONIAE SEROPOZİTİFLİĞİ****Mehmet GÜL, Arif DURAN, Halil KAYA, Ali Ulvi UCA****Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı, KONYA****ÖZET**

**AMAÇ:** Çalışmamızın amacı Akut İskemik Strok (AİS) ile Chlamydia Pneumoniae (CP) seropozitifliği arasındaki olası ilişkiyi araştırmaktır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Bu çalışma prospektif bir klinik çalışma olarak yapıldı. 01-01-2001 ile 31-12-2001 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi acil servisine başvuran 126 AİS'lu hasta [64 kadın (%51), 62 erkek (%49)], ortalama yaş 67 ±14] ve hiçbir yakınması olmayan, sağlıklı, gönüllü 104 birey [76 erkek (%73), 28 kadın (%27)], ortalama yaş 64±14] çalışmaya alındı. Hasta ve kontrol grubu CP seropozitifliği (CP IgG ve IgA antikorları) açısından karşılaştırıldı.

**BULGULAR:** CP IgA ve CP IgG seropozitifliği AİS'lu olgularda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Sırasıyla, P=0.006 ve P=0.001).

**SONUÇ:** Bu sonuçlara göre, CP ile AİS arasında bir ilişki söz konusu olabilir. Olası bu ilişkinin kapsamlı çalışmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

**Anahtar Sözcükler:** Akut İskemik Strok, Chlamydia pneumoniae, Seropozitivite

**SEROPOSITIVITY OF CHLAMYDIA PNEUMONIAE IN ACUTE ISCHEMIC STROKE**

**BACKGROUND:** The aim of our study was to investigate a relation between Acute Ischemic Stroke (AIS) and Chlamydia pneumoniae (CP).

**METHODS:** The study was performed as a clinical prospective study. Totally, 104 healthy volunteers [76 male (73%), 28 female (27%), aged 64±14 years old] and 126 patients with AIS [64 female (51%), 76 male (73%), aged 67 ±14 years old] applied to Emergency department of Meram Medical School, Selcuk University, between January 01, 2001 and December 31, 2001 were studied. The patients and the controls were compared in respect to their CP seropositivity (CP IgG and CP IgA antibodies).

**RESULTS:** The seropositivity of CP IgA and CP IgG was statistically significant in the patients group compared to that of the control group (p=0.006 and p=0.001 respectively).

**CONCLUSION:** Our results implies a relation between CP and AIS. Possibility of such a relation needs to be more investigated.

**Key Words:** Acute Ischemic Stroke, Chlamydia Pneumoniae, Seropositivity

**GİRİŞ:**

Akut iskemik strok (AİS), dünya toplumlarında ölüm sebepleri arasında 3. sırada yer almakta ve erişkin sakatlık sebepleri arasında da önde gelmektedir. 1997 yılında Nörolojik Hastalıklar ve Stroke Ulusal Enstitüsü (NINDS) acil hekimlerinin AİS'un temelleri ve terapötik yaklaşımları anlamasının mecburi hale geldiği kararını aldı (1). AİS, topluma ve hastalara etkisinin azaltılması için hızlı bir ilk değerlendirme ve yönlendirme gerektiren tıbbi acil bir durumdur (2). AİS ABD'de yıllık 600.000 strokun çoğunu (%85) oluşturmaktadır, mortalitesi %20-50'dir ve en büyük sekeli sakatlıktır (3). Ülkemizde tüm strokların %77'sini AİS oluşturmaktadır (4). Epidemiyolojik çalışmalar sonucunda AİS için tanımlanmış dislipidemi, hipertansiyon, sigara ve

pozitif aile hikayesi gibi klasik risk faktörlerinin kontrolü için yoğun önlemler alınmasına rağmen, bu hastalığa bağlı mortalite ve morbiditede tam anlamıyla azalma olmaması, başka tanımlanmamış risk faktörlerinin varlığını düşündürmektedir (5,6). İnfeksiyöz ajanlarla AİS arasındaki olası ilişki son yıllarda pek çok araştırmacının dikkatini çekmektedir. Chlamydia Pneumoniae (CP), Gram (-) intrasellüler bir bakteridir (7). Son çalışmalar, CP'nin endotelial hücreler, düz kas hücreleri ve makrofajlarda infeksiyon oluşturarak yapı değişikliğine neden olduğunu, ayrıca prokoagülan aktiviteyi indükleyerek ve platelet adezyonunu artırarak, akut koroner sendromlarda etyolojik rol oynadığını göstermiştir (8,9).

