



T.C.  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

SİVAS YÖRESİNDE ATEROSKLEROTİK DAMAR HASTALIĞI  
BULUNAN KİŞİLERDE *CHLAMYDIA PNEUMONIAE* İLİŞKİSİNİN  
ÇEŞİTLİ YÖNLERDEN ARAŞTIRILMASI

Dr. Zeliha Banu KILIÇ  
UZMANLIK TEZİ

SİVAS  
2011



**T.C.  
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**SİVAS YÖRESİNDE ATEROSKLEROTİK DAMAR HASTALIĞI  
BULUNAN KİŞİLERDE *CHLAMYDIA PNEUMONIAE* İLİŞKİSİNİN  
ÇEŞİTLİ YÖNLERDEN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Zeliha Banu KILIÇ  
UZMANLIK TEZİ**

**Prof.Dr. Ömer POYRAZ  
DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**SİVAS  
2011**

## ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

### İmza

Üye : Prof.Dr.Ömer POYRAZ

Üye : Prof.Dr.M.Zahir BAKICI

Üye : Prof.Dr.Zeynep SÜMER

Bu tez, .....tarih ve .....sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

**Prof.Dr. Mehmet ŞENCAN**  
Tıp Fakültesi Dekanı

Bu tez Cumhuriyet Üniversitesi Senatosu'nun 10/02/2010 tarih ve 2010 / 1-2 sayılı kararı ile kabul edilen Tıpta Uzmanlık Tez Yazım Yönergesine göre yazılmıştır.

Bu alışma Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (CÜBAP) tarafından T-417 numaralı proje ile desteklenmiştir.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, destek ve yardımlarını gördüğüm tüm değerli hocalarıma, tezimin seçimi ve yürütülmesinde bana yol gösteren, desteğini esirgemeyen tez hocam sayın Prof. Dr. Ömer Poyraz'a, tez projemi destekleyerek bana maddi olanak sağlayan Cumhuriyet Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Başkanlığı'na, tüm eğitimim süresince manevi destek veren sevgili anneme ve babama, uzmanlık eğitimimin ve tezimin her aşamasında maddi, manevi yardımlarından, sabır ve gösterdikleri özveriden dolayı çocuklarım Didem Asya, Efsun Azra ve değerli eşim Dr. Ahmet Turhan Kılıç'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

**ÖZET****Sivas Yöresinde Aterosklerotik Damar Hastalığı Bulunan Kişilerde *Chlamydia pneumoniae* İlişkisinin Çeşitli Yönlerden Araştırılması****Zeliha Banu KILIÇ****Tıbbi Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı****Sivas****2011**

Ateroskleroz, birçok hücre tipinin ve enflamatuvar yanıtın dahil olduğu, kan damarlarında plak oluşumu ile karakterize kronik bir hastalıktır. Son gelişmelere rağmen etiyojisi halen tam olarak aydınlatılamamıştır. Güncel çalışmalarda, *C. pneumoniae* dahil olmak üzere sıklıkla çeşitli mikroorganizmaların ateroskleroz oluşumundaki rolleri üzerinde durulmaktadır. Çalışmamızda *C. pneumoniae* antikor seropozitifliği ile ateroskleroz ilişkisinin ortaya konulması amacıyla Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesinde ateroskleroz tanısı almış 71 erkek, 19 kadın toplam 90 kişiden oluşan hasta grubu ile, 41 erkek, 49 kadın toplam 90 kişiden oluşan kontrol grubu deneye alınmıştır.

Hasta grubunun yaşları 45-87 arasında ve kontrol grubunun yaşları ise 42-84 arasında değişmekte idi. Her iki grup yaş, sigara içimi, hipertansiyon, diyabet, dislipidemi, aile öyküsü, ferritin düzeyleri, HsCRP düzeyleri ve obezite gibi risk faktörleri yönünden değerlendirildi. Dislipidemi, hipertansiyon ve HsCRP dışında risk faktörleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ( $p>0,05$ ). *C. pneumoniae* antikor varlığı her iki grupta MIF ve ELISA yöntemleri ile araştırıldı. Hem ELISA hem de MIF yöntemleriyle çalışma grubunda 90 hastada (%100) antikor seropozitifliği tespit edildi. Kontrol grubunda ise ELISA yöntemiyle 82 (%91,1), MIF yöntemiyle 85 (%94,4) kişide antikor seropozitifliği saptandı. Hasta ve kontrol grubu arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulundu. ( $p<0,05$ ).

Sonuç olarak elde ettiğimiz bu bulgular *C. pneumoniae*'nin aterosklerozla ilişkili olabileceğini, ateroskleroz gelişiminde risk faktörleri arasında *C. pneumoniae* enfeksiyonlarının da dikkate alınması gerektiğini düşündürmektedir.

**Anahtar Kelimeler:** Ateroskleroz, *C. pneumoniae*, Risk faktörleri, ELISA, MIF

**ABSTRACT****Investigation of Various Aspects of *Chlamydia pneumoniae* Relationship in People Having Atherosclerotic Vascular Disease in Sivas Region****Zeliha Banu KILIÇ****Department of Medical Microbiology****Sivas****2011**

Atherosclerosis is a chronic disease including numerous cell types and inflammatory response characterized multiple plaque forming within arteries. Despite the recent developments, etiology is not clearly illuminated. In recent studies; the role of various microorganisms including *C. pneumoniae* were frequently investigated in atherosclerosis formation. In our study, in order to evaluate the relationship between *C. pneumoniae* antibody seropositivity and atherosclerosis, 71 male, 19 female totally 90 patient group diagnosed with atherosclerosis in Cumhuriyet University Hospital and 41 male, 49 female totally 90 control group were included in this research.

The patient group ages were between 45-87 and the control group ages were between 42-84. Both groups were evaluated for risk factors such as age, smoking, hypertension, diabetes, dyslipidemia, family history, ferritin levels, hsCRP levels and obesity. Except dyslipidemia, hypertension and hsCRP no statistical difference was detected between two groups for risk factors ( $p>0,05$ ). The presence of *C. pneumoniae* antibodies were investigated by MIF and ELISA in both groups. Antibody seropositivity was found 90 (%100) person in patients group by MIF and ELISA. In control group; antibody seropositivity was found in 85(%94,4) person by MIF method, in 83(%92,2) person by ELISA method. The difference between patient and control group was statistically significant ( $p<0.05$ ).

In conclusion; our findings suggest that *C. pneumoniae* maybe associated with atherosclerosis and *C.pneumoniae* infections should be taken in to account among the risk factors for development of atherosclerosis.

**Key Words:** Atherosclerosis, *C. pneumoniae* Risk factors, ELISA, MIF



## İÇİNDEKİLER

## Sayfa No

|  |      |
|--|------|
| TEŞEKKÜR   | i    |
| ÖZET   | ii   |
| ABSTRACT   | iii  |
| İÇİNDEKİLER  | iv   |
| SİMGELER – KISALTMALAR DİZİNİ                          | vi   |
| TABLolar DİZİNİ  | viii |
| ŞEKİLLER – RESİMLER DİZİNİ                             | ix   |
| 1. GİRİŞ VE AMAÇ                                       | 1    |
| 2. GENEL BİLGİLER                                      | 3    |
| 2.1. Ateroskleroz                                      | 3    |
| 2.2. Patogenez   | 4    |
| 2.3. Risk Faktörleri                                   | 6    |
| 2.4. Ateroskleroz ve Enflamasyon                       | 8    |
| 2.5. Ateroskleroz ve Enfeksiyon                        | 10   |
| 2.6. Ateroskleroz ve <i>Chlamydia pneumoniae</i>       | 12   |
| 2.7. <i>Chlamydia pneumoniae</i>                       | 15   |
| 2.7.1. Mikrobiyolojik Özellikler                       | 15   |
| 2.7.2. Yaşam döngüsü                                   | 17   |
| 2.7.3. Epidemiyoloji                                   | 17   |
| 2.7.4. Klamidyal İmmünoloji                            | 17   |
| 2.7.5. Patogenez                                       | 18   |
| 2.7.6. Tanı  | 19   |
| 2.7.7. Tedavi  | 20   |
| 3. GEREÇ YÖNTEM  | 21   |
| 3.1. İnceleme Örneklerinin Alınması                    | 21   |
| 3.2. Bulguların Değerlendirilmesi                      | 21   |
| 3.3. <i>Chlamydia pneumoniae</i> Antikorlarının Tayini | 22   |
| 3.3.1. ELISA Deneyinin Çalışılması                     | 22   |
| 3.3.2. MIF Deneyinin Çalışılması                       | 23   |
| 3.4. Sonuçların Değerlendirilmesi                      | 24   |

|                  |    |
|------------------|----|
| 4. BULGULAR      | 25 |
| 5. TARTIŞMA      | 36 |
| 6. SONUÇ         | 46 |
| 7. KAYNAKLAR     | 48 |
| ÖZGEÇMİŞ         | 62 |
| EK – Anket formu |    |

**SİMGELER – KISALTMALAR DİZİNİ**

|          |  |
|----------|--|
| ACADEMIC | : The Azithromycin in Coronary Artery Disease Elimination of Myocardial Infection with Chlamydia |
| ACES     | : The Azithromycin and Coronary Events Study   |
| AHA      | : American Heart Association   |
| AZACS    | : The Azithromycin and Acute Coronary Events Study   |
| C        | : Santigrad  |
| CDC      | : Center of Disease Control  |
| CMV      | : Cytomegalovirus  |
| CRP      | : C-reactive Protein   |
| DM       | : Diabetes Mellitus  |
| DNA      | : Deoksiribonükleik Asit   |
| EC       | : Elementer Cisim  |
| ELISA    | : Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay   |
| HDL      | : High Density Lipoprotein   |
| Hs-CRP   | : High sensitive C-reactive protein  |
| Hsp-60   | : Heat shock protein-60  |
| HSV      | : Herpes Simplex Virus   |
| HT       | : Hipertansiyon  |
| IFN      | : Interferon   |
| Ig       | : İmmünglobulin  |
| IL       | : İnterlökin   |
| KAH      | : Koroner Arter Hastalığı  |
| KKH      | : Koroner Kalp Hastalığı   |
| kDa      | : Kilodalton   |
| LDL      | : Low Density Lipoprotein  |
| LPS      | : Lipopolisakkarit   |
| mg       | : Miligram   |
| MI       | : Miyokard İnfarktüsü  |
| MIF      | : Mikro İmmun Floresan   |
| mRNA     | : Messenger Ribonükleik Asit   |
| nm       | : Nanometre  |

|          |  |
|----------|--|
| PAH      | : Periferik Arter Hastalığı                                    |
| PCR      | : Polymerase Chain Reaction                                    |
| PROVE-IT | : Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy |
| RC       | : Retiküler Cisim  |
| RNA      | : Ribonükleik Asit   |
| Th       | : T helper   |
| TNF      | : Tümör Nekroz Faktör  |
| $\mu$ l  | : Mikrolitre   |
| $\alpha$ | : Alfa   |

**TABLolar DİZİNİ**

|   | <b>Sayfa No</b> |
|---|-----------------|
| Tablo 2.1. Aterosklerozla ilişkilendirilen risk faktörleri  | 6               |
| Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubu yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı   | 25              |
| Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunda risk faktörlerinin dağılımı  | 26              |
| Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubunda MIF ve ELISA deneyleriyle elde edilen<br><i>C. pneumoniae</i> toplam antikor pozitifliğinin dağılımı | 29              |
| Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubunda MIF deneyi ile elde edilen<br><i>C. pneumoniae</i> IgA, IgG, IgM antikorlarının dağılımı             | 31              |
| Tablo 4.5. Hasta ve kontrol grubunda ELISA deneyi ile elde edilen<br><i>C. pneumoniae</i> IgA, IgG, IgM antikorlarının dağılımı           | 32              |
| Tablo 4.6. ELISA yönteminin <i>C. pneumoniae</i> spesifik IgG, IgA, IgM<br>yönünden MIF testine göre duyarlılık ve özgüllükleri           | 33              |
| Tablo 4.7. <i>C. pneumoniae</i> toplam antikor seropozitifliğinin risk faktörlerine<br>göre dağılımı                                      | 34              |
| Tablo 4.8. <i>C. pneumoniae</i> antikor seropozitifliğinin yaş gruplarına<br>göre dağılımı  | 35              |
| Tablo 4.9. <i>C. pneumoniae</i> antikor seropozitifliğinin cinsiyete<br>göre dağılımı   | 35              |

**ŞEKİLLER-RESİMLER DİZİNİ**

|   | <b>Sayfa No</b> |
|---|-----------------|
| Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubunda hipertansiyon dağılımı   | 26              |
| Şekil 4.2. Hasta ve kontrol grubunda HsCRP düzeyleri  | 27              |
| Şekil 4.3. Hasta ve kontrol grubunda dislipidemi dağılımı   | 27              |
| Şekil 4.4. Hasta ve kontrol grubunda MIF deneyi ile elde edilen toplam<br><i>C. pneumoniae</i> antikor dağılımı   | 29              |
| Şekil 4.5. Hasta ve kontrol grubunda ELISA deneyi ile elde edilen toplam<br><i>C. pneumoniae</i> antikor dağılımı | 30              |
| Şekil 4.6. Hasta ve kontrol grubunda MIF deneyi ile elde edilen <i>C. pneumoniae</i><br>antikorlarının dağılımı   | 31              |
| Şekil 4.7. Hasta ve kontrol grubunda ELISA deneyi ile elde edilen <i>C. pneumoniae</i><br>antikorlarının dağılımı | 33              |
| Resim 4.1. MIF testi ile saptanan antikor seropozitiflik görünümü (Floresan<br>mikroskop 20x büyütme)             | 28              |
| Resim 4.2. MIF testi ile saptanan antikor seropozitiflik görünümü (Floresan<br>mikroskop 40x büyütme)             | 28              |

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ateroskleroz nedenleri tesbit edilip tedavi edilebildiği takdirde durdurulabilen veya geriletilebilen multifaktöryel, morbit ve mortal, sadece koroner damarları değil tüm arteriyel yapıları etkileyen multisistemik bir hastalıktır. Erken yaşlarda başlayıp yavaş bir ilerleme gösteren aterosklerotik damar hastalıkları yaşam kalitesini düşürmekle kalmayıp, halen ülkemizde ve tüm dünyada birinci sıradaki ölüm sebebi olarak yer almaktadır (1).

Kesin ve belirli bir etiyolojisi olmamasıyla beraber çeşitli faktörlerin aterosklerotik süreçte rolü olduğu bilinmektedir. Bunların başında hiperlipidemi, herediter özellikler, hipertansiyon (HT), Diabetes mellitus (DM), sigara kullanımı, enfeksiyon etkenleri (*C. pneumoniae* gibi), yaşam tarzı, şişmanlık, kişilik yapısı gibi etkenler gelir. Aterosklerozun gelişimini düşük dansiteli lipoprotein (LDL) artışı hızlandırırken, yüksek dansiteli lipoproteinlerin (HDL) artışı inhibe etmektedir (2).

Sigara, HT, dislipidemi gibi bilinen risk faktörleri aterosklerotik hastalıkların prevalansının zamana ve coğrafik bölgelere göre farklılığını tam olarak açıklayamamaktadır. İlerleyici seyri, enfeksiyonlar tarafından sürecin tetiklenebileceği düşüncesini akla getirmiştir. Son yıllarda bu konu ile ilgili olarak yapılan araştırmalar gerek viral gerekse bakteriyel bazı enfeksiyon etkenlerinin ateroskleroz gelişimine katkısı olabileceğini göstermiştir. Özellikle *C. pneumoniae* enfeksiyonu ile koroner arter hastalıkları arasında pozitif ilişki olduğu sonucuna varılan birçok çalışma mevcuttur (2-4).

*C. pneumoniae* enfeksiyonu özellikle gelişmekte olan ülkelerde yaşamın erken döneminde oluşur. Bir kısım hastada mikroorganizmanın persistansına bağlı olarak enfeksiyon kronik hale gelir. *C. pneumoniae*, ileri yaşta yüksek oranda olmak üzere tüm yaş gruplarını etkileyebilen, daha çok solunum yolu enfeksiyonlarında sıkça karşılaşılan bir patojendir. Enerji paraziti diye de adlandırılan, zorunlu hücre içi bir bakteridir. Zayıf boyanma özelliğinden dolayı tanımlanmasında gram boyamanın yeri yoktur. Nasıl bir rol üstlendiği kesin olmamakla birlikte bir çok çalışmada bu mikroorganizmanın aterogeneze, lipid metabolizmasını etkileyerek katkıda bulunduğu gösterilmiştir. Ayrıca aterom plaklarında da bu bakteri gösterilmiştir. Konuyla ilgili devam eden ve yapılacak olan çalışmalar, bu ilişkiyi muhtemelen daha fazla aydınlatacaktır (5, 6).

Bu alışmada Sivas y6resinde aterosklerotik damar hastalığı olanlarda aterogenik risk fakt6rleri ve *C. pneumoniae* antikor seropozitifliği arasında ilşki olup olmadığının kontrol grubu ile kıyaslamalı olarak ortaya konulması amaçlanmıştır. Elde edeceğimiz sonuçlar zamanında ve doğru tedavi edilen *C. pneumoniae* enfeksiyonlarının ateroskleroz zemininde gelişen, daha çok ileri yaşlarda ortaya çıkan kardiovask6ler hastalık sıklığını azaltacağına dair g6r6şlere ışık tutacaktır.



## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ateroskleroz

Kardiyovasküler sistem hastalıkları tüm dünyada mortalite ve morbiditenin en önemli nedenini oluşturmakta ve temelinde ateroskleroz yatmaktadır. 2000 yılında, Birleşmiş Milletler topluluğunda koroner kalp hastalığı (KKH) erkek ve kadın ölümleri arasında ilk sırada yer alıyordu. Koroner arter hastalığının görülme sıklığının giderek arttığı ileri yaşlarda ortaya çıkabilen komplikasyonlar fiziksel fonksiyonlarda yetersizlik insanların gündelik yaşantısını etkileyip yaşam kalitesini düşürmektedir (1,7).

Ateroskleroz, atardamarları etkileyen bir hastalıktır. Yaygın olarak "damar sertleşmesi" olarak adlandırılan, damar duvarının kalınlaşması ve esnekliğinin kaybıyla karakterize olan ve 'arteriyoskleroz' olarak adlandırılan arter hastalıkları ailesinin bir parçası olarak kabul edilmektedir. Orta boy ve büyük arterlerde görülen "aterom" veya "plak" olarak adlandırılan yapısal bozukluklara verilen isimdir. "Ateroskleroz", ismi ateromların, içinin yumuşak, dışının sert olmasından dolayı Yunanca "athero" (lapa) ve "sclerosis" (sertleşme) sözcüklerinden türetilmiştir (8).

Türk toplumunda ateroskleroz gelişiminden sigara kullanımı, obezite, dislipidemi ve hipertansiyon sorumlu tutulmuştur. Kronik enflamatuvar bir hastalık olan ateroskleroz; aort, karotis ve iliyak arterler ile koroner ve popliteal arterler gibi büyük ve orta çaplı arterlerin hastalığı olmakla birlikte, nadir de olsa daha küçük çaplı arterleri de etkileyebilir (9).

Ateroskleroz, çocukluk çağına başlayarak vücuttaki vasküler yapıyı etkilemekte ve bu sürecin klinik belirtileri ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır. Koroner arter hastalığı (KAH), periferik arter hastalığı (PAH) ya da inme gibi klinik tablolarla karşımıza çıkan bu sistemik hastalık, pek çok risk faktörünün de katkısı ile progresif olarak ilerlemektedir. Yakın gelecekte Dünya Sağlık Örgütü'ne göre mortalitenin nedenleri listesinde KKH birinci sırayı, inme dördüncü sırayı alacaktır (10, 11).

