

C. PNEUMONIAE İNFEKSİYONLARI İLE ATEROSKLEROZ ETİYOLOJİSİ ARASINDAKİ OLASI İLİŞKİLER

Fatih KÖKSAL

Laboratuvar tanı tekniklerinde son 20 yılda sağlanan gelişmeler ve özellikle moleküler biyolojik yöntemlerin infeksiyon hastalıklarının tanısı amacı ile kullanılması daha önce etiyojileri hakkında bilgi sahibi olmadığımız birçok ekzotik hastalıkla mikroorganizmalar arasında etiyojistik bir ilişki olduğu göstermiştir. Bu bağlamda verilebilecek en çarpıcı örnek non ülser dispepsiden gastrik ülserler ve gastrik karsinomalara kadar değişen bir dizi hastalıkla *H. pylori* arasındaki ilişkinin ispatlanmasıdır. Bu örnekleri yeni bulunan hepatit viruslarını ve genç diabeti ile annenin gebelikte geçirdiği viral infeksiyonlar arasında kurulan ilişki ile çoğaltabiliriz. Ancak 1988 yılında Saikku ve arkadaşlarının (30) bir klamidya türü olan *C. pneumoniae* ile koroner damar hastalıkları arasında etiyojistik bir ilişkinin olabileceğini iddia etmeleri son derece ilginç ve önemli bir tartışmayı başlattı. Gerek kuramsal, gerekse girişimsel kardiyolojinin uzun yıllara dayalı birikim, deneyim, hipotez ve uygulamalarını bir anda şaşkına çeviren bu iddia; aslında kendinden önceki hipotez veya teorilere karşı olmayıp onlara yeni bir izah tarzı getiren, takip ve tedavide küçük klinik uygulamalarla başta kardiyovasküler sistem hastalıkları olmak üzere ateroskleroz veya stenöze bağlı olarak gelişen patolojilerde prognozu iyileştirmeye talip açılımlar getiren niteliktedir. Bu iddia gereken tepkiyi almış ve kısa sürede morbiditesi ve mortalitesi yüksek, ancak uygun ve yeterli sayıda örnek toplamaya fırsat veren invazif girişimlerin kolaylıkla yapılamadığı, bazı ülkelerde post mortem örnek alınımının bile imkansız derecede zor olduğu kardiyovasküler sistem hastalıklarında, geride kalan yaklaşık 10 yıllık süre içerisinde yüzlerce çalışma yapılmıştır. Bu çalışmaların sonunda bir iki karşıt görüş dışında şu sonuçlar ileri sürülmüştür:

- 1- Ateroskleroz kronik inflamatuvar bir hastalıktır.
- 2- Ateroskleroz damar duvarındaki kronik *C. pneumoniae* infeksiyonuna bağlı olarak gelişen kronik arteritisin sonucu olarak ortaya çıkar.
- 3- Bu kronik infeksiyonlar sadece koroner arterlerde değil başta karotid arter ve aort olmak üzere internal mamaliar arter dışındaki tüm arterlerde görülebilir ve iskemik hastalıklardan sorumludur (3,25,34,36).
- 4- Akut miyokard infarktüsü kronik damar infeksiyonunun akut alevlenmeleri sonucu ortaya çıkar.
- 5- Kardiyovasküler sistemin kronik *C. pneumoniae* infeksiyonu sadece aterosklerozla ve bağlı olarak gelişen iskemik infarktlarla değil, romatizma dışı dejeneratif aort kapak stenozu ve hipertansiyon gibi etiyojisi hakkında daha önce birden fazla etkenin sorumlu tutulduğu kardiyovasküler sendromlardan da sorumlu tutulmuştur (2,4,11,12).
- 6- *C. pneumoniae* kardiyovasküler sistem hastalıkları ve ateroskleroz için bugüne kadar belirlenmiş kilo, yaş, diabet, hiperlipemi gibi diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak etki eden bir tehdittir. Ancak sigara akciğer ve bronşlarda immunitiyi modifiye ederek IL-4 sekresyonunu provoke ederek humoral immunitiyi artırırken sellü-

ler immunitiyi baskılar ve akciğerlerde diğer intrasellüler patojenlerle birlikte *C. pneumoniae*'nin enfeksiyonuna zemin hazırlar. Bu nedenle sigara *C. pneumoniae* enfeksiyonlarının dolayısı ile de kardiyovasküler sistemde yarattığı patolojilerin riskini en az 5-6 kat artıran bir yardımcı faktördür (10).

