

بررسی ارتباط عفونت قبلی کلامیدیا پنومونیه با بیماری آترواسکلروتیک عروق کرونر

*دکتر محمد درویشی^۱، دکتر نجف فاضلی^۲، دکتر مهدی کوشک‌زری^۳، دکتر سعید زارعی^۴

چکیده

مقدمه: بیماری ایسکمیک قلب بیش از هر بیماری دیگر در کشورهای توسعه یافته موجب مرگ و ناتوانی شده است. در سال‌های اخیر آترواسکلروز به عنوان یک بیماری ایمونولوژیک و التهابی مطرح شده که در پاسخ به آسیب‌های جراحات عروق ایجاد می‌شود. علاوه بر آن ارتباط این پدیده با بیماری‌های عفونی مطرح گردیده که از جمله این عوامل، کلامیدیا پنومونیه را می‌توان نام برد. هدف از انجام این مطالعه بررسی موارد مثبت آنتی‌بادی ضدکلامیدیا پنومونیه در بیماران مبتلا به آترواسکلروز عروق کرونر و مقایسه آن با افراد سالم است.

روش بررسی: در این مطالعه مورد - شاهدهی، پس از بررسی نمای آنژیوگرافیک، افراد مورد مطالعه به دو گروه مورد و شاهد تقسیم شدند که هر گروه مشتمل بر ۴۰ نفر بود. پس از مصاحبه با بیمار اطلاعات زمینه‌ای مثل سن، جنس، سابقه دیابت و پرفشاری خون و استعمال دخانیات و... توسط پرسشنامه جمع‌آوری شد. سپس از هر فرد شرکت کننده در مطالعه، ۱۵ سی‌سی خون وریدی تهیه شده و توسط الیزا آنتی‌بادی ضد کلامیدیا پنومونیه و سنجش سطح سرمی **LDL** انجام گردید و مقادیر **5 urb/ml** و بالاتر به عنوان عیار مثبت در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: در این مطالعه فراوانی نسبی موارد عیار مثبت آنتی‌بادی ضد کلامیدیا پنومونیه در بین کل افراد مورد مطالعه $76/2\%$ بود که در این میان 90% از بیماران و $62/5\%$ از گروه شاهد تیتراژ آنتی‌بادی مثبت داشتند که از لحاظ آماری معنی‌دار بود.

بحث و نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشانگر ارتباطی مثبت بین عفونت قبلی کلامیدیا پنومونیه و بیماری آترواسکلروتیک عروق کرونر بود و همچنین نشان داد که عفونت قبلی با این ارگانیزم می‌تواند به عنوان عامل خطری جهت بیماری عروق کرونر مطرح باشد که این مسأله در پیشگیری و درمان بیماری عروق کرونر بسیار مفید خواهد بود.

کلمات کلیدی: کلامیدیا پنومونیه، آنتی‌بادی IgG، آترواسکلروز عروق کرونر

مجله علمی ابن‌سینا / اداره بهداشت و درمان نهاجا (سال دوازدهم، شماره چهارم، زمستان ۱۳۸۸، مسلسل ۳۴)

۱- متخصص بیماری‌های عفونی و گرمسیری، استادیار
دانشگاه علوم پزشکی آجا، اداره بهداشت و درمان نهاجا
(* مؤلف مسؤول)

۲- فوق تخصص آنژیوپلاستی، استادیار دانشگاه علوم
پزشکی آجا

۳- پزشک عمومی، دانش‌آموخته دانشگاه علوم پزشکی آجا

۴- پزشک هوایی، مرکز تحقیقات طب هوا فضا

مقدمه

بیماری ایسکمیک قلب بیش از هر بیماری دیگر در کشورهای توسعه یافته موجب مرگ و ناتوانی شده و هزینه‌های اقتصادی تحمیل می‌نماید و علت اصلی مرگ را در کشورهای صنعتی تشکیل می‌دهد. بیماری عروق کرونر قلبی (CAD: Coronary Artery Disease)، علاوه بر تأثیر بر روی میزان مرگ و میر، بر روی ناتوانی، معلولیت و کاهش قدرت تولیدمثل نیز تأثیر می‌گذارد [۲،۱].