Eğer CP'ya bağlı infeksiyonlar AİS açısından bir risk faktörü ise, bu bizim ülkemiz için de önem kazanacaktır. Bu çalışmada adı geçen CP

Bu yazı 2002 tarihinde Ankara'da yapılan "1. Ulusal Serebrovasküler Hastalıklar Kongresi" nde poster bildiri olarak sunulmuştur.

Yazışma Adresi: Mehmet Gül Yaka Mah. Köyceğiz Cad. Değer Sok. No:1/1 42090 Meram-KONYA. Tel. 0 542 7205639 E-Mail: mehmetgul156@hotmail.com

Geliş Tarihi: 17.11.2003 Kabul Tarihi: 17.02.2004

Received: 17.11.2003 Accepted: 17.02.2004

seropozitifliği ile AİS arasındaki ilişki araştırıldı.

## GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ocak 2001 ile Aralık 2001 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil Tıp Kliniğinde yapıldı. Farklı nörolojik şikayetlerle acil servise başvurup, anamnez, nörolojik muayene, laboratuvar çalışmaları sonucunda AİS tanısı alan 126 hasta [64 kadın (%51), 62 erkek (%49)], ortalama yaş  $67 \pm 14$  çalışma grubu olarak alındı. Kontrol grubu olarak, yaş ve cinsiyet oranları bakımından çalışma grubuna benzer özelliklere sahip, herhangi bir yakınması olmayan, sağlıklı, gönüllü 104 birey [76 erkek (%73), 28 kadın (%27)], ortalama yaş  $64 \pm 14$  seçildi. Çalışmaya alınan olgular AİS etyopatogenezi için bilinen risk faktörleri yönünden değerlendirildi. Diyabetes mellitus (anamnezleri olup, ilaç kullananlar ve açlık kan şekeri  $>120\text{mg/dl}$  olan hastalar), yaş, cinsiyet, öyküsünde hipertansiyon belirtenler (ve/veya kan basınçları en az üç ölçümde  $>140/90$  mmHg olan hastalar), dislipidemi (plazma total kolesterolü  $>200$  mg/dl, HDL kolesterolü  $<35$  mg/dl), sigara (içme süresi ve miktarı), ve elektrokardiyografide (EKG) atriyal fibrilasyon (AF) olan vakalar kaydedildi. Çalışmaya alınan tüm olguların anamnezleri sorgulandı, nörolojik muayene bulguları kaydedildi, rutin laboratuvar tetkikleri yapıldı, telekardiyogramları, EKG'leri ve akut dönem bilgisayarlı beyin tomografileri (BBT) çekildi. Çalışmaya alınan hasta grubundan acil servise başvurduğu sırada (herhangi bir farmakolojik tedavi uygulanmadan veya invaziv girişim yapılmadan önce) venöz kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinden şu parametreler çalışıldı: Tam kan sayımı, PT, aPTT, rutin biyokimya, total, HDL ve LDL kolesterol, trigliserit, lipoprotein (a), CP-IgA ve IgG antikorları. Hastaların akut dönem ve 72. saat BBT'leri uzman radyolog tarafından raporlandırıldı. Tüm tetkikler uzman nörolog tarafından değerlendirildi, hastaların AİS tanuları doğrulandı, kardiyoloji konsültasyonları yapıldı.

CP-IgA antikorları ELİSA yöntemi ile ticari kitlerle çalışılmıştır (sero CPTM IgA savyon diagnostics LTD.ISRAEL). CP-IgG antikorları ELİSA yöntemi ile ticari kitlerle çalışılmıştır (sero CPTM IgG savyon diagnostics LTD. ISRAEL). Cut off değerleri üstündeki adsorbanlar pozitif kabul edildi.

