

آنتی بادی های ضد کلامیدیا پنومونیه در سرم افراد مبتلا به سندرم حاد کرونری

هادی بزازی^{۱*}، محمد علی رضانی^۲، عزت الله قائمی^۳، حمید رضا پردلی^۴، علیرضا احمدی^۵، مسعود بازوری^۶

۱. کارشناس ارشد ایمنولوژی، مربی دانشگاه آزاد اسلامی واحد گرگان

۲. متخصص قلب و عروق، استادیار دانشگاه علوم پزشکی گلستان

۳. میکروپزشک، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی گلستان

۴. کارشناس ارشد میکروبیولوژی، مربی دانشگاه آزاد اسلامی واحد گرگان

۵. دکترای علوم آزمایشگاهی، هم طراز هیئت علمی دانشگاه آزاد اسلامی واحد گرگان

۶. کارشناس آزمایشگاه، دانشگاه علوم پزشکی گلستان

* نشانی برای مکاتبه: دانشگاه آزاد اسلامی واحد گرگان، صندوق پستی ۷۱۷، کد پستی ۳۹۹۷۵ - ۴۹۱۴۷، تلفن ۰۱۷۱۳۳۳۲۲۷۱، نمابر ۰۱۷۱۳۳۵۱۹۱،
hbazzazi@msn.com

دریافت مقاله: شهریور هشتاد و شش پذیرش برای چاپ: آبان هشتاد و شش

چکیده

سابقه و هدف: بیماری های کرونری قلب بسیار شایع هستند. مطالعات متعدد نشان داده اند که بین عفونت با بروز بیماریهای کرونری قلب ارتباط وجود دارد، که منجر به آرایه فرضیه عامل عفونی بیماریهای قلبی و عروقی شده است. این مطالعه به منظور تعیین ارتباط سندروم حاد کرونری با عفونت کلامیدیا پنومونیه در شهرستان گرگان انجام شده است.

روش کار: این بررسی از نوع موردی - شاهدی بود که روی سرم ۱۰۹ فرد مبتلا به سندرم حاد کرونری و ۸۵ فرد سالم انجام شد. دو گروه از نظر سن با هم همسان شده بودند. میزان آنتی بادی های سرمی از کلاسهای *IgA* و *IgG* در هر دو گروه علیه آنتی ژنهای کلامیدیا پنومونیه بطور مجزا با روش الیزا اندازه گیری شد.

یافته ها: فراوانی آنتی بادی از کلاس *IgA* و *IgG* در سرم بیماران به ترتیب ۸۹٪ و ۷۳٪ و در افراد گروه شاهد ۷۷٪ و ۱۷٪ بود. فراوانی آنتی بادی ضد کلامیدیا پنومونیه از کلاس *IgG* در بیماران بالاتر از گروه شاهد بود ($P < 0/02$). همچنین مشخص گردید که فراوانی مواردی که فقط آنتی بادی از کلاس *IgG* در سرم افراد یافت می شود، در بیماران مبتلا به سندروم حاد کرونری بطور معنی داری بیشتر از افراد گروه شاهد بود ($P < 0/005$). فراوانی وضعیتی که در آن هیچیک از هر دو کلاس *IgA* و *IgG* ضد کلامیدیا پنومونیه در سرم وجود نداشتند، و در نتیجه سابقه ای از عفونت این باکتری را نشان نمی داد، در گروه شاهد بطور معنی داری از گروه بیماران بالاتر بود ($P < 0/04$).

نتیجه گیری: بین حضور آنتی بادی علیه کلامیدیا پنومونیه از کلاس *IgG* در سرم با بیماریهای عروق کرونر ارتباط معنی دار آماری وجود دارد و جستجوی آن در افراد مشکوک میتواند کمک کننده باشد.

واژگان کلیدی: سندرم حاد کرونری، کلامیدیا پنومونیه، *IgA*، *IgG*

مقدمه

بیماری های کرونری قلب بعنوان مهمترین عامل مرگ و میر در کشورهای صنعتی و رو به رشد شناخته می شود. در ایالات متحده بطور تقریبی سالانه دو میلیون مورد انفارکتوس میوکارد حاد و آنژین ناپایدار روی می دهد که منجر به ۵۱۵۰۰۰ مورد مرگ می شود. این بیماری بر روی دیواره رگها اثر گذاشته و منجر به بیماریهای شریان کرونری قلب می شود (۱). در دهه اخیر مطالعات متعدد نشان داده اند که بین وجود عفونت با بیماریهای کرونری قلب ارتباط وجود دارد (۲). از جمله عوامل مورد توجه در این زمینه کلامیدیا پنومونیه می باشد. عفونت کلامیدیایی در انسان بسیار شایع است و ممکن است در طول زندگی به دفعات روی دهد و باکتری برای دوره ای طولانی در عفونتها باقی بماند. بنابراین فرصتهای احتمالی برای هم کنش باکتری، هم در مراحل اولیه آترواسکلروزیس و هم نتایج عروقی بعدی فراهم می شود (۳). Saikku و همکارانش برای نخستین بار در سال ۱۹۸۸ در یک مطالعه مورد-شاهدی نشان دادند بیمارانی که بتازگی دچار انفارکتوس قلبی شده اند، مقادیر قابل توجهی از تیترا آنتی بادی از کلاس *IgA* و *IgG* علیه کلامیدیا پنومونیه را نسبت به افراد کنترل دارا هستند. در پی این یافته محققین پیشنهاد کردند که انفارکتوس میوکارد ممکن است در ارتباط با تشدید یک عفونت کلامیدیایی مزمن باشد (۴). Thom و همکارانش نشان دادند بیمارانی که تحت آنژیوگرافی قلب قرار گرفته و دارای تیترا بالا رنده از *IgG* علیه کلامیدیا پنومونیه، به عنوان یک شاخص عفونت مزمن یا پیشین بودند، احتمال تشخیص بیماریهای شریان کرونری در آنها دو برابر است (۵).

بیماری های کرونری قلب بعنوان مهمترین عامل مرگ و میر در کشورهای صنعتی و رو به رشد شناخته می شود. در ایالات متحده بطور تقریبی سالانه دو میلیون مورد انفارکتوس میوکارد حاد و آنژین ناپایدار روی می دهد که منجر به ۵۱۵۰۰۰ مورد مرگ می شود. این بیماری بر روی دیواره رگها اثر گذاشته و منجر به بیماریهای شریان کرونری قلب می شود (۱). در دهه اخیر مطالعات متعدد نشان داده اند که بین وجود عفونت با بیماریهای کرونری قلب ارتباط وجود دارد (۲). از جمله عوامل مورد توجه در این زمینه کلامیدیا پنومونیه می باشد. عفونت کلامیدیایی در انسان بسیار شایع است و ممکن است در طول زندگی به دفعات روی دهد و باکتری برای دوره ای طولانی در عفونتها باقی بماند. بنابراین فرصتهای احتمالی برای

آوری داده ها و ورود آنها به نرم افزار آماری EPI-INFO (CDC) برای مقایسه بین متغیر ها از آزمون دقیق فیشر و $t < 0.05$ استفاده شد .

یافته ها

این مطالعه در مجموع بر روی ۱۹۵ شرکت کننده ، شامل ۱۰۹ فرد مبتلا به سندرم حاد کرونری و ۸۵ فرد سالم انجام شد. در بین بیماران ، ۲۷ زن (۲۴/۸٪) ، و ۸۲ نفر مرد (۷۵/۲٪) و در بین افراد سالم ۳۷ زن و ۴۸ مرد حضور داشتند. میانگین سنی کل افراد شرکت کننده در این بررسی ۵۴/۶۴ (بین ۳۳ تا ۹۰) سال ، در گروه بیماران ۵۶/۲ سال (۳۳ تا ۸۳ سال) و در گروه سالم ۵۲/۶ سال (۳۸ تا ۹۰ سال) بود. تفاوت سنی بین دو گروه معنی دار نبود. ۱۰۹ بیمار شامل ۹۷ فرد با MI (۸۹/۰٪) و ۱۲ فرد مبتلا به UA (۱۱/۰٪) بودند. ۸۹٪ از بیماران (۸۶ نفر مبتلا به انفارکتوس میوکارد و ۱۱ نفر مبتلا به آنژین ناپایدار) و ۷۷/۶٪ از گروه شاهد آنتی بادی از کلاس IgG داشتند ($P < 0.02$). فراوانی آنتی بادی ضد کلامیدیا پنومونیه از کلاس IgA در دو گروه به ترتیب ۷/۳٪ و ۱۷/۶٪ بود ($P < 0.02$). این آنتی بادی فقط در ۸ نفر از مبتلایان به انفارکتوس میوکارد وجود داشت. بیماران مبتلا به آنژین ناپایدار همگی از لحاظ این آنتی بادی منفی بودند. فراوانی سطح سرمی آنتی بادیها علیه کلامیدیا پنومونیه در مبتلایان به سندرم حاد کرونری و افراد سالم شهر گرگان در جدول ۲ نشان داده شده است.

جدول ۱. درصد فراوانی آنتی بادی های ضد کلامیدیا پنومونیه در مبتلایان

به سندرم حاد کرونری و گروه شاهد آنان

هر دو آنتی بادی منفی**	فقط IgA مثبت	فقط IgG مثبت*	هر دو آنتی بادی مثبت	
۱۱	۰	۸۱/۷	۷/۳	مورد
۲۱/۲	۱/۲	۶۱/۱	۱۶/۵	شاهد

* $P < 0.005$

** $P < 0.04$

بحث

هدف اصلی ما در این بررسی ، تعیین و مقایسه سطح سرمی آنتی بادی علیه کلامیدیا پنومونیه در مبتلایان به سندرم حاد کرونری و افراد سالم شهر گرگان بود. تفاوت معنی داری در سطح سرمی آنتی بادی علیه کلامیدیا پنومونیه از کلاس IgG بین افراد بیمار با شاهد مشاهده شد. این ارتباط ، مطابق با یافته های زیبایی نژاد (۹) ، Saikku (۴) ، Mendall (۱۲) ، Carratelli (۱۳) و Chandra (۱۴) است. در عین حال مطالعات سرواپیدمیولوژیکی درباره نقش کلامیدیا پنومونیه در توسعه بیماریهای کرونری قلب ، نتایج متناقضی را به بار آورده است. بنابراین بررسی برخی دیگر از محققین نشان داد که ارتباطی بین مثبت بودن سرمی علیه کلامیدیا پنومونیه و شیوع CHD وجود ندارد (۱۵ و ۱۶). به نظر می رسد که یکی از دلایل اصلی برای این نتایج متناقض آن بود که بررسی ها در جمعیت های مختلفی به انجام رسیده بود. حضور آنتی بادی از کلاس IgG تکیه بر عفونت فعال و یا پایدار دارد و حضور IgG به تنهایی نشان دهنده عفونت قبلی است. بدین ترتیب به نظر می رسد که بالاتر بودن حضور فقط IgG ضد کلامیدیا پنومونیه به تنهایی و بدون حضور IgA در بیماران مبتلا به سندرم حاد کرونری نسبت به افراد سالم ، نشان دهنده شیوع بالاتر عفونت پایدار کلامیدیایی در آنها است ، که می تواند در ایجاد آترواسکلروزیس نقش بیشتری داشته باشد.

در دو مطالعه جداگانه که توسط Cook و Aceti و همکارانشان انجام شد ، نشان داده شد که نسبت قابل توجهی از بیمارانی که با MI حاد و یا آنژین ناپایدار بستری شده بودند ، دارای شواهد سروولوژیک از عفونت مزمن یا پیشین کلامیدیا پنومونیه بودند (۶ و ۷). در یک بررسی از نوع متا آنالیزی بر روی ۲۹ مقاله تا قبل از سال ۲۰۰۴ که توسط Wang در زمینه ارتباط بین بیماری کرونری قلب و عفونت با کلامیدیا پنومونیه انجام شد ، گزارش شد که عفونت کلامیدیا پنومونیه در ارتباط با CHD می باشد و یکی از عوامل خطر بیماریهای قلبی است (۸). در ایران یبایی نژاد و همکارانش در یک مطالعه موردی-شاهدی ارتباط بین عفونت کلامیدیایی و بیماری شریان کرونری را در شیراز و جنوب ایران ، بر روی ۱۶۷ بیمار بررسی کردند. نتایج بدست آمده آنها نشان داد که آنتی بادی ضد کلامیدیا پنومونیه شیوع بالایی در سرم افراد دارای بیماری شریان کرونری دارد ، اما بعنوان عامل پیشگویی کننده مثبت برای پیشرفت سندرم حاد کرونری نمی تواند در نظر گرفته شود (۹). همچنین در مطالعه ای که گیتا اسلامی و همکارانش با استفاده از روشهای مولکولی بر روی ۱۰۲ بیمار انجام دادند ، به این نتیجه رسیدند که شیوع متوسطی از کلامیدیا پنومونیه در پلاکهای آترواسکلروتیک عروق کرونر وجود دارد (۱۰). مکانیسم احتمالی بیماری زا بی عوامل عفونی از جمله کلامیدیا پنومونیه در آترواسکلروزیس هنوز به طور دقیق ثابت نشده است ، اما در اغلب مطالعات بر نقش واکنشهای ایمنی و اثرات آنها بر دیواره عروق کرونر تاکید شده است (۱۱). با توجه به شیوع بالا و بروز رو به افزایش بیماریهای کرونری قلب و علل احتمالی آن از جمله عفونت ها و با توجه به کافی نبودن مطالعات سرواپیدمیولوژیک در این زمینه در شهر گرگان ، بر آن شدیم تا در این مطالعه ارتباط بین سندرم حاد کرونری با شیوع عفونت کلامیدیا پنومونیه را در شهرستان گرگان مورد ارزیابی قرار دهیم.

