

CHLAMYDIA PNEUMONIAE'NİN ATEROSKLEROTİK KALP HASTALIKLARINDAKİ ROLÜ

Aslı Gamze ŞENER

İzmir Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Bölümü

ÖZET

Koroner kalp hastalıkları özellikle batı ülkelerinde başta gelen ölüm nedenlerindedir. Hiperkolesterolemi, sigara, hipertansiyon, ve genetik yatkınlık gibi risk faktörlerini içermekle birlikte gerek hayvan modelleri, gerekse klinik ve seroepidemiolojik çalışmalarda görülmektedir ki *Chlamydia pneumoniae* infeksiyonları koroner kalp hastalığı gelişimi için önemli bir etken olabilir. *C. pneumoniae* infeksiyonu eradikasyonunun ateroskleroz ve koroner arter hastalıklarının azaltılmasında yararlı bir etki oluşturabileceği düşünülürse sağaltılabilir bir neden olarak *C. pneumoniae* üzerinde önemle durulmalıdır.

Anahtar sözcükler: *Chlamydia pneumoniae*, ateroskleroz, koroner kalp hastalığı.

SUMMARY

Coronary heart disease is one of the most important death reasons in especially western countries. Hypercholesterolemia, smoking, hypertension and genetic familiarity are important factors but also *Chlamydia pneumoniae* Infections should be taken into consideration as a possible etiologic agent in coronary heart diseases. Clinic and seroepidemiologic evidence has suggested an association between *C. pneumoniae* and coronary artery disease. If *C. pneumoniae* is found to play a role in the pathogenesis of atherosclerosis, eradication of this Infection could have a beneficial effect on reduction of atherosclerosis and coronary heart disease; so *C. pneumoniae* should be considered important as a curable etiologic agent.

Key words: *Chlamydia pneumoniae*, atherosclerosis, coronary heart disease.

Aterosklerotik kalp hastalıkları özellikle gelişmiş ülkelerde başta gelen ölüm nedenlerindedir ve pekçok önemli risk faktörünü içermektedir. İnfeksiyöz ajanlar da olası risk faktörü olarak düşünülmekte ve *Chlamydia pneumoniae*'nin ateroskleroz gelişimindeki rolü araştırılmaktadır.

C.pneumoniae çeşitli nörolojik ve kardiyovasküler sendromları kapsayabilen solunum yolu infeksiyonlarına neden olan ve sık rastlanan bir patojendir (1). Taiwan'da trahomlu bir çocuğun gözünden izole edilen TW183 ile Amerika'da farenjitli bir hastanın boğazından izole edilen AR39 suşlarının isimlerinin birleştirilmesi ile TWAR ismi oluşturulmuş, daha sonra *Chlamydia* cinsinin 3.türü olarak *C.pneumoniae* adıyla sınıflandırılmıştır. *C.pneumoniae*'nin diğer iki

Chlamydia türü olan *C.trachomatis* ve *C.psittaci* ile %10'dan az DNA benzerliği vardır. Ayrıca *C.pneumoniae*, elementer cisimciklerinin 310-340 nm çapında, büyük periplazmik boşluklu ve armut biçiminde olması ile diğer *Chlamydia*'lardan farklıdır. Retiküler cisimcikleri 360-660 nm çapındadır ve inklüzyonları glikojen içermez (2). *C.pneumoniae*'nin hospitalizasyon gerektiren toplum kökenli pnömonilerin %6-10'undan sorumlu olduğu (3) ve ek patojen ya da tek etken olarak benzer klinik tablolara neden olduğu bildirilmiştir (4).

C.pneumoniae'nin hem seroepidemiolojik çalışmalar hem de elektron mikroskopi, immünohistokimyasal incelemeler ve polimeraz zincir tepkimesi (PZT) gibi yöntemlerle

aterosklerotik plakta doğrudan gösterilmesi sonucunda aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olduğu saptanmıştır (5,6). Miyokard hastalıkları ve klamidya infeksiyonları arasındaki epidemiyolojik ilişkiye ise 1967 gibi eski bir tarihte dikkat çekilmiştir (6). Bu olası neden-sonuç ilişkisinin açıklanmasından önce *C.pneumoniae* infeksiyonunun patogenezi ile ilgili araştırmaların irdelenmesi yararlı olacaktır.

