

ATEROSKLEROZDA İNFEKSİYONUN ROLÜ

Fehmi MERCANOĞLU

İstanbul Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Çapa, İSTANBUL

ÖZET

Son 15 yıl içinde yapılan epidemiyolojik ve serolojik çalışmalar bazı kronik infeksiyon türleri ile koroner kalp hastalığı arasında yakın bir ilişkiyi ortaya koymuştur. Çalışmalar başlıca Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori ve Cytomegalovirus etkenleri üzerinde yoğunlaşmaktadır. Aterosklerotik plaklarda mikroorganizmaların gösterilmesi bu ilişkiyi daha da kuvvetlendirmiştir. İnfeksiyon ajanlarının doğrudan (düz kas hücrelerinin uyarılması, apoptozun inhibisyonu, lipid birikimi, endotel disfonksiyonu vs) ve genel sistemik etkileriyle aterosklerozu başlattıkları veya süreci hızlandırdıkları zannedilmektedir. Buna karşılık, antibiyotik çalışmalarının sonuçları çelişkili ve heterojen niteliktedir. Epidemiyolojik, serolojik ve anatomik verilere rağmen, infeksiyon ve ateroskleroz arasında kesin bir sebep-sonuç ilişkisi kurulabilmiş değildir. Son yıllarda kronik inflamasyon ile özellikle akut vasküler aterosklerotik olaylar arasında yakın ilişkinin gösterilmesi, infeksiyonda aterosklerozun muhtemel rolünü desteklemektedir. Konuyla ilgili devam eden çalışmalar, ateroskleroz ve infeksiyon ilişkisini muhtemelen daha fazla aydınlatacaktır.

Anahtar sözcükler: ateroskleroz, Chlamydia pneumoniae, Cytomegalovirus, Helicobacter pylori, iskemik kalp hastalığı

SUMMARY

The role of Infection in Atherosclerosis

In last fifteen years, epidemiological and serological studies demonstrated the close relationship between some infections and coronary artery disease. Related trials focused mainly on Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori and Cytomegalovirus. Demonstration of infectious agents in atherosclerotic lesions was further suggested this association. It was assumed that pathogens initiated or enhanced the atherosclerotic process by direct effects (stimulation of smooth muscle cells, inhibition of apoptosis, accumulation of lipids, endothelial dysfunction etc.) and systemic alterations. However, results of the antibiotic studies were conflicting. Despite the sero-epidemiological and anatomical evidences, there is no clearcut causal relationship between the infection and atherosclerosis. The importance of the chronic inflammation in the acute vascular events was likely supported the role of infection in the development of atherosclerosis. Ongoing studies related to this issue would probably clarify this association.

Key words: atherosclerosis, coronary artery disease, Chlamydia pneumoniae, Cytomegalovirus, Helicobacter pylori

Dünya Sağlık Örgütü'nün son verilerine göre, ateroskleroz ve aterosklerozun başlıca klinik görüntüsü olan koroner kalp hastalığı özellikle batı ülkelerinde en önemli mortalite ve morbidite sebebidir. Şimdiye kadar yapılan çok sayıda çalışma, diyabetes mellitus, hipertansiyon, dislipidemi ve sigara içimi gibi durumların aterosklerozun gelişiminde ciddi risk teşkil ettiğini kesin olarak ortaya koymuştur. Son yıllarda bu klasik ve iyi bilinen risk faktörlerine lipoprotein(a) yüksekliği, homosisteinemi, fibrinojen yüksekliği gibi bir çok risk faktörü de ilave edilmiştir⁽²⁷⁾. Aterosklerozun fizyopatolojisini aydınlatmaya yönelik birçok ayrıntılı çalışmaya rağmen, ilgili sürecin tüm yönleri ile anlaşılacağı 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. Bu durum araştırmacıları farklı mekanizmalar ve yeni risk faktörleri üzerinde durmaya sevk etmiştir.

İnfeksiyon ve ateroskleroz arasındaki muhtemel ilişkiyi düşündüren bulgular ilk defa 1970'li yıllarda elde edilmiştir. Ateromdaki monoklonal hücre yapısı virüs ve ateroskleroz ilişkisini düşündürmüştü ve ilk defa kuşlarda hastalık yapan bir herpes virüs türü (Marek's disease virus) ile tavuklarda aterosklerotik lezyonlar elde edilmiştir⁽¹²⁾. Daha sonraki yıllarda aterosklerotik lezyonlarda önce Cytomegalovirus, daha sonra da Chlamydia pneumoniae ile ilgili antijen ve diğer yapısal elementlerin varlığı gösterilmiştir^(7,18). Diğer yandan, epidemiyolojik ve serolojik çalışmalar da bazı infeksiyon ajanları (Cytomegalovirus, Chlamydia pneumoniae,

Helicobacter pylori) ile ateroskleroz arasındaki ilişkiyi destekler nitelikte bulunmuştur^(9,30). Bununla birlikte, koroner arter hastalığının antibiyotik ile önlenmesini amaçlayan geniş ölçekli çalışmalar değişken sonuçlar vermiştir^(3,34,37). Konu ile ilgili çalışmalar halen devam etmektedir.

Bu yazıda enfeksiyon ve ateroskleroz arasındaki ilişkiyi destekleyen mekanizmalar ve bulgular gözden geçirilecek ve bu konuda son yıllardaki gelişmeler özetlenecektir.

Virüsler ve ateroskleroz

Cytomegalovirus ve *Herpes simplex virus*

Fabricant ve arkadaşlarının⁽¹²⁾ 1978 yılında yaptıkları ilk hayvan tecrübesinden sonra, özellikle son 10 yılda yoğunlaşan ve daha çok epidemiyolojik nitelik taşıyan çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmaların çoğu herpes virus ailesinden olan *Cytomegalovirus*, birkaç tanesi ise *Herpes simplex virus* (HSV) tip I ile ilgilidir^(1,2,5,25,26,32). Son yıllarda epidemiyolojik araştırmalara konu olan diğer bir virus ise influenзадır. Virüs ve enfeksiyon ilişkisini araştıran çalışmaların çoğu olgu-kontrollü, kesitsel ("cross-sectional") çalışmalardır; ancak bu çalışmaların önemli bir kısmında sonuçlar kardiyovasküler risk faktörleri ile düzeltilmemiştir. Söz konusu araştırmaların yarısından fazlasında karışık veya negatif sonuçlar alınırken, bir kısım çalışmada da *Cytomegalovirus* antikor pozitifliği ile koroner arter hastalığı arasında yakın ilişki bulunmuştur. Tek prospektif çalışma yaşlılarda gerçekleştirilen "Cardiovascular Health Study"dir⁽³²⁾. Beş yıldan fazla takip süreli olan bu çalışmada *Cytomegalovirus* antikorları ile koroner kalp hastalığı arasında herhangi bir ilişki bulunmazken, HSV-1 ile fatal ve non-fatal iskemik kardiyovasküler olaylar arasında kuvvetli bir ilişki belirlenmiştir. Subklinik aterosklerozlu şahıslarda karotis intima-media kalınlığı ölçülerek yapılan iki çalışmanın biri negatif kalmış⁽³³⁾, diğerinde ise HSV-1 ve HSV-2 ile ilgili herhangi bir ilişki bulunmazken, *Cytomegalovirus* antikor titresini ile karotis aterosklerozu arasında kuvvