

DERİN VENÖZ TROMBOZDA CHLAMYDIA PNEUMONIAE'NİN ROLÜ

THE ROLE OF THE CHLAMYDIA PNEUMONIAE IN THE DEEP VEIN THROMBOSIS

Dr. Haşim ÜSTÜNŞOY, Dr. Cumhuri SİVRİKOZ, Dr. Fatma SIRMATEL, *Dr. Feza NURÖZLER,
Dr. Metin TOPAL, Dr. Maruf ŞANLI, Dr. Levent ELBEYLİ

Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Kalp Damar Cerrahi Anabilim Dalı, GAZİANTEP

* Department of Cardiothoracic Surgery, College of Physicians and Surgeons of Columbia University New York / USA

Adres: Dr. Haşim ÜSTÜNŞOY, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Kalp Damar Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim Üyesi 27070 Kolektepe / GAZİANTEP

Özet

Chlamydia pneumoniae'nin (Cp) venöz sistemde duvar kalınlaşmasına katkısı olduğu düşünülmektedir. Cp'nin derin ven trombozunda bir risk faktörü olup olmadığı araştırılmış ve bu hastalarda rutin tedaviye ilave edilen antibiyotik tedavisinin etkileri incelenmiştir. Derin venöz trombozlu 22 hastanın ve sağlam 8 kişinin 1. ve 3. aylarda serumlarında mikroimmünofloresan yöntemi ile IgG, IgA, IgM antikorları çalışıldı. DVT'lu hastalarda IgG seropozitivitelelerinde normal popülasyona göre yaklaşık iki misli yüksek bulundu. Rutin tedavi protokolüne ilave edilen antibiyoterapinin seropozitiviteyi önemli oranda azalttığı görüldü.

Anahtar kelimeler: Derin venöz tromboz, chlamydia pneumoniae

Summary

It is thought that Chlamydia pneumoniae (Cp) infection could participate in the thickening of the wall of venous system. It has also been investigated whether Cp is a risk factor or not for deep venous thrombosis. In this study, Cp IgG, Cp IgM and Cp IgA antibodies were investigated, using microimmunofluorescence in the study group (22 patients with deep venous thrombosis) and control group (8 normal population) in the first and third month. Cp IgG antibodies of the study were two times higher than the control group. Both antibiotherapy and routine anticoagulant therapy quietly removed Cp IgG antibodies in the study group.

Keywords: Deep venous thrombosis, chlamydia pneumoniae

Giriş

Son yıllarda yapılan çalışmalar Chlamydia pneumoniae (Cp)'nin arteriyoskleroz gelişiminde bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur [1-3]. Arteriyosklerozun yanı sıra Cp'nin fibroblast aktivitesini indükleyici özelliğinin venöz sistemde duvar kalınlaşmasına katkısı olduğu düşünülmektedir [3]. Bu çalışmada etiyojisi tespit edilen veya edilemeyen ve çoğunlukla önceden kas ağrıları tanımlayan hastalarda oluşan derin venöz trombonlarında (DVT) Cp'nin bir risk faktörü olup olmadığı araştırılmıştır. Yine bu hastalarda antibiyoterapinin antikoagülan tedaviyle beraber olan etkileri incelenmiştir.

Materyal ve Metod

Çalışma, prospektif ve randomize olarak seçilmiş, Eylül 1999 - Şubat 2000 tarihleri arasında Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Kliniği tarafından takip edilen hastalarda yapılmıştır. Proje, üniversite etik kurulunun ve deneklerin izni alınarak uygulandı. Alınan serumlar laboratuvarında aynı kişi tarafından kör olarak mikroimmünofloresan (MIF) yöntemle çalışıldı.

Çalışma grubu, yaş ortalaması 43 (23-72), kadın erkek oranı 1/1.2 olan, diğer etiyojistik risk faktörlerini de beraberinde bulduran (malignte, gebelik, pelvik veya abdominal kitle, ilaç kullanımı-oral kontraseptif veya steroid-antifosfolipid sendromları, protein C veya S yetmezliği) veya bulundurmayan 22 DVT'lu kişide yapıldı. Tüm hastalardan birinci ve üçüncü aylarda alınan serumlarda MIF ile hazır ticari kit (Orgenium UK) kullanılarak Cp'a özgü IgG, IgA, ve IgM antikorları çalışıldı. Serolojik testlere ek olarak tam kan, sedimentasyon, rutin biyokimya, ASO, CRP, Latex tetkikleri yapıldı. Son bir ay içinde makrolid veya tetrasiklin grubu Antibiyotik kullananlar çalışma grubu dışında bırakıldı.

Demografik verileri çalışma grubu ile aynı olan 8 sağlam kişide, Cp.'ye özgü spesifik IgG, IgA ve IgM antikorları aynı yöntemle ölçülüp hasta grubu ile karşılaştırıldı. Kontrol grubunun seropozitivitesi daha önce Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı tarafından yapılan çalışmaya uygun seyredince sayı sınırlı tutuldu [4]. Hasta grubu iki alt gruba ayrılıp, birinci alt gruba (14) eklenen antibiyoterapinin (AB) etkisi sadece klasik antikoagülan (AKOAG) tedavi alan ikinci alt gruba (8) karşılaştırıldı. Antibiyoterapide makrolid grubu antibiyotik ilk 3 günde 1 gr/ gün, daha sonra haftada bir kez 500 mgr/ gün 1 yıl süre ile verildi [2]. Sadece antikoagülan tedavi alan grupla antibiyoterapi + antikoagülan tedavi alan grupların tedavi progresyonu 1. ve 3. aylarda yapılan serolojik testlerle, klinik muayene ve venöz dubleks ultrasonografi ile değerlendirildi.

Bulgular

Değerlendirmeye alınan gruplarda ilk sırada femoral ven tutulumunun olduğu, ikinci sırada iliak ven tutulumunun olduğu görüldü (Tablo 1). Etiyojistik faktörlerin dağılımı ise farklılıklar gösterdi (iatrojenik, malignte, immobilizasyon, hiperkoagülopati, ilaç kullanımı, etiyojisi bilinmeyen grup) (Tablo 2).

Cp seropozitivitesi incelendiğinde DVT'li grupta IgG

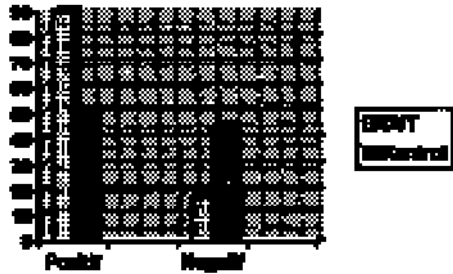
Lezyon Yeri	Antikoagülan ve Antibiyotik tedavi alan grup	Antikoagülan tedavi alan grup
İliak Ven	6	2
Femoral Ven	15	6
Brakial Ven	2	1
Vena Kava İnferior	1	

Tablo 1: Olgulardaki lezyon dağılımı

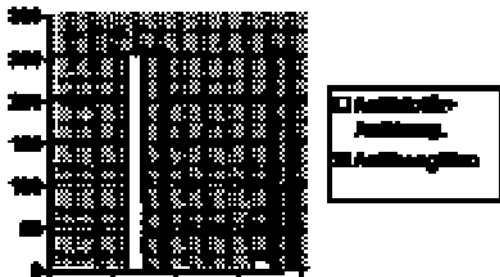
Etiyolojik faktörler	Antikoagülan ve Antibiyotik tedavi alan grup	Antikoagülan tedavi alan grup
İatrojenik	3	1
Malignite	2	1
İmmobilizasyon	3	1
Hiperkoagülopati	2	2
İlaç kullanımı	1	
Etiyolojisi bilinmeyen	3	3

Tablo 2: Etiyolojik faktörlerin dağılımı

seropozitivitesi %90 civarında iken normal popülasyonda %50 civarındadır (Grafik 1). Antikoagülan tedaviye antibiyoterapinin eklendiği çalışma grubunda 3 aylık tedavi sonrasında IgG seropozitivitesi titresi ortalama 1 / 256 seviyesinden ortalama 1 / 16 seviyesine indi. Sadece antikoagülan tedavi alan grupta ise IgG seropozitivitesi titresi ortalama 1 / 256 civarında kaldı (Grafik 2). IgA ve IgM seropozitivitesinde gruplar arasında anlamlı farklılık



Grafik 1: DVT ve normal popülasyondaki Cp Ig G seropozitivitesinin oranları saptanmadı.



Grafik 2: Derin ven trombonlarında Cp Ig G seropozitivitesinin üç aylık izlem sonuçları

Yapılan rutin laboratuvar incelemelerinde normal popülasyona göre tek fark olarak trigliserid ve LDL seviyelerindeki artış, HDL seviyesinde azalma gözlemlendi. Bu değişkenler dışında rutin tetkiklerde farklılık saptandı. 3 aylık antibiyotik tedavisi sonucunda ise trigliserid ve LDL seviyelerinde azalma, HDL seviyesinde artış saptandı. Hastalara tanı döneminde yapılan

dupleks ultrasonografi sonuçları total venöz obstrüksiyon şeklinde gelmiş olup, tedavi sonrasında her iki grupta yapılan kontrol dupleks ultrasonografi sonuçları rekanalizasyon + venöz yetmezlik şeklinde geldi.

Tartışma

Cp'nin arterioskleroz gelişiminde diğer risk faktörlerine ek olarak bir risk faktörü olduğu son 10 yıldır yapılan çeşitli çalışmalarla saptanmıştır [5-7]. Ancak periferik arteriyosklerozda klamidya enfeksiyonları ile ilgili yeterli çalışma bulunmamaktadır. Cp'nin arteriyosklerozda olduğu gibi periferik venöz sistem üzerindeki etkileri de tam olarak bilinmemektedir.

Cp gram negatif zorunlu hücre içi organizmadır. Özellikle respiratuar enfeksiyonların yanı sıra son zamanlarda endotel, küçük kas hücreleri ve makrofajlar içinde saptanmıştır [8]. İn vitro çalışmalar Cp'nin endotelial hücrelerde replike olduğunu, makrofaj içinde yaşayarak kronik enfeksiyon oluşturduğunu, IL-1 üretimini indükleyerek kollagenazdan başlayarak kollajen ve fibroblast üzerinde düz kas hücre proliferasyonunu gerçekleştirdiğini ispatlamıştır [3]. Yine makrofaj içinde lipid birikimini artırarak endotelde foam cell artışına neden olmaktadır [2]. Cp'nin fibroblast aktivitesini indükleyici özelliğinin venöz sistemde duvar kalınlaşmasına katkı sağladığı düşünülmektedir. Çalışmamızda cerrahi sınırlarımızın darlığı nedeniyle venöz biyopsi alma olanağı olamamıştır.

Cp enfeksiyonları endemik, tekrarlayıcı ve subakut olarak görülür. Cp'nin yüzey lipopolisakarit antijenine karşı antikor gelişir [2]. Serumda bulunan bu antikorların koruyucu değeri yoktur. Bu enfeksiyonda seropozitivite yaşla ilgili olarak artış gösterir, 5-20 yaş arası pik yapar. Yaşlılarda IgG seropozitivitesi %75'e kadar pozitifdir. Çalışmada hasta grupları yaş ortalaması düşük olmasına rağmen seropozitivite pik yaş döneminden daha fazladır. Serolojik tanıda spesifik IgG titrasyon artışı ve IgA yüksekliği anlamlıdır. Akut enfeksiyondan sonra IgM yükselir, 3-6 ay sonra kaybolur [3]. Spesifik IgA, akut ve tekrarlayan enfeksiyonlarda yükselir. Özellikle hastaların tanı ve tedavisinde IgG titrasyonu anlamlıdır. Polymerase chain reaction (PCR) ile spesifik Cp antijenlerinin gösterilmesi tam kriterlerinden birisidir, ancak tanı değeri seroloji ve immünoperoksidaz ile Cp'ya özgü monoklonal antikor tespitinden daha düşüktür [3]. Sonuç olarak; tanıda en önemli laboratuvar yöntemi seroloji olarak gözükmektedir. Yaptığımız çalışmada Cp'nin IgG seropozitivitesi normal popülasyona göre derin ven trombozunda yaklaşık 2 katı fazla olarak tespit edilmiştir. Uygulanan antibiyoterapi sonucunda seropozitivitesi pozitif hastaların IgG titresinde önemli azalmalar görülmüştür. Aynı zamanda antibiyotik tedavisi alan grupta bacak ağrılarında daha hızlı bir azalma olmuştur. Yapılan çeşitli çalışmalar Cp enfeksiyonlarının kan biyokimyasında lipid metabolizması üzerine etkileri olduğunu ortaya koymuştur. Enfekte kişilerde kanda trigliserit ve LDL seviyelerinde artışlar, HDL seviyesinde azalma tespit edilmiştir. Uygulanan antibiyoterapi sonrasında trigliserit ve LDL seviyelerini artırdığı, HDL seviyesinde azalma sağladığı bildirilmiştir [9-12]. Bizim çalışmamızda serolojisi pozitif kişilerde benzer biyokimyasal sonuçlar elde edilmiştir. 3 aylık antibiyoterapi sonucunda lipid metabolizması üzerine elde ettiğimiz sonuçlar literatür bilgisi ile paralellik göstermektedir.

Cp enfeksiyonlarının tedavisinde makrolid ve tetrasiklin grubu

antibiyotikler kullanılır. Uzun süreli makrolid alan iskemik kalp hastalarında, anjina pektoris sıklığında ve miyokard enfarktüsü riskinde belirgin azalma olmuştur [2].

Sonuç olarak; çalışmamızda uygulanan tedavi sonuçları farklı görünmese de, bunun izlem periyodunun kısalığına bağlı olduğunu düşünmekte ve uzun dönem izlemde sonuçların antibiyoterapi lehine istatistiksel değerler olarak anlamlı çıkacağını tahmin etmekteyiz. Bununla beraber erken dönem sonuçlar derin ven trombozunda Cp IgG tespitinin rutin bir laboratuvar tetkiki haline gelebileceğini göstermektedir. Ancak Cp'nın derin ven trombozlarında ne tür rol oynadığının daha geniş bir çalışma grubunda araştırılması ve biyopsi alınarak PCR ile tespitinin gerektiğini düşünmekteyiz.

Kaynaklar

1. Tan P, Luscinskas FW, Vanniasinkam SH. Cellular and molecular mechanism of inflammation and thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999 ;17:373-89.
2. Lindholt JS, Fasting H, Henneberg EW, et al. A review of chlamydia pneumoniae and atherosclerosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999;17:283-9.
3. Kuo Cho-chou, Shor A, Campbell LA, et al. Demonstration of chlamydia pneumoniae in atherosclerotic lesions of coronary arteries. *The Journal of Infectious Disease* 1993;167:8419.
4. Sirmatel F, Gencay M. Prevalence of chlamydia pneumonia specific antibody immunoglobulin G in blood donors. *Eur Society of Chemotherapy Infectious Disease; 6th Scientific Meeting, May 20-22,1999, İstanbul.*
5. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes in mechanism of disease ed. By Ebstein FH. *N Engl J Med* 1992;23:242-50.
6. Thomas DH, Grayston JT, Siscovick DS, et al. Association of prior infection with chlamydia pneumoniae and angiographically demonstrated coronary artery disease. *JAMA* 1992;268:68-72.
7. Kerstein MD, White JV. Nonoperative management of lower extremity arterial disease, Part I. *The Surgical Clinics of North America. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998:78.*
8. Yamashita K. Distribution pneumoniae atherosclerotic carotid artery. *Stroke* 1998;29:773.
9. Stille W, Dittmann R: Arteriosclerosis as a sequela of chronic Chlamydia pneumoniae infection. *Herz* 1998;23: 185-92.
10. Laurila A, Bloigu A, Nayha S, et al. Chronic Chlamydia pneumoniae infection is associated with a serum lipid profile known to be a risk factor for atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:2910-3.
11. Laitinen K, Laurila A, Pyhala L, et al. Chlamydia pneumoniae infection induces inflammatory changes in the aortas of rabbits. *Infect Immun* 1997;65:4832-5.
12. Leinonen M, Saikku P. Interaction of Chlamydia pneumoniae infection with other risk factors of atherosclerosis. *Am Heart J* 1999;138:504-6.