***Chlamydia pneumoniae* İnfeksiyonunda Patogenez**

C.pneumoniae pnömonisinin fare ve tavşan modellerinde, organizmanın intranazal inokülasyonunu izleyen dönemde, solunum yolundan diğer organlara yayılması incelenmiştir (7-9). Farede *C.pneumoniae*, intranazal veya intraperitoneal inokülasyonunu izleyen infeksiyonun akut dönemi sırasında, mononükleer hücreler yoluyla periferik dolaşıma girer. Periferik kan mononükleer hücrelerinde organizmanın varlığının gösterilmesi ve infekte makrofajlarla taşınması *C.pneumoniae*'nin hem hematojen hem de lenfatik yolla sistemik yayılımını göstermektedir. İntranazal inokülasyon sonrası doğrudan akciğere taşınan organizmalar, alveoler ve/veya interstisyel makrofajlar tarafından bronşlarla ilişkili lenfoid dokuya taşınabilirler. Daha sonra infekte makrofajlar, mediastinal lenf düğümlerine drene olur ve torasik duktus yoluyla sol subklavian ven içine boşalır. Transdiyafragmatik lenfatik yol ile diyafragmayı geçen infekte peritoneal makrofajlar, intratorasik lenfatikler yoluyla mediastinal ve paratenik lenf nodlarına drene olur ve sonra kan akımı içine boşalır (7). Peritoneal makrofajlar, plevral aralık

vasıtasıyla diyafragmayı doğrudan geçerek de kan akımına karışabilirler. Deneysel veriler, canlı klamidyal organizmaların, akciğerdeki primer infeksiyon alanından periferik dolaşıma, bu olası yayılım yolları ile geçtiğini göstermektedir (7). Erken aterosklerotik lezyonlar ise inokülasyondan iki hafta sonra gözlenmiş olup makrofajların endotelyuma adherensinden oluşmuştur (8). Bir yayılma aracı olarak periferik kan monositleri, *C.pneumoniae*'nin göçünü sağlamakta ve infekte monositler, infeksiyon nedeniyle metabolizmanın doğrudan aktivasyonu ya da değişmesine bağlı olarak aterosklerotik lezyonun gelişim yeri olan damar duvarına adhere olmakta, sonra da damar duvarı içine göç başlamaktadır. Infekte monositler başlangıç lezyonunun oluşumunu indükleyebilir veya lezyon gelişimine katkıda bulunabilirler. *C.pneumoniae*'nin makrofajları infekte ederek, içinde yaşama yeteneği ve bu yolla sistemik olarak yayılması aterosklerozda *C.pneumoniae*'nin rolü yönünde önemli fizyopatolojik ipuçları vermektedir (7).

İnsanlarda *C.pneumoniae* ve ateroskleroz ilişkisi çok sayıda seroepidemiolojik çalışma (5,6,10,11) ile araştırıldığı gibi elektronmikroskopik, immünohistokimyasal ve moleküler teknikler de bu amaçla kullanılmaktadır (8,12,13).

İnsan klamidyal infeksiyonlarının pekçok özelliği, *C.pneumoniae* ve ateroskleroz arasındaki olası sebep-sonuç ilişkisini desteklemektedir. Süregelen klamidyal infeksiyonların yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu ve fibrozis ile sonuçlanan doku incinmesi oluşturduğu bilinmektedir. Deneysel maymun modelleri ve hastalardan alınan biyopsi örnekleri ile yapılan insitu hibridizasyon

çalışmalarında klamidyal DNA'nın başlıca derin dokularda bulunduğu, nadiren epitelyal hücrelerde olduğu gösterilmiştir (12). Ateroskleroz patolojik olarak süregelen yangısal bir tepkimeye benzemektedir. Endotel incinmesi, makrofajların kümeleşmesi ve subendotelyal göçü, düz kas hücrelerinin proliferasyonu ile adezyon moleküllerinin lokal yapımının, bu hastalığın patogenezinde anahtar faktör olduğu düşünülmektedir (6). Klamidyal organizmaların makrofajlar içinde yaşama ve çoğalma yeteneğinde olduklarını gösteren çalışmalar (7,12,14) makrofajların süregelen infeksiyon için bir rezervuar olabildiğini vurgulamaktadırlar. *C.trachomatis*'in, insan monositlerinden interlökin 1 (IL₁) yapımını indüklediği gösterilmiştir (15). IL₁'in ise kollagen ve kollagenaz yapımını indüklediği ve fibroblast ile düz kas hücre proliferasyonunu uyardığı bilinmektedir (16). Ateroskleroz patogenezini incelenirse konu daha iyi anlaşılır.