## 2.2. Patogenez

Aterosklerotik lezyonun kritik hücrel elemanları olan endotel hücreler, düz kas hücreleri, trombositler ve lökositler arasında karmaşık ve tam anlaşılammış bir etkileşim vardır. Vazomotor fonksiyon, damar duvarının tromboza yatkınlığı, pıhtılaşma aktivasyon durumu, fibrinolitik sistem, hücrel enflamasyon, düz kas hücre migrasyonu ve proliferasyonu birbiriyle ilişkili biyolojik süreçlerdir. Bu süreçler aterogenez ve aterosklerozun klinik bulgularına katkıda bulunurlar. Aterogenez mekanizmaları halen belirsizdir. "Hasara yanıt" teorisi en yaygın kabul edilendir. Endotel hasarı vasküler enflamasyona neden olur ve bunu da fibroproliferatif yanıt izler. Endotel hasarının muhtemel sebepleri LDL kolesterol; enfeksiyöz etkenler; sigara içimi; hiperglisemi ve hiperhomosistinemidir. Dolaşan monositler intimayı infiltre ederler. Bu doku makrofajları çöpçü hücreler gibi davranıp LDL kolesterolü alarak erken aterosklerozun karakteristik lezyonu olan köpük hücrelerine dönüşürler. Bu aktive makrofajlar endotele zararlı çok sayıda faktör üretirler. Artmış LDL kolesterol serum düzeyleri sağlıklı endotelin antioksidan özelliklerini etkiler ve bu durum anormal endotel metabolizması ile sonuçlanabilir. Okside LDL, ateroskleroz gelişimi ile ilişkili bir çok toksik etki ve damar duvarı bozukluklarına neden olabilir. Nitrik oksiti inaktive eden, serbest radikallerin artık ürünleri, nitrik oksit sentaz haberci ribonükleik asitin (mRNA) azalmış transkripsiyonu ve mRNA'nın posttranskripsiyonel istikrarsızlığı gibi nedenlerden dolayı zayıflamış endotel bağımlı dilatasyon ve paradoks vazokonstrüksiyonunu içeren bu bozukluklar görülebilir. Aynı zamanda platelet adezyonu, plazminojen aktivatör inhibisyonu ve doku faktörü seviyelerinde artışlar olur. Buna karşın plazminojen aktivatörü ve trombomodulinde azalma görülür. Bu durumda prokoagülan bir ortam ve trombüs formasyonu gelişir. Ayrıca okside LDL, nükleer faktör kappa-B up-regülasyonu adezyon moleküllerinin ekspresyonu, monosit/makrofaj alımı ile enflamatuvar süreçleri gen transkripsiyon düzeyinde aktive eder (12-14).

Ateroskleroz lezyonları rastgele bir şekilde meydana gelmez. Hemodinamik faktörler aktive damar endoteli ile etkileşime girer. Kan akımı tarafından oluşturulan akışkan kesilme stresi, akıma duyarlı proteinlerin aktivasyonunun, gen ekspresyon ve regülasyonunun modülasyonu ile endotel hücrelerinin fenotipini etkiler (12).

Aterosklerotik plaklar karakteristik olarak dallanan ve kan akımında ani değişiklik görülen bölgelerde oluşur. Azalmış kayma stresi ve türbülans, koroner arterler, torasik ve abdominal aortun majör dalları, alt ekstremitelerin geniş damarları gibi önemli bölgelerde aterogenezi teşvik eder. Aterosklerozun erken patolojik lezyonu yağlı çizgilenmedir. Yağlı çizgilenme yirmili yaşlarda birçok kişinin aort ve koroner arterlerinde gözlenmiştir. Yağlı çizgilenme, serum lipoproteinlerinin damar duvarı intiması içinde fokal kümelenmesinin sonucudur. Mikroskopi, düz kas hücreleri, lipid yüklü makrofajlar ve T lenfositlerini değişen oranlarda ortaya koymaktadır. İlerleyici lipid birikimi ve düz kas hücrelerinin göçü ve proliferasyonu sonucunda yağlı çizgilenme ilerleyip fibröz plak haline gelir. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü, trombin ve anjiyotensin güçlü mitojenlerdir. Bunlar aktive trombositler ve makrofajlar tarafından üretilirler. Endotel kökenli nitrik oksitin göreceli eksikliği plak olgunlaşmasının proliferatif evresini hızlandırır. Düz kas hücreleri, hücre dışı bağ doku matriksi oturmasından ve lipid yüklü köpük hücreler, hücre dışı lipid ve nekrotik hücre sel enkazdan oluşan çekirdek üzerinde fibröz kapsül şekillenmesinden sorumludur. Fibröz plakta büyüme, vasküler yeniden şekillenme, ilerleyici lümen daralması, kan akışı anormallikleri ve hedef organda beslenme bozukluğu ile sonuçlanabilir (12).

İnsan koroner arterleri plak oluşumuna tepki olarak genişler. Plak, iç elastik laminanın %40'ından daha geniş bir alan kaplamadıkça lümen de darlık görülmeyebilir. Gelişmekte olan aterosklerotik plaklar vaza vazorum denen kendi mikrovasküler ağına sahiptir. Vaza vazorumlar kanamaya meyillidirler ve ateroskleroz sürecine katkıda bulunurlar. Örtün endotelin aşınması veya koruyucu fibröz kapsül rüptürü plağın çekirdeğindeki trombojenik içeriğin dolaşan kana açılmasına neden olabilir. Bu açılma gelişmiş veya komplike bir lezyonla sonuçlanabilir. Fibröz kapsülün zayıflamasına bağlı olarak plak rüptürü oluşur. İnflamatuvar hücreler savunmasız plak omuz bölgesine yerleşir. T lenfositlerinden interferon gama salgınır. İnterferon gama damar düz kas hücre proliferasyonu ve kollajen sentezini bozan önemli bir sitokindir. Ayrıca, aktive makrofajlar kollojen üretiminde yetersizliğe neden olan matriks metalloproteinazları üretir. Bu mekanizmalar, plak rüptürüne yatkınlığı ve enflamasyonun fibröz aterom plağının komplikasyonlarının gelişimindeki rolünü aydınlatır. Bir plak rüptürü trombüs

oluşumu ile sonuçlanabilir. Kısmi veya tam damar tıkanması görülebilir, trombusun organizasyonu ve plaktan ayrılmasıyla aterosklerotik lezyon ilerler (13).

### 2.3. Risk Faktörleri

Ateroskleroz gelişimiyle ilgili pek çok risk faktörü vardır. Bazıları kontrol edilebilirken bazıları edilemez. Risk faktörlerinin tanımlanması ateroskleroza bağlı gelişen hastalıkları gerek önlemede, gerekse hastaları takip ve tedavide büyük önem taşır. Klinik çalışmalar risk faktörlerinin tedavisinin hastalığı önlediğini veya mevcut hastalığı durdurduğunu veya geriletmediğini göstermiştir. Yapılan geniş epidemiyolojik çalışmalar sonunda risk faktörleri belirlenmiştir. Gelişen ateroskleroza her hastada bu risk faktörleriyle açıklamak mümkün değildir. Bu risk faktörleri dört ana grupta incelenmektedir (2, 13-15).

Tablo 2.1. Aterosklerozla ilişkilendirilen risk faktörleri.

|                                      |   |
|--------------------------------------|---|
| Değiştirilemeyen risk faktörleri     | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Yaş</li> <li>- Cinsiyet</li> <li>- Aile öyküsü</li> </ul>  |
| Biyokimyasal ve fizyolojik faktörler | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Dislipidemi</li> <li>- Hipertansiyon</li> <li>- Diyabetes mellitus</li> <li>- Obezite</li> <li>- Trombojenik faktörler</li> </ul>    |
| Yaşam tarzı                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Beslenme</li> <li>- Sigara kullanımı</li> <li>- Sedanter yaşam</li> </ul>  |
| Yeni risk faktörleri                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hiperhomosisteinemi</li> <li>- Lipoprotein(a) yüksekliği</li> <li>- High sensitive(hs) CRP</li> <li>- Enfeksiyöz etkenler</li> </ul> |

Risk faktörleri içinde aterosklerozla ilişkisi en çok ortaya konan hiperkolesterolemidir. Yüksek serum total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri ile

düşük HDL kolesterol düzeyi KAH için bağımsız risk faktörüdürler. Yüksek kolesterolü diyetlerle yapılan deneysel çalışmalar insanlardaki aterosklerotik lezyonlara benzer lezyonların tavşan, kobay ve köpeklerde de oluştuğunu göstermektedir. Yüksek LDL kolesterol seviyeleri, aterosklerozun tüm evrelerinde rol almaktadır. Plazmada yüksek LDL kolesterol seviyelerinin mevcudiyeti, LDL partiküllerinin arter duvarında oksidasyonuna ve çeşitli enflamatuvar mediyatörlerin sekresyonuna neden olur. Bu olayların sonucunda okside LDL tarafından endotel hücre fonksiyonları bozulmaktadır. Serum kolesterol seviyeleri ile aterosklerotik hastalık riski arasındaki ilişki doğrusal olup, kolesterol seviyesinin düşürülmesiyle hastalık riskinin azaldığı gösterilmiştir. Düşük plazma HDL kolesterol düzeyleri ile aterosklerotik hastalık gelişme riski arasında da güçlü bir ilişki olup, HDL kolesterolde ortalama 1 mg/dl düşme koroner arter hastalığı riskini % 2-3 artırmaktadır (16-19).

Sigara kullanımı ile ateroskleroz ve iskemik kalp hastalığı arasında sürekli ve kuvvetli bir ilişki olduğu bir çok çalışma ile gösterilmiştir. İskemik kalp hastalığı sigara ilişkili ölümlerin %35-40'ına neden olmaktadır. Ülkemizde de TEKHARF çalışması, sigara içiminin iskemik kalp hastalığı için en yaygın risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır (20, 21).

HT prevalansı giderek artan bir risk faktörü olup, aterosklerotik kardiyovasküler olayların yaklaşık %35'inden sorumludur. HT'nun bozulmuş endotel fonksiyonu, endotel lipoprotein geçirgenliğinin artışı, artmış oksidatif stres, akut plak rüptürünü tetikleyen hemodinamik stres, artmış miyokardiyal duvar stresi ve artmış miyokardiyal oksijen ihtiyacı gibi mekanizmalarla kardiyovasküler riski artırıcı etkisi mevcuttur (20, 22).

DM'un ise kan şekeri regüle olmadığında lipid düzeylerini olumsuz etkileyerek aterosklerozun erken başlaması ve hızlı ilerlemesine zemin hazırladığı gösterilmiştir (23).

C- reaktif protein (CRP) esas olarak karaciğerde sentezlenen bir akut faz reaktanı ve enflamasyon belirtecidir. Enflamasyonun basit bir belirteci olmaktan çok daha fazlası olarak CRP, lokal adhezyon moleküllerinin ekspresyonunun artması, endotel nitrik oksit biyoaktivitesinin azalması, makrofajlar tarafından LDL alımının etkilenmesi gibi çok sayıda mekanizma üzerinden damarın zedelenebilirliğini

etkileyebilmektedir (24, 25). CRP'nin yüksek duyarlıklı analiz ile ölçüldüğünde (hs CRP) kişilerde; miyokard enfarktüsü, inme, periferik arter hastalığı ve ani ölüm riski ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (26,27).

Homosistein, metiyoninden demetilizasyon ile türeyen bir aminoasittir. Hiperhomosisteinemi endotel disfonksiyonu, LDL kolesterolün artmış oksidasyonu, arteriyel vazodilatasyonun bozulması, artmış trombosit aktivasyonu, enflamasyona yol açan interlökin 8 miktarının artması ve artmış oksidatif stres gibi olumsuz etkiler görülür. Hiperhomosisteinemi gelişenlerde venöz tromboembolizm ve prematüre aterotromboz gösterilmiştir (20).

Aterosklerozun fizyopatolojisini aydınlatmaya yönelik birçok ayrıntılı çalışmaya rağmen, ilgili sürecin tüm yönleri ile anlaşıldığını söylemek mümkün değildir. Aterosklerozlu hastaların yaklaşık yarısında, hastalığın klasik risk faktörleri ile izah edilememesi ve tüm koruyucu tedbirlere rağmen aterosklerotik hastalıkların hâlâ en önemli sağlık sorunu olmaya devam etmesi, aterosklerozda bilinmeyenlerin ne kadar fazla olduğunun en önemli göstergeleridir.

#### **2.4. Ateroskleroz ve Enflamasyon**

Aterosklerozun etiolojisinde son yapılan çalışmalarda genetik ve çevresel faktörlerin yanında enflamasyonun da önemli rol oynadığı bildirilmektedir (28).

Aterosklerozda enflamatuvar süreç bu kadar önemli ise enflamatuvar belirteçler ölçülerek aterosklerozun varlığı ile şiddeti gösterilebilir ve belki de enflamasyona yönelik tedaviler ile aterosklerozu yavaşlatmak ya da durdurabilmek olanaklı olabilir.

İnflamatuvar sürecin medyatörleri olan; adhezyon molekülleri, sitokinler, fibrinojen, serum amiloid-A, ferritin, lökosit sayısı, tümör nekrozis faktör alfa (TNF- $\alpha$ ), interlökin-6 (IL-6), interlökin-10 (IL-10) gibi sitokinler ve C-reaktif protein (CRP), fibrinojen gibi akut faz reaktanları, PAH, KAH ve bunların sonucunda oluşabilecek komplikasyonlarda kuvvetli prediktörler olarak karşımıza çıkabilmektedir. Yapılan bir çalışmanın sonucunda, 17 aylık izlemde koroner mortalite riskinin yüksek CRP ve IL-6 düzeyi olanlarda altı kat, yüksek fibrinojen ve TNF-alfa düzeyi olanlarda 3.5 kat fazla olduğu saptanmıştır. Bunun yanı sıra ergen erkeklerde ve menapoz sonrası kadınlarda görülen demir depolarındaki artış, demirle

indüklenen serbest oksijen radikallerinin aracılık ettiği lipid oksidasyonu yoluyla ateroskleroz etiyojisinde rol oynayabilmektedir (29, 30).

Bu anlayışla enflamasyonda yer alan ancak 1998 yılında Amerikan Kalp Derneği'nin (AHA) V. Koruma Konferansı'nda, bu belirteçlerin hiçbirinin klinik kullanıma uygun olmadığı, dolayısı ile risk belirlemede kullanılmalarının gerekmediği bildirilmiştir. Neden olarak da ölçüm standardizasyonunun olmaması, prospektif çalışmalarda kanıtlanmış tutarlı epidemiyolojik bulgularının bulunmaması, eldeki risk faktörleri ile sağlanan risk belirlemesinin üzerine bir katkı yaptıklarına ilişkin kanıt olmaması gösterilmiştir (31).

Daha sonra yapılan çalışmalarda ölçümünün kolay ve yaygın olarak yapılabilmesi, laboratuvar koşullarında kararlı olması, ölçüm yöntemlerinin standart olması nedeniyle hs-CRP, ateroskleroz ve enflamasyon ilişkisi konusunda ön plana çıkmaya başlamıştır. Öyle ki, 2002 yılında yapılan Hastalık Kontrol Merkezi (CDC) / AHA İnflamatuvar Belirteçler ve Kardiyovasküler Hastalıklar Semineri sonucunda 2003 yılında bir bildiri yayınlanmıştır. Burada yüksek duyarlıklı hs-CRP ölçümünün yapılmasının yararlı ve etkili olacağı iki grup hasta tanımlanmıştır. Birincil korunmada, risk belirlemesine göre orta derecede riskli olan (10 yıllık KKH riski %10-%20) hastalarda ileri inceleme ve tedaviyi yönlendirmek amacı ile ve ikincil korunmada, kronik ya da akut koroner hastalığı olanlarda tekrarlayan olaylar açısından prognozun belirlenmesinde bakılması önerilmiştir (29).

CRP, dairesel pentamerik disk şeklindeki proteinlerden oluşan pentaksin grubunun bir üyesidir. İlk kez 1930 yılında Tillet ve Francis tarafından akut enfeksiyonu olan hastalarda *Streptococcus pneumoniae*'nin C polisakkaridine bağlanan bir madde olarak bulunmuştur. Önceleri yalnız karaciğerden kaynaklandığı düşünülürken, daha sonra adipositler, aterosklerotik lezyonlar, koroner arter düz kas hücreleri ve aort endotel hücrelerinde de üretildiği gösterilmiştir. CRP akut enfeksiyon ve enflamasyon hallerinde salgılanan bir akut faz reaktanıdır. Bağışıklık sistemindeki rolü fosfokolinlere bağlanarak kompleman sistemini aktive etmektir. Aterogenez ile CRP arasındaki ilişki enflamasyon ile sınırlı değildir. CRP yüksekliği, plakta lipit birikmesini tetikleyen enflamasyonu göstermesi yanında doğrudan etkileri ile de endotel işlev bozukluğuna yol açmaktadır (32, 33).

Geleneksel ölçüm yöntemleri akut enflamasyonun neden olduğu yüksek CRP düzeylerini saptamak için uygundur. Oysa aterosklerozun subklinik enflamasyon durumunda ateroskleroz plaklarından salgılanan CRP miktarı bu düzeylerin çok altında olduğundan yüksek duyarlılıklı testlere gerek vardır. Bugün pek çok laboratuvarında hs-CRP nefelometri ya da immünoturbidimetri yöntemleri ile ölçülmektedir. Bu testler 0.1-0.2 mg/L kadar düşük düzeyleri gösterebilmektedir (34-39).

Enflamasyonun aterosklerozdaki rolü anlaşıldıktan sonra enflamasyon belirteçlerinin ölçümü ve KAH riskiyle ilişkilerini araştıran çalışmalar hız kazanmıştır. Ölçümünün kolay ve yaygın olarak yapılabilmesi nedeniyle hs-CRP, üzerinde en çok çalışılan ve kanıt elde edilen belirteç olmuştur (34-39).

Bugüne dek yüksek hs-CRP düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili olduğu yönünde çeşitli veriler birikmiştir. Ridker ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda hem kadınlarda hem de erkeklerde yüksek hs-CRP düzeyinin kardiyovasküler risk artışı ile ilişkili olduğu, total kolesterol ve HDL düzeyine dayanarak saptanan riske ek katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. Yine Ridker ve ark. nın 27939 kadın üzerinde yaptığı bir başka çalışmada da hs-CRP'nin kardiyovasküler risk belirlenmesinde LDL kolesterol düzeyinden daha güçlü bir gösterge olduğu gösterilmiştir (34-39).

CRP'yi önemli kılan bir başka olası neden de insülin direnci, metabolik sendrom ve diyabette de enflamasyonun rol oynaması; ayrıca CRP'nin metabolik sendromun tüm kriterleri ile (kan şekeri, trigliserit, kan basıncı, obezite) ayrı ayrı ilişkili olmasıdır. Altmış beş yaş üzeri kadın ile erkeklerin 10 yıl süreyle izlendiği Kardiyovasküler Sağlık Çalışması'nda geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak yüksek CRP düzeyi, yüksek kardiyovasküler riski göstermiştir. Ateroskleroz patogenezinin her evresinde yer alan CRP'nin kronik KAH'ta da etkili olması kaçınılmaz gibi görünmektedir. Başka çalışmalarda da CRP yüksekliğinin kronik KAH'ta yüksek olay riskini gösterdiği saptanmıştır (34-39).

## **2.5. Ateroskleroz ve Enfeksiyon**

Klasik risk faktörlerinin ateroskleroz sürecindeki rolleri netleşmiş olup, günlük uygulamalarda koroner arter hastalığı olan hastaların yaklaşık %40'ında klasik risk faktörlerine rastlanmamaktadır. Aterosklerozun kronik inflamatuvar bir



hastalık olduğuna dair bulguların artmasıyla beraber ilgi enfeksiyonlar üzerine yönelmiştir. Bu konuda çeşitli virüsler ve bakteriler dikkati çekmiştir (40).

Ateromdaki hücre yapısı virüs ve ateroskleroz ilişkisini düşündürmüştür. Virüsler içinde en çok dikkat çeken herpes virüslerdir. İnsanlarda ilgi özellikle bir herpes türü olan *Cytomegalovirus* (CMV) üzerinde yoğunlaşmıştır. Altmışbeş yaşın üstündeki kişilerin neredeyse %70'inde CMV antikorlarına rastlanmaktadır. Deneysel çalışmalarda CMV'ün hücrel immüneyi aktive ederek ateroskleroza arttırdığı gözlenmiştir. Klinik veriler CMV'ün greft rejeksiyonuna neden olan transplantasyonla ilişkili aterosklerozda önemli olduğunu düşündürmektedir. Kalp transplantasyonlu olgularda yeni ya da alevlenen CMV enfeksiyonları hızlanmış ateroskleroz ile paralel gitmektedir. KAH'ın daha yaygın olan formlarında CMV'ün yer alıp almadığının saptanması için bu konuda daha fazla çalışma yapılması gerekmektedir (41).