بیماری ایسکمیک قلبی، شایعترین، جدی‌ترین، مزمن‌ترین و خطرناک‌ترین بیماری در ایالات متحده است. در این کشور بیش از ۱۲ میلیون نفر مبتلا به IHD (Ischemic Heart Disease) هستند، بیش از ۶ میلیون نفر به آنژین صدری مبتلا می‌باشند و بیش از ۷ میلیون نفر یک انفارکتوس میوکارد داشته‌اند [۱]. اطلاعات بدست آمده از مانیتورینگ بیماری‌های قلبی توسط سازمان بهداشت جهانی در ۱۰ سال اخیر که در ۳۷ جمعیت مختلف انجام شده بود، کاهش را در وقوع و مورتالیتی CAD در بیشتر کشورهای صنعتی نشان داده است؛ در حالی که نتایج متناقض در برخی از کشورها بویژه اروپای شرقی و مرکزی و آسیا بدست آمده است و عوارض مربوط به CAD در آسیا - که نصف جمعیت جهان را داراست - در حال افزایش است [۳]. در مطالعات مختلف ریسک فاکتورهای متعددی برای بیماری ایسکمیک قلبی عنوان شده است: سن، جنس مذکر، وضعیت پایین اجتماعی، تغذیه ناکافی، الکل، افسردگی و اضطراب، سابقه خانوادگی مثبت، رژیم پرچربی و پر انرژی، مصرف سیگار و شیوه زندگی کم تحرک با بروز IHD همراه می‌باشند. علی‌رغم این در نیمی از بیماران مبتلا به آترواسکلروز این عوامل خطر ثابت، وجود نداشته است و آترواسکلروز را در این بیماران توجیه نمی‌کند [۴]. در سال‌های اخیر آترواسکلروز به عنوان یک بیماری ایمونولوژیک و التهابی مطرح شده که در پاسخ به آسیب‌های جراحات عروق ایجاد می‌شود [۵]، علاوه بر آن

ارتباط این پدیده با بیماری‌های عفونی مطرح شده است که از جمله این عوامل، کلامیدیا پنومونیه را می‌توان نام برد [۸-۶]. این عامل عفونی یک باکتری گرم منفی اجباری داخل سلولی بوده و عامل ایجاد عفونت در دستگاه تنفس می‌باشد [۹]. از آنجایی که عفونت منتج از کلامیدیا پنومونیه در سلول‌های اندوتلیال و عضله صاف، باعث افزایش بروز فاکتور بافتی (TF) و مهارگر فعال کننده پلاسمینوژن (PAI-1) می‌گردد، در نتیجه می‌تواند باعث شروع وقایع ترومبوتیک در عروق کرونر گردد [۱۰].

در مبتلایان به آترواسکلروز عروق کرونر با روش‌های سرولوژیک نه تنها مثبت شدن و افزایش عیار آنتی‌بادی علیه کلامیدیا دیده می‌شود، بلکه خود کلامیدیا پنومونیه از داخل پلاک آترواسکلروتیک عروق کرونر بصورت مستقیم جدا شده یا توسط PCR شناسایی می‌شود و در بعضی از مطالعات حتی زنده بوده و قابلیت حیات داشته است [۱۱،۱۲]. بر اساس گزارش وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی بیماری‌های قلبی - عروقی عامل ۴۶ درصد مرگ و میرها در ایران بوده و شیوع آن نیز رو به افزایش است. این بیماری‌ها بار اقتصادی هنگفتی نیز به جامعه تحمیل می‌کند. مطالعات انجام شده نشان می‌دهد که عوامل خطر بیماری‌های قلبی عروقی نیز شیوع زیادی در جامعه ایران دارد [۱۳]. هدف از انجام این مطالعه بررسی موارد مثبت آنتی‌بادی ضد کلامیدیا پنومونیه در بیماران مبتلا به آترواسکلروز عروق کرونر و مقایسه آن با افراد سالم است که در صورت وجود اختلاف معنی‌دار در این دو گروه بتوانیم در امر پیشگیری از بیماری عروق کرونر توسط ریشه‌کنی این نوع عفونت استفاده نماییم.