Aterosklerozun Patogenezini

Aterosklerotik lezyonun temeli endotelin bozulmasıyla atılmaktadır. Normalde parlak ve kaygan yüzeyli olan, üzerine hücre yapışmasını önleyici ve büyüme faktörlerini azaltıcı özellikteki endotel bozulunca, tam tersi özellikleri geliştirmeye başlar (17). Böylece endotel hücresindeki bazı genlerin uyarılmasıyla pekçok büyüme ve adezyon molekülünün sentezi artar. Endotel, prokoagulan, büyüme faktörü ve adezyon molekülü salan aktive endotel durumuna gelir. Bu inflamatuvar olayın tamamen mononükleer olduğu bilinmektedir. Çünkü endotelden salınan ve nötrofilleri bağlayan reseptör proteinin ekspresyonu aktive endotelde azalmaktadır. Bunun

sonucu olarak yalnız mononükleer hücreler endotele doğru göç eder (17,18). Monositler ve T lenfositler endotele yapışarak subendotelyal bölgeye doğru ilerler (18). Mononükleer hücrelerin migrasyonu, kemoatraktanlarla düz kas hücrelerinin tunica mediadan gelmesi, hücre proliferasyonu, merkezde ekstrasellüler lipid depolanması ve matriks yapımının artmasıyla lezyon giderek büyür. Bu sırada düz kas hücreleri kontraktil özelliğini yitirerek, sentez yapıcı özellik kazanır ve elastin, kollagen ve proteoglikan sentezi başlamış olur (19). Aterogenezde düz kas çoğalmasının birincil olarak gerçekleştiği, endotel zedelenmesinin buna ikincil olduğunu kabul eden görüşler de vardır (17). Ancak gerek endotel zedelenmesinin gerekse düz kas hücre proliferasyonunun aterom oluşumunda önemli etkenler olduğu açıktır. Görüldüğü gibi aterogenezde ilk oluşan değişiklik monosit ve T lenfositlerinin endotele yapışması, subendotelyal bölgeye göçü ve bu bölgede monositlerin makrofajlara dönüşerek içinde kolesterol depolamasıdır (17). Aktive makrofaj ve T lenfositler, salgıladıkları sitokinler (IL₁, IL₂, TNF α , İnterferon) aracılığı ile düz kas hücre proliferasyonu, insan lökosit antijenleri ekspresyonu, polimorfonükleer hücrelerin endotele adezyonu ve prokoagulan doku faktörlerinin salınımı üzerine etkilidirler (20,21). Kemotaktik etkileriyle lökositlerin olay yerine toplanmasını sağlayan sitokinlerin, adezyon moleküllerinin yapımını uyarıcı etkileri de vardır. Vasküler hücre adezyon molekülü 1 (VCAM₁) ve intersellüler hücre adezyon molekülü 1 (ICAM₁) düzeylerinin aterosklerozda arttığı bildirilmektedir (20).

VCAM₁, ICAM₁, E-Selektin ile intimal lökosit toplanmasının uyarıldığı ve bunun insanlardaki ateroskleroz patogenezinde önemli rol oynadığı gösterilmiştir (22,23).

Damar duvarı biyolojisinin dinamik bir süreç olduğu, tek yada kısa süreli zedelenmeleri endotel yada düz kas onarımının izlediği, ancak yinelenen ve süregelen zedelenmelerin aterosklerotik plak gelişimi ile sonuçlandığı bildirilmektedir (17).

***Chlamydia pneumoniae* ve Ateroskleroz İlişkisine Histolojik ve Fizyopatolojik Açından Yaklaşım**

İnfeksiyonlar ile ilişkili pekçok mekanizma ateroskleroz için artmış riske katkıda bulunabilir. Bunlar arasında endotel hücreleri tarafından hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonundaki artış ve arter duvarında artmış monosit infiltrasyonu sayılabilmektedir (24). Otopsi verileri de süregelen infeksiyonların insan makrofajları, endotel hücreleri ve vasküler düz kas hücrelerinde patojenik organizmaların replikasyonunu artırdığı görüşünü desteklemektedir (25). Süregelen *C.pneumoniae* infeksiyonu yalnızca ateroskleroz ile ilişkili olaylardan değil, aynı zamanda dejeneratif aort kapak stenozu ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler sendromlardan da sorumlu tutulmuştur (26).

C.pneumoniae'nin ateromatöz plaklara yerleşimi, oluşturduğu hasar ve konağın immün yanıtı sonrası oluşan immünopatolojik olaylar *C.pneumoniae*'nin monositleri solunum yollarında infekte etmesi ile başlamaktadır (8,27). Boman ve arkadaşları (28), koroner damar hastalığı olanların %59'unun seropozitif olduğunu, ancak hastalık bulgusu olmayan donörlerin %24'ünün periferik kan

mononükleer hücrelerinde PCR ile *C.pneumoniae*'yi saptadıklarını ve sağlıklı görünen donörlerdeki taşıyıcılığın yaşla paralel olarak arttığını belirtmişlerdir.

C.pneumoniae, monositler içinde çoğalıp retikülat cisimcikten elementer cisimciğe dönüşerek, yeni mononükleer hücreler ve endotel hücrelerini infekte ettikten sonra ateromatöz değişiklikler için tetiği çekmektedir (29). Bazı araştırmalarda *C.pneumoniae*'nin aterogenezi hızlandığı, fakat normal endotele kolonize olmadığı belirtilmiştir (8,9). Buna göre *C.pneumoniae*'nin ateromatöz değişimlerin başladığı dokuya afinitesi vardır. Aterosklerozun spontan olarak geliştiği apolipoprotein E defektli farelerde *C.pneumoniae*'nin intranasal inokülasyonundan sonra 1.haftadan başlayarak aortta gelişen aterom plaklarında *C.pneumoniae* saptanmıştır. Diyete bağlı olarak ateroskleroz gelişebilen, ancak normal diyetle beslenen farelerin ise %21'inde 3.günde aort endotelinde *C.pneumoniae* saptanırken 3.haftada bu örneklerin tümünün *C.pneumoniae* yönünden negatif olduğunu bildirmektedirler. Görüldüğü gibi Moazed ve arkadaşları (8,9) *C.pneumoniae*'nin ateroskleroza katkıda bulunduğu ve hızlandığını vurgulamakta, ancak bağımsız olarak tabloyu başlatmadığı görüşünü savunmaktadırlar.

C.pneumoniae'nin vaza vazorunda yer alan monosit ve media düz kas hücrelerinde de bulunduğunu gösteren çalışmaya (27) göre ise *C.pneumoniae* lezyona tesadüfen değil, özellikle gelişimi etkileyecek biçimde katılmıştır. Aterosklerozun erken döneminde, fibrolipid yağ parçacıklarında *C.pneumoniae*'nin saptandığı

çalışmalar da vardır (6,10,12,14). Buradan elde edilen sonuçlar da başlatıcı etken olarak *C.pneumoniae*'yi düşündürebilmektedir.

Davitson ve arkadaşları (30) aterosklerozun erken histopatolojik bulgusu olan fibrolipid plaklarda *C.pneumoniae*'yi %55 oranında pozitif bulmuşlardır.

C.pneumoniae'nin başlatıcı etken olduğunu savunan ve antikor titresi ile lezyon şiddetinin bağlantısını araştıran çalışmalar da vardır (6,27).

Aterogenez ve *Chlamydia pneumoniae* arasındaki bağlantıya serolojik yaklaşım

Aterosklerotik kalp hastalığı olan ve anti *C.pneumoniae* antikoru yönünden araştırılan olgularla ilgili çok sayıda çalışma bulunmaktadır.

Akut myokard infarktüsülü hastalarda yaptıkları serolojik araştırmada, Saikku ve arkadaşları (6), *C.pneumoniae* IgG ve/veya IgA antikor titrelerinin, kontrol grubundan belirgin biçimde daha yüksek olduğunu saptamışlardır. Çalışmaya alınan 40 erkek hastanın 27'sinde (%68) ve süregen koroner kalp hastası 30 erkek hastanın 15'inde (%50) yüksek IgG (≥ 128) ve/veya IgA (≥ 32) düzeyleri, süregen klamidyal infeksiyonların, kardiyovasküler hastalık patogenezindeki olası etyolojik rolünü açıklamaktadır.

Farklı coğrafik bölgelerde yapılan seroepidemiolojik çalışmalar da benzer sonuçlar sunmaktadır. Shimada ve arkadaşları (31) koroner anjiyografi yapılarak en az bir major koroner arterinde %50'den fazla daralma saptanmış 123 hastada, *C.pneumoniae* IgG ve IgA antikorlarının kontrol grubuna göre belirgin biçimde yüksek olduğunu yayınlarken, Japon popülasyonunda da benzer araştırma (32) sonuçları paralelinde

bulgulara vardıklarını belirtmişlerdir. Yine Japon popülasyonunda, akut myokard infarktüsülü hastalarda, *C.pneumoniae*'nin yüksek seropozitivite oranlarının yayınlandığı araştırmada da bu görüş desteklenmektedir (32). *C.pneumoniae* seropozitivitesinin aterosklerotik kalp hastalığı patogenezi dışında myokard infarktüsüne bağlı komplikasyonlar ile de ilişkili olduğu bildirilmektedir (33).