İstatistik; Hastaların verileri ve kontrol grubunun değerleri daha önceden hazırlanmış olan çalışma formlarına kaydedildi. Daha sonra bu

formlardaki veriler bir PC bilgisayarın "Windows XP" altında çalışan "Minitab 12" programına girildi. İstatistiksel analizler bu program vasıtasıyla yapıldı. Grupların sadece yaş ile ilgili verilerinin aritmetik ortalamaları, standart sapmaları hesaplandı, karşılaştırma "t testi" ile yapıldı. Grupların risk faktörleri ve CP seropozitifliği yönünden karşılaştırılmasında "chi-square" testlerinden ve "lojistik regresyon analizi"nden yararlanıldı. "P" değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## BULGULAR

Vaka ve kontrol grubunun demografik özellikleri ve klasik risk faktörleri dağılımı Tablo I'dedir. Vakaların 62'si erkek (%49), 64'ü kadın (%51) ve ortalama yaş  $67.095 \pm 14.016$  idi. Kontrol grubunun 76'sı erkek (%73), 28'i kadın (%27) ve ortalama yaş  $64.077 \pm 14.472$  idi. Grupların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken ( $P=0.11$ ), cinsiyet dağılımı yönünden anlamlı bir fark bulunmuştur ( $P=0.00$ ). Cinsiyetin CP IgA ve CP IgG seropozitifliği üzerine etkisi bulunamamıştır (sırasıyla  $P=0.595$  ve  $P=0.185$ ). Yaş sınırı vaka grubunda 26-90, kontrol grubunda 21-89 arası bulunmuştur.

Tablo I. Grupların Demografik Özellikleri ve Risk Faktörleri Dağılımı.

		Vaka (n=126)	Kontrol (n=104)	P
Yaş	Yaş sınırı	26-90	21-89	
	Ort.+Std.	$67.095 \pm 14.016$	$64.077 \pm 14.472$	0.11
Cinsiyet	Kadın (n,%)	64 (%51)	28 (%27)	0.00
	Erkek (n,%)	62 (%49)	76 (%73)	0.00
HT (n,%)		96 (%76)	32 (%31)	0.00
DM (n,%)		38 (%30)	36 (%35)	0.47
AF (n,%)		44 (%35)	0 (%0)	0.00
Sigara (n,%)		54 (%43)	18 (%17)	0.00
Dislipidemi (n,%)		46 (%37)	12 (%12)	0.00

HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes Mellitus, AF: Atriyal Fibrilasyon,

Tablo II. Grupların Chlamydia Pneumoniae Seropozitifliği Dağılımı.

	CP IgA (-)	CP IgA (+)	CP IgG (-)	CP IgG (+)
VAKA (n=126)	100 (%79)	26 (%21)	22 (%17)	104 (%83)
KONTROL (n=104)	96 (%92)	8 (%8)	38 (%37)	66 (%63)
P		P=0.006		P=0.001

CP IgA ve IgG: Chlamydia pneumoniae immünglobulin A ve G

**Tablo III. Grupların Chlamydia Pneumoniae Seropozitifliği İle Klasik Risk Faktörleri İlişkisi**

	VAKA (n=126)		KONTROL (n=104)	
	CP IgA (+)	CP IgG (+)	CP IgA (+)	CP IgG (+)
HT (n,%)	22 (%) *	76 (%) *	0 (%) *	12 (%) **
DM (n,%)	10 (%) *	32 (%) *	4 (%) *	20 (%) *
AF (n,%)	8 (%) *	34 (%) *	0 (%) *	0 (%) *
Sigara (n,%)	14 (%) *	44 (%) *	0 (%) *	8 (%) *
Dislipidemi (n,%)	26 (%) *	36 (%) *	0 (%) *	8 (%) *
P	*P>0.05	*P>0.05	*P>0.05	**P=0.000

CP IgA ve IgG: Chlamydia pneumoniae immünglobulin A ve G, HT: Hipertansiyon, DM: Diyabetes Mellitus, AF: Atrial Fibrilasyon.

AİS'lu olgularda ve kontrol grubunda CP-IgA ve CP-IgG seropozitifliği Tablo II'de verilmiştir. CP-IgA 26 (%21) vakada pozitif iken, kontrol grubunda 8 bireyde (%8) pozitif bulunmuştur (P=0.006). CP-IgG vakaların 104'ünde (%83) pozitif iken, kontrol grubunda 66 (%63) bireyde pozitif bulunmuştur (P=0.001).

AİS'lu olgularda CP-IgA ve CP-IgG seropozitifliği ile klasik risk faktörleri ilişkisi Tablo III'de verilmiştir. Vaka grubu klasik risk faktörleri ve CP-IgA pozitifliği arasında önemli bağlantı bulunamadı (hipertansiyon p=0.23, OR=2.08, %95 CI, 0.62-7.00; DM p=0.21, OR=1.92, %95 CI, 0.69-5.39; AF p=0.39, OR=0.65, %95 CI, 0.24-1.77; sigara p=0.26, OR=1.71, %95 CI, 0.66-4.39; dislipidemi p=0.78, OR=0.87, %95 CI, 0.33-2.31). Risk faktörleri olarak belirlenen değişkenlerin CP-IgG pozitifliği üzerine önemli etkileri bulunamamıştır (hipertansiyon p=0.14, OR=0.31, %95 CI, 0.06-1.49; DM p=0.58, OR=0.72, %95 CI, 0.22-2.35; AF p=0.41, OR=0.65, %95 CI, 0.23-1.84; sigara p=0.69, OR=1.23, %95 CI, 0.44-3.45; dislipidemi p=0.30, OR=0.58, %95 CI, 0.21-1.64).

## TARTIŞMA

Akut strok gelişmiş ülkelerde ölüm nedenleri arasında üçüncü ve disabilite nedenleri arasında birinci sırada yer almaktadır ve ülke ekonomilerine çok büyük bir yük getirmektedir (10). Türk Beyin Damar Hastalıkları Derneğinin sponsorluğunda gerçekleştirilen çok merkezli çalışmada (MST çalışması), iskemik strok en sık (%72) strok tipi olarak bulunmuştur (11). Bilinen klasik risk faktörleri iskemik strokun

linik ve epidemiyolojik özelliklerini yeterince açıklamamaktadır. Primer strok korumasında en önemli odak noktası, stroka yol açan risk faktörlerinin değiştirilmesidir. Son yıllarda infeksiyöz ajanlar ve AİS arasındaki ilişkiyi ortaya koymak, patogenetik mekanizmaları saptamak amacıyla yoğun çalışmalar yapılmasına rağmen, henüz bu konu tam olarak açıklık kazanmamıştır. Akut ve kronik infeksiyon hastalıkları tedavi edilebilir ve kısmen önlenabilir durumlar olduğu için strokun önlenmesinde infeksiyonun risk faktörü olarak tanımlanması önemlidir.

Kronik CP infeksiyonunun iskemik strok ile ilişkisinin serolojik olarak mikro immüno floresans (MİF) yöntemi (12) ve ELİSA yöntemi (13) kullanılarak araştırıldığı iki ayrı vaka-kontrol çalışmada CP'ye özgü CP IgA antikorlarının iskemik strokla anlamlı ilişkisi saptanırken, başka bir çalışmada zayıf bir ilişki bulunmuştur (14).

Bu çalışmada da, AİS patogenezinde en fazla suçlanan infeksiyon ajanlarından CP ile akut iskemik strok arasındaki olası ilişki, prospektif seroepidemiolojik bir vaka kontrol çalışması ile araştırıldı. Bu amaçla vaka ve kontrol grubunun serumlarında CP'ye spesifik IgG ve IgA antikorları ELİSA yöntemiyle incelendi.

Akut serebrovasküler hastalığı olan yaşlı hastalarda CP seroprevelansının araştırıldığı bir vaka-kontrol çalışmada, CP'ye spesifik IgA, IgM, ve IgG antikorları hasta grupta yüksek oranda bulunmasına rağmen CP infeksiyonu ile akut serebrovasküler olaylar arasındaki olası ilişki istatistiksel olarak anlamlı değildi (15).