روش کار

این بررسی از نوع موردی - شاهدی بود که در دو گروه بیماران و شاهد بین سالهای ۸۵-۱۳۸۴ در شهرستان گرگان انجام شد. نمونه گیری بصورت غیراحتمالی بود و گروه مورد ، از بین بیماران بستری در بخش مراقبتهای قلب بیمارستان پنجم آذر شهرستان گرگان ، انتخاب شدند. معیارهای ورود در افراد بیمار عبارت بودند از: کلیه زنان و مردانی که در آنها انفارکتوس میوکارد (MI) و یا آنژین صدری ناپایدار (UA) بر مبنای شرح حال ، معاینه ، الکتروکاردیوگرافی سریال و اندازه گیری آنزیم های قلبی ، توسط پزشک متخصص تشخیص داده شده بود و تمایل به شرکت در مطالعه را داشتند. معیارهای خروج شامل ابتلا به بیماری های عفونی حاد ، بیماری شدید کلیوی و کبدی ، سرطان ، بیماری های هماتولوژیک ، وعدم رضایت بیمار برای شرکت در مطالعه بود. معیارهای ورود در گروه شاهد شامل عدم ابتلا به بیماری های قلبی عروقی که بر مبنای شرح حال ، معاینه بالینی ، الکتروکاردیوگرام و در برخی موارد تست ورزشی در آنها ثابت شده بود ، جور بودن از نظر سن با بیماران ، و در نهایت تمایل به شرکت در مطالعه توسط فرد بود. خون بیماران در مرحله بیماری و در زمان بستری تهیه شد و سرم تا زمان انجام آزمایش در فریزر ۲۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد. آزمایشات سروولوژیک برای تعیین آنتی بادی های ضد کلامیدیا پنومونیه از کلاسهای IgG و IgA (ELISA ، و با استفاده از کیت تجارتي (GENESIS Diagnostics) محصول انگلستان و طبق روش کار سازنده به انجام رسید. پس از جمع

فراوانی وضعیتی که در آن هیچیک از هر دو کلاس IgG و IgA ضد کلامیدیا پنومونیه در سرم وجود نداشتند، و در نتیجه سابقه ای از عفونت را نشان نمی داد، در گروه شاهد بطور معنی داری از گروه بیمار بالاتر است، که این مورد گواهی قویتر بر اهمیت عفونت قبلی ناشی از کلامیدیا پنومونیه در بیماران مبتلا به سندرم حاد کرونری است.

نتیجه گیری

بین حضور آنتی بادی علیه کلامیدیا پنومونیه از کلاس IgG در سرم با بیماریهای عروق کرونر ارتباط معنی دار آماری وجود دارد و جستجوی آن در افراد مشکوک میتواند کمک کننده باشد.

یکی دیگر از نتایج این بررسی پایین تر بودن تیتراژ آنتی بادی IgA ضد کلامیدیا پنومونیه در بیماران نسبت به افراد سالم بود. بیش از دو برابر بودن شیوع همزمان هر دو کلاس IgG و IgA از آنتی بادی ضد کلامیدیا پنومونیه در سرم افراد کنترل نسبت به افراد بیمار از نظر آماری معنی دار نیست و نمی تواند نقش عفونت قبلی کلامیدیا پنومونیه - که مربوط به حضور فقط IgG در سرم است - را در پیدایش سندرم حاد کرونری نفی کند، ضمن آنکه حضور همزمان هر دو کلاس IgA و IgG در مواردی می تواند مربوط به عفونت مجددی باشد، که قبل از آن فقط IgG در سرم حضور داشت. بررسی های پیشین نشان داده بود که عفونتهای مزمن یا راجعه باکتریایی، از جمله ناشی از کلامیدیا پنومونیه، می توانند روند التهاب را در دیواره رگها تحریک کنند و از اینرو سبب تشدید آترواسکلروزیس شوند. نتایج بررسی ما همچنین نشان داد که

REFERENCES

1. Cannon C. P., The next step in cardiovascular protection Atherosclerosis Supplements, 2003; 4: 3-9
2. Roivainen M., Viik-Kajander M., Palosuo T., Toivanen P., Leinonen M., Saikku P., Tenkanen L., Manninen V., Hovi T., Mañntta`ri M., Infections, Inflammation , and the Risk of Coronary Heart Disease , Circulation 2000 ; 101 : 252 – 257
3. Saikku P., Epidemiologic Association of Chlamydia pneumoniae and Atherosclerosis: The Initial Serologic Observation and More, The Journal of Infectious Diseases, 2000; 181: S411-S413
4. Saikku et al, Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR .with chronic coronary heart disease and acute myocardial infection , lancet 1988 ; 2 : 983 – 986
5. Thom et al, Chlamydia pneumoniae stran TWAR antibody and angiographically demonstrated coronary artery disease . Arterioscler . Thomb . 1991; 11: 547 – 551
6. Cook et al, Chlamydia pneumoniae and acute arterial thrombotic disease, Circulation 1995; 92: 3148 – 3149
7. Aceti et al: Relation of C reactive protein to cardiovascular risk factors : Helicobacter Pylori and Chlamydia pneumoniae infections may account for most acute coronary syndromes . Br Med J 1996 ; 313 : 428-429
8. Wang SK , Wang JZ , Meta-analysis on the relationship of chlamydia pneumoniae infection and coronary heart disease , Zhongguo Yi Xue Ke Xue Yuan Xue Bao (Chinease) , 2005 ; 27(3) : 349-53
9. M. Zibaenezhad , A Amanat , A Alborzi , A Obudi , Relation of Chlamydia pneumoniae Infection to Documented Coronary Artery Disease in Shiraz , Soutern Iran , Angiology, 2005 ; 56(1) : 43-48
- ۱۰- اسلامی گیتا ، بوترابی سید مهدی ، کاظمی بهرام ، گودرزی حسین ، فلاح فاطمه ، تشخیص DNA ژنومی کلامیدیا پنومونیه در پلاکهای اترواسکلروتیک عروق کرونر بوسیله روش PCR ، نشریه پزشکی باخته ، سال چهارم ، شماره ۱۴ ، صفحات ۹۷-۱۰۰ ، ۱۳۸۱
11. Lamb D.J., Ferns G.A.A., Infection, immunisation and atherosclerosis: is there a link? Vaccine, 1999; 17: 559-564

12. Mendall et al , Chlamydia pneumoniae ; Risk factor for seropositivity and association with coronary heart disease . J . Infec . 1995 ; 30 : 121 – 128
13. Carratelli C. R., Nuzzo I., Cozzolino D., Bentivoglio C., Paolillo R., Rizzo A., Relationship between Chlamydia pneumoniae infection, inflammatory markers, and coronary heart diseases, International Immunopharmacology, 2006; 6: 848– 853
14. Chandra H.R., Choudhary N., O’Neill C., Boura J., Timmis G.C., O’Neill W. W., Chlamydia Pneumoniae Exposure and Inflammatory Markers in Acute Coronary Syndrome (CIMACS) Am J Cardiol 2001; 88: 214–218
15. Wald NJ, Law MR, Morris JK, Zhou X, Wong Y, Ward ME. Chlamydia pneumoniae infection and mortality from ischaemic heart disease: large prospective study. BMJ 2000; 321(7255): 204–7.
16. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P. Chlamydia pneumoniae IgG titres and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis. BMJ 2000; 321(7255):208– 13.
17. Mendi S., Arseculeratne Y.M., Withana N., Samitha S., Chlamydia pneumoniae infection and its association with coronary heart disease and cardiovascular risk factor in a sample South Asia population, International Journal of Cardiology, 2001; 79:191-196