Enfeksiyon etkenleri ve ateroskleroz ilişkisini düşündüren bulgular ilk defa 1970'li yıllarda elde edilmiş ve ilk defa kuşlarda hastalık yapan bir herpes virüs türü (Marek's disease virus) ile tavuklarda aterosklerotik lezyonlar elde edilmiştir. Daha sonraki yıllarda aterosklerotik lezyonlarda önce CMV, daha sonra da *C. pneumoniae* ile ilgili antijen ve diğer yapısal elemanların varlığı gösterilmiştir. Aterosklerozda potansiyel rolü olan enfeksiyon etkenlerinin başlıca doğrudan vasküler yapıya etkileri ve sistemik enflamasyon değişiklikleri ile ateroskleroza kolaylaştırdıkları düşünülmektedir. Vasküler yapıya doğrudan etkilerden olan düz kas hücrelerinin proliferasyonunun indüklenmesi ve neointimal bölgeye göçünün hızlanması, endotel hücrelerinin apoptoz programının bozulması ve vasküler yapıda kolesterol birikimi şeklindeki etkiler daha çok CMV ve Herpes simplex virüs (HSV) ile ilgili olarak gözlenmiştir. Diğer yandan, CMV'de daha belirgin olmak üzere herpes virüslerin koagülasyonu artırıcı etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Çeşitli çalışmalarda CMV enfeksiyonunun serum fibrinojen, antitrombin III, protein C, faktör VIII ve von Willebrand faktör seviyelerini etkilediği bildirilmektedir. Viral patojenlerin vasküler yapıda yol açtıkları kronik enflamasyonun yanısıra meydana getirdikleri koagülan etkinin de aterosklerotik sürecin başlatılması ve sürdürülmesinde etkili olduğu düşünülmektedir. Enfeksiyon etkenleri endotelial disfonksiyona yol açmakta ve endotele bağlı vazodilatasyonu bozmaktadır. Vasküler yapıda *C. pneumoniae* ve

CMV'ün bulunması bu patojenlerin doğrudan damar duvarını etkilediklerini, burada düşük yoğunluklu yavaş bir enflamatuvar süreci başlattıklarını düşündürmektedir. Vasküler hasarı tetikleyen ateroskleroz sürecinin başlaması ve devamında önemli olan sitokinler, kemokinler, selüler adezyon molekülleri, serbest oksijen radikalleri artmakta ve bu değişikliklerin sonucu olarak monositler vasküler yapıya çekilmekte olup LDL'nin oksidasyonu hızlanmaktadır. Bu değişiklikler aterosklerotik sürecin başlaması kadar önceden var olan plakların duyarlı hale geçmesinde de önemlidir. Virüsler ve bakteriler aterogeneizde klasik aterosklerotik risk faktörleri ile sinerjik etki göstermektedir. İlgili çalışmalarda sigara içimi ve hiperkolesterolemi gibi risk faktörlerinin varlığında pozitif CMV serolojisinin KKH sıklığını arttırıcı etkisinin daha belirgin olduğu gösterilmiştir (42-45).

## 2.6. Ateroskleroz ve *Chlamydia pneumoniae*

Seroepidemiyolojik kanıtlar ateroskleroz gelişiminde *Helicobacter pylori*, *C. pneumoniae* gibi bazı bakterilerin ve CMV gibi bazı virüslerin, rolü olduğunu desteklemektedir. *H. pylori*'nin lipid profilini olumsuz yönde etkilediği ve bu şekilde ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmekle birlikte bunu kanıtlayacak kuvvetli kanıtlar yoktur (46,47).

Klamidyal hastalıklar uzun zamandır insanlarda morbidite sebepleri arasında önemli bir yer teşkil etmektedir. Akut hastalığın nadiren ölümcül olmasına karşın, kronik enfeksiyonların hem yaşam standardı ve hem de ekonomi üzerinde küçümsenemez bir rolü vardır. Geçtiğimiz son 20 yıl boyunca ateroskleroz ve klamidya ilişkisi ile ilgili pek çok araştırma yapılmıştır. Lezyonlardaki klamidyal organizmalar elektron mikroskopi, immünohistokimya, invitro kültür, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), insitu hibridizasyon ile tesbit edilmiştir. Aterosklerotik lezyonda *C. pneumoniae* bulunduğuna dair kanıt, farklı grup araştırmacıların yönettiği 40'a yakın çalışmadan elde edilmiştir (43, 48).

Aterosklerotik lezyonda *C. pneumoniae* ilk olarak 1992 yılında Shor ve arkadaşları tarafından elektron mikroskobu ile makrofajların oluşturduğu köpük hücrede saptanmıştır (49). Takip eden çalışmalarda aterosklerotik lezyonda immünohistokimyasal olarak *C. pneumoniae* antijeni, PCR ile *C. pneumoniae* DNA'sı saptanarak, aterosklerotik lezyonda bakterinin varlığı doğrulanmıştır (50, 51). *C. pneumoniae*'nin aterosklerotik lezyonda canlılığını sürdürdüğüne dair kanıt,

ilk olarak 1996 yılında Ramirez tarafından kalp transplantı yapılacak olan bir hastanın koroner arterinden alınan materyalin üç ayrı laboratuvarında başarı ile kültüre edilmesi gösterilmiştir (52). Buna karşın günümüzde *C. pneumoniae*'nin kültüre edilmesi hala zor olup yaygın değildir. İlginç olarak 1998 yılında Kol ve ark., aterosklerotik lezyonda yer alan makrofaj içerisinde persistan *C. pneumoniae* enfeksiyonunun hsp-60 antijenini aşırı miktarda eksprese ettiğini göstermiştir (53). Bu bulgunun önemi açık olmamakla beraber persistan *C. pneumoniae* enfeksiyonu kronik olarak hsp-60 antijenini üretir ve sonrasında enflamasyon ve lezyonu ilerletir. Xu ve ark., klamidyal hsp-60'a karşı gelişen insan antikorlarının, aktifleşmiş endotel ve ateromdaki hsp-60 ile çapraz reaksiyon verdiğini göstermiştir (54). Deneysel ve klinik çalışmalarda gösterildiği üzere hsp-60'a karşı oluşan antikorlar aterojenik etkiler göstermektedir. Huittinen ve ark. tarafından yapılan çalışmada, *C. pneumoniae* seropozitivitesinin yalnızca hsp-60'a karşı antikor varlığında koroner riski artırdığı gösterilmiştir (55). Bu bulgular hsp-60'ın *C. pneumoniae* enfeksiyonu ile ateroskleroz arasındaki ilişkide güçlü bir rolü olduğunu düşündürmektedir.

*C. pneumoniae* enfeksiyonunun ateroskleroz için bir risk faktörü olup olmadığını belirlemek amacıyla şu ana kadar iki hayvan modeli çalışması yapılmıştır. Bunlardan ilkinde hiperlipidemik fareler intranazal yoldan *C. pneumoniae* ile enfekte edildiğinde damarda aterom daha belirgin olup, ateromda bakteri saptanmıştır. Bunun dışında infekte farelerde persistan enfeksiyon gelişmiştir. Hiperlipidemisi olmayan farelerde ise *C. pneumoniae* enfeksiyonu aortada enflamatuvar değişikliklere neden olup, ateroskleroza ilerleyen değişiklikler saptanmamıştır. Bu sonuçlar *C. pneumoniae*'nin aterosklerotik dokuda yerleşme eğiliminde olduğunu ve hiperlipidemik farelerde lezyonun gelişimini hızlandırdığını desteklemektedir. İkinci hayvan modeli olarak da beyaz Yeni Zelanda tavşanları kullanılmış olup, solunumsal *C. pneumoniae* enfeksiyonu sonrasında aortada erken aterosklerotik lezyonla uyumlu değişiklikler saptanmıştır. Bu iki çalışma beraber değerlendirildiğinde hayvan modellerinde, *C. pneumoniae* enfeksiyonunun damar yapısına yerleşme eğilimi gösterdiğini, damarda enflamasyona neden olduğu, ateroskleroza başlattığı veya ilerlettiğini desteklemektedir. Muhlestein ve ark. ilk olarak 1998'de *C. pneumoniae* enfeksiyonu olan hiperlipidemik tavşanlarda azitromisin tedavisinin aterosklerozun ilerlemesini önlediğini göstermiştir (56, 57).

*C. pneumoniae* enfeksiyonu ile aterosklerozun direkt birlikteliği, KAH olanlarda uygun antibiyotik tedavisinin KAH ile ilişkili olaylarda farklılık yaratıp yaratmadığını değerlendirmek amacıyla çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Gupta ve ark. 1997’de *C. pneumoniae* enfeksiyonuna karşı yüksek titrede antikoru olan akut miyokard enfarktüsülü erkek hastalarda azitromisin 500 mg tedavisi ile plaseboyu karşılaştırmıştır. Ortalama 18 ay süren takipte antikor titresi yüksek olanlarda istenmeyen kardiyovasküler olaylar dört kat daha fazla saptanmış olup, azitromisin tedavisinin bu olayları azaltığı gösterilmiştir (58).

ACADEMIC çalışmasında (The Azithromycin in Coronary Artery Disease: Elimination of Myocardial Infection with *Chlamydia*) KAH olan 302 hasta plasebo veya azitromisin tedavisine (3 ay) randomize edilmiş olup, 6 aylık izlem sonrasında CRP düzeylerinde plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı düşme gözlenmiş; ancak fatal/fatal olmayan miyokard enfarktüsü (MI), kararsız anjina pectoris, planlanmış koroner revaskülarizasyon, inme gibi klinik olaylarda veya *C. pneumoniae*’ya karşı oluşmuş IgG ve IgA antikor düzeylerinde fark gözlenmemiştir. İki yıllık takipte klinikte farklılık gözlenmeyerek çalışma tamamlanmıştır (59).

Ancak bu iki çalışmada hasta sayısı kısıtlı idi. Ek olarak yeni kanıtlar monosit içerisindeki *C. pneumoniae*’nin standart antibiyotik tedavisine dirençli olduğunu göstermiştir. Bu çalışmalarda kullanılan antibiyotik dozu ve rejimi persistan enfeksiyonu ortadan kaldırmak için yetersizdir. Aynı zamanda antibiyotik tedavisi antienflamatuvar özellikte olup verilerin yorumunu karıştırmaktadır. Bu amaçla KAH olan hastalarda antibiyotik tedavisinin etkinliğini değerlendirme amacıyla büyük ölçekte çalışmalar yapılmıştır. Akut koroner sendrom olan hastalarda AZACS (The Azithromycin and Acute Coronary Events Study) , PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy), kronik koroner arter hastalarında ACES (The Azithromycin and Coronary Events Study) çalışmaları yapılmıştır. Büyük klinik çalışmalar major klinik olaylarda anlamlı bir azalma göstermemiştir (56, 60, 61).

Toplumda üst solunum yolu enfeksiyonlarının yaygın sebepleri arasında yer alan *C. pneumoniae*’nin aterosklerozda rolü olduğuna dair kanıt vardır ancak, bu rol sınırlı gibi durmaktadır. İnsanlarda *C. pneumoniae* ile ilgili seroepidemiolojik çalışmaların değeri toplumda nisbeten yaygın bir enfeksiyon olması ve

seropozitifliğin her zaman yakın geçmişteki bir enfeksiyonu göstermemesi sebebiyle sınırlıdır. Yüksek titrelerde seropozitifliğin dikkate alındığı çalışmalarda, koroner arter hastalığı ile *C. pneumoniae* seropozitifliği arasındaki ilişki belirgindir. “Cardiovascular Health Study”de IgG titresinin >1:8 olduğu şahıslarda KKH riskinde herhangi bir artış gözlenmezken, IgG titresinin >1:1024 olması halinde KKH riskinin iki misli arttığı bildirilmektedir (62).

Ateroskleroz ve *C. pneumoniae* ilişkisini kuvvetle vurgulayan çalışmalar aterosklerotik plakta *C. pneumoniae* veya antijenlerinin gösterilmesi ile ilgilidir. *C. pneumoniae* antijeni aterosklerotik plakta %70’in üzerinde bir sıklıkla gösterilebilmiştir (43).

## 2.7. *Chlamydia pneumoniae*

Klamidyalar kendine özgü bifazik hayat döngüleri olan, zorunlu hücre içi mikroorganizmalardır. *C. trachomatis*, *C. psittaci* ve *C. pneumoniae* insanlarda enfeksiyona neden olan üç önemli türdür. *C. pneumoniae* insanlarda en sık hastalık etkeni olan klamidyadır. Toplum kökenli pnömonilerin yaklaşık %10’undan sorumlu olan bakteri genelde solunum yolu enfeksiyonu etkenidir. Son yıllarda kronik enflamatuvar hastalıklarla, sıklıkla ateroskleroz ve kalp hastalıklarıyla da ilişkili olduğu gösterilmiştir (63, 64).

*C. pneumoniae* ilk kez 1965 yılında Taiwan ve 1968’de İran’da iki çocuğun konjunktivalarından izole edilmiştir. *C. psittaciye* benzediği düşünülen bu izolata TW-138 denilmiştir. Daha sonraları konjunktivadan izole edilmelerine karşın göz enfeksiyonuyla ilişkisiz oldukları anlaşılmıştır. 1983 yılında bakteri ilk kez solunum yolundan izole edilmiş ve AR-39 olarak adlandırılmıştır. Bir süre TWAR olarak adlandırıldıktan sonra 1989’da yeni bir tür olarak tanımlanmış ve *C. pneumoniae* şeklinde isimlendirilmiştir (64,65).

### 2.7.1. Mikrobiyolojik Özellikler

Klamidyalar, Chlamydiales takımında Chlamydiaceae ailesinde bulunur. Metabolik enerji üretimi sağlayan mekanizmalardan yoksun olmaları ve buna bağlı olarak ATP oluşturmamaları nedeniyle, zorunlu hücre içi yaşama uyum sağlamış ve bu özelliklerine bakılarak, uzun yıllar viruslar arasında incelenmiş, gram negatif, prokaryotik mikroorganizmalardır. Klamidyaları viruslardan ayıran en önemli

özellikler; hem RNA hem de Deoksiribonükleik asit (DNA) içermeleri, ortadan ikiye bölünerek çoğalmaları, ribozom içermeleri, ayrıca çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlı olmalarıdır. Yapısal olarak gram negatif bakterilerinkine benzeyen, lipopolisakkarit ve çeşitli membran proteinlerinden oluşmuş bir iç ve dış membranları vardır (63, 66-68).

Klamidyalara; *C. trachomatis*, *C. psittaci*, *C. pneumoniae* ve *C. pecorum* olmak üzere dört tür altında incelenirler. *C. pecorum* dışındaki türlerin hepsi insanlarda hastalık oluştururlar. Klamidya türleri arasında *C. trachomatis*, yol açtığı trahom ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar nedeniyle üzerinde en çok çalışılan tür olmuştur. *C. psittaci*'nin başta kuşlar olmak üzere, insan dışı konaklarda hastalık yapan birçok kökeni bulunmaktadır (69, 70).

*C. pneumoniae* diğer türlerden elementer cisim morfolojisi, plazmid yokluğu, solunum yoluyla bulaşması ve hayvan rezervuarının olmaması ile ayrılır. *C. pneumoniae*'nin elementer cismi armut şeklindedir. *C. pneumoniae*'nin hücre duvarı gram negatif bakterilerin hücre duvarına benzemekle birlikte; peptidoglikan içermez, ancak lipit içeriği fazladır. *C. pneumoniae* gram boyasıyla, gram negatif veya değişken özellik gösterir, ancak tanımlanmasında bu yöntem değer taşımaz. Bakterinin elementer cisimleri giemsa ile mor, retiküler cisimleri ise mavi boyanırlar. Hücre içinde oluşturduğu inklüzyon cisimleri giemsa ile mor boyanır; ancak floresan ile işaretli monoklonal antikolar ile boyama, daha özgül bir yöntem olduğundan, inklüzyonların gösterilmesi için tercih edilmektedir. Inklüzyonlar glikojen içermediğinden lugol ile boyanmaz. *C. pneumoniae* kökenleri arasındaki DNA homolojisi >%94 iken, bakterinin diğer Klamidya türleri ile DNA homolojisi <%10'dur. Günümüze değin saptanmış tek serovarı bulunmaktadır. *Chlamydia pneumoniae*, oda ısısına ve dondurarak saklanmaya, *C. trachomatis*'ten daha duyarlıdır. İnfektivitelerini 60 derecede 10 dakika içerisinde kaybederler. Dondurularak saklandıklarında uzun yıllar enfektif kalabilirler, fakat hızlı dondurma sırasında enfektivitelerinin yaklaşık %50'sini yitirirler. Eter ve fenol ile hızla inaktive olurlar. Hücre duvarı sentezi üzerine etkili antimikrobiyaller, bakteri üzerinde in vitro etkili bulunmakla birlikte, klinik etkinlik göstermezler. Protein sentezini inhibe eden ilaçlar, *C. pneumoniae*'ya bağlı enfeksiyonların sağaltımında en etkili antimikrobiyallerdir (62, 63, 66, 67, 71).

### 2.7.2. Yaşam döngüsü

Hücre dışı yapı olan 350 nm çapındaki elementer cismin (EC), duyarlı bir epitel hücrelerine tutunması ile yaşam döngüsü başlar. Hücreye tutunmada heparin sülfat benzeri olan bir glikozaminoglikanın rol oynadığı düşünülmektedir. Tutunma işleminin ardından EC, endositoz ya da pinositoz yolu ile hücre içine alınarak, çevresi hücre membranından oluşan bir vakuol ile sarılır ve inklüzyon cismi adı verilen yapı ortaya çıkar. Böylece, hücre içine alınan enfeksiyöz partiküllerin hücreye ait lizozomlar ile füzyon oluşturmaları ve yıkıma uğramaları engellenmiş olur. Inklüzyon içindeki EC'ler, daha sonra 800-1000 nm çapındaki retiküler cisimlere (RC) dönüşürler. RC'ler enfeksiyöz değildir ve bir süre sonra yeniden EC'lere dönüşmeye başlarlar. Önce EC'den RC'ye, daha sonra da RC'den EC'ye gerçekleşen dönüşümlerde rol oynayan mekanizmalar kesin olarak bilinmemektedir. Hücre içinde yeniden oluşan EC'lerin hücre dışına çıkışları ve hücrenin lizisi; inklüzyonların salıverilmesi ya da ekzositoz benzeri mekanizmalar ile olmakta ve EC'lerin yeni hücreleri infekte etmeleri ile enfeksiyon yayılmaktadır (72-75).

### 2.7.3. Epidemiyoloji

*C. pneumoniae*'nin bilinen tek rezervuarı insandır. Mikroorganizmanın bulaşmasında yakın temas ve kontamine eşyaların ortak kullanımının rol oynadığı bilinmektedir. Deride 15 dakikadan fazla yaşayamazken çevrede ve yüzeylerde 15-30 saat hayatta kalır. Yapılan çalışmalar *C. pneumoniae* enfeksiyonunun tüm toplumlarda yaygın olarak görüldüğünü ve erişkin prevalansının %40-95 arasında olduğunu göstermiştir. Erişkin toplumunun neredeyse yarısında seropozitiflik vardır; özellikle de ileri yaş gurubunda reenfeksiyonlara bağlı olarak antikor prevalansı en yüksek seviyeye (%75) ulaşmaktadır. Erişkin yaş gurubunda *C. pneumoniae* enfeksiyonları erkeklerde kadınlara oranla daha fazla görülmektedir. *C. pneumoniae* enfeksiyonları askeri birlikler, bakımevleri gibi kapalı topluluklarda epidemik özellikler gösterse de sıklıkla endemik özelliktedirler (76-82).

### 2.7.4. Klamidyal İmmünoloji

Klamidyal enfeksiyonlar esnasında hastada hem serumda hem de tükürük gibi lokal sekresyonlarda IgM, IgA ve IgG türü antikor cevabı gelişir (83).

Enfeksiyonlarda 2 ile 4 hafta içinde IgM türü antikorlar yükselir. IgG türü antikorlar ise akut enfeksiyonu takiben 6-8 haftada ortaya çıkarlar. Akut enfeksiyonda  $IgM \geq 1:16$ ,  $IgG \geq 1:512$ ,  $IgA \geq 1:126$  titrededir. Reenfeksiyonlarda IgM ve kompleman bağlayan antikorlar bulunmaz. Reenfeksiyonda  $IgA \geq 1:32$ ,  $IgG 1:16-1:512$  arasındadır. IgG türü antikorlar yıllarca serumda ölçülebilir düzeyde kalır. IgA türü antikorlar kronik enfeksiyonların reaktivasyonlarında ortaya çıkar. Daha çok lokal hücreler tarafından üretilir. Enflamasyonun şiddetini göstermesi açısından önemlidir. Klamidyal immün cevap koruyucu olmayıp tanı koydurtucu ve patolojiktir. Enfeksiyonun akut döneminde yardımcı T2 (Th2) lenfositlerin proliferasyonu ve humoral immün cevap hakimiyeti görülür. Hücrel immün cevap baskılanmıştır. İkinci serumlar enfeksiyonun 3. haftasından önce alınmamalıdır. IgM ile kompleman bağlayan antikorlar enfeksiyondan 2-6 hafta sonra kaybolurken, IgG antikorları 2-3 yıl kadar yüksek titrede kalır (84, 85).

Kronik enfeksiyonlarda monositlerden sekrete edilen interferon gama ( $IFN\gamma$ ) klamidyal replikasyonu durdurarak enfeksiyonu geriletir. Ancak hsp-60 ekspresyonunu da uyarır. *C. pneumoniae* ile konak hsp-60 antijenlerinin homolog oluşu, konak hücrelerini de antiklamidyal antikorların hedefi haline getirir. Hsp-60, sitokinler ve serbest radikallerle hasara uğrayan hücrel membran proteinlerinin ATP bağımlı mekanizmalarla tamirini üstlenir ve bu proteinlerin miktarı enfeksiyon süresince artar. İnterferon gama aynı zamanda Th1 transformasyonunu da başlatır. Yardımcı T hücrelerin alt türü olan Th1 türü lenfositler doku hasarı ile sonlanan tüm otoimmün hastalıklarda olduğu gibi klamidyal immün hasarın, bir başka ifade ile geç tip aşırı duyarlılık reaksiyonunun da karakteristiğidir (86).