Bu iddialar hipotez olmaktan öte son derece inandırıcı gözlemlere dayanmaktadır. Bu gözlemleri üç başlık altında değerlendirmek mümkündür.

- I- Enfeksiyonların insidansını kanıt sayan gözlemler,
- II- Histopatolojik ve fizyopatolojik bulguları kanıt sayan gözlemler,
- III- Klinik çalışmaları kanıt sayan gözlemler.

I. Enfeksiyonların insidansını kanıt sayan gözlemler:

C. pneumoniae enfeksiyonları ile ateroskleroz insidansı arasındaki korelasyonu kanıt gösteren çalışmalarda koroner damar hastalığı olan veya daha geniş anlatımla girişimsel kardiyovasküler yöntemlerle veya endardektomize damar örnekleri ve post mortem biopsi örneklerinin histopatolojik yöntemlerle incelenmesi sonucu bir arterinde aterosklerotik plak oluşumunun varlığı ispatlanmış hastalarda serum örneklerinde *C. pneumoniae* antijenlerine karşı antikor cevabı ile *C. pneumoniae* LPS antijenlerini içeren immunkompleks MIF (Mikro İmmuno Floresan), KBR (Kompleman Birleşmesi Reaksiyonu) ve EIA (Enzim İmmuno Assay) gibi serolojik yöntemler kullanılarak araştırılmış, diğer taraftan da plak oluşumu belirlenen damar duvarı biyopsi örneklerindeki *C. pneumoniae* cisimcikleri, EM (Elektron mikroskobu), ICC (İmmuno histokimyasal boyama yöntemleri), PCR (Poli-meraz zincir yöntemi) ve hücre kültüründe izolasyon gibi yöntemler kullanılarak araştırılmıştır (3,5,15-19,24,26-31,34,36). Bu çalışmalarda koroner ve karotid arterler gibi arterlerde damar hastalığı olanlarda kontrollere göre yüksek prevalans ve titrede *C. pneumoniae* IgG, IgM ve IgA türü antikor cevabı tespit edilmiştir. Serum örneklerindeki 1/64 ve üzerindeki antikor cevabı koroner damar hastaları için 2,7 kat artmış risk, *C. pneumoniae* antijen veya antikorlarını içeren dolaşımdaki immunkompleks ve antikor seviyelerindeki 2 kat ve üzerindeki artışlar 2-6 ay içerisinde ortaya çıkabilecek bir kardiyak problem için prediktif öneme sahip bulgular olarak ileri sürülmüştür. Akut miyokard infarktüsli hastaların serumlarında 2 serum örneği arasındaki 4 kat artmış anti-*C. pneumoniae* IgM antikor seviyesi ve LPS içeren immunkomplekslerin görülmesine karşılık, sadece kronik koroner damar hastalığı olanlarda IgM türü antikor cevabında artış ve *C. pneumoniae* antijen veya antikorlarını içeren immunkompleks belirlenememiştir. Diğer taraftan *C. pneumoniae* cisimcikleri, nükleik asitleri veya antijenlerinin araştırıldığı çalışmalarda, koroner arterler, aort, karotid arter, iliak arter, femoral arter, popliteal arter ve pulmoner arterlerde aterom plaklarındaki monositlerde düz kas hücrelerinde ve damar endotelinde mikroorganizmaların varlığı belirlenmiştir (2,3,13,14,18,19,20,24,25,27,30,31,36). *C. pneumoniae* sadece nekroze olmuş kalsifiye fibroz kapsüllü olgunlaşmış aterom plaklarında değil, ateromatöz değişimler için henüz başlangıç dönemi sayılabilecek küçük yağ birikintilerinin görüldüğü (Stary tip II-IV) lezyonlardaki monositlerde de identifiye edilmiştir. Özellikle hücre kültüründe izolasyon yöntemi ile aterom plaklarında ve monositlerde canlı mikroorganizmaların gösterilmesi mikroorganizmanın aterom plaklarında çoğalarak arterlerde kronik enfeksiyon oluşturduğu tezine güç katmıştır (21,36). Buna karşılık normal damar endotelinde ve mediadaki düz kas hücreleri ile mononükleer hücrelerde *C. pneumoniae* enfeksiyonuna işaret sayılacak bulgu elde edilememiştir.

II- Histopatolojik ve fizyopatolojik bulguları kanıt sayan gözlemler:

Bu gözlemlerde *C. pneumoniae*'nin ateromatöz plaklara lokalizasyonu, yarattığı histolojik hasar ve konağın cevabı olarak gelişen immunopatolojik olaylar arasındaki ilişki araş-

tırılmıştır. Bu olaylar zinciri *C. pneumoniae*'nin monositleri solunum yollarında infekte etmesi ile başlar (22,23,36). Diğer klamidya türlerinden farklı olarak infekte monosit ve makrofajlarda çoğalma yeteneğine sahip olan *C. pneumoniae* cisimcikleri süratle genel dolaşıma karışır ve kısa süre içerisinde kan yolu ile başta retikuloendotelial sistem hücreleri olmak üzere çok sayıda organ tutulumuna ve enfeksiyona (hepatitis, iritis vb) neden olabilir.

Moazed ve arkadaşları (22) *C. pneumoniae* AR-39 suşu ile intranasal yolla infekte ettikleri Yeni Zelanda beyaz tavşanlarında inokülasyondan sonraki 3. günde periferik mononükleer hücrelerde, 14. günde ise dalak dokusunda mikroorganizmaya ait DNA'nın varlığını göstermişlerdir. Bu tavşanlarda 21. günde spontan olarak gerileyen interstisiyel pnömoni geliştiğini gözlemişlerdir. Boman ve arkadaşları (1) da koroner damar hastalığı olan hastaların % 59'u ile seropozitif ancak hastalık bulgusu olmayan donörlerin % 24'ünün periferik mononükleer hücrelerinde PCR ile *C. pneumoniae* bulmuşlar, donörlerdeki taşıyıcılığın yaşa paralel olarak arttığını göstermişlerdir.

Dolaşımdaki infekte monositler içerisinde çoğalan *C. pneumoniae* cisimcikleri klamidyal enfeksiyonların ortak karakteristiği olarak infekte hücrenin ölümüne neden olmadan retikulat cisimcikten elementer cisimciğe dönüşerek monositi terk eder. Damar lümeninde yeni mononükleer hücreleri ve endotel hücreleri infekte ederek ateromatöz değişimler için şanti çeker. Burada sorgulanması gereken *C. pneumoniae*'nin lezyonu başlattığı mı yoksa affinite nedeni ile zaten var olan lezyona infekte monositle birlikte mi geldiğidir. Moazed ve arkadaşları (23) spontan olarak ateroskleroz gelişen apolipoprotein-E defektli farelerle, diyetle bağlı olarak ateroskleroz gelişen C57BL/6J farelerinde intranasal olarak bir ve birden fazla inokülasyonlarla enfeksiyon oluşturmuşlar, tek inokülasyon yapılan 16 haftalık apo-E defektli farelerin tamamında 1. haftadan itibaren aortta gelişen aterom plaklarında *C. pneumoniae* varlığını tespit etmişlerdir. Buna karşılık diyetle bağlı olarak ateroskleroz gelişebilen fakat normal gıdalarla beslenen 8 haftalık farelerin ise sadece % 21'inde 3. günde aort endotelinde *C. pneumoniae* tespit edilirken, 3 haftada tamamının aort örneklerinin negatif olduğunu bildirmişlerdir. Bu grup *C. pneumoniae*'nin normal aort endotelinde kolonize olmadığını, ancak ateromatöz değişimlerin başladığı dokuya affinitesi olduğu ve bu lezyonların da damar lümeninde yoğunlaştıklarını iddia etmişlerdir (23). Ancak:

a) *C. pneumoniae* ateromatöz değişimlerin başladığı arterlerde sadece lümenle lezyonda değil aynı zamanda vasa vasorumdaki monositlerde ve mediadaki düz kas hücrelerinin içerisinde de gösterilmiştir. Bu *C. pneumoniae*'nin lezyona dışardan tesadüfen veya affinite nedeni ile değil bizzat progresyonu etkileyecek şekilde katıldığını gösterir (36).

b) Koroner damar hastalıklarının çok seyrek görüldüğü Alaska'da kardiyak sebeplerin dışında kaybedilen hastaların premortem en az 8 yıl önce alınmış serum örnekleri ve post mortem serum örnekleri ile çeşitli arterlerden alınan biopsi örneklerinin değerlendirildiği bir çalışmada; arterlerinde aterom plakları için erken histopatolojik bulgu olarak değerlendirilebilecek Stary tip III ve IV fibrolipid plak oluşumu tespit edilenlerin % 55 (22/40)'inde lezyonda *C. pneumoniae* tespit edildiği, *C. pneumoniae* pozitif olguların % 77'sinde lezyonda köpük hücreler görülürken, negatif olanların sadece % 8'inde köpük hücre belirlendiği bildirilmiştir (5). *C. pneumoniae*'nin erken dönem fibrolipid yağ parçacıklarında varlığını gösteren çok sayıda çalışma da mevcuttur (16,19,25,27-31). Alaska grubunun bir başka ilginç sonucu da damar duvarında oluşan lezyonun şiddeti ile antikor titreleri arasında da pozitif bir korelasyonun tespit edilmesidir. Bu bulgulara dayanarak da *C. pneumoniae* enfeksiyonlarının aterosklerotik lezyonlar için bir başlatıcı faktör olduğunu iddia etmişlerdir, ki bu da serolojik bulguları kanıt sayan çalışmaların tamamındaki ortak sonuçtur. Yani dolaşımdaki antikor seviyesi insidansı ve titre artışları hep hastalığın progresyonu ile po-

zitif korelasyon göstermiştir. Tabii bu bulguların tamamı desteğe muhtaçtır ve daha fazla çalışma ile desteklenmelidir.

Her ne şekilde olursa olsun artere gelen *C. pneumoniae* bir taraftan antijenleri ile immun cevabı uyurarak, diğer taraftan da dolaşımdaki lipidleri bağlayarak ateroskleroza başlatır veya progresyonunu artırarak hızlandırır. İnfekte monositi terk eden *C. pneumoniae* lümendeki yeni monositleri, endotel hücreleri, intimadaki makrofajları ve mediada yer alan düz kas hücrelerini infekte ederler. İnfekte hücrelerde *C. pneumoniae* antijenleri ile temas sonucu bazı sitokinlerin ve akut faz proteinleri gibi immunomediatör proteinlerin üretimi artar. Yani kronik enfeksiyona karşı kronik inflamasyon başlar. Bu türünler ateroskleroz oluşumunu, miyokard infarktılarını ve diğer vasküler patolojileri provoke eder. Bu olayları şöyle özetlemek mümkündür:

A- Monositlerin enfeksiyonu sonucu gelişen olaylar:

C. pneumoniae antijenleri özellikle LPS antijenlerle uyarılan monositlerde TNF- α , IL-1 β ve IL-6, üreme faktörleri ve matriks metallo proteinlerin sentezi artar. Ayrıca bu hücrelerde lipid metabolizması bozulur ve bu hücreler lipid zengin köpük hücrelere dönüşürler. Köpük hücrelerde insan ısı şok proteinlerin (Hsp-60) yoğunluğu uzun yıllardan beri bilinen ve ateroskleroz plağı oluşumu için karakteristik olarak kabul edilen bir tanı kriteridir. Son yapılan çalışmalarda bu hücrelerde yüksek oranda spesifik *C. pneumoniae* Hsp-60 bulunduğu kanıtlanmıştır. Bu artmış sitokin ve proteinlerin beklenen etkileri şunlardır:

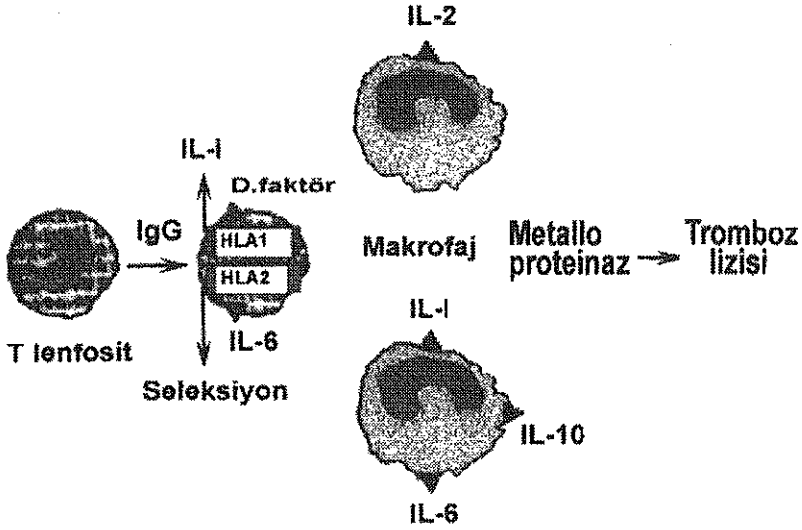
a) **TNF- α :** Endotelde lökosit adheziv proteinlerin üretimini artırır ve angiogenesisi başlatır. Serum trigliseritlerini özellikle LDL'yi artırır. HDL düşer ve ateroskleroz için ideal ortam oluşur.

b) **IL-1 β ve IL-6:** Trombositlerin koagülasyonunu artırır. Karaciğerde CRP, fibrinojen ve amiloid A gibi akut faz proteinlerinin üretimini artırır. Sonuçta endotelial prokoagulan aktivite artar. Zaten genel olarak kabul gördüğü üzere dolaşımda artmış CRP seviyesi mesela 0.3 mg/dl ve üzeri, iskemi için prediktif bir bulgudur. Yine genel olarak dolaşımdaki IL-6'nın artışı anstabil anginalı hastalarda karakteristiktir (6,7,15).

c) **Üreme faktörleri salınımı (Growth Factor):** İnfekte monosit, makrofaj, endotel hücreleri ve düz kas hücreleri tarafından üretilen üreme faktörleri düz kas hücrelerinde proliferasyona ve mediada yer alan düz kas hücrelerinin intima ve lümene göçüne sebep olurlar. Muhlestein ve ark. (24) üç tavşan grubu ile oluşturduğu protokolda I. ve II. grupta yer alan tavşanları intranasal yolla infekte etmiş, II. grubu kontrol olarak bırakmıştır. İnfekte gruplardan I.sini enfeksiyondan hemen sonra azitromisin ile tedavi etmiş, diğer infekte grubu plesebo olarak kullanmıştır. İnfeksiyondan 6 hafta sonra aort biyopsi örneklerini değerlendirmiş ve sonuçta kontrol grubunda intimal kalınlığının 0.16 μ , tedavi edilen infekte grupta 0.20 μ ve tedavi edilmeyen plesebo grubta ise 0.50 μ olduğunu görmüşlerdir. Bu bulgular *C. pneumoniae* enfeksiyonunun provoke ettiği üretme faktörlerine bağlı olarak intimada görülen proliferasyonu açıklaması açısından önemlidir. Kalınlaşan intima stenozun habercisidir.

d) **Matriks metallo proteinler:** Esas görevleri organogenesis esnasında konnektif dokuyu çözmek olan ve bugüne kadar 20'ye yakın türü belirlenen bu proteinlerin uyarılmış monosit ve makrofajlar tarafından da sentezlendiği gösterilmiştir. Makrofajlar tarafından sekrete edilen matriks metallo proteinler kapsülleşme eğilimindeki ateroskleroz plağının fibröz kapsülünü yırtarak ülserleşme ve fissürleşmeye yol açar. Buradan kopan parçalar koagu-

lasyon şantını çekerek trombini aktive eder ve yeni trombüs oluşumuna neden olur. Sonuçta anstabil angina gelişir. Bu hastalarda klasik aspirin ve heparin tedavisine makrolid grubu antibiyotiklerin eklenmesi tedavi sonrası klinik prognozu iyileştirir (15,36).

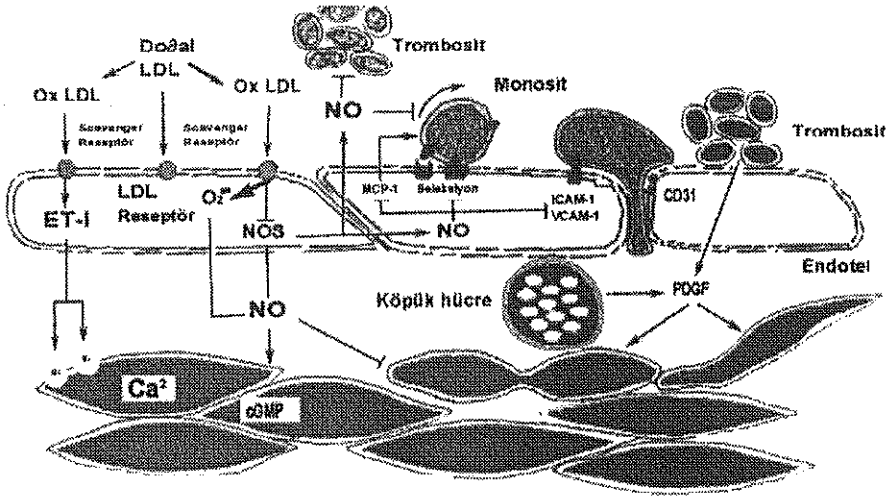


Resim 1. Matris metallo-proteinlerin anstabil angina oluşumundaki rolü (Gurnfinkel'den [6] uyarlanmıştır).

e) Köpük hücre oluşumu: *C. pneumoniae* ile infekte monosit ve makrofajlarda lipid metabolizması bozulmaktadır. Bu hücrelerde sadece oksitlenmiş lipidler değil, nativ lipidlerin de hücre içine girişi artmıştır. Yani reseptör bağımlı (Scavenger reseptörleri) mekanizmada bir bozulma veya etkilenme söz konusu değildir. Ancak hücre içerisinde metabolizma bozulduğu için yıkım olmamış ve hücrelerin sitoplazması köpük şeklinde lipidlerle dolarak büyümüştür. Bu hücreler damar endoteline çöker ve aterom plağını başlatır. Bu hücrelerde *C. pneumoniae* Hsp 60'ların varlığı önemlidir (13,14,15).

B- Endotelde infeksiyona bağlı olarak gelişen olaylar:

Damar lümeninde monositlerden ayrılan *C. pneumoniae* elementer cisimcikleri dolaşımdaki lipidleri kendi LPS'si ile bağlayarak endotele çöker. Böylece immün sistem tarafından hedef hale gelen lipidlerin oksidasyonu hızlanır. Bu lipid bağı parçacıklar aterom plağının başlangıç karakteristikleridir. Damar endoteline çöken mikroorganizma infekte monositlerin sekrete ettiği serbest radikaller yardımı ile endotelde hasar oluşturur. Hasara uğrayan epitelden infekte monosit ve makrofajların subepitelyal göçü kolaylaşır. Hem endotel hücreleri, hem de subepitelyal makrofajların sekrete ettiği yukarıda bahsedilen sitokin ve proteinler inflamasyon, intimal kalınlaşma ve daha sonra nekroze olarak ateroskleroza gidecek olan fibrolipid plak oluşumu başlatılır. Ayrıca infekte endotel hücrelerinde NO üretimi inhibe edilir. Normal şartlarda endotelde üretilen NO asetilkolini aktive ederek vasodilatasyonu sağlar. Ancak infekte endotel hücrelerinde NO sekresyonu inhibe edildiği için lokal olarak vasokonstriksiyon görülür. Sonuçta bir taraftan üretme faktörlerinin etkisi ile mediadan intimaya doğru büyüyerek göç eden düz kas hücreleri, diğer taraftan lümeninde oluşan fibrolipid plak yani tıkaç ve nihayet konstriksiyon sonucu da iyice daralan damar ve stenoz (7,8,15).



Resim 2. Ateroskleroz patogenezinde endotelin rolü ve immun mekanizmalar.

CGMP: Siklik guanozin mono fosfat., ET-1: Endotelin 1., ICAM-1: İntrasellüler adezyon molekül-1. VCAM-1: Vasküler hücre adezyon molekül-1., LDL: Düşük dansiteli lipoproteinler., NO: Nitrik oksit. NOS: Nitrik oksit sentetaz., PDGF: Trombosit derive büyüme faktörü (Noll [25]'den uyarlanmıştır.).

C- Düz kas hücrelerindeki infeksiyona bağlı olarak gelişen olaylar:

Düz kas hücreleri, yukarıda bahsedilen diğer hücreler gibi, *C. pneumoniae* infeksiyonlarına duyarlıdır ve infeksiyon esnasında üretme faktörleri salgılayarak proliferer olurlar ve intimaya doğru hareket ederler. Yani stenoza neden olurlar.

İşte genel olarak yaşam siklusları gereği konağı fazla rahatsız etmeden kronik infeksiyonlar oluşturan ancak patolojik immüniteyi tetikleyerek oto-immun komplikasyonlara neden olabilen klamidyal tarzın tipik bir örneği olan *C. pneumoniae* infeksiyonlarında monositlerin infeksiyonu sonucu arter lümenine, endoteline, intima ve mediasına taşınan mikroorganizmaya karşı konak immun sisteminin başarısız başkaldırısı damar içi fibrosis, intimal kalınlaşmayı ve konstrüksiyona bağlı olarak gelişen daralmayı yani ateromatöz lezyonları, lezyondan kopan parçacıklar da yeni trombüslerle akut miyokard infarktları ve unstable angina gibi kardiyovasküler patolojileri yaratmaktadır. Bu hipotez ve/veya teorilerin ispatı için özellikle etkene yönelik tedavi sonuçlarının değerlendirildiği geniş klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

III- Klinik çalışmaları kanıt sayan gözlemler:

Çok sayıda olmamakla birlikte deney hayvanları ve karşılaştırmalı olgu kontrol grupları ile yapılmış ve makrolid grubu antibiyotiklerin kullanıldığı çalışmalar vardır. Bu çalışmalarda spesifik tedavinin tanı konmuş hastalarda prognozu düzelttiği, istenmeyen klinik sonuçların görülme riskini 9 kat azalttığı gösterilmiştir.

Endüstrileşen dünyada aterosklerotik hastalıkların hâlâ ölümlerin en önemli sebepleri arasında ilk sıraları işgal ettiği göz önüne alınırsa, belki tamamını değil ama hiç olmazsa bir bölümünün etiolojisini izah edebilecektir. Daha da önemlisi tedavi edilebilir bir neden asla göz ardı edilmemeli, küçümsenmemelidir.

KAYNAKLAR

- 1- Boman J, Soderberg S, Forsberg J, et al: High prevalence of *C. pneumoniae* DNA in peripheral blood mononuclear cells in patients with cardiovascular disease and in middle aged blood donors, *J Infect Dis* 178: 275 (1998).
- 2- Campbell L A, Kuo CC, Grayston JT: *C. pneumoniae* and cardiovascular disease, *Emerg Infect Dis*: 4: 571 (1998).
- 3- Cook P J, Honeybourne D, Lip G Y, et al: *C. pneumoniae* antibody titers are significantly associated with acute stroke and transient cerebral ischemia in the west Birmingham, *Stroke* 29: 404 (1998).
- 4- Cook P J, Lip G Y, Davies P, et al: *C. pneumoniae* antibodies in severe essential hypertension, *Hypertension* 31: 589 (1998).
- 5- Davitson M, Kuo CC, Middough J P, et al: Confirmed previous infection with *C. pneumoniae* (TWAR) and its presence in early coronary atherosclerosis, *Circulation* 98: 628 (1998).
- 6- Gurnfinkel E, Bozovich G: *C. pneumoniae*: inflammation and instability of the atherosclerotic plaque, *Atherosclerosis* 140 (Suppl): 1 (1998).
- 7- Gurnfinkel E, Bozovich G, Daroca A, et al: For the ROXIS study group. Randomised trial of roxithromycin in non Q wave coronary syndromes, ROXIS pilot study, *Lancet* 350: 404 (1997).
- 8- Gupta S: The relation between *C. pneumoniae* and atherosclerosis. Editorial, *BMJ* 77: 7 (1997).
- 9- Gupta S: *C. pneumoniae* antimicrobial therapy and coronary heart disease. A critical overview, *Coron Artery Dis* 9: 339 (1998).
- 10- Herten L V, Surcel H M, Koprio J, et al: Immune responses to *C. pneumoniae* in twins in relation to gender and smoking, *J Med Microbiol* 47: 441 (1998).
- 11- Juvonen J, Juvonen T, Laurila A: Detection of *C. pneumoniae* in human nonrheumatic stenotic aortic valves, *J Am Coll Cardiol* 29: 1054 (1997).
- 12- Juvonen, J, Juvonen T, Laurila A: Can degenerative aortic valve stenosis be related to persistent *C. pneumoniae* infection, *Ann Intern Med* 128: 741 (1998).
- 13- Kalayoglu MV, Byrne GI: A *C. pneumoniae* component that induces macrophage foam cell formation is chlamydial LPS, *Infect Immun* 66: 5067 (1998).
- 14- Kalayoglu MV, Bryne GI: Induction of macrophage foam cell formation by *C. pneumoniae*, *J Infect Dis* 177: 725 (1988).
- 15- Kol A, Sukhova G K, Lichtman A H, Libby P: Chlamydial heat shock protein 60 localizes in human atheroma and regulates macrophage TNF- α and matrix metalloproteinase expression, *Circulation* 28: 300 (1998).
- 16- Kuo C C, Shor A, Campbell L A, et al: Demonstration of *C. pneumoniae* in atherosclerotic lesions of coronary arteries, *J Infect Dis* 167: 841 (1993).
- 17- Leinonen M, Linnanmaki L, Mattila K: Circulating immun complexes containing chlamydial LPS in acute myocardial infarction, *Microbiol Pathol* 9: 67 (1990).
- 18- Linnanmaki E, Leinonen M, Mattila K, et al: *C. pneumoniae* - specific circulating immune complex in patient with chronic coronary heart disease, *Circulation* 87: 1130 (1993).
- 19- Maass M, Bartels C, Krüger S, et al: Endovascular presence of *C. pneumoniae* DNA is a generalized phenomenon in atherosclerotic vascular disease, *Atherosclerosis* 140 (Suppl 1): 25 (1998).
- 20- Maass M, Bartels C, Engl P M, et al: Endovascular presence of viable *C. pneumoniae* is a common phenomenon in coronary artery disease, *J Am Coll Cardiol* 31: 827 (1998).