روش بررسی

در این مطالعه مورد-شاهدی، افراد مراجعه کننده به بیمارستان بعثت تهران که به علت بروز علائم قلبی اندیکاسیون آنژیوگرافی داشتند، تحت آنژیوگرافی قرار گرفته و پس از بررسی نمای آنژیوگرافیک به دو گروه مورد (افراد بیمار)

نظر وجود عوامل خطر زمینه‌ای ۱۷ نفر دارای دیابت بودند که ۱۲ نفر در گروه بیمار و ۵ نفر در گروه شاهد قرار داشتند. ۲۳ نفر دارای هایپرتانسیون بوده که ۱۴ نفر در گروه بیماران و ۹ نفر در گروه شاهد قرار داشتند. ۲۲/۵٪ افراد از گروه بیماران و ۲۰٪ افراد از گروه شاهد دارای LDL در محدوده ۱۳۰-۱۰۰ بودند. ۱۵٪ افراد از گروه بیماران و هیچ یک از گروه شاهد، LDL بالای ۱۳۰mg/dl داشتند که از لحاظ آماری معنی‌دار بود.

۲۵ نفر سیگاری بوده که ۱۰ نفر در گروه بیماران و ۱۵ نفر در گروه شاهد قرار داشتند. ۲۱ نفر دارای سابقه فامیلی مثبت بودند که ۱۳ نفر در گروه بیماران و ۸ نفر در گروه شاهد قرار داشتند. از میان عوامل خطر متعدد مورد بررسی، تنها رابطه بیماری با سطح سرمی LDL و سابقه فامیلی مثبت معنی‌دار بود. در این مطالعه فراوانی نسبی موارد عیار مثبت آنتی‌بادی ضد کلامیدیا پنومونیه در بین کل افراد مورد مطالعه ۷۶/۲٪ بود که در این میان ۹۰٪ از بیماران و ۶۲/۵٪ از گروه شاهد تیتراژ آنتی‌بادی مثبت داشتند که از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($P=0/008$). نسبت شانس (OR) محاسبه شده در این بررسی برابر با ۵/۴ بود.

بحث و نتیجه گیری

هدف از انجام این مطالعه که بصورت مورد-شاهدی انجام شد، بررسی رابطه سابقه عفونت کلامیدیا پنومونیه در بیماران مبتلا به آترواسکلروز عروق کرونر در مقایسه با افراد سالم بود. در این مطالعه فراوانی نسبی موارد عیار مثبت آنتی‌بادی ضد کلامیدیا پنومونیه در بین کل افراد مورد مطالعه ۷۶/۲٪ بود که در این میان ۹۰٪ از بیماران و ۶۲/۵٪ از گروه شاهد تیتراژ آنتی‌بادی مثبت داشتند که از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($P=0/008$). در مطالعه دیوید و همکاران این فراوانی در گروه بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر ۶۷٪ و در افراد سالم ۴۷٪ بود [۱۴]. در مطالعه سایکو و همکاران در بیماران مبتلا به آترواسکلروز عروق کرونر فراوانی موارد مثبت آنتی‌بادی ۸۷٪ و

و شاهد (افراد سالم) تقسیم شدند که هر گروه مشتمل بر ۴۰ نفر بود (حجم نمونه = ۸۰ نفر). گروه بیماران کسانی بودند که در آنژیوگرافی عروق کرونر حداقل ۷۵ درصد تنگی در مقطع یکی از عروق کرونر داشتند. گروه شاهد که از نظر سن و جنس با گروه بیماران جور (match) شده بودند از کسانی تشکیل می‌شد که در آنژیوگرافی عروق کرونر فاقد پلاک و تنگی بودند و آنژیوگرافی آنها نمای طبیعی داشت.