### **2.7.5. Patogenez**

*C. pneumoniae*, mukoza epiteli hücrelerinin yanı sıra, monosit, makrofaj, endotel hücreleri ve düz kas hücrelerini de enfekte eder. Bu da bakterinin, sistemik olarak yayılabileceğini düşündürmektedir. *C. pneumoniae* ile intratrakeal veya intranazal olarak inoküle edilen tavşanlarda, ilk hafta içinde bronşiyolit ve pnömoni bulgularının ortaya çıktığı görülmüştür. Ayrıca dalak, karaciğer ve aort dokusunda da, *C. pneumoniae* antijenine rastlanmıştır. *C. pneumoniae* tipik bir klamidya gibi davranarak glikozaminoglikanı kullanıp hücre yüzeyine tutunur; lizozomlarla



füzyondan kaçınır ve konak hücrede apopitozu önler. Bakterinin persistan şekli aktif bölünen şekilden önemli ölçüde farklıdır (87, 88).

Ateroskleroz etiyopatogenezinde kesin rolü kanıtlanmış olan *C. pneumoniae*'nin hangi mekanizma ile hasar oluşturduğu tam olarak bilinmemektedir. Kronik KKH olan kişilerde, klamidyal lipopolisakkarit (LPS) içeren immün komplekslerin dolaşımında bulunduğu gösterilmiştir. *C. pneumoniae* ile enfekte makrofajların parçalanmasıyla ortaya çıkan klamidyal LPS in IL-6 ve TNF-alfa gibi sitokinlerle birlikte trigliserit düzeylerini artırıp HDL düzeylerini düşürerek aterom plağı oluşumuna katkıda bulunduğu öne sürülmektedir. Klamidyalın 57 kDa 'lık bir ısı şok proteininin, aterosklerozla ilişkili olan ısı şok proteini 65 ile homoloji göstermesi de çapraz reaktivitenin ateroskleroz patogenezinde rol oynayabileceğini düşündürmektedir (89, 90).

#### 2.7.6. Tanı

*C. pneumoniae* enfeksiyonlarının tanısı, organizmanın izolasyonu, serolojik incelemeler ve nükleik asit araştırma yöntemlerine dayanmaktadır. *C. pneumoniae*; HeLa 229, HL, NCI-H 292 ve Hep-2 hücrelerinde üretilebilir. *C. pneumoniae* izolasyonunun güç olması nedeniyle, enfeksiyon sırasında serolojik incelemelere daha sık başvurulmaktadır. Serolojik testler içinde mikroimmünofloresans (MIF) testi, cinse özgül antijenleri içermeyen sadece türe özgü antijenleri kapsayan özgül ve duyarlı bir testtir. Primer enfeksiyonda, hastalığın başlangıcından yaklaşık 3 hafta sonra IgM antikoru, 6-8 hafta sonra da IgA ve IgG antikoru ortaya çıkar. IgM'nin  $\geq 1:16-1:32$ , IgG'nin  $\geq 1:512$  olması akut enfeksiyon olarak değerlendirilir (63, 64).

ELISA yöntemi de *C. pneumoniae* tanısında kullanılan yöntemlerdendir. Testin sensitivitesi yapılan çalışmalarda %70 ile %100 arasında değişmektedir. MIF ile karşılaştırmalı yapılan çalışmalarda sensitivite benzer bulunmuştur. Ancak testin spesifitesi daha düşüktür. Kültür ile karşılaştırıldığında %57 olarak bulunmuştur. Bazı araştırmacılar spesifiteyi arttırmak için ELISA ile pozitif çıkan örneklerin, direkt immunofloresan yöntemi ile incelenmesini önermişlerdir, ancak bu da maliyeti arttırmaktadır (90).

### 2.7.7. Tedavi

Eritromisin, tetrasiklin, doksisilin, in vitro olarak *C. pneumoniae*'ya etkili bulunmuş ve *C. pneumoniae* enfeksiyonlarının tedavisinde ilk seçenek ilaç olarak tanımlanmışlardır. Daha sonra, klaritromisin ve azitromisin gibi yeni makrolidlerin de, bakteri üzerinde in vitro etkileri gösterilmiştir. Bu yeni makrolidler, hücre içi konsantrasyonlarının yüksek olması; eritromisin ve tetrasiklinlere göre daha iyi tolere edilmeleri nedeniyle, günümüzde, *C. pneumoniae* enfeksiyonlarının sağaltımında daha çok tercih edilir hale gelmişlerdir. Tetrasiklin ve eritromisin ile yapılan çalışmalarda, semptomların devamlılık gösterdiği veya sağaltım bittikten sonra hastalığın nüks ettiği bildirilmiştir. Bu nedenle bu ilaçların 10 gün-2 hafta gibi uzun süreler boyunca kullanılmaları önerilir. Ayrıca moksifloksasin ve levofloksasin ile de tedavide başarı şansı yüksektir (63, 64, 89, 91, 92).

### 3.GEREÇ YÖNTEM

#### 3. 1. İnceleme Örneklerinin Alınması

Bu çalışmada; hasta grubu olarak Temmuz 2009- Temmuz 2010 ayları arasında, Cumhuriyet Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahi servisinde yatan; muayenesinde aterosklerotik damar hastalığı tanısı konulan, yaşları 45-87 arası olan, 71 erkek ve 19 kadın olmak üzere toplam 90 kişi incelemeye alındı. Kontrol grubu olarak ise yine aynı dönemde hastanemizin çeşitli bölümlerine başka nedenlerden dolayı başvuran aterosklerotik damar hastalığı tanısı bulunmayan, yaşları 42-84 arası olan, 41 erkek ve 49 kadın olmak üzere toplam 90 kişi incelemeye alındı.

Deneye alınan kişiler çalışmayla ilgili bilgilendirilmiş olur formu ile onayı alındıktan sonra çeşitli deneysel çalışmalarda kullanılmak üzere sabah aç olarak kan örnekleri alındı. Kan örneği alımı sırasında kendilerine çeşitli sorulardan oluşan bir anket uygulandı (Ek). Anket uygulaması ile deneye alınan kişilere yaş, sigara kullanımı, hipertansiyon, diyabet hastalığı, dislipidemi, obezite, kalp hastalığıyla ilgili aile öyküsü gibi klasik aterogenik risk faktörlerini belirleyen sorular yöneltildi. Çalışmaya alınan kişilerin boy ölçüleri ve kilo ağırlıkları belirlenerek beden kitle indeksleri hesaplandı.

#### 3. 2. Bulguların Değerlendirilmesi

Uygulanan anket sonucunda miktarı ne olursa olsun düzenli sigara kullanımı varsa bu kişide sigara öyküsü pozitif kabul edilmiştir. Sürekli antihipertansif ilaç kullanımı varsa veya yaşamının herhangi bir döneminde hipertansiyon ile karşılaşmışsa bu kişide hipertansiyon öyküsü pozitif olarak kabul edildi. Antidiyabetik ilaç kullananlar ve yapılan biyokimyasal analizlerde açlık serum glukoz düzeyi Amerikan Diyabet Derneği'nin kriterlerine göre 126 mg/ dl üzerinde olanların diyabet öyküsü pozitif kabul edildi (93). Herhangi bir dislipidemik ilaç kullananlar ve yapılan biyokimyasal analizlerde Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Klavuzu 2002 'ye göre total kolesterol düzeyi 200 mg/dl ve üzeri olanlar, LDL düzeyi 130 mg/dl ve üzeri olanlar, HDL düzeyi 40 mg/dl altında olanlar dislipidemi pozitif olarak değerlendirildi (94).

Çalışmaya alınan kişilerin beden kitle indeksleri kilo (kg)/boyun karesi (m<sup>2</sup>) formülüyle hesaplanarak, bu değer 30 un üzerinde olanlar obez olarak kabul edildi(95, 96).

Çalışmaya alınan kişilerin birinci derece yakınlarında kalp ve damar hastalığı bulunması durumunda aile öyküsü pozitif olarak kabul edildi.

Çalışmaya alınan hasta grubu koroner veya periferik anjiyografileri yapılan kişilerden seçilmiş olup anjiyografi sonuçlarına göre damar lümeninde %50'nin üzerinde daralma olanlar hasta grubuna dahil edildi (97).

Alınan kan örneklerinin serumları ayrıldıktan sonra hastanemizin biyokimya ve mikrobiyoloji laboratuvarlarında açlık kan şekeri, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, ferritin, hs-CRP rutin olarak belirlendi. Elde edilen serum örneklerinin bir kısmı eppendorf tüplere konularak *C. pneumoniae* antikor tayini için -20°C'de saklandı. Bu serum örneklerinden C.Ü. Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilimdalı laboratuvarlarında *C. pneumoniae* IgG, IgA ve IgM antikorları ELISA ve MIF yöntemleriyle belirlendi.

### 3. 3. *Chlamydia pneumoniae* Antikorlarının Tayini

Hasta ve kontrol grubu serum örneklerinde ELISA ve MIF yöntemleriyle spesifik IgG, IgA ve IgM antikorları araştırıldı. Deneylerin çalışılmasında EUROIMMUN marka ELISA ve MIF kitleri kullanıldı. Tüm deneyler kit içerisinde bulunan kullanım kılavuzuna uygun olarak çalışıldı.

#### 3. 3. 1. ELISA Deneyinin Çalışılması

Hasta ve kontrol grubu serumları 1:101 oranında kit içerisinde bulunan serum sulandırıcı buffer solüsyonu ile sulandırılıp vorteks cihazı üzerinde karıştırıldı. Sulandırılmış serum örneklerinden ve kullanıma hazır kalibratör, pozitif ve negatif kontrollerden 100'µl antijen kaplı ELISA mikropalak kuyucuklarına aktarıldı. Üzeri kapatılarak 37°C'de 60 dakika inkübe edildi. Kit içerisinde bulunan konsantre yıkama solüsyonu 1:10 oranında distile su ile sulandırıldıktan sonra tüm mikropalak kuyucukları ELISA yıkama cihazında bu sıvı ile üç defa yıkandı. Tüm kuyucuklara 100 µl peroksidaz enzimi ile işaretli antihuman IgG konjugat solüsyonu eklendi. Oda ısısında 30 dakika inkübe edildikten sonra yıkama işlemi tekrarlandı. Tüm kuyucuklara 100 µl kromojen substrat solüsyonu ilave edilerek oda ısısında karanlık

ortamda 15 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonunda tüm kuyucuklara 100'er µl stop solüsyonu ilave edilerek hemen ELISA mikropalak okuyucusunda, 450 nm dalga boyunda sonuçlar okundu. Hasta ve kontrol grubu absorban değerleri tek tek kalibratörün absorban değerine bölündü. Bulunan değer 1.1 in altında ise negatif 1.1 ve daha yüksekse pozitif olarak kabul edildi.

### 3. 3. 2. MIF Deneyinin Çalışılması

Deneyin başlangıcında kit içerisinde bulunan bir paket toz halindeki fosfat buffer bir litre distile suda eritildikten sonra, üzerine 2 ml tween 20 solüsyonu eklenerek, PBS-tween 20 yıkama ve sulandırım solüsyonu hazırlandı. Tüm serumlar IgA ve IgG deneyleri için 1:100 oranında PBS-tween 20 solüsyonu ile sulandırılarak 4 saniye süreyle vorteks cihazı üzerinde karıştırıldı. IgM deneyleri için tüm serumlar önce çapraz reaksiyonları engellemek amacıyla kit içerisinde bulunan absorpsiyon solüsyonu ile 1:10 oranında sulandırılıp 4 saniye karıştırıldıktan sonra 15 dakika oda ısısında bekletildi. Daha sonra 200 rpm de 5 dakika santrifüjlendi. Üst sıvı alınarak 1:10 oranında PBS-tween 20 solüsyonu ile sulandırıldı.

Sulandırılan bu serumlardan 25'er µl alınarak IgA, IgG ve IgM için ayrı ayrı reaksiyon tepsisindeki test alanlarına aktarıldı. Daha sonra antijen kaplı deney lamaları reaksiyon tepsi üzerine her bir inceleme örneği kendi antijen kaplı alanıyla temas edecek şekilde kapatıldı. Oda ısısında 30 dakika inkübe edildi. İnkübasyon sonunda antijen kaplı deney lamaları reaksiyon tepsisinden alınarak PBS-tween 20 ile kısa süreli yıkanarak üzerindeki serum örneklerinin akması sağlandı. Antijen kaplı lamalar daha sonra PBS-tween 20 içeren küvetlere konularak 5 dakika bekletildi. Temiz bir reaksiyon tepsisinin ilgili test alanlarına 20'şer µl floresan şaeretli antinükleer antikör konuldu. PBS-tween 20 küvetinden çıkarılan deney lamalarının arkası ve kenarları kurutma kağıdı ile silindikten sonra reaksiyon tepsisine yerleştirildi. Oda ısısında 30 dakika inkübe edildikten sonra lamalar tekrar yıkanarak PBS-tween 20 dolu küvetlere konuldu. Her yıkama işleminde küvette bulunan PBS-tween 20 yenilendi.

Reaksiyon tepsi üzerindeki kapatma lamelleri üzerine 10µl kaplama sıvısı konuldu. Beş dakikalık PBS-tween 20 inkübasyonundan alınan antijen kaplı lamalar arkası ve deney alanlarının kenarları kurutma kağıdı ile silindikten sonra, ilgili yüzey kapatma lameli üzerine yerleştirildi. Sonuçlar floresan mikroskopunda 20 ve

40'lık objektiflerde incelendi. Pozitif ve negatif kontrollerin görüntüleriyle kıyaslanarak floresan ışın veren serum deney alanları pozitif olarak değerlendirildi.

### **3.4. Sonuçların Değerlendirilmesi**

Anket uygulanarak elde edilen bilgiler, risk faktörlerine yönelik rutin test sonuçları, MIF ve ELISA deneyleriyle elde edilen *C. pneumoniae* antikor bulguları hasta ve kontrol grubuyla kıyaslamalı olarak değerlendirilerek tablolar halinde sunuldu. MIF ve ELISA deneyleriyle elde edilen bulgular karşılaştırılarak ELISA deneyinin altın standart olarak kabul edilen MIF deneyine göre özgüllüğü ve duyarlılığı belirlendi. Risk faktörleri ile *C.pneumoniae* antikor pozitifliği arasındaki ilişkiler araştırıldı. Yapılan tüm bu değerlendirmeler bilgisayar ortamında SPSS for Windows 13,00 programı kullanılarak istatistiksel yönden de analiz edilmiştir. Sonuçların istatistiksel olarak değerlendirilmelerinde 2x2 düzenlerde khi-kare, fisher's exact test ve logistic regresyon analizi yöntemleri kullanıldı. Güven aralığı % 95 ve istatistiksel anlamlılık için  $p<0,05$  kullanıldı.

Bu çalışma 30.09.2009 tarih ve 07 sayılı Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Sivas Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

#### 4.BULGULAR

Bu çalışmada Sivas yöresindeki aterosklerotik damar hastalarında çeşitli aterojenik risk faktörleri ve *C. pneumoniae* antikor seropozitifliği arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla C. Ü. Araştırma ve Uygulama Hastanesine Temmuz 2009- Temmuz 2010 tarihleri arasında başvuran, aterosklerotik damar hastalığı tanısı alan 90 hasta grubu ve aterosklerotik hastalık tanısı bulunmayan 90 kontrol grubu olmak üzere toplam 180 kişi deneye alındı.

Hasta grubu 45-87 yaş arası 71 erkek (%78,9) ve 19 (%21,1) kadından, kontrol grubu ise 42-84 yaş arası 41 (%45,6) erkek ve 49 (%54,4) kadından oluşmakta idi. Grupların demografik özellikleri tablo 4.1’de verilmiştir.

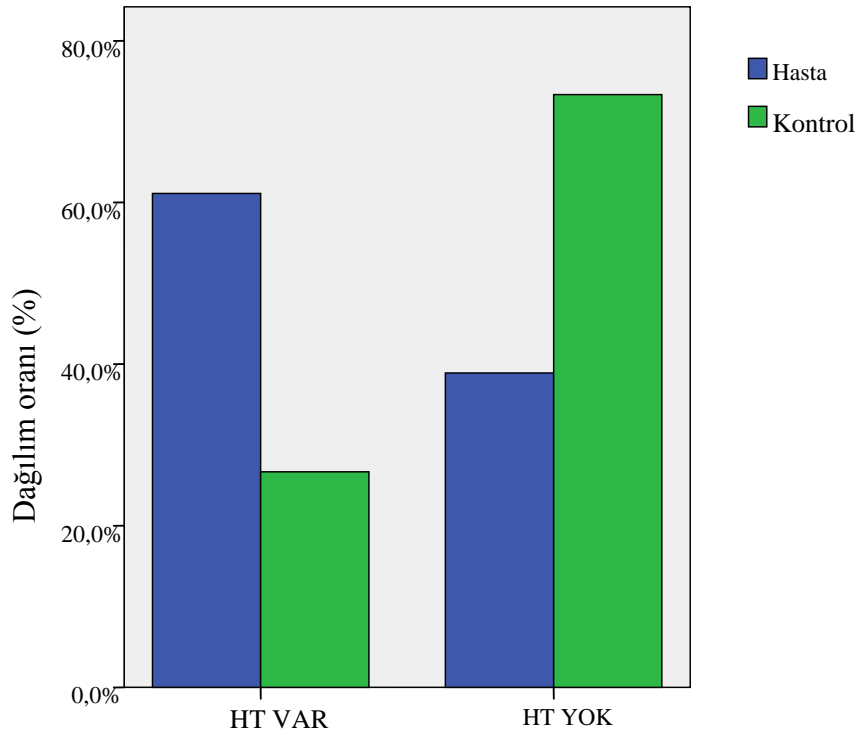
Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubu yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımı.

| Grup           | Yaş ortalaması | Cinsiyet   |            |
|----------------|----------------|------------|------------|
|                |                | Erkek      | Kadın      |
| Hasta (n=90)   | 65,25 ± 8,67   | 71 (%78,9) | 19 (%21,1) |
| Kontrol (n=90) | 61,65 ± 9,61   | 41 (45,6)  | 49 (%54,4) |

Kan alma işlemi sırasında aterojenik risk faktörlerini belirlemek amacıyla hasta ve kontrol grubuna uygulanan anketlerden ve rutin laboratuvar testlerinden elde edilen sonuçlar tablo 4.2, şekil 4.1, şekil 4.2 ve şekil 4.3’te verilmiştir. Buna göre sigara kullanımı, diyabet, aile öyküsü, obezite ve ferritin düzeyleri yönünden hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel yönden anlamlı bir fark bulunmazken ( $p>0,05$ ) hipertansiyon, dislipidemi, hsCRP düzeyleri yönünden anlamlı fark bulunmuştur( $p<0,05$ ).