Koroner arter hastalarına yapılan invaziv girişimler de *C.pneumoniae* spesifik antikorlarda artışa neden olmaktadır (34). Perkütan translüminal koroner anjiyoplasti yapılan 93 hastadan anjiyoplasti öncesi ve anjiyoplasti sonrası 1. ve 6. aylardaki serum örnekleri incelendiğinde antikor titrelerinin IgG için %53 iken %64, IgA için %20 iken %26 ve IgM için %2 iken %7 olduğu ve bunun istatistiksel olarak da anlamlı bulunduğu bildirilmiştir. Antikor titrelerinde 1.ay içinde hızlı bir yükselme olmakta, bunu izleyen 5 ay içinde yavaşça azalmakla birlikte yükseklik sürmektedir. Bu bulgular invaziv girişimlerin, *C.pneumoniae*'ya karşı hümmoral immün yanıtı stimüle ettiğini ve daha da önemlisi, ateromatöz plakta klamidyal antijenlerin bulunduğu düşüncesini desteklemektedir.

Maass ve ark (35) ise antikor yanıtının *C.pneumoniae*'nin belirli antijenleriyle ilişkili olduğu üzerinde durarak, bu organizmanın aterojenik virulans faktörlerini tanımlamışlardır. Buna göre koroner kalp hastaları arasında IgG serolojik yanıtı, *C.pneumoniae*'nin 40, 54, 60, 75 ve 98 kDa antijenlerine karşı daha sık olmaktadır.

Koroner ateroskleroz ve *C.pneumoniae* bağlantısı, etkene karşı hümmoral immün yanıtın ölçülmesi ile de açıklanmaya çalışılmıştır (36). Hümmoral immün

yanıt *C.pneumoniae*'nin elemanter cisim antijenlerine karşı lenfosit proliferasyon reaksiyonu ölçülerek, etkene özgül spesifik antikorlar ise mikroiimmünfloresan yöntemi kullanılarak saptanmıştır. Anjiyografi sonucuna göre koroner kalp hastalığı tanısını almış 93 hastada; artmış IgG ve IgA antikorları ve güçlü bir lenfoproliferatif yanıt görülmüştür.

Görüldüğü gibi *C.pneumoniae*, bir yandan antijenleri ile immün yanıtı uyatarak, diğer yandan dolaşımdaki lipidleri bağlayarak ateroskleroza başlatmakta veya progresyonunu artırarak hızlandırmaktadır (29). Klamidyal infeksiyon ve oluşan inflamatuvar olaylar, bazı sitokin ve akut faz proteinleri gibi immünomediatör proteinler ile bir dizi olayı başlatırlar.

***Chlamydia pneumoniae*'nin immün sistem ve lipid metabolizması üzerine etkileri**

C.pneumoniae ile oluşan süregen inflamasyon ve konağın buna verdiği immün yanıt çok sayıda in vivo ve in vitro çalışma ile aydınlatılmaya çalışılmıştır (37-41).

C.pneumoniae infeksiyonuna bağlı olarak sitokin yanıtının stimülasyonu bu organizmanın, immün sistem ile karşılıklı etkileşimini göstermektedir (37). *C.pneumoniae* ile in vitro olarak infekte edilmiş U-937 makrofajları doku kültüründe IL₁β, IFNα ve TNFα üretimini stimüle etmektedir. Benzer biçimde *C.pneumoniae* ile infekte insan koroner arter endotel hücrelerinde de yüksek miktarda IL₈ üretimi olmaktadır. Bu veriler vasküler hücrelerde, infeksiyon bölgesine inflamatuvar hücrelerin gönderilmesini sağlayan kemokin yanıtını göstermektedir (37). Ayrıca, *C.pneumoniae* ile infekte edilmiş endotel

hücrelerinde farklı sinyal transdüksiyon yolları gösterilmiştir (38). Bu hücrelerde 10-15 dakika içinde protein tirozin fosforilasyonu ve P42/P44 mitojen aktive eden protein kinaz regülasyonu ile saatler içerisinde, artmış mRNA, E-selektin, ICAM1 ve VCAM1 yüzey ekspresyonu olmaktadır. Böylece endotel aktivasyonu, inflamasyon, tromboz ve ateroskleroz gibi tablolara yol açabilen bir olaylar döngüsünün *C.pneumoniae* tarafından tetiklendiği görülmektedir (38).