روش نمونه‌گیری از نوع غیرتصادفی آسان بوده و معیارهای ورود به مطالعه شامل درگیری حداقل یک رگ اصلی از عروق کرونر با میزان ۷۵٪ تنگی از مقطع رگ، عدم وجود سابقه عفونت تنفسی و چشمی در سه ماهه اخیر برای گروه بیماران و نمای آنژیوگرافی سالم و عدم وجود سابقه سکت قلبی و عفونت تنفسی و چشمی در سه ماهه اخیر برای گروه شاهد بود.

پس از کسب رضایت از بیماران جهت شرکت در مطالعه و مصاحبه با گروه بیمار و گروه سالم، اطلاعات زمینه‌ای مثل سن، جنس، سابقه دیابت و پرفشاری خون و استعمال دخانیات و چربی خون بالا و سابقه سکت قلبی و نیز سابقه خانوادگی مثبت از نظر بیماری‌های عروق کرونر، توسط پرسشنامه مشخصات دموگرافیک، جمع‌آوری شد. سپس از هر فرد شرکت کننده در مطالعه، ۱۵ سی‌سی خون وریدی تهیه شده و پس از جداسازی نمونه‌ای جهت سنجش سطح سرمی LDL، مابقی در لوله‌های شیشه‌ای یکبار مصرف، سرم آزاد آن جدا شده و در ۲۰- درجه سانتیگراد فریز شد. سپس تمام نمونه‌های سرمی در یک روز و توسط یک نفر به روش الیزا آنتی‌بادی ضد کلامیدیا پنومونیه با استفاده از کیت آزمایشگاهی اندازه‌گیری شد. مقادیر 5 urb/ml و بالاتر به عنوان عیار مثبت و کمتر از آن به عنوان عیار منفی در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

۴۲ بیمار مورد مطالعه مرد و مابقی زن بودند که در گروه شاهد تعداد زن و مرد برابر بودند. میانگین سنی بیماران ۵۶/۱۲±۸/۴۲ سال و در گروه شاهد ۵۵/۶۲±۸/۴۷ سال بود. از

در افراد سالم ۶۱٪ بود [۷]. در مطالعه مندال و همکاران در گروه بیماران فراوانی نسبی موارد مثبت آنتی‌بادی ۲۲٪ و در گروه شاهد ۴/۷٪ بود [۹]. نتایج این مطالعه نسبت به مطالعات قبلی انجام شده، موارد بیشتری از عیار مثبت آنتی‌بادی را هم در گروه بیماران و هم در گروه شاهد شامل می‌شود که یک دلیل عمده توجیه کننده این اختلاف اپیدمیولوژی بیماری در مناطق مختلف دنیا می‌باشد. در مطالعه سایکو که در کشور فنلاند (که یک کشور سردسیر اروپایی می‌باشد) انجام شده، قاعدتاً عفونت‌های تنفسی به میزان بیشتری رخ داده بطوری که این میکروب به عنوان عامل گسترش اپیدمی‌ها در هر ۴-۵ سال در این کشور ذکر شده است [۱۵]. در بعضی منابع دیگر ذکر شده که میزان شیوع سرولوژی مثبت علیه کلامیدیا پنومونیه در بسیاری از بزگسالانی که در سراسر جهان آزموده شده‌اند بیش از ۴۰ درصد می‌باشد. نمایی که نشان دهنده این نکته است که عفونت کلامیدیایی در همه جای جهان وجود دارد و به نظر می‌رسد که دوره ثانویه عفونت معمولاً در سراسر زندگی رخ می‌دهد [۱]. از طرف دیگر در مطالعات اپیدمیولوژیک به این نکته اشاره شده که کلامیدیا پنومونیه عامل حدود ۱۰ درصد از موارد پنومونی‌ها می‌باشد. عفونت با کلامیدیا پنومونیه در کودکان هم رخ می‌دهد ولی شیوع آن با افزایش سن بیشتر می‌شود، همچنین این عامل بیماری‌زا می‌تواند باعث ایجاد عفونت بدون علامت شود [۱۶].

نسبت شانس محاسبه شده در این بررسی برابر با ۵/۴ بود. در مطالعه دیوید این نسبت شانس برابر با ۲/۶ و در مطالعه مندال برابر با ۷/۴ بود. در حالی که در مطالعه سایکو نسبت شانس برابر ۲/۷ بود. در تمامی این مطالعات نسبت شانس (OR) در حدی بود که به این عامل بیماری‌زا باید بعنوان یک عامل خطر در ایجاد بیماری عروق کرونر نگاه کرد. از طرف دیگر در مطالعه انجام شده توسط گوپتا و همکاران، تجویز آنتی‌بیوتیک خوراکی آزیترومایسین در افرادی که دارای عیار مثبت آنتی‌بادی ضدکلامیدیا پنومونیه بودند و همزمان بیماری عروق کرونر داشتند باعث شد تا در پیگیری ۱۸ ماهه، خطر

حوادث قلبی عروقی در مقایسه با افرادی که مبتلا به بیماری عروق کرونر بوده و عیار مثبت آنتی‌بادی ضدکلامیدیا پنومونیه داشتند و دارو دریافت نکرده بودند، کاهش معنی‌داری پیدا کند [۶]. این دارو با ریشه کنی و مهار عفونت ممکن است باعث ثابت ماندن ضایعات پلاکی فعال در آترواسکلروز عروق کرونر شود. از طرف دیگر این دارو با اثر بر روی هلیکوباکتر پیلوری (که خود در شیوع آترواسکلروز نقش دارد) کمک به کاهش آترواسکلروز نماید [۱۲]. البته دوز و دوره درمان با این دارو در بیماران مبتلا به آترواسکلروز هنوز مشخص نشده است و نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد. از طرف دیگر در مطالعات دیگری کلامیدیای قابل زیست زنده در داخل پلاک بوسیله میکروسکوپ الکترونی دیده شده و کشت پلاک آترواسکلروزی امکان‌پذیر است [۱۱]. در مطالعه دیگری در شریانیهای آترواسکلروتیک عروق کرونر افراد جوان هم این عامل عفونی دیده شده است [۱۲].

تمامی این شواهد به نفع این قضیه است که این عامل عفونی علاوه بر مکانیسم‌های ایمونولوژیک مستقیماً در ضایعات آترواسکلروتیک وجود داشته و در ایجاد آن نقش مستقیم دارد. در یک جمع‌بندی کلی، یافته‌های ما تأیید کننده نقش این عامل عفونی در ایجاد آترواسکلروز است و باید به این عامل عفونی توجه بیشتری شود. از طرف دیگر با توجه به این که در سال‌های اخیر بیماری‌های عروق کرونر افزایش یافته است، لزوم مطالعات بیشتر در باره این عامل عفونی و عوامل عفونی دیگر ضروری به نظر می‌رسد. همچنین با توجه به نتایج مطالعه فوق توصیه می‌گردد که بیماران مبتلا به بیماری عروق کرونر، از نظر عفونت کلامیدیا پنومونیه بررسی و در صورت لزوم با ماکرولیدها تحت درمان قرار گیرد.