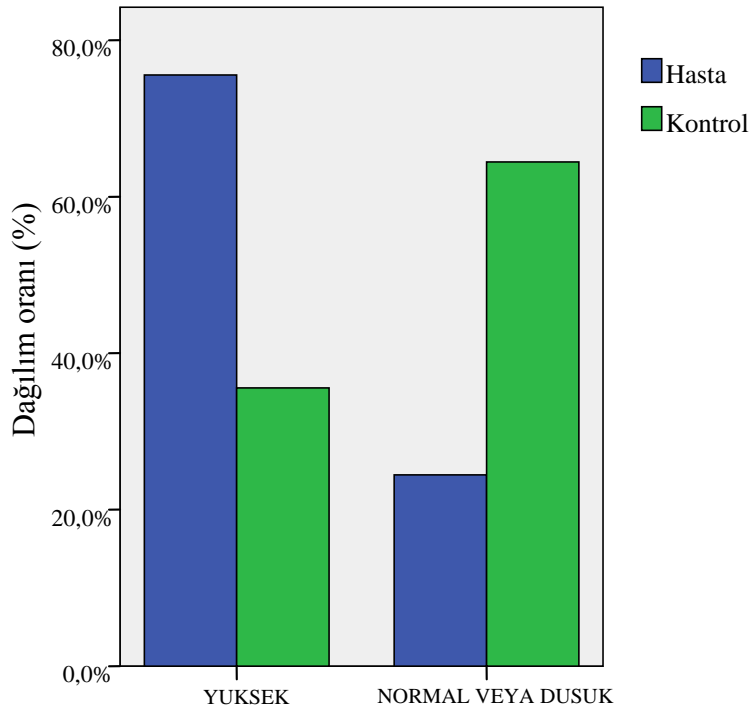
Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubunda risk faktörlerinin dağılımı.

| Risk faktörleri   | Hasta (n=90) |      | Kontrol (n=90) |      | p    |
|-------------------|--------------|------|----------------|------|------|
|                   | Sayı         | %    | Sayı           | %    |      |
| Sigara kullanma   | 51           | 56,7 | 40             | 44,4 | 0,10 |
| Diabetes Mellitus | 30           | 33,3 | 18             | 20,0 | 0,06 |
| Hipertansiyon     | 62           | 68,9 | 23             | 25,6 | 0,01 |
| Dislipidemi       | 55           | 61,1 | 24             | 26,7 | 0,01 |
| Aile öyküsü       | 22           | 24,4 | 34             | 37,8 | 0,05 |
| Obezite           | 15           | 16,7 | 12             | 13,3 | 0,53 |
| Yüksek Ferritin   | 14           | 15,6 | 11             | 12,2 | 0,51 |
| Yüksek HsCRP      | 68           | 75,6 | 32             | 35,6 | 0,01 |

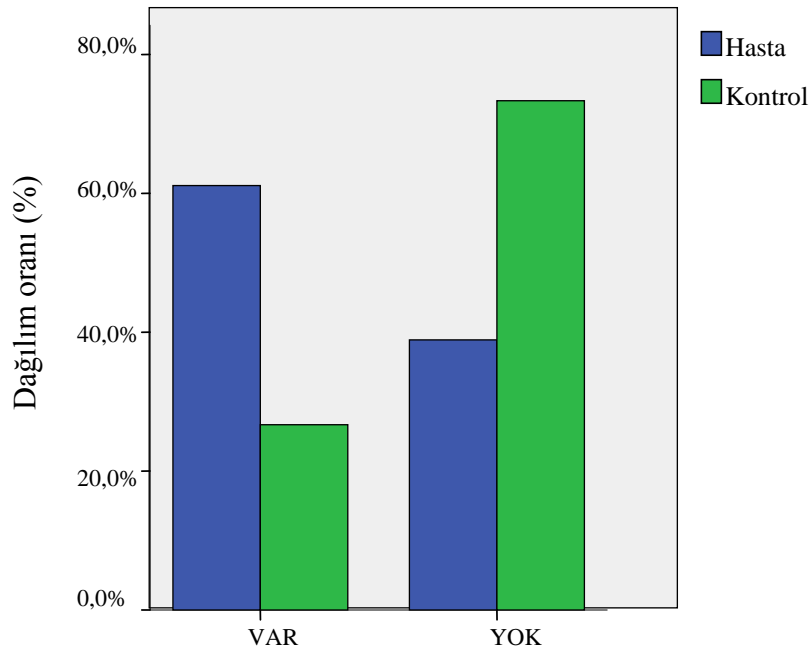


Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubunda hipertansiyon dağılımı.





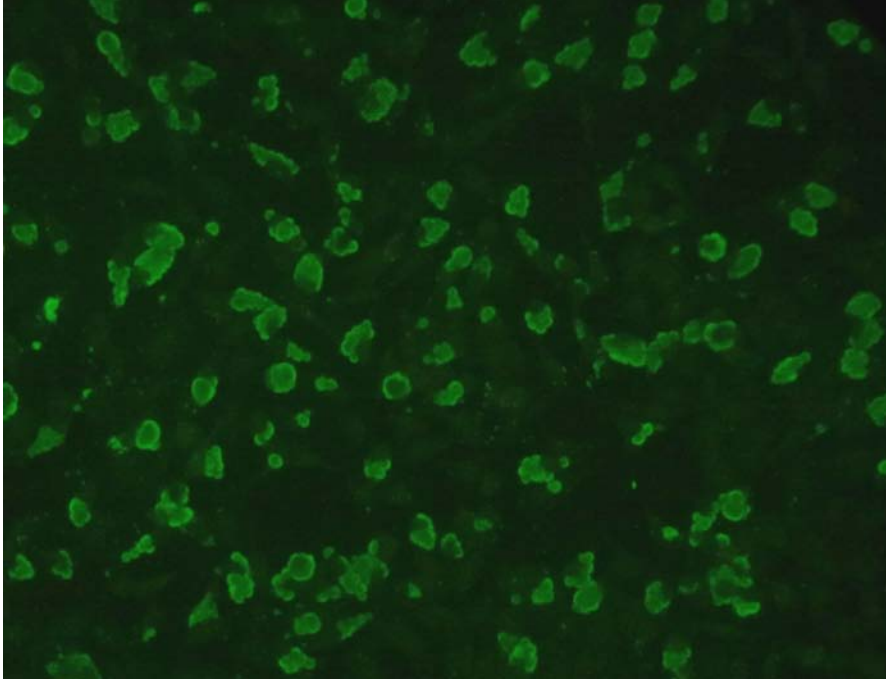
Şekil 4.2. Hasta ve kontrol grubunda HsCRP düzeyleri.



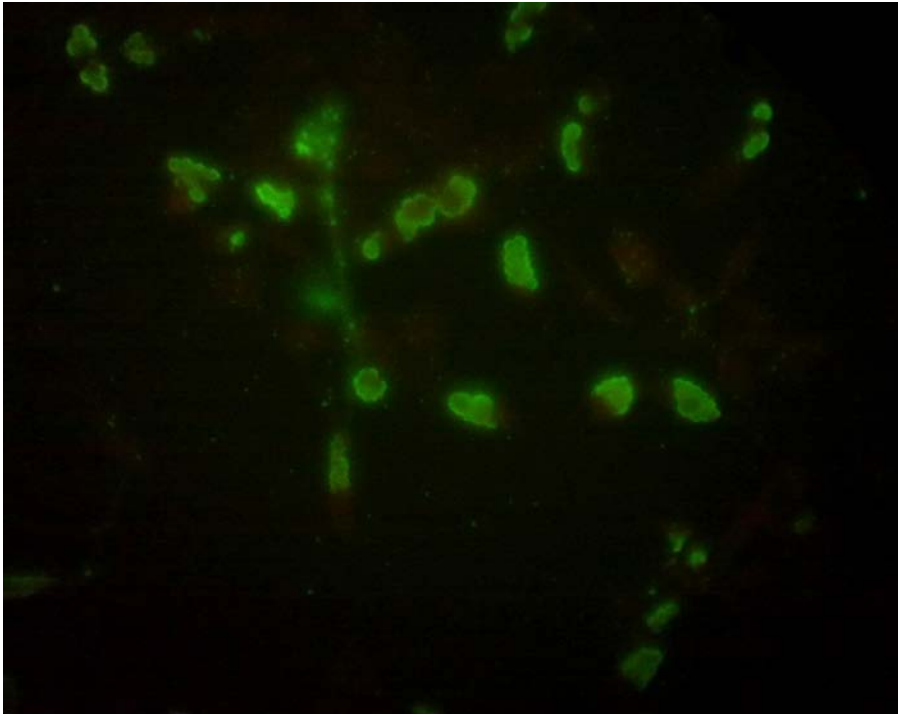
Şekil 4.3. Hasta ve kontrol grubunda dislipidemi dağılımı.

Hasta ve kontrol grubundan alınan kan örneklerinden elde edilen serumlarda MIF ve ELISA yöntemleriyle *C. pneumoniae* IgG, IgA, IgM antikorları araştırıldı.

MIF yöntemiyle elde edilen pozitif sonuçların floresan mikroskobundaki görüntüleri resim 4.1 ve 4.2 de verilmiştir.



Resim 4.1. MIF testi ile saptanan antikor seropozitiflik görünümü (Floresan mikroskop 20x büyütme).

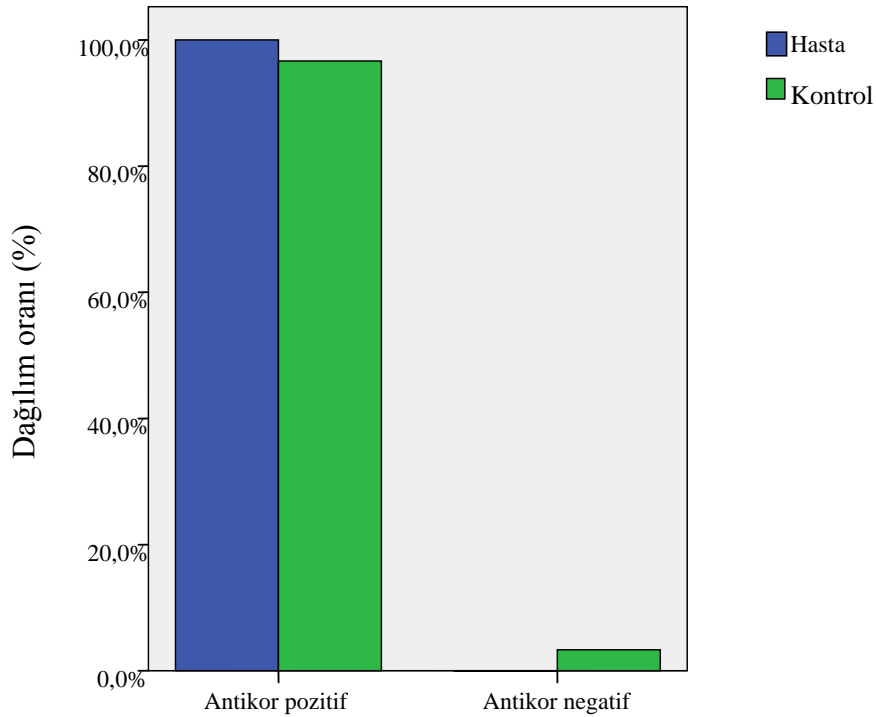


Resim 4.2. MIF testi ile saptanan antikor seropozitiflik görünümü (Floresan mikroskop 40x büyütme).

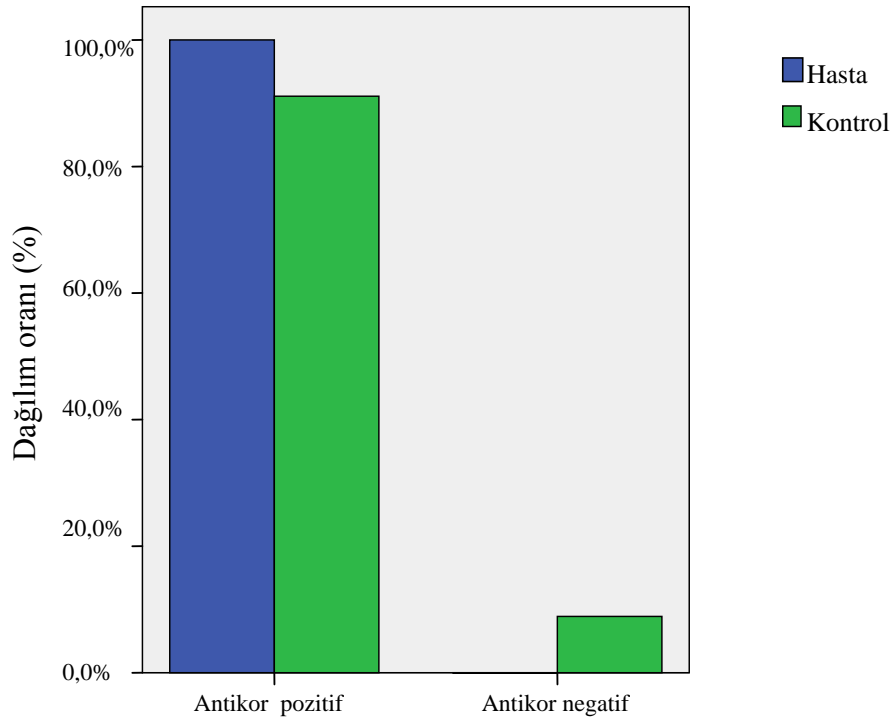
Yapılan deneyler sonucunda her iki yöntemle hasta grubunun tamamında *C. pneumoniae* antikor seropozitifliği bulunurken, kontrol grubunda ELISA yöntemiyle toplam 83 (%92,2) kişide, MIF yöntemi ile toplam 85 (%94,4) kişide seropozitiflik bulunmuştur (Tablo 4.3, Şekil 4.4, 4.5). Toplam *C. pneumoniae* antikor seropozitifliği yönünden gruplar arası farklılık istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubunda MIF ve ELISA deneyleriyle elde edilen *C. pneumoniae* toplam antikor seropozitifliğinin dağılımı.

|                                  | Hasta (n=90) |     | Kontrol (n=90) |      | P     |
|----------------------------------|--------------|-----|----------------|------|-------|
|                                  | Sayı         | %   | Sayı           | %    |       |
| MIF Toplam Antikor Pozitifliği   | 90           | 100 | 85             | 94,4 | 0,004 |
| ELISA Toplam Antikor Pozitifliği | 90           | 100 | 83             | 92,2 | 0,007 |



Şekil 4.4. Hasta ve kontrol grubunda MIF deneyi ile elde edilen toplam *C. pneumoniae* antikor dağılımı.

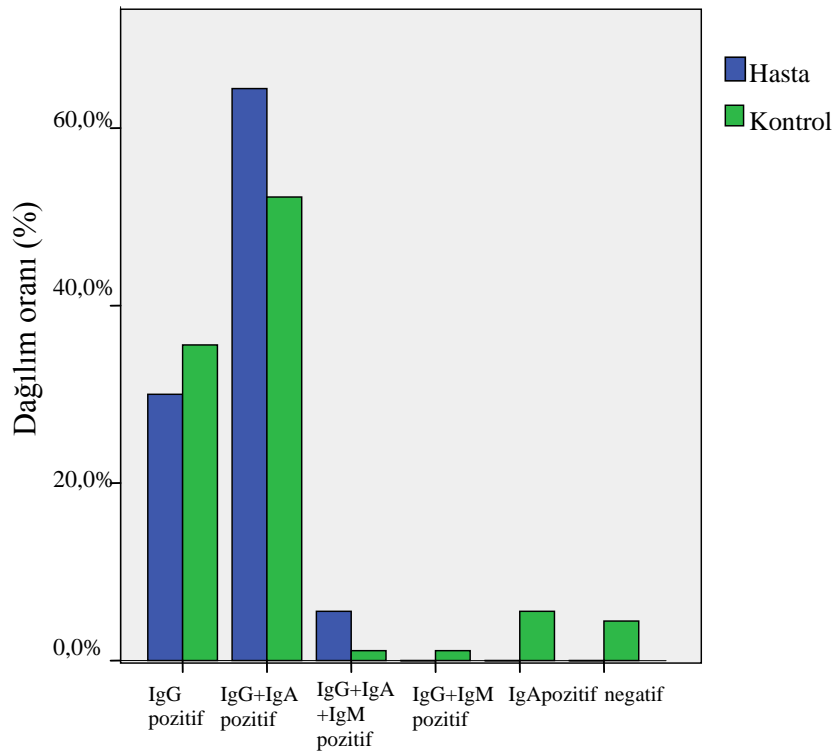


Şekil 4.5. Hasta ve kontrol grubunda ELISA deneyi ile elde edilen toplam *C. pneumoniae* antikor dağılımı.

Hasta ve kontrol grubunda MIF deneyi ile elde edilen *C. pneumoniae* IgA, IgG, IgM antikor seropozitifliklerinin dağılımı tablo 4.4, şekil 4.6'da verilmiştir. Hasta grubunda IgG toplam 90 kişide, IgA 63 kişide, IgM 3 kişide pozitif bulunurken, kontrol grubunda ise IgG toplam 80 kişide, IgA 53 kişide, IgM 2 kişide pozitif bulunmuştur. Yapılan istatistiksel değerlendirmede hasta ve kontrol grubu arasında yalnızca IgG yönünden anlamlı farklılık saptandı ( $p < 0,05$ ).

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubunda MIF deneyi ile elde edilen *C. pneumoniae* IgA, IgG, IgM antikorlarının dağılımı.

| Antikor Pozitifliği      | Hasta Grubu (n:90) |      | Kontrol Grubu (n:90) |      |
|--------------------------|--------------------|------|----------------------|------|
|                          | Sayı               | %    | Sayı                 | %    |
| Yalnız IgG pozitif       | 27                 | 30   | 31                   | 34,4 |
| Yalnız IgA pozitif       | -                  | -    | 5                    | 5,6  |
| Yalnız IgM pozitif       | -                  | -    | -                    | -    |
| IgG ve IgA pozitif       | 60                 | 66,7 | 47                   | 52,2 |
| IgG ve IgM pozitif       | -                  | -    | 1                    | 1,1  |
| IgA ve IgM pozitif       | -                  | -    | -                    | -    |
| IgG , IgA ve IgM pozitif | 3                  | 3,3  | 1                    | 1,1  |
| Toplam pozitiflik        | 90                 | 100  | 85                   | 94,4 |

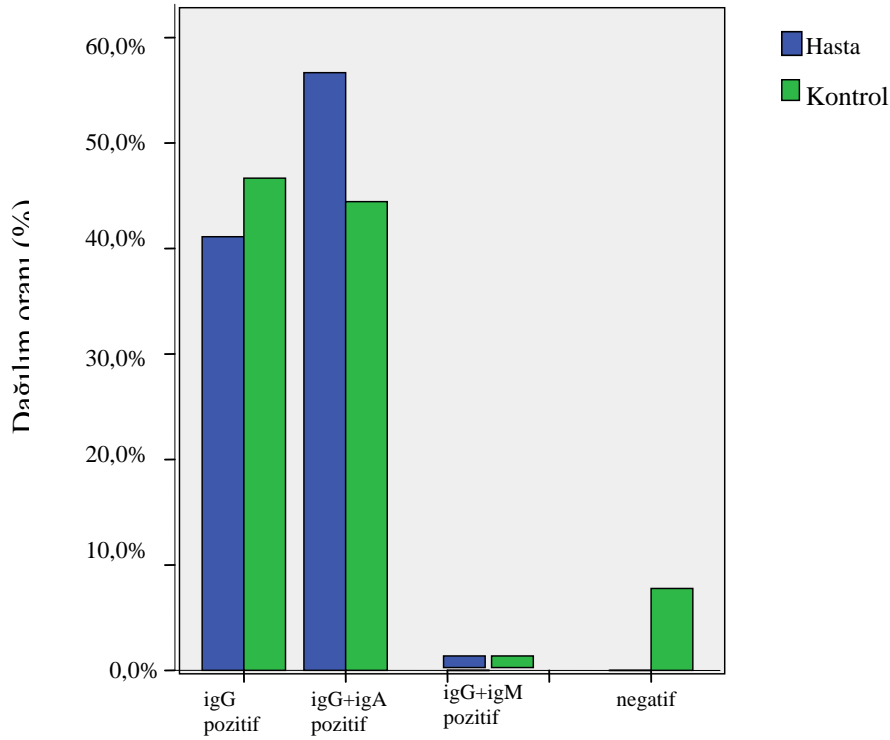


Şekil 4.6. Hasta ve kontrol grubunda MIF deneyi ile elde edilen *C. pneumoniae* antikorlarının dağılımı.

Hasta ve kontrol grubunda ELISA deneyi ile elde edilen *C. pneumoniae* IgA, IgG, IgM antikor seropozitifliklerinin dağılımı tablo 4.5, şekil 4.7’de verilmiştir. Hasta grubunda IgG toplam 90 kişide, IgA 52 kişide, IgM 1 kişide pozitif bulunurken, kontrol grubunda ise IgG toplam 83 kişide, IgA 40 kişide, IgM 1 kişide pozitif bulunmuştur. Yapılan istatistiksel değerlendirmede hasta ve kontrol grubu arasında yalnızca IgG yönünden anlamlı farklılık saptandı ( $p < 0,05$ ).