Aterogenezde diğer bir önemli faktörün ısı şok proteinlerine karşı oluşan immünolojik reaksiyon olduğuna ilişkin giderek artan sayıda kanıtlar vardır (39). Isı şok proteinleri, prokaryotlardan insanlara kadar farklı türler arasında, yüksek düzeyde aminoasit sekans homolojisi göstermektedir. *C.pneumoniae*'nin 60 kDa ısı şok proteini (cHSP 60) ile insan ısı şok proteini (HSP 60) arasındaki "antijenik taklitçilik" in immünolojik çapraz reaksiyonlara yol açabilmesinin önemi üzerinde durularak, cHSP60 gibi bakteriyel ısı şok proteinlerine karşı oluşan immün yanıtın, ateroskleroz patogenezinde anahtar olay olduğuna inanılan vasküler endotel hasarı için, önemli bir etken olabileceği düşünülmektedir (39). Süregen klamidya infeksiyonu süresince, yüksek miktarda cHSP60 üretimi olmakta ve *C.pneumoniae* predominant olarak plak makrofajları içinde yerleşmektedir (40). İnsan karotid aterosklerotik arter cerrahi örnekleri ve normal arteriyel duvar örnekleri cHSP60 ve HSP60 varlığı yönünden, immünohistokimyasal olarak araştırıldığında, aterosklerotik lezyonların % 47'si cHSP60, % 89'u HSP60 yönünden immünoreaktif olarak bulunmuştur (40). cHSP60 in olguların % 77'sinde

plak makrofajları içinde HSP60 ile birlikte yerleşim gösterdiği saptanmıştır. Kontrol örnekleri ise HSP içermemektedir. Hem cHSP60 hem de HSP60'ın makrofajlar tarafından TNF ve matriks degrade eden metalloproteinazların (MMP) üretimini indüklediği ve cHSP60'ın, *C. pneumoniae*'nin etkilerini göstermesinde aracılık ettiği bildirilmektedir. TNF α , endotelde lökosit adeziv proteinlerin üretimini artırarak angiogenezi başlatır. Diğer yandan düşük dansiteli lipoprotein (LDL) nin artıp, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL)'nin azalması ateroskleroz için ideal bir ortam oluşturur (29). LDL, aynı zamanda köpük hücrelerinin sayısında belirgin bir artışa ve kolesterol esterlerinin birikimine neden olmaktadır (41). Köpük hücre oluşumu ise erken aterosklerozisin bir işaretidir. Sürengen klamidyal infeksiyonların lipid metabolizması üzerine olan etkileri, infeksiyonun patogenezi yönünden büyük bir önem taşımaktadır. *C. pneumoniae*'nin neden olduğu akut pnömoni olgularında bile HDL'de azalma ve trigliserid düzeyindeki yükselme, diğer etkenlerce oluşturulan pnömoni tablosundakinden daha belirgindir (42). Aterogeneze lipid metabolizmasındaki önemli bir değişiklik de, LDL'nin sellüler oksidasyonu ve böylece aterojenik forma dönüşmesidir. *C. pneumoniae* ve cHSP 60'ın LDL'nin sellüler oksidasyonuna neden olduğu bulunmuştur (43). Aterojenik süreçte iki anahtar olay, makrofajlardan köpük hücre oluşumu ve lipoproteinlerin oksidasyonudur. Byrne ve arkadaşları (43) fare ve insan hücre kültüründe *C. pneumoniae*'nin lipid oksidasyonu ve köpük hücre formasyonuna neden olduğunu göstererek aterojenez ve aterosklerotik

lezyon gelişiminde *C. pneumoniae*'nin etkisi ve bu süreçte rol oynayan mekanizmaları açıklamışlardır. Ateroskleroz histolojik olarak derecelendirildiğinde (Stary derecelendirmesi) hastalığın şiddeti ile *C. pneumoniae*'nin bağlantısı Thomas ve arkadaşları (44) tarafından araştırılmıştır. Araştırmacılar, 33 olgunun postmortem olarak incelenen 3 koroner arterinde, *C. pneumoniae* DNA'sının varlığı ve aterosklerozun şiddeti arasındaki bağlantıyı açıklamışlardır. Buna göre olguların % 78.8'inde PZT ile *C. pneumoniae* DNA'sı olumlu bulunmuş, ancak aterosklerozun histolojik derecesi ile arasında bir ilişki saptanmamıştır.

Özellikle batı ülkelerinde başta gelen ölüm nedenlerinden olan koroner kalp hastalıkları, hiperkolesterolemi, sigara, hipertansiyon, diabetes ve genetik yatkınlık gibi risk faktörlerini içermekle birlikte gerek hayvan modelleri, gerekse insanlarla yapılan çalışmalarda görülmektedir ki, *C. Pneumoniae* infeksiyonları koroner kalp hastalığı gelişimi için önemli bir etken olabilir. Ayrıca klamidyal türlerin miyokardit ve endokarditle ilişkisini gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (45,46).