İnsanda semptomatik ve asemptomatik karotid aterosklerotik plakta CP mevcudiyetinin polimerase chain reaction (PCR) analizi ile ve serumda klamidyal IgA, IgM, ve IgG antikorlarının ELİSA yöntemiyle araştırıldığı çalışmada, plaklardaki CP varlığı ile antiklamidyal IgA, IgM, ve IgG antikorları arasında ilişki bulunamamıştır (16).

Özellikle ileriki çalışmalarda, bu ilişki ve patogenezin açıklık kazanması durumunda, yeni ve etkin tedavi modalitelerinin geliştirilebileceği umudu, bu konuya duyulan ilgiyi her geçen gün daha da arttırmaktadır. İnfeksiyon ajanlarının, vasküler hasar oluşuna mı yoksa daha sonraki süreçte mi etkili olduğunun araştırılması patogeneze ışık tutacaktır.

## KAYNAKLAR

1. Lewandowski C, Barsan W. Treatment of acute ischemic stroke. Ann Emerg Med. 2001, 37: 202-216.

2. Major ongoing stroke trials. *Stroke* 2000, 31: 557-562.
3. American Heart Association. Heart and stroke statistical update. Dallas. IX: American Heart Association 2000, 1999: 13-14.
4. Kumral E, Balkır K. İnme epidemiyolojisi. Balkan S (ed.) *Serebrovasküler Hastalıklar*, 4.Bölüm. Ankara: Öncü basımevi, 2002, 38-48.
5. Campbell L, O'brien E, Cappuccio A, et al. Detectin of chlamydia pneumoniae TWAR in human coronary atherectomy tissues. *J Infect Dis* 1995, 172: 585-588.
6. Tokgözoğlu L: Hiperlipidemi ve ateroskleroz. Ed., Tokgözoğlu L, İstanbul, 2000, 21-28.
7. Danesh J, Collins R, Peto R: Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet* 1997, 350: 430-436.
8. Kuo C: Pathologic manifestation of chlamydial infection. *Am Heart J* 1999, 138: 456-459.
9. Valtonen VV: Role of infections in atherosclerosis. *Am Heart J* 1999, 138: 431-433.
10. Biler J, Love BB. Ischemic cerebrovascular disease. In: *Neurology in Clinical Practice*. Bradley WG, Daroff RB, Fenichel GM, Marsden CD (eds), Butterworth-Heinemann, Oxford, 2000, 1125-1166.
11. Özdemir G, Özkan S, Uzuner N, Özdemir Ö, Gücüyener D. Türkiye'de beyin damar hastalıkları için major risk faktörleri: Türk çok merkezli strok çalışması. *Türk Beyin Damar Hast. Derg.* 2000, 2: 31-35.
12. Elkind MS, Lin IF, Grayston JT, et al. Chlamydia pneumoniae and the risk of first ischemic stroke: The Northern Manhattan Stroke Study. *Stroke* 2000, 31: 1521-5.
13. Kawashima N, Kawadw J. Chlamydia pneumoniae antibody titers in patients with acute ischemic stroke. *Rinsho Shinkeigaku* 2000, 40: 1063-8.
14. Heuschmann PU, Neureiter D, Gesslein M, et al. Association between infection with helicobacter pylori and chlamydia pneumoniae and risk of ischemic stroke subtypes: Results from a population-based case-control study. *Stroke* 2001, 32: 2253-8.
15. Ngeh J, Gupta S, Goodbourn C, et al. Chlamydia pneumoniae in elderly patients with stroke (C-PEPS): A case-control study on the seroprevalence of chlamydia pneumoniae in elderly patients with acute cerebrovascular disease. *Cerebrovasc Dis* 2003, 15: 11-16.
16. La Biche R, Koziol D, Quinn TC, et al. Chlamydia pneumoniae in human symptomatic and asymptomatic carotid atherosclerotic plaque. *Stroke* 2001, 32: 855-60.