Tablo 4.5. Hasta ve kontrol grubunda ELISA deneyi ile elde edilen *C. pneumoniae* IgA, IgG, IgM antikorlarının dağılımı.

| Antikor Pozitifliği      | Hasta Grubu (n:90) |      | Kontrol Grubu (n:90) |      |
|--------------------------|--------------------|------|----------------------|------|
|                          | Sayı               | %    | Sayı                 | %    |
| Yalnız IgG pozitif       | 37                 | 41,1 | 42                   | 46,7 |
| Yalnız IgA pozitif       | -                  | -    | -                    | -    |
| Yalnız IgM pozitif       | -                  | -    | -                    | -    |
| IgG ve IgA pozitif       | 52                 | 57,8 | 40                   | 44,4 |
| IgG ve IgM pozitif       | 1                  | 1,1  | 1                    | 1,1  |
| IgA ve IgM pozitif       | -                  | -    | -                    | -    |
| IgG , IgA ve IgM pozitif | -                  | -    | -                    | -    |
| Toplam pozitiflik        | 90                 | 100  | 83                   | 92,2 |



Şekil 4.7. Hasta ve kontrol grubunda ELISA deneyi ile elde edilen *C.pneumoniae* antikorlarının dağılımı

MIF testi tanıda altın standart yöntemdir (98). Bu yüzden çalışmamızda ELISA yönteminin MIF testine göre duyarlılık ve özgüllüğü hesaplanmıştır. Duyarlılık: gerçek pozitif (GP)/ GP +yalancı negatif (YN) ve özgüllük: gerçek negatif (GN)/GN+yalancı pozitif (YP) formülleriyle hesaplanmıştır (99). Buna göre ELISA yönteminin duyarlılık ve özgüllükleri tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.6. ELISA yönteminin *C. pneumoniae* spesifik IgG, IgA, IgM yönünden MIF testine göre duyarlılık ve özgüllükleri.

| Antikor | Duyarlılık (%) | Özgüllük (%) |
|---------|----------------|--------------|
| IgG     | 98             | 40           |
| IgA     | 71             | 86           |
| IgM     | 40             | 100          |

Grup ayırımı yapılmaksızın risk faktörleri ile *C. pneumoniae* antikor seropozitifliği ilişkisi tablo 4.7'de verilmiştir. Bu tür karşılaştırmalarda *C. pneumoniae* antikor tayininde altın standart olduğu için MIF sonuçları kullanılmıştır. Buna göre sigara kullananların toplam 89 (% 97,8)'unda, hipertansiflerin 81 (%

95,3)'inde, diyabetiklerin 47 (% 97,9)'sinde, dislipidemiklerin 76 (% 96,2)'sında, aile öyküsü pozitif olanların 54 (% 96,4)'ünde, obezlerin 26 (% 96,3)'sında, HsCRP seviyeleri yüksek bulunan kişilerin ve ferritin seviyelerinde yükseklik tespit edilenlerin tamamında *C. pneumoniae* antikor seropozitifliği pozitifliği bulunmuştur. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda sadece HsCRP ile *C. pneumoniae* arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p<0,05$ ).

Tablo 4.7. *C. pneumoniae* toplam antikor seropozitifliğinin risk faktörlerine göre dağılımı.

| Risk faktörleri                             | Antikor Pozitif |           |      |
|---|-----------------|-----------|------|
|   | Sayı            | %         | p    |
| Sigara<br>kullanan (n:91)/kullanmayan(n:89) | 89/86           | 97,8/96,6 | 0,63 |
| Hipertansiyon<br>var(n:85)/yok (n:95)       | 81/94           | 95,3/98,9 | 0,13 |
| Diabetes Mellitus<br>var(n:48)/yok(n:132)   | 47/128          | 97,9/96,9 | 0,73 |
| Dislipidemi<br>var(n:79)/yok(n:101)         | 76/99           | 96,2/98   | 0,46 |
| Aile öyküsü<br>var(n:56)/yok(n:124)         | 54/121          | 96,4/97,5 | 0,66 |
| Obezite<br>var(n:27)/yok(n:153)             | 26/149          | 96,3/97,3 | 0,75 |
| HsCRP<br>yüksek(n:100)/normal(n:80)         | 100/75          | 100/93,7  | 0,01 |
| Ferritin<br>yüksek(n:25)/normal(n:155)      | 25/150          | 100/96,7  | 0,36 |

Deneye alınan kişilerin tümünde yaş grupları ile *C. pneumoniae* antikor seropozitifliği arasındaki ilişki tablo 4.8'de gösterilmiştir. Yaşla birlikte *C. pneumoniae* toplam antikor seropozitifliğinin arttığı gözlenmiştir.



Tablo 4.8. *C. pneumoniae* antikor seropozitifliğinin yaş gruplarına göre dağılımı.

| Yaş Grupları | Sayı | Antikor Pozitif |       |
|--------------|------|-----------------|-------|
|              |      | Sayı            | %     |
| 40-49        | 11   | 9               | 81,8  |
| 50-59        | 50   | 47              | 94,0  |
| 60-69        | 69   | 69              | 100,0 |
| ≥70          | 50   | 50              | 100,0 |
| Toplam       | 180  | 175             | 97,2  |

Grup ayrımı yapılmaksızın cinsiyet ile *C. pneumoniae* toplam antikor seropozitifliği arasındaki ilişki tablo 4.9'da gösterilmiş olup istatistiksel yönden anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Tablo 4.9. *C. pneumoniae* antikor seropozitifliğinin cinsiyete göre dağılımı.

| Cinsiyet | Sayı | Antikor Pozitif |      |
|----------|------|-----------------|------|
|          |      | Sayı            | %    |
| Erkek    | 112  | 111             | 99,1 |
| Kadın    | 68   | 64              | 94,1 |
| Toplam   | 180  | 175             | 97,2 |

Tüm risk faktörleri tek tek ele alınıp ayrı ayrı odds değerleri hesaplandı. Sonuçta yaş, cinsiyet, HT, dislipidemi, HsCRP risk faktörü olarak hesaplandı. Daha sonra lojistik regresyon analizi yapıldı. Hasta grubunda tüm bireylerin *Chlamydia pneumoniae* yönünden test sonuçları olumlu çıktığından odds oranı hesaplanamadı .

## 5. TARTIŞMA

Aterosklerotik kalp ve damar hastalıkları dünya çapında tüm ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Ateroskleroz ile ilişkisi ortaya konmuş risk faktörlerinden yaş, cinsiyet ve genetik değiştirilemeyen grubu temsil ederken; hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi ve sigara değiştirilebilen risk faktörleri grubuna örnek verilebilir. Ateroskleroz, yaşla artan yetişkin çağda %100'e yakın bir prevalans gösteren bir süreçtir. Erkek cinsiyet kadınlara oranla daha sık etkilenir, ancak iki cins arasındaki farklar artan yaşla birlikte dengelenir. Etkilenmiş erkek:kadın oranı, 35-44 yaşlarında 6:1 iken, özellikle kadınlarda post menapozal dönemde 65-74 yaş gruplarında 2:1'dir. Bizim çalışmamızda aterosklerotik damar hastalığı bulunan 90 olgu ile, hastalık tespit edilemeyen 90 sağlıklı birey çalışmaya dahil edildi. Aterosklerotik grubun yaş ortalaması  $65,25 \pm 8,67$  olarak saptanırken, sağlıklı grubun yaş ortalaması  $61,65 \pm 9,61$  olarak tespit edildi. Gruplar arasında yaş farkı istatistiksel olarak önemliydi ( $p < 0,05$ ). Sağlıklı grubun daha genç olması yaşla birlikte aterosklerozun görülme sıklığının artmasına bağlı olarak yorumlandı. Aterosklerozlu grupta 71 erkek (%78,9) ve 19 kadın (%21,1) mevcuttu. Bu oran literatürle uyumlu idi (100, 101). Hasta grubunda 30 DM (%56,7), 62 HT (%68,9), 55 dislipidemi (%61,1), 22 aile öyküsü pozitifliği (%24,4) ve 15 obez (%16,7) olgu bulunmaktadır. Hasta grubu ve kontrol grubu standart risk faktörleri açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak farklılık önemsiz bulundu ( $p > 0,05$ ).

Steinberg ve ark. yaşları 40-70 arasında değişen 840 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada, serum ferritin konsantrasyonları ve ateroskleroz arasında ilişki olduğunu, ferritin ile serum kolesterolü artışı arasında da benzer ilişki bulunduğunu göstermişlerdir (102). Salonen ve ark. da yaptıkları çalışmada demir fazlalığının, birçok KAH risk faktörü ile ilişkisi olduğunu göstermişlerdir. Çalışmada serum demir ve ferritini ile kan glukozu, trigliserit, HDL kolesterol seviyeleri arasında anlamlı ilişkiler olduğu bulunmuştur (103). Bizim çalışmamızda hasta grubunda 14 (%15,6), kontrol grubunda 11 (%12,2) bireyde ferritin yüksekliği bulunmuş olup gruplar arasındaki bu farklılık istatistiksel yönden anlamsız bulunmuştur ( $p > 0,05$ ). Bizim bulgularımız aterosklerotik damar hastalıkları ve aterojenik risk faktörleri ile ferritin yüksekliği arasında ilişki olabileceğini desteklememektedir. Bunun da incelenen gruptaki hasta sayısının farklı olmasından kaynaklanabileceği düşünülmektedir.

Bu kadar multifaktöriyel etiyojolojiye sahip ateroskleroz, bu konuda çalışan araştırmacıları endotel harabiyetini incelemeye ve olayın fizyopatolojisini daha net ortaya koymaya yöneltmiştir. Sıklıkla solunum yolları infeksiyonlarına yol açan *C. pneumoniae*'nin aterogenezde rol alan makrofajlar ve endotel hücreleri gibi hücrelere tropizm göstermesi nedeniyle ateroskleroz patogeneğinde rolü olabileceği düşünölmektedir. Aterogenezin başlangıç basamağı endotel fonksiyonunda ortaya çıkan bozulmadır. Endotel; vasköler tonusu, hücre çoğalmasını, trombositlerin ve lökositlerin damar duvarı ile etkileşimini düzenleyen bir yapıya sahiptir. Endotel tabakasının tromboregulator molekülleri ve büyüme faktörlerini sentezleyebilme özellikleri mevcuttur. Buna ilaveten, fiziksel ve kimyasal uyarılara dinamik olarak yanıt verebilme kapasitesi de bu tek sıralı yassı epitelden olusan dokuya hayati önem kazandırır. Aktive olan endotel hücreleri adezyon molekülleri, sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri gibi doğrudan veya dolaylı olarak bazı faktörlerin üretimine başlarlar. Aterosklerotik süreçte tüm bu özellikler etkilenir ve fokal arteriyel enflamatuvar aktivite artar (104, 105).

Aterosklerotik lezyonların gelişimi, damar yatağı ve dolaşan kandaki doğal hücreler arasında ortaya çıkan dinamik etkileşimden kaynaklanır. Aterosklerozun gelişiminin erken dönemlerinde, enflamatuvar hücreler bu gelişimi infiltre etmek için damar duvarında toplanırlar ve beraberlerindeki lipit ile birlikte aterosklerotik plakları oluştururlar. Hücresel sinyaller, hücresel birikim, enzim üretimi ve protein modifikasyonu gibi sonraki aktiviteler, aterosklerotik plak gelişiminin daha fazla ilerlemesini sağlayıcı bir aktivite artışı başlatırlar. Aterosklerozda enflamatuvar süreç bu kadar önemli olduğuna göre bu tür enflamatuvar belirteçler ölçölerek aterosklerozun varlığı ve şiddeti gösterilebilir. Bu sayede belki de enflamasyona yönelik uygulanan tedaviler ile aterosklerozu yavaşlatmak ya da durdurabilmek olanaklı olabilir (104-107).

Bu anlayışla enflamasyonda yer alan adhezyon molekülleri, sitokinler, fibrinojen, serum amiloid-A, CRP, lökosit sayısı ve bu gibi maddelerin kardiyovasköler olaylar üzerindeki etkilerini araştıran irili ufaklı çalışmalar yapılmıştır (107). Ancak 1998 yılında AHA V. Koruma Konferansı'nda, bu belirteçlerin hiçbirinin klinik kullanıma uygun olmadığı, dolayısı ile risk belirlemede kullanılmalarının gerekmediği bildirilmiştir. Neden olarak da ölçüm

standardizasyonunun olmaması, tutarlı epidemiyolojik bulgularının bulunmaması, eldeki risk faktörleri ile sağlanan risk belirlemesi üzerine bir katkı yaptıklarına ilişkin kanıt olmaması gösterilmiştir. Daha sonra yapılan çalışmalarda ölçümünün kolay ve yaygın olarak yapılabilmesi, ölçüm yöntemlerinin standart olması gibi nedenlerle hs-CRP, ateroskleroz ve enflamasyon ilişkisini belirleme konusunda ön plana çıkmaya başlamıştır (108).

2002 yılında yapılan CDC / AHA Enflamatuvar Belirteçler ve Kardiyovasküler Hastalıklar Semineri sonucunda 2003 yılında bir bildiri yayımlanmıştır. Burada hs-CRP ölçümünün yapılmasının yararlı ve etkili olacağı hasta grupları tanımlanmıştır (108, 109). Bu nedenle çalışmamızda hasta ve kontrol grubunun tümünde hs-CRP düzeyleri belirlendi. Hasta grubunda 68 (%75,6), kontrol grubunda 32 (%35,6) kişide hs-CRP yüksekliği saptandı. Hs-CRP yüksekliği açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak da anlamlı bulundu ( $p < 0,05$ ). Sonuçlarımız literatürle uyumluydu.

Enflamatuvar süreçlerin ateroskleroz etyolojisindeki rollerinin tartışılmaya başlanması ile birlikte, enfeksiyon etkenlerinin bu husustaki etkileri de gündeme gelmiştir. Enfeksiyon ve ateroskleroz ilişkisi araştırmacıların ilgisini çekmiş ve bu konuda çalışmalar başlamıştır. İlk gelişmeler yaklaşık 25 yıl önce Herpes virüslerin bu konuda olası bir role sahip olabileceğinin rapor edilmesi ile ortaya çıkmıştır. 1970'li yıllarda aterosklerotik süreçte rol aldığından şüphelenilen viral etkenlerin varlığı, ateromdaki monoklonal hücre yapısının gösterilmesiyle gündeme gelmiştir. Kuşlarda hastalık yapan bir Herpes virüs türü ile tavuklarda ateroskleroz oluşturulmuştur (42).

İnsanlarda enfeksiyon etkenlerinin aterosklerozla ilişkisi ise ilk kez 1988 yılında Saikku ve ark.'nın çalışmasında bildirilmiştir (47). Bu gelişmelerle birlikte enfeksiyonların oluşturdukları hemodinamik değişikliklerin aterosklerozla ilişkisi ortaya konmaya çalışılmıştır. Öncelikle ekstravasküler enfeksiyonların ateromatöz lezyonların gelişimini etkileyebileceği ve komplikasyonlarını provake edebileceği bildirilmiştir. Uzak enfeksiyonlara yanıt olarak dolaşımda endotoksin veya sitokin üretiminin vasküler hücre ve lökosit aktivasyonu oluşturarak etki gösterebileceği rapor edilmiştir. Akut enfeksiyonlar koroner olayları tetikleyebilecek hemodinamik değişiklikleri de üretebilir. Örneğin, taşikardi ve ateşe bağlı metabolik ihtiyaçlarda

artış, kalbin oksijen gereksinimini arttırabilir. Bu da normalde kompanse bireyde iskemiye neden olabilir. Bu farklı senaryolar, aterom içindeki veya ekstrasvasküler enfeksiyonun, önceden varolan veya geleneksel risk faktörleri ile birlikte bulunan aterogenezi nasıl etkilediğini göstermektedir (47, 53, 110).

Bugüne kadar aterosklerozun etiyojisinde birçok mikroorganizma araştırılmıştır. Temelde çalışmalar, enflamatuvar süreçlerin etkin rol oynadığı gösterilen bu bozuklukta, patojen etkenlerin katkılarını araştırmayı hedeflemiştir. Daha önce *H. pylori*, *C. pneumoniae* gibi bakteriyel etkenlerin yanı sıra HIV, Coxsackie B virus, CMV , EBV, HSV, Measles virüs gibi viral etkenler de suçlanmıştır. Hatta ilk suçlanan patojenler viral etkenler olup, ilk olarak Herpes virüslerin bu hastalıkta etkin olabileceği iddia edilmiştir. Marek's hastalığı olarak adlandırılan bu hastalık kuşlarda aterosklerozla karakterize bir bozukluk olarak tanımlanmıştır. Yapılan invitro çalışmalarda CMV'nin endotel hasarı yaptığı gösterilmiştir. Bir başka çalışmada da Paton ve ark. HIV seropozitif hastalarda kardiyovasküler risk faktörü yokluğunda bile ateroskleroz oluşumunu göstermişlerdir(111).

Bakteriyolojik etkenlerden *H. pylori* ile ilgili yapılan invitro çalışmalarda doymamış yağ asitlerini bu patojenin engellediği ve ateroskleroza zemin hazırladığı gösterilmiştir. Bu bağlamda *H. pylori*'nin hem lipid metabolizmasını bozarak indirekt, hemde enflamatuvar süreçleri aktive ederek direkt bir etkiyle ateroskleroz gelişiminde etkin rol oynadığı öne sürülmüştür. *C. pneumoniae* da bu konuda suçlanan diğer bir bakteriyel etkidir. İnvitro çalışmalarda erken aterom oluşumunda insan makrofaj stimülasyonu ve köpük hücre formasyonunun *C. pneumoniae* tarafından tetiklenebileceği gösterilmiştir. *C. pneumoniae*'nin ateroskleroz oluşumunda spesifik immun cevap oluşturduğu belirtilmekle birlikte, dislipidemi ile sekonder risk faktörü rolünü de üstlenebileceği rapor edilmiştir (111).

Seroepidemiolojik ve moleküler çalışmalarla *C. pneumoniae* ile aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar arasında bir ilişki saptanmasına rağmen aterosklerozun gelişmesinde *C. pneumoniae* enfeksiyonunun etki mekanizması halen tam olarak bilinmemektedir. *C. pneumoniae*'nin arter duvarında kolonize olarak arter duvarının yapısını bozmak suretiyle aterosklerotik plağın oluşumunu kolaylaştırdığı veya immunolojik mekanizmaları tetiklemek suretiyle enflamasyon ve dejenerasyona

yol açarak aterom plağının stabilizasyonunu bozduğu ileri sürülmektedir. *C. pneumoniae* enfeksiyonu olan bireylerde enflamatuvar cevap kişiden kişiye değişmekte olup, bireylerin yalnızca küçük bir bölümünde KAH gelişmektedir.

1988 yılında Saikku ve ark. (47) tarafından yapılan seroepidemiolojik çalışmayı takiben yapılan 25'den fazla seroepidemiolojik çalışmanın büyük çoğunluğunda *C. pneumoniae* antikor seropozitifliği ile ateroskleroz arasında olumlu bir bağlantı bulundu (112).

İlk olarak Shor ve ark. koroner arter aterom plaklarında PCR yöntemi ve elektron mikroskopisi ile *C. pneumoniae* varlığını gösterdi (49). Saikku ve ark. KKH olan ve miyokard enfarktüsü geçirdiği bilinen hastalarda sağlıklı kontrol grubuna göre *C. Pneumoniae* IgG antikorlarının anlamlı olarak yüksek olduğunu bildirmişlerdir (113). Leinonen ve ark. miyokard infarktüsü geçirmiş olan 95 hasta ve 139 kontrol grubunun serumlarında MIF yöntemi ile *C. pneumoniae* IgG ve IgA antikorları araştırmışlar ve antikor düzeylerinin hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek olduğunu, fakat istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir (114). Saikku ve ark. prospektif olarak beş yıl takip ettikleri KKH olan 140 kişide miyokard infarktüsü veya ani ölümle sonuçlanmadan önce 3. ve 6. ayda alınan kanda *C. pneumoniae* IgA ve IgG antikorlarını kontrol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulmuş ve kronik *C. pneumoniae* enfeksiyonunun KAH'nın gelişiminde bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna vardıklarını bildirmişlerdir (113). Blasi ve ark. miyokard infarktüsü geçiren 65 yaş altı 61 hastada *C. pneumoniae* IgG antikorunu tayini yapmışlardır. Çalışma grubundaki hastaların 35'inde (%57), klinik olarak sağlıklı 61 kişilik kontrol grubunun 18'inde (%30) *C. pneumoniae* IgG antikorunun pozitif olduğunu ve her iki grup arasındaki farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğunu belirtmişlerdir (7). Bizim çalışmamızda da hasta grubunda MIF deneyi ile *C. pneumoniae* IgG antikor seropozitifliği hasta grubunun tamamında tespit edilmiş olup kontrol grubuyla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p<0,05$ ).

*C. pneumoniae*'nin koroner plakta tespitine yönelik bir çok farklı yöntem kullanılmakta olup, bunlar immünohistokimyasal yöntem ile *C. pneumoniae* antijeninin, polimeraz zincir reaksiyonu ile *C. pneumoniae* DNA'sının ve plak materyalinin kültüre edilmesi ile canlı *C. pneumoniae*'nin saptanması yöntemleridir. Koroner plaklarda *C. pneumoniae*'nin tespit sıklığı %0-100 arasında değişmektedir.