C. pneumoniae infeksiyonu eradikasyonunun, ateroskleroz ve koroner arter hastalıklarının azaltılmasında yararlı bir etki oluşturabileceği düşünüldüğünde (12), sağaltım protokolüne dayalı klinik çalışmalar önem kazanmaktadır. Bu konuyla ilgili olarak yapılan iki geniş randomize klinik çalışmada, aterosklerotik hastalarda azitromisin sağaltımından, ümit verici sonuçlar elde edildiği bildirilmektedir (47). Bu nedenle, en önemli ölüm sebeplerinden olan ateroskleroz etyolojisinde, sağaltılabilir bir neden olarak *C. pneumoniae* üzerinde önemle durulmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Kuo CC, Jackson LA, Campbell LA, et al. *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) Clin Microbiol Rev 1995; 8: 451-461.
2. Özbal Y. Klamidyalar. In: Ustacelebi Ş. ed. Temel ve Klinik Mikrobiyoloji. Ankara Güneş Kitabevi, 1999; 705-714.
3. Kauppinen M, Saikku P. *Pneumoniae* due to *Chlamydia pneumoniae* prevalence, clinical features, diagnosis, and treatment. Clin Infect Dis 1995; 21 (Suppl. 3). 244-252.
4. Filé T, Plouffe JF, Breiman RF, et al. Clinical characteristics of *Chlamydia pneumoniae* infection as the sole cause of community-acquired pneumonia. Clin Infect Dis 1999; 29: 426-428.
5. Jackson LA, Campbell LA, Kuo C, et al. Isolation of *Chlamydia pneumoniae* from a carotid endarterectomy specimen. J Infect Dis 1997 197: 292-295.
6. Saikku P, Leinonen M, Mattila K, et al: Serological evidence of an association of a novel *Chlamydia*, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. Lancet 2; 1988: 1983.
7. Moazed T, Kuo C, Grayston T, et al. Evidence of systemic dissemination of *Chlamydia pneumoniae* via macrophages in the mouse. J Infect Dis 1998; 177: 1322-1325.
8. Moazed T, Kuo C, Grayston T, et al. Murine models of *Chlamydia pneumoniae* infection and atherosclerosis. J Infect Dis 1997; 175: 883-890.
9. Moazed T, Campbell L, Rosenfeld M, et al. *Chlamydia pneumoniae* infection accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E- deficient mice. J Infect Dis 1999;180:238-241.
10. Saikku P, Leinonen M, Tenkonen L, et al. Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study Ann Intern Med 1992; 116: 273-278.
11. Grayston JF, Kuo CC, Coulson AS, et al. *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) in atherosclerosis of the carotid artery. Circulation 1995; 92: 3397-3400.
12. Kuo CC, Shor A, Campbell LA, et al. Demonstration of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic lesions of coronary arteries. J Infect Dis 1993; 167: 841-849.
13. Grayston JT. *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) Infections in children Pediatr Infect Dis J 1994; 13: 675-685.
14. Ramirez JA, the *C. pneumoniae* / atherosclerosis study group. Isolation of *C. pneumoniae* from the coronary artery of a patient with coronary atherosclerosis. Ann Intern Med 1996; 125: 979-982.
15. Rothermel CD, Schachter J, Laurich P, et al. *C. trachomatis* induced production of interleukin-1 by human monocytes. Infect Immun 1989; 57: 2705-2711.
16. Salyers AA, Whitt DD. Virulence factors that damage the host. In: Bacterial pathogenesis: a molecular approach. ASM Press Washington 1994: 47-62.
17. Tekgözlü L, Özer N. Ateroskleroz patogenezi. In: Özcan N ed. Koroner kalp hastalıkları GATA Tıp Basımevi Ankara 1997, 129-163.

18. Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, et al. Atherosclerosis: Basic mechanism oxidation, inflammation and genetics. *Circulation* 1995; 91: 2488-2496.
19. Sary HC, Chandler AB, Glogov S, et al. A definition of initial fatty streak and intermediate lesions of atherosclerosis: a report from the committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994; 89: 2462-2478.
20. Çavuşoğlu Y, Dokumacı B, Akgün Y. Girişimsel revaskularizasyon sonrası vasküler hücre adezyon moleküllü, interlökin, fibrinojen düzeyi değişiklikleri ve bunların restenozla ilişkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999 27: 571-577.
21. Gültekin N, Ersanlı M, Küçükadeş ve ark. Aterosklerozda immün ve moleküler patogenezi *Türk Kardiyol Dern Arş* 1996; 24: 371-378.
22. O'Brien KD, Mc Donald TO, Chait A, et al. Neovascular expression of E. selection, intercellular adhesion molecule 1 and vascular cell adhesion molecule 1 in human atherosclerosis and their relation to intimal leucocyte content. *Circulation* 1996; 15: 672-682.
23. Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA, et al. The pathogenesis of atherosclerosis. *Clin Cardiol* 1991; 14: 1-16.
24. 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 Mar; 26: 719-734.
25. Shor A, Phillips JI, Ong G, et al. *Chlamydia pneumoniae* in atheroma: consideration of criteria for causality. *J Clin Pathol* 1998; 51: 812-817.
26. Juvonen J, Juvonen T, Laurile A. Can degenerative aortic valve sterosis be related to persistent *C. pneumoniae* Infection, *Ann Intern Med* 128: 741 (1998).
27. Yamashita K. Distribution of *C. pneumoniae* atherosclerotic carotid artery, *Stroke* 29: 773 (1998).
28. Boman J, Soderberg S, Forsberg J, et al. High prevalence of *C. pneumoniae* DNA in peripheral blood mononuclear cells in patients with cardiovascular disease and in middle aged blood donors. *J Infect Dis* 178: 275 (1998).
29. Köksal FC. *pneumoniae* infeksiyonları ile ateroskleroz etyolojisi arasında olan ilişkiler. *ANKEM Derg.* 13 (No: 3): 341-348 (1999).
30. Davitson M, Kuo CC, Middough JP, et al. Confirmed previous Infection with *C. pneumoniae* (TWAR) and its presence in early coronary atherosclerosis. *Circulation* 98: 628 (1998).
31. Shimada K, Mokuna H, Watanabe Y, et al. Association between chlamydial Infection and coronary artery disease *J Cardiol* 1999 Nov; 34: 259-265.
32. Miyasita N, Toyota E, Sawayama T. Association of chronic Infection of *Chlamydia pneumoniae* and coronary heart disease in the Japanese. *Intern Med* 1998; 37: 913-916.
33. Van Deventer SJ. *Chlamydia pneumoniae* as a causative agent in atherosclerosis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;6: 143: 288-290 (abstract).
34. Tiran A, Tio RA, Ossewaarde JM, et al. Coronary angioplasty induces rise in *Chlamydia pneumoniae*-specific antibodies. *J Clin Microbiol* 1999; 37: 1013-1017.
35. Maass M, Gieffers J. Cardiovascular disease risk

- from prior *Chlamydia pneumoniae* Infection can be related to certain antigens recognized in the immunoblot profile. J Infect 1997; 35: 171-176.
36. Halme S, Syrjala H, Bloigu A et al. Lymphocyte responses to *Chlamydia* antigens in patients with coronary heart disease. Eur Heart J 1997; 18: 1095-1101.
37. Quinn TC, Gaydos CA. In vitro Infection and pathogenesis of *Chlamydia pneumoniae* in endovascular cells. Am Heart J 1999; 138 (5 pt 2): 507-511.
38. Krull M, Klucken AC, Wuppermann FN et al. Signal transduction pathways activated in endothelial cells following Infection with *Chlamydia pneumoniae*. J Immunol 1999 Apr 15; 162: 4834-4841.
39. Mayr M, Metzler B, Kiechl S, et al. Endothelial cytotoxicity mediated by serum antibodies to heat shock proteins of *Escherichia coli* and *Chlamydia pneumoniae*: Immune reactions to heat shock proteins as a possible link between Infection and atherosclerosis. Circulation 1999; 30; 99: 1560-1566.
40. Kol A, Sukhava GK, Lictman AH et al. Chlamydial heat shock protein 60 localizes in human atheroma and regulates macrophage tumor necrosis factor-alpha and matrix metalloproteinase expression. Circulation 1998; 98: 300-307.
41. Kalayoğlu MV, Byrne GI Induction of macrophage foam cell formation by *Chlamydia pneumoniae*. J Infect Dis 1998;177:725-759.
42. Leinonen M, Saikku P. Interaction of *Chlamydia pneumoniae* Infection with other risk factors of atherosclerosis. Am Heart J 1999; 138 :504-506.
43. Byrne GI, Kalayoğlu MV. *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosis : Links to the disease process. Am Heart J 1999;138: 488-490.
44. Thomas M, Wong Y, Thomas D, et al. Relation between direct detection of *Chlamydia pneumoniae* DNA in human coronary arteries at postmortem examination and histological severity (stary grading) of associated atherosclerotic plaque. Circulation 1999; 99:2733-2736.
45. Grayston JT, Mordhorst CH, Wang SP. Childhood myocarditis associated with *Chlamydia trachomatis* Infection. JAMA 1981; 246:2823-2827.
46. Jones RB, Priest JB, Kuo CC. Subacute chlamydial endocarditis. JAMA 1982; 247: 655-658.
47. Movahed MR. Infection with *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosis. A review. J S C Med Assoc 1999; 95:303-308.