- 21- Mendal M, Accarington D, Strachan D et al: Chlamydia pneumoniae: risk factors for seropositivity and association with coronary heart disease, *J Infect* 30: 121 (1995).
- 22- Moazed T C, Kuo C C, Patton D L, et al: Experimental rabbit models of *C. pneumoniae* infection, *Am J Pathol* 148: 667 (1996).
- 23- Moazed T C, Kuo CC, Grayston JT, Campbell L A: Murine models of *C. pneumoniae* infection and atherosclerosis, *J Infect Dis* 175: 883 (1997).
- 24- Muhlestein J B, Anderson JL, Hammond E, et al: Infection with *C. pneumoniae* accelerates the development of atherosclerosis and treatment with azithromycin prevents it in a rabbit model, *Circulation* 97: 633 (1998).
- 25- Noll G: Pathogenesis of atherosclerosis: a possible relation to infection, *Atherosclerosis* 140 (Suppl): 3 (1998).
- 26- Ong G, Thomas B J, Mansfield A O, et al: Detection and widespread distribution of *C. pneumoniae* in the vascular system and possible implications, *J Clin Pathol* 49: 102 (1996).
- 27- Orfila I J: Seroepidemiological evidence for an association between *C. pneumoniae* and atherosclerosis, *Atherosclerosis* 140 (Suppl 1): 11 (1998).
- 28- Ramirez J A, and Study Group: Isolation of *C. pneumoniae* from the coronary artery of a patient with coronary atherosclerosis, *Ann Intern Med* 125: 979 (1996).
- 29- Robinson D T: *C. pneumoniae* in vascular tissue, *Atherosclerosis* 140: 21 (1998).
- 30- Saikku P, Leinonen M, Mattila K, et al: Serological evidence of an association of a novel Chlamydia TWAR with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction, *Lancet* 2: 983 (1988).
- 31- Saikku P, Leinonen M, Mattila K, et al: Chronic *C. pneumoniae* infection as a risk factor for coronary heart diseases in Helsinki Heart Study, *Ann Intern Med* 273: 116 (1992).
- 32- Shor A, Kuo CC, Patton D L: Detection of *C. pneumoniae* in coronary arterial fatty streaks and atheromatous plaques, *S Afr Med J* 82: 158 (1992).
- 33- Xu Q, Willeit J, Marosi M: Association of serum antibodies to heat shock protein 65 with carotid atherosclerosis, *Lancet* 341: 255 (1993).
- 34- Weiss S M, Roblin P M, Gaydos C A, et al: Failure to detect *C. pneumoniae* in coronary atheromas of patient undergoing atherectomy, *J Infect Dis* 173: 957 (1996).
- 35- Wimmer M L J, Strupp R S, Saikku P, Haberl R L: Association of chlamydial infection with cerebrovascular disease, *Stroke* 27: 2207 (1996).
- 36- Yamashita K: Distribution of *C. pneumoniae* atherosclerotic carotid arter, *Stroke* 29: 773 (1998).