Muhlestein ve ark. KAH yönünden semptomatik olan aterektomi uygulanmış 90 hastanın aterektomi materyalinde Direkt Floresan Antikor yöntemi ile *C. pneumoniae* varlığını araştırmışlar ve koroner aterektomi materyalinin 71'inde (%79) *C. pneumoniae*'yi pozitif olarak saptamışlardır (115). Şanlıdağ ve ark. yaptıkları çalışmada miyokard infarktüsü tanısı alan, aterosklerozlu 112 hasta ve aterosklerotik kalp hastalığı bulguları görülmeyen 30 sağlıklı kontrol grubunun serum örneklerinde ELISA yöntemiyle *C. pneumoniae* IgG ve IgA antikorlarını araştırmış olup aterosklerozlu hastalarda *C. pneumoniae* IgG ve IgA antikor pozitifliğini kontrol grubuna göre yüksek bulmuşlardır (116). Yavuz ve ark. KAH şiddeti, hs-CRP, ferritin, TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, E-selektin ve okside LDL (oxLDL) gibi enflamatuvar parametreler ve *C. pneumoniae* IgA ve IgG seropozitifliği arasında anlamlı ilişki bulmuşlardır (117). Bizim çalışmamızda da hasta ve kontrol grubunda ELISA ve MIF yöntemleriyle *C. pneumoniae* IgG, IgA ve IgM araştırıldı. ELISA yönteminde *C. pneumoniae* IgG hasta ve kontrol grubunda sırasıyla 90(%100) ve 83(%92,2) ( $p<0,05$ ), *C. pneumoniae* IgA 52(%57,8) ve 40(44,4) ( $p>0,05$ ), *C. pneumoniae* IgM 1(%1,1) ve 1(%1,1) ( $p>0,05$ ) idi. MIF yönteminde ise *C. pneumoniae* IgG 90(%100) ve 80(%88,9) ( $p<0,05$ ), *C. pneumoniae* IgA 63(%70) ve 53(%58,9) ( $p>0,05$ ), *C. pneumoniae* IgM 3(%3,3) ve 2(%2,2) ( $p>0,05$ ) idi. Sonuçlarımız literatürle uyumlu olarak bulundu.

Güncel çalışmalar viral ve bakteriyal patojenlerin kardiyovasküler hastalıkların etyopatogenezinde rol oynayabileceği üzerinde yoğunlaşmıştır. Ancak oldukça çelişkili sonuçlar mevcuttur. Bunun sebebi, bu patojenlerin hastalık üzerinde hangi mekanizma ile rol oynadığının tam olarak gösterilememesidir. Ayrıca birden fazla mekanizmada rol almaları da muhtemeldir. KAH ile ilgili yapılan çalışmalarda bir çok patojenin ilgili olabileceği vurgulanmıştır. Bu patojenlerin direkt enflamatuvar süreçleri aktive ederek, ateroskleroz gibi olayları tetikleyerek veya savunma mekanizmalarının işlevselliğini bozarak vasküler problemlere neden olduğu bildirilmektedir.

Ayrıca sekonder sebepler de unutulmamalıdır. Mesela diyabet, hiperlipidemi gibi durumlar ateroskleroz için mutlak risk faktörleridir. Mikroorganizmalar metabolik dengeyi bozarak bu risk faktörlerine eşlik edebilirler. Dolayısıyla sekonder olarak ateroskleroz gibi vasküler patolojileri tetikleyebilir. *C. pneumoniae*'nin lipit

profilleri üzerine olumsuz etkileri yapılan çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir. Ayrıca bu patojenin enflamatuvar süreçleri tetikleyerek de ateroskleroz için enflamasyonun başlamasına neden olabilme ihtimali vardır.

Bir başka yandan diyabet, sigara kullanma gibi aterosklerozun temel risk faktörleri immün dengeyi bozarak bu gibi enfeksiyonların aktive olmasını kolaylaştırır ve sonuç olarak enfeksiyonlar aterosklerotik risk faktörlerine eşlik edebilirler. Bu nedenle enfeksiyon etkenleri aterosklerotik süreçte direkt mi rol oynamakta, yoksa risk faktörlerine zemin mi hazırlamakta sorularının yanıtı güçleşmektedir. Dengesi bozulmuş bir metabolizmada mikroorganizma kolonizasyonu da kaçınılmazdır. Bu çalışmada etiyoloji araştırılırken bu sorulara da cevap aranmıştır. Bu amaçla risk faktörleri ve ateroskleroz ayrı ayrı ve birlikte ele alınarak bunların regresyon analizleri de yapıldı. Hasta grubunda tüm bireylerde *C. pneumoniae* antikor seropozitifliği saptandığından bu grupta odds oranı hesaplanamadı. Bu sonuç ateroskleroz modelinin kurularak izole zeminde risk faktörlerinden bağımsız olarak incelenmesi ihtiyacını doğurmaktadır (118, 119).

Değişik çalışmalarda KAH için risk faktörü olan hiperlipidemi dışında, DM, HT ve sigara kullanımında *C. pneumoniae* sıklığının arttığı savunulmuştur. Laurila ve arkadaşları *C. pneumoniae* seropozitifliği ile aterojenik lipid profili arasında sıkı bir ilişki bulmuşlardır (120). Patel ve arkadaşları, koroner arter hastalarında ve koroner risk faktörleri bulunanlarda *C. pneumoniae* ilişkisini araştırmışlar ve sonuçta akut koroner sendromların ve sigara kullanımının *C. pneumoniae* enfeksiyonu ile ilişkili olduğunu, DM, HT ve hiperlipideminin ise ilişkili olmadığını bildirdiler. Bu enfeksiyonun aterogenezde önemli rol oynayan lipid metabolizması ile ilişkili olduğu ve lipid profillerini olumsuz yönde etkilediği bildirilmiştir (121). Bizim çalışmamızda *C. pneumoniae* antikor seropozitifliği sigara kullananların 89 (%97,8)'unda, hipertansiflerin 81 (%95,3)'inde, diyabetiklerin 47 (%97,9)'sinde, dislipidemiklerin 76 (%96,2)'sında, aile öyküsü pozitif olanların 54 (%96,4)'ünde, obezitesi olanların 26 (%96,3)'sında, hsCRP seviyeleri yüksek bulunan kişilerin ve ferritin seviyelerinde yükseklik tespit edilenlerin tamamında bulunmuştur. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda sadece hsCRP ile *C. pneumoniae* arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır ( $p < 0,05$ ).



*C. pneumoniae* tanısında MIF deneyi altın standart bir deneydir (98). Bununla birlikte *C. pneumoniae* tanısında ELISA deneyleri de kullanılabilir. MIF ve ELISA deneylerinin *C. pneumoniae* tanısında duyarlılık ve özgüllük yönünden karşılaştırıldığı çalışmalar bulunmaktadır. ELISA testinin duyarlılığı yapılan çalışmalarda %70 ile %100 arasında değişmektedir. MIF ile karşılaştırmalı yapılan çalışmalarda duyarlılık benzer bulunmuştur. Ancak ELISA testinin özgüllüğü daha düşüktür. Kültür ile karşılaştırıldığında %57 olarak bulunmuştur. Bizim çalışmamızda ELISA yönteminin MIF yöntemine göre *C. pneumoniae* seropozitifliği için duyarlılık ve özgüllükleri sırasıyla; IgG için % 98 ve % 40, IgA için % 71 ve % 86, IgM içinse % 40 ve % 1 olarak bulunmuştur. Bazı araştırmacılar özgüllüğü arttırmak için ELISA ile pozitif çıkan örneklerin, direkt immunofloresan yöntemi ile incelenmesini önermişlerdir, ancak bu da maliyeti arttırmaktadır. MIF testi diğer klamidy türleri arasında ayırım yapabildiğinden dolayı daha duyarlı ve özgüldür. Ancak günümüzde standardizasyonunun yokluğundan ve yeni geliştirilen, duyarlılık ve özgüllüğü her geçen gün artan serolojik yöntemlerin varlığından dolayı klamidyalara için özgüllüğü yüksek olan tek test ve altın standart olma durumu tartışmalı hale gelmiştir. Ancak maliyet analizleri sonucunda sıkça kullanılmaya devam edilmiştir (122).

Aterogenez-enfeksiyon ilişkisi ile KAH arasındaki birliktelik yanında aynı zamanda hiperlipidemi ile beraber olan diğer koroner risk faktörlerinin *C. pneumoniae* sıklığını etkileyebileceğini bildiren çalışmalar da vardır. Murray ve ark. rastgele seçilen 400 kişiden aldıkları serum örneklerinde aterogenik lipit profiliyle *C. pneumoniae* ilişkisini araştırmışlar. Erkeklerde aterogenik lipit profili ile *C. pneumoniae* enfeksiyonu arasında ilişki bulurlarken kadınlarda bulamamışlardır (123). Bizim çalışmamızda da grupların demografik özellikleri ve risk faktörlerine göre *C. pneumoniae* sıklığı istatistiksel olarak karşılaştırıldı. Grup ayırımı olmaksızın yaş ile *C. pneumoniae* antikor seropozitifliği değerlendirildiğinde yaş arttıkça antikor seropozitifliğinin de yaşla paralel olarak arttığı gözlemlendi. Yine hasta ve kontrol grubunun toplamında *C. pneumoniae* seropozitifliği ve cinsiyet arasındaki ilişki istatistiksel olarak önemsiz bulundu ( $p>0,05$ ). Ayrıca yaşla birlikte *C. pneumoniae* enfeksiyonunun insidansının arttığı da gözlemlendi. Bunun sebebi yaşla birlikte koruyucu mekanizmaların azalmış olabileceği şeklinde yorumlandı.

Bizim çalışmamızda ELISA yöntemi ve MIF yöntemiyle elde edilen sonuçlar arasında farklılık gözlenmiştir. İki yöntem arasında farklı sonuçlar gözlenmesinin sebebi bu iki testin farklı duyarlılık ve özgüllük oranlarına sahip olması olarak düşünüldü. Bu durum yapılan tüm araştırmaların sonuçları arasında çeşitli farklılıklar oluşturmaktadır. Genel kabul gören bir sonuca ulaşmak ancak yüksek özgüllük ve duyarlılık taşıyan testlerle mümkün olacaktır. Genel kabul gören testlerin oluşturulması süreç aldığı için eski çalışmaların sonuçları ile yeni çalışmalar arasında kümülatif bir uyumsuzluk ortaya çıkmaktadır. Önceki çalışmalarda yapılan analizlerdeki negatif ve pozitif sonuçların da test farklılıkları ile ilgisi olabilir. Zaman içerisinde testlerin güncel değerini kaybetmesi ve yeni testler geliştirilmesi de bu ve benzer çalışmaların birlikteliğini bozmaktadır. Ortak bir bakış açısı ancak tam özgüllük ve duyarlılık sağlanmış testlerle mümkün olacaktır (124).

Çalışmamız *C. pneumoniae*'nin direkt veya enflamatuvar süreçlere katkıda bulunarak ateroskleroz gelişimine etki edebileceğini göstermektedir. Ancak gerek risk faktörleri gerekse örneklemin seçimi gibi konular hala tam olarak aydınlatılmamıştır. Örneğin vaka ve kontrol grubunun aynı yaş grubunda olmaması gibi sorunlar doğurmaktadır. Bunun sebebi aterosklerozun enfeksiyondan ve diğer faktörlerden bağımsız olarak yaşla birlikte artış göstermesidir. Bu yüzden aynı yaş grubunda sağlıklı populasyon elde edilmesi oldukça zordur.

Ayrıca mikroorganizmaya yönelik testlerde örnek materyalin lokalizasyonu da bir başka tartışma konusu olmaktadır. *C. pneumoniae* sistemik yerleşim gösterebilen bir patojendir. Bu da kan testleri ile lokalizasyonun yeterince ayırt edilememesine neden olmaktadır. Ayrıca kalıcı bir bağışıklığa neden olmayan bu patojen tekrarlayan ataklara neden olmaktadır. Bu da her an saptanamamasına karşın aterosklerozun gelişiminde anlık etkilerinin araştırılmasının da gerekli olabileceğini düşündürmektedir. Bu gibi durumların daha net ortaya konabilmesi için multisistemik ve multiklinik bir çalışmanın daha faydalı olabileceği kanaatindeyiz. Böylece patojen sistemik olarak taranırken, geniş klinik inceleme sayesinde lokal sonuçlar da ortaya konabilecektir. Bu durum şöyle de açıklanabilir: patojen kan, endotel, organ düzeyinde incelenerek sistemik etki ortaya konabilir ve ortaya çıkan kliniğin incelenmesi ile yol açtığı lokal sorunlar daha net aydınlatılabilir.

Bir başka düşünülmesi gereken konuda aterosklerozun gelişiminde rol oynayan risk faktörlerinin birlikteliğidir. Örneğin diyabet başlı başına enfeksiyon gelişimini artıran bir süreçtir. Bu da aterosklerozun gelişimini etkilediği net açıklanmış olan bu hastalığın seyirinde görülen bir *C. pneumoniae* atağının plağın gelişiminde etkisinin ortaya konmasını güçleştirmektedir. Sigara, obezite ve hipertansiyon gibi süreçlerde aynı zamanda hem sistemik enflamatuvar yanıtı tetikler hem de ateroskleroza karşı lokal etkilere sahiptirler. Bu süreçler sırasında görülen enfeksiyon etkenlerinin ateroskleroz gelişimine katkısı tartışma konusu olmaktadır. Çünkü enfeksiyon olmadan da bu durumlar ateroskleroz için bir tetikleyici mekanizma rolünü üstlenirler.

Bütün bu sayılan durumların net ortaya konması, ciddi mortalite ve morbiditelere neden olan aterosklerozun erken dönemde tanınması, belki fetal gelişim sürecinde anlaşılabilir olarak önlenmesi için gereklidir. Mikrobiyolojik açıdan etkenlerin ortaya konması bu hastalığın değiştirilemez faktörlerinin yanı sıra, kliniğe avantaj sağlayabilecek en kuvvetli faktörlerdendir. Mikroorganizmaların, tedavi edilebilir, hatta önlenbilir olması mikrobiyolojik incelemelerin önemini ortaya koymaktadır.

## 6. SONUÇ

Sivas yöresindeki aterosklerotik damar hastalarında çeşitli aterogenik risk faktörleri ve *C. pneumoniae* antikor seropozitifliği arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla yaptığımız bu çalışmada aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir.

1. Sigara kullanımı, diyabet, aile öyküsü, obezite ve ferritin düzeyleri yönünden hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmazken ( $p>0,05$ ), hipertansiyon, dislipidemi, hsCRP düzeyleri yönünden anlamlı fark bulunmuştur ( $p<0,05$ ).
2. Hasta ve kontrol grubu serumlarında MIF ve ELISA yöntemleriyle yapılan *C. pneumoniae* IgG, IgA, IgM araştırmalarında her iki yöntemle hasta grubunun tamamında *C. pneumoniae* antikor seropozitifliği bulunurken, kontrol grubunda MIF yöntemiyle 85 (%94,4) kişide, ELISA yöntemiyle 83 (%92,2) kişide antikor seropozitifliği saptanmıştır. *C. pneumoniae* antikor seropozitifliği yönünden gruplar arası farklılık istatistiksel olarak da anlamlı bulunmuştur.
3. Hasta ve kontrol grubunda *C. pneumoniae* antikor seropozitifliği araştırılmasında kullanılan ELISA deneyi, altın standart olarak kabul edilen MIF deneyi ile karşılaştırıldığında duyarlılık ve özgüllük sonuçları sırasıyla IgG için % 98 ve % 40, IgA için % 71 ve % 86, IgM içinse % 40 ve % 1 olarak bulunmuştur.
4. Grup ayrımı yapılmaksızın risk faktörleri ile *C. pneumoniae* antikor seropozitifliği kıyaslandığında yalnızca hsCRP düzeyleri ile aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu saptanmıştır.
5. Grup ayrımı olmaksızın yaş ve cinsiyet ile *C. pneumoniae* antikor seropozitifliği karşılaştırıldığında cinsiyet ile istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki gözlenmezken, yaş ile *C. pneumoniae* antikor seropozitifliğinin arttığı gözlenmiştir.
6. Tüm risk faktörleri tek tek ele alınıp ayrı ayrı odds değerleri hesaplandığında yaş, cinsiyet, hipertansiyon, dislipidemi ve hsCRP'nin risk faktörleri olduğu belirlendi.

Sonuç olarak gerek çalışmamızdan elde ettiğimiz bulgular, gerekse literatür bulguları *C. pneumoniae* etkeninin direkt veya enflamatuvar süreçlere katkıda bulunarak ateroskleroz gelişimine etki edebileceğini göstermektedir. Bu nedenle zamanında ve doğru olarak tanı konulup tedavi edilen *C. pneumoniae* enfeksiyonlarının aterojenik hastalıkların azalmasına katkıda bulunacağını düşünmekteyiz.

## 7. KAYNAKLAR

1. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*, 349:1436-42, 1997.
2. Nieminen MS, Mattila K, Valtonen V. Infection and inflammation as risk factors for myocardial infarction. *Eur Heart J.* , 14:12-6, 1993.
3. Ossewaarde JM, Feskens EJ, De Vries A, Vallinga CE, Kromhout D. C. pneumoniae is a risk factor for coronary heart disease in symptom-free elderly men, but *Helicobacter pylori* and Cytomegalovirus are not. *Epidemiol Infect*, 120:93-9, 1993.
4. Carlsson J, Miketic S, Brom J, Ross R, Bachmann H, Tebbe U. Prior Cytomegalovirus, *Chlamydia* or *Helicobacter pylori* infection and risk of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Int J Cardiology* , 73:165-71, 2000.
5. Ward ME. The immunobiology and immunopathology of *Chlamydia* infections. *APMIS*, 103:769-96, 1995.
6. Gallin JI, Kaye D, O'Leary WM. Serum lipids in infection. *N Engl J Med*, 281:1081-6, 1999.
7. Pinsky JL, Jette AM, Branch LG, Kannel WB, Feinleib M. The Framingham Disability Study: relationship of various coronary heart disease manifestations to disability in older persons living in the community. *Am J Public Health*, 80:1363-1367, 1990.
8. Li JJ, Fang CH. The atheroscleritis is a more rational term for the pathological entity currently known as atherosclerosis. *Medical hypotheses Elsevier* 63:100-102, 2004.
9. Abalı G, Oto A. Ateroskleroz epidemiyoloji ve patogenezi. Duran E (Editör). *Kalp ve damar cerrahisi. Birinci baskı. Çapa Tıp Kitabevi, İstanbul* 1337-42, 2004.

10. Berenson GS. Childhood risk factors predict adult risk associated with subclinical cardiovascular disease. The Bogalusa Heart Study. *Am J Cardiol* 90:3-7, 2002.
11. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 349:1269-76, 1997.
12. Napoli C, D'Armiento FP, Mancini FP, Postiglione A, Witztum JL, Palumbo G, Palinski W. Fatty streak formation occurs in human fetal aortas and is greatly enhanced by maternal hypercholesterolemia: intimal accumulation of low density lipoprotein and its oxidation precede monocyte recruitment into early atherosclerotic lesions. *J Clin Invest.* , 100:2680- 2690, 1997.
13. F Brian Boudi, Chowdhury H Ahsan. Atherosclerosis and risk factors. *Emedicine medscape*, June25, 2010. (<http://www.emedicine.medscape.com/article/15096>)
14. Mahley RW: Aterogenez ve Lipid Biyokimyası. Aterogenezin Hücresel ve Moleküler Biyolojisi. 3.baskı, 61-62, 1993.
15. Abalı G Tokgözoğlu L.: Koroner Arter Hastalığının Yeni Risk Faktörleri, *Türk Kardiyoloji Seminerleri*, 1:4-18, 2003.
16. Flavahan NA. Atherosclerosis or lipoprotein induced endothelial dysfunction: Potential mechanisms underlying reduction in EDRF/nitric oxide activity. *Circulation* 85:1927-1938, 1992.
17. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, ve ark.. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial–Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 361:1149–1158, 2003.
18. Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Tenkanen L, Frick MH. Relation between baseline lipid and lipoprotein values and the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Am J Cardiol* 63:42-47, 1989.

19. Gordon DJ, Probsfelt JL, Garrison JW, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, ve ark.. High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: Four perspective American Studies. *Circulation* 79:8-15, 1989.
20. Ridker PM, Libby P. Risk Factors for Atherothrombotic Disease. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Braunwald's Heart Disease. 7 th Edition. Elsevier Saunders. , 36:939-959, 2005.
21. Onat A, Sansoy V, Soydan İ, Tokgözoğlu L, Adalet K. TEKHARF; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Eriskinlerinde Kalp Sağlığı. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi, İstanbul, 2003.
22. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease ? The Framingham Heart Study. *Circulation* 100:354-360, 1999.
23. Benditt EP, Schwartz SM: Blood Vessels, İn Pathology (Rubin E, Forber JL) J.B. Lippincott Company, Philadelphia 454-502, 1994.
24. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein – mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: Implications for atherosclerosis. *Circulation* 103:1194-1197, 2001.
25. Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, Shaul P, Jialal I. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 106:1439-1441, 2002.
26. Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation*, 105:2595-2596, 2002.
27. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: A comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as prediction of peripheral arterial disease. *JAMA* 285:2481-2485, 2001.
28. Akgül E, Aydemir K. İnflamasyon ve ateroskleroz. Türk Kardiyoloji Seminerleri 5:492-505, 2003.



29. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 107:499-511, 2003.
30. Calabro P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* 108:1930-2, 2003.
31. Grundy SM, Bazzarre T, Cleeman J, D'Agostino RB Sr, Hill M, Houston-Miller N, et al. Prevention Conference V: Beyond secondary prevention: identifying the high-risk patient for primary prevention: medical office assessment: Writing Group I. *Circulation* 101:3-11, 2001.
32. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 158:1039-51, 2001.
33. Calabro P, Chang DW, Willerson JT, Yeh ET. Release of C-reactive protein in response to inflammatory cytokines by human adipocytes: linking obesity to vascular inflammation. *J Am Coll Cardiol*, 46:1112-3, 2005.
34. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*, , 342:836-43, 2000.
35. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med*, 336:973-9, 1997.
36. Ridker PM, Buring JE, Cook NR, Rifai N. C-reactive protein, the metabolic syndrome, and risk of incident cardiovascular events: an 8-year follow-up of 14 719 initially healthy American women. *Circulation*, 107:391-7, 2003.
37. Cushman M, Arnold AM, Psaty BM, Manolio TA, Kuller LH, Burke GL, et al. C-reactive protein and the 10-year incidence of coronary heart disease in

- older men and women: the cardiovascular health study. *Circulation*, 112:25-31, 2005.
38. Ikonomidis I, Lekakis J, Revela I, Andreotti F, Nihoyannopoulos P. Increased circulating C-reactive protein and macrophage-colony stimulating factor are complementary predictors of long-term outcome in patients with chronic coronary artery disease. *Eur Heart J*, 26:1618-24, 2005.
39. Haim M, Benderly M, Tanne D, Matas Z, Boyko V, Fisman EZ, ve ark.. C-reactive protein, bezafibrate, and recurrent coronary events in patients with chronic coronary heart disease. *Am Heart J*, 154:1095-101, 2007.
40. Belland RJ, Qulette SP, Gieffers J, et. al. *Chlamydia pneumoniae* and atherosclerosis. *Cell Microbiol.* , 6:117-27, 2004.
41. Grattan MT, Moreno-Cabral CE, et. al. Cytomegalo virus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis. *JAMA*, 261:3561-66, 1989.
42. Fabricant CG, Fabricant J, Litrenta MM ve ark.: Virus-induced atherosclerosis, *J Exp Med*, 148:335-40, 1978.
43. Yuk-ki Wong, Martine Thomas, Victor Tsang, Patrick J. Gallagher, ve Michael E. The prevalence of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic and nonatherosclerotic blood vessels of patients attending for redo and first time coronary artery bypass graft surgery. *Ward J. Am. Coll. Cardiol.* , 33:152-156, 1999.
44. Epstein SE, Zhou YF, Zhu J: Infection and atherosclerosis: emerging mechanistic paradigms, *Circulation*, 100:20-8, 1999.
45. Nieto FJ: Viruses and atherosclerosis: A critical review of the epidemiologic evidence, *Am Heart J.* , 138:453-60, 1999.
46. Danesh J, Whincup P, Walker M ve ark.: *Chlamydia pneumoniae* IgG titers and coronary heart disease: prospective study and metaanalysis, *Brit Med J* 321:208-13, 2000.

47. Saikku P, Mattila K, Nieminen S ve ark.: Serological evidence of an association of a novel *Chlamydia*, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction, *Lancet*, 1:983-5, 1988.
48. Stemme S, Faber B, Holm J et. al. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci USA* 92:3893-97, 1995.
49. Shor, A., C.-C. Kuo, ve D. L. Patton. Detection of *Chlamydia pneumoniae* in the coronary arterial fatty streaks and atheromatous plaques. *South Afr. Med. J.* 82:158–161, 1992.
50. Kuo CC, Gown AM., Benditt EP., Grayston JT. Detection of *Chlamydia pneumoniae* in Aortic Lesions of Atherosclerosis by Immunocytochemical Stain. *Atherosclerosis and Thromb.* 13:1501-1504, 1993.
51. Gaydos CA, Roblin PM, Hammerschlag MR, Hyman CL, Eiden JJ, Schachter J ve ark. Diagnostic utility of PCR-enzyme immunoassay, culture, and serology for detection of *Chlamydia pneumoniae* in symptomatic and asymptomatic patients. *J Clin Microbiol.* April; 32(4): 903-905, 1994.
52. Ramirez JA. Isolation of *Chlamydia pneumoniae* from the coronary artery of a patient with coronary atherosclerosis. *The Chlamydia pneumoniae /Atherosclerosis Study Group.* *Ann Intern Med*, 125:979-82, 1996.
53. Kol A, Sukhova GK, Lichtman AH, ve ark.: Chlamydial heat shock protein 60 localizes in human atheroma and regulates macrophage TNF-alpha and matrix metallo-proteinase expression. *Circulation*, 98:300, 1998.
54. Xu Q, Kiechl S, Mayr M, et. al. Association of serum antibodies to heat shock protein 65 with carotid atherosclerosis: Clinical significance determined in follow up study. *Circulation*, 100:1169-74, 1999.
55. Huttinen T, Letionen M, Tenkanen L, et. al. Autoimmunity to human heat shock protein 60, *Chlamydia pneumoniae* infection and inflammation in predicting coronary risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* , 22:431-37, 2002.

56. Campbell LA, Blessing E, Rosenfeld M, Lin T, Kuo C. Mouse models of *C.pneumoniae* infection and atherosclerosis. J Infect Dis. , 181: 508-13, 2000.
57. Muhlestein JB, Anderson JL, Carlquist JF, et. al. Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease: Primary clinical results of the ACADEMIC study. Circulation, 102: 1755-60, 2000.
58. Kaplan M, Yavuz S, Köksal V, Çınar B, Kut M, Yapıcı F ve ark. Karotis Arter Aterom Plaklarında *Chlamydia Pneumoniae* ve Helicobacter Pylori DNA'sının Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile Saptanması. TKGDC Derg Cilt 10 3:160-167, 2002.
59. Anderson JL, Muhlestein JB. The ACADEMIC Study in Perspective ( Azitromycin in Coronary Artery Disease: Elimination of Myocardial Infection with *Chlamydia* ). The Journal of Inf Dis. 181:569-571, 2000.
60. Gieffers J, Fullgraf H, Jahn J,et. al. *Chlamydia pneumoniae* infection in circulating human monocytes is refractory to antibiotic treatment. Circulation, 103:351-56, 2001.
61. Jackson LA. Description and status of the azithromycin and coronary events study (ACES). J Infect Dis. , 181:579-81, 2000.
62. Siscovick DS, Schwartz SM, Corey L ve ark.: *Chlamydia pneumoniae*, Herpes simplex virus type 1, and Cytomegalovirus and incident myocardial infarction and coronary heart disease death in older adults: the Cardiovascular Health Study, Circulation, 102:2335-40, 2000.
63. Grayston JT, Kuo C-C, Campbell LA, Wang SP. *Chlamydia pneumoniae* sp. nov. for *Chlamydia* sp. strain TWAR. Int J Syst Bacteriol, 39:88-90, 1989.
64. Jackson LA, Grayston JT. *Chlamydia pneumoniae*. In: Mandell GL, Bennett JE Dolin R (eds). Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 5. baskı. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2007-14, 2000.

65. Saikku P, Wang SP, Kleemola M, Brander E, Rusanen E, Grayston JT. An epidemic of mild pneumonia due to an unusual strain of *Chlamydia psittaci*. *J Infect Dis.* , 151: 832-9, 1985.
66. Brooks GF, Butel JS, Morse SA. *Chlamydiae*. In Jawetz, Melnick and Adelberg's Medical Microbiology. 21st ed. Stamford, Connecticut, Appleton and Lange, 310-8, 1998.
67. Jones RB, Battagier BE. Introduction to *Chlamydial* Diseases. In Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases (Eds: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R), 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 1986-1989, 2000.
68. Falsey AR, Walsh EE. Transmission of *chlamydiae pneumoniae*. *J Infect Dis.* 168:493-496, 1993
69. Ustaçelebi Ş. Klamidyaların moleküler biyolojik özellikleri. 1. Ulusal *Chlamydia* Enfeksiyonları Sempozyumu Bildirileri. (Ed: Anğ Ö, Ağaçfidan A) Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No: 23, İstanbul, 2-9, 1995.
70. Ustaçelebi Ş: Bacteriology and molecular biology of *Chlamydia*. FEMS Workshop on Human *Chlamydial* Infections. Program and Proceedings Book (Eds: Serter D, Ertem E, Dereli D) May 12-16, İzmir, 9-23, 1997.
71. Serter D. Virüs Riketsiya ve Klamidya Hastalıkları. Nobel Tıp Kitapevi, İzmir, 9-23, 1997.
72. Everett KDE, Bush RM, Andersen AA. Emended description of the order *Chlamydiales*, proposal of parachlamydiaceae fam. Nov. and Simkaniaceae fam. nov., each containing one monotypic genus, revised taxonomy of the family Chlamydiaceae, including a new genus and five new species, and standarts fort identification of organisms. *Int J Syst Bacteriol.* , 49:415-40, 1999.
73. Yamazaki T, Nakada H, Sakurai N, Kuo C-C, Wang S-P, Grayston JT. Transmission of *chlamydiae pneumoniae* in young children in a Japanese family. *J Infect Dis.* , 162:1390-1392, 1990.

74. Kobayashi S. Prevalence of *Chlamydia pneumoniae* in Japan. J Infect Dis. 163:417-418, 1991.
75. Ferrari M, Poli A, Olivieri M, ve ark.. Seroprevalence of *chlamydia pneumoniae* antibodies in a young adult population sample living in Verona. Infection, 28:38-41, 2000.
76. Jackson LA. *Chlamydia pneumoniae*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 6. baskı Philadelphia: Churchill Livingstone, 2258-68, 2005.
77. Blasi F, Cosentini R, Schoeller MC, Allegra AL. *Chlamydia pneumoniae* seroprevalence in immunocompetent and immunocompromised populations in Milan. Thorax, 48:1261-1263, 1993.
78. Gencay M, Dereli D, Ertem E, ve ark.. Prevalence of *Chlamydia pneumoniae* specific antibodies in different clinical situations and healthy subjects in İzmir, Turkey. Eur J Epidemiol, 14:505-509, 1998.
79. Freidank HM, Brauer D. Prevalence of antibodies to *Chlamydia pneumoniae* TWAR in a group of German medical students. J Infect. , 27:89-93, 1993.
80. Ekman M-R, Grayston Jt, Visakorpi R, Kleemola M, Kuo C-C, Saikku P. and epidemic of infections due to *chlamydia pneumoniae* in military conscripts. Clin Infect Dis. , 17:420-425, 1993.
81. Blasi F, Cosentini R, Denti F, Allegra L. Two family outbreaks of *chlamydia pneumoniae* infection. Eur Respir J. , 7:102-104, 1994.
82. Leinonen M. Pathogenetic mechanisms and epidemiology of *Chlamydia pneumoniae*. Eur Heart J. , 14:57-61, 1993.
83. Herten L Von, Leinonen M, Surcel H, Karjalainen J, Saikku P. Measurement of Sputum Antibodies in the Diagnosis of Acute and Chronic Respiratory Infections Associated with *Chlamydia pneumoniae*. Clinical And Diagnostic Laboratory Immunology. Vol 2, 454–457, Haziran 1995.

84. Hammerschlag MR. *Chlamydia pneumoniae*. In: Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB Eds. Nelson Textbook of Pediadrics, Saunders Co. 17th. Ed. Philadelphia. 994-5, 2004.
85. Topçu AY, Söyletir G, Doğanay M. Mikoplazma pnömonileri. İnfeksiyon Hastalıkları, 1. basım, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 376-9, 1996.
86. İliçin G, Biberöglu K, Süleymanlar G, Ünal S. Temel İç Hastalıkları Cilt 2 2. Baskı:3257-58, 2003.
87. Xu Q, Willeit J, Marosi M, ve ark.. Association of serum antibodies to heat-shock protein 65 with carotid atherosclerosis. Lancet, 341:255-258, 1993.
88. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC, eds. *Chlamydia pneumoniae*. Diagnostic Microbiology, 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1264-5, 1997.
89. Ertem E, Gökengin D. Klamidya İnfeksiyonları. Topçu AW, Söyletir G, Doğanay M, edit. İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt 2, 2. baskı. Nobel Tıp Kitapevleri, 1411-27, 2002.
90. Numazaki K, Sakamoto Y, Umetsu M, ve ark.. Therapeutic effect of clarithromycin for respiratory tract infections in children caused by *Chlamydia pneumoniae*. Int J Antimicrob Agents, 13:219-22, 2000.
91. Hammerschlag MR, Roblin PM. Microbiologic efficacy of moxifloxacin for the treatment of community acquired pneumonia. Int J Antimicrob Agents, 15:149-152, 2000.
92. Hammerschlag MR, Roblin PM. Microbiologic efficacy of levofloxacin for the treatment of community acquired pneumonia. Int J Antimicrob Agents, 44:1409, 2000.
93. Powers AC. Diabetes Mellitus. İn: Kasper DL, Fauci AS, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL, editors. Harrison's principles of internal medicine. 16 th ed. USA: McGraw Hill, 2152-80, 2005.

94. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzu 2002. Türk Kardiyoloji Derneği web sayfasından ulaşılabilir. <http://www.tkd.org.tr/kilavuz/k11.htm?wbnum=1600>
95. Clinical Obesity / Edited by Peter G. Kopelman and Michael Stock, Birinci baskısının Türkçesi.Klinik Obezite 2000. And Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti., 1-3, 1998.
96. İç Hastalıkları. İliçin, Biberoglu, Süleymanlar, Ünal. Güneş Kitabevi , 2. baskı, 449-474, 2003.
97. Karabulut A, İltümü, K Gülsüm A, Toprak N. Güneydoğu Anadolu Bölgesi'nde doğuştan koroner arter anomalilerinin sıklığı. Türk Kar Der Arş, 33:404-408, 2005.
98. Dowell SF, Peeling RW, Boman J, Carlone GM, Fields BS, Guarner J, et al. Standardizing *Chlamydia pneumoniae* assays: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention (USA) and the Laboratory Centre for Disease Control (Canada). Clin Infect Dis 33:492–503, 2001.
99. Çamlıca H, Dişçi R. Tanı Testlerinde Sınır Değerlerinin Belirlenmesi. Türk Onkoloji Derg. 23;1:26-33, 2008.
100. Aparcı M, Arslan Z, Işılak Z, Kardeşoğlu E, Yiğiner Ö. Gençlerde Sigara İçiminin Aterosklerotik Risk Faktörleri Üzerine Olumsuz Etkisi. TAF Prev Med Bull. , 8(3):193-198, 2009.
101. Akçalı Y. Vasküler Cerrahi: Arteryel ve Lenfovenöz Hastalıklar , EÜTF yayınları, No. 52, Cilt 1:70-80, 1999.
102. Steinberg D ve ark.. Antioxidants in the prevention of human atherosclerosis. Circulation, 85:2338-2343, 1992.
103. Salonen JT, Nyssonen K, Korpela Hh, Tuomilehto J, Seppanen, Salonen R. High stored iron levels are associated with excess risk of myocardial infarction in eastern Finnish men. Circulation, 86:803-811, 1992.



104. Buturak A. Akut Koroner Sendromlarda İnterlökin Gen Polimorfizm Tıpta Uzmanlık Tezi, Prof. Dr. Siyami Ersek Göğüs, Kalp Ve Damar Cerrahisi Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, İstanbul, 3-4, 2006.
105. Saikku PA. Chlamydia in: Armstrong D, Cohen J, eds. Infectious Disease London, 1-7, 1999.
106. Sami P Moubayed, Therese M Heinonen, Jean Claude Tardif. Current Opinion İn Lipidology, 18:638-44, 2007.
107. Yılmaz Y, Öngen Z. Lipit dışı risk faktörlerinin aterosklerozda önemi: C-reaktif protein odaklı bir değerlendirme. Türk Kardiyol Dern Arş 37:7-13, 2009.
108. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, ve ark.. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. Circulation, 107:499-511, 2003.
109. Fabricant CG, Fabricant J, Litrenta MM ve ark.: Virus-induced atherosclerosis, J Exp Med. , 148:335-40, 1978.
110. Morré SA, Stoker W, Lagrand WK, van den Brule AJC, Niessen HWM. Microorganisms in the aetiology of atherosclerosis. J Clin Pathol. , 53:647-654, 2000.
111. Jackson LA, Campbell LA, Kuo CC, ve ark.: Isolation of *Chlamydia pneumoniae* from a carotid endarterectomy specimen. J Infect Dis. , 176:292, 1997.
112. Muhlestein JB. Chronic infection and coronary artery disease. Med Clin North Am 2000;84:123-48..
113. Saikku P, Leinonen M, Tenkanen L ve ark.:Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. Ann Intern Med. , 611:273, 1992.
114. Leinonen M, Matilla K, Kohlmeier L, Saikku P: *Chlamydia pneumoniae*

specific antibodies and immune complexes in German patients with acute myocardial infarction. *Circulation*, 87: 1130, 1993.

115. Muhlestein JB, Hammond EH, Carlquist JF, ve ark.: Increased incidence of *Chlamydia* species within the coronary arteries of patients with symptomatic atherosclerotic versus other forms of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol*, 27:1555, 1996.
116. Şanlıdağ T, Özkütük N, Akçalı S, Ütük O, Özbakkaloğlu B, Şeküri C: Aterosklerotik Kalp Hastalığı Olan Kişilerde *Chlamydia pneumoniae* Seroprevalansı. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 34:175-177, 2004.
117. Paul M. Ridker, MD; Ruth B. Kundsın, ScD; Meir J. Stampfer, MD Sharon Poulin, BS; Charles H. Hennekens, MD. Prospective Study of *Chlamydia pneumoniae* IgG Seropositivity and Risks of Future Myocardial Infarction. *Circulation*, 99:1161-1164, 1999.
118. Yavuz M. T.; Yavuz O.; Yazıcı M.; Guler S.; Ozhan H.; Albayrak S.; Coskun A. Interaction between *Chlamydia pneumoniae* seropositivity, inflammation and risk factors for atherosclerosis in patients with severe coronary stenosis. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation*, 66:523-534, 2006.
119. Yılmaz A, Arıkan O, Tüken F, Kayardı M, Yıldırım B, Alagözlü H. Dislipidemi ve Koroner Arter Hastalıklarında *Chlamydia Pneumoniae* C. Ü. Tıp Fakültesi Dergisi, 25 (1):17 – 21, 2003.
120. Laurila A, Bloigu A, Näyhä S, Hassi J, Leinonen M, Saikku P. *Chlamydia Pneumoniae* antibodies and serum lipids in Finnish men: cross sectional study. *BMJ*. , 17; 314 (7092):1456-59, 1997.
121. Danesh J, Wong Y, Ward M, Muir J. Risk factors for coronary heart disease and persistent infection with *chlamydia pneumoniae* or cytomegalovirus: a population based study. *J Cardiovasc Risk*, 6(6):387-90, 1999.
122. Ward ME. The immunobiology and immunopathology of *chlamydia* infections. *APMIS*. , 281:1081-6, 1995.

123. Murray L J, O'Reilly D P J, Ong G M L, O'Neill C, Evans A E, Bamford K  
*Chlamydia pneumoniae* antibodies are associated with an atherogenic lipid profile Heart 81:239–24, 1999.
124. Hermann C, Graf K, Groh A, Straube E, Hartung T. Comparison of eleven commercial tests for *Chlamydia pneumoniae*-specific immunoglobulin G in asymptomatic healthy individuals. J. Clin. Microbiol. , 40(2):1603–1609, 2002.

## ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Zeliha Banu KILIÇ

Doğum Yeri ve Tarihi: Mersin-25.05.1977

Medeni Hali : Evli

Eğitimi :

Üniversite : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi 1996-2002

Uzmanlık : Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi 2006-...

Akademik Ünvanı : Araştırma Görevlisi Dr.

Bildiği Yabancı Dil : İngilizce

Adresi : C.Ü. Tıp Fak. Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

E\_posta : zbkilic@yahoo.com

Çalışma Hayatı : 2002 tarihinde Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldu. 2002-2004 tarihleri arasında Hakkari ili Yüksekova ilçesinde pratisyen hekimlik yaptı. 2004-2006 tarihleri arasında özel sağlık kuruluşlarında pratisyen hekim olarak görev yaptı. 04.05.2006 tarihinde Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalında Araştırma Görevlisi olarak uzmanlık eğitimine başladı. Halen bu görevi devam etmektedir.

**ANKET FORMU**

1. Adı Soyadı :
2. Cinsiyet :
3. Yaş :
4. Boy :
5. Kilo :
6. Hipertansiyon : Var ( ) Yok ( )
7. Diyabet : Var ( ) Yok ( )
8. Hiperlipidemi : Var ( ) Yok ( )
9. Sigara kullanma : Var ( ) Yok ( )
10. Birinci derece yakınında kalp hastalığı : Var ( ) Yok ( )