References

1. Braunwald U, Harrison 'S. Principles of internal medicine. New York: Mac Graw-Hill. 16th Ed. 2005:1434-45.
2. Thomas E. Andreoll. Cecil essentials of medicine. 6th Ed. 2004: 998-1012.
3. Muhlestein J. Increased incidence of Chlamydia species in patients with coronary artery disease. JACC 20(7); 1995: 1555-61.
4. Azizi F, Hatami H, Janqorbani M. Epidemiology and control of common disease in Iran. Tehran: Eshtiagh. 2th Ed. 1380:10-22.
5. Savoianen M, Juvones V. Is vasculitis a significant component of atherosclerosis? Current Opinion in Rheumatology 1998; 11: 3-10.
6. Gupta S, Leatham W. Chlamydia pneumonia antibodies in cardiovascular events and azithromycin in male survivors of myocardial infarction. Circulation 1997; 96(2):404-407.
7. Saikku P, Leinonen W. Chronic Chlamydia pneumonia infection as a risk factor for coronary artery disease in the Heisinki, heart study. Annals of internal medicine 1992; 116: 273-278.
8. Zahn R, Schneidet S. Antibiotic therapy after acute myocardial infarction. Circulation 2003; 107: 1253-9.
9. Mendall MA, Carrington D, Patel N. Chlamydia pneumonia: Risk factor for seropositivity and association with coronary heart disease, of infection. 1995; 30:121-128.
10. Costa C, Joghetai N, Schmid M. Role of IgG-seropositivity to Chlamydia pneumonia in early thrombotic events after coronary stent placement. Atherosclerosis .2003; 166: 171- 6.
11. Maass M, Engel M, Bartels C. Endovascular presence of viable Chlamydia pneumonia is a common phenomenon in coronary artery disease. JACC. 31(4); 1998: 827- 32.
12. Muhlestein J, Anderson L. Infection with Chlamydia pneumonia accelerates the development of atherosclerosis and treatments with azithromycin prevent it in a rabbit model. Circulation. 1998; 97: 633-6.
13. <http://ihhp.mui.ac.ir/ihhp/show.aspx?id=1573>. IHHP. برنامه قلب سالم اصفهان.
14. David H, Grayston T. Association of prior infection with Chlamydia pneumonia and angiographically demonstrated coronary artery disease JAMA. 1992; 268(1): 68-72.
15. Saikku P, Mattilak. Serological evidence of an association of a novel Chlamidia. TWAR with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. Lancet. 1988; 298: 983-5.
16. Crayston JT. Background and current knowledge of chlamydia pneumonia and atherosclerosis. Infection Disease. 2000; 181: 302-10.

Studying the relationship between previous Chlamydia pneumonia infection with atherosclerotic coronary artery disease

*Darvishi M¹, Fazeli N², Kooshk zari M³, Zareiy S⁴

Abstract

Background: Ischemic heart disease is the most common cause of mortality and morbidity in developed countries. In recent years, atherosclerosis has been introduced as an inflammatory and immunological disease in response to vascular injury. In addition, it is proposed to be associated with the infectious diseases such as *Chlamydia pneumonia*. The aim of this study is to evaluate anti-Chlamydia antibody in CAD patients and normal population.

Materials and methods: In a case - control study, 80 subjects were divided into two groups based on their angiography .The data contains demographic and medical information such as age, gender, history of diabetes, hypertension, smoking status and etc. Blood samples were sent to laboratory for biochemical and immunological assessments. Antibody titers of 5urb/ml and higher was considered as positive.

Results: Anti-Chlamydia pneumonia antibody was positive in 76.2% of study population. 90% of cases and 62.5% of the control group had positive antibody which is statistically significant.

Conclusion: The results indicate a positive relationship between previous Chlamydia pneumonia infection and CAD. And also it is showed that previous infection with this microorganism should be considered as a risk factor for CAD.

Keywords: *Chlamydia pneumonia*, Antibody IgG, Coronary artery disease

1. MD, Infectious disease department, Be'sat Hospital of IRIAF. (*Corresponding Author)

2. MD, Cardiologi Department, Be'sat Hospital of IRIAF.

3. MD, Army University of Medical Sciences

4. MD, Flight surgeon, IRIAF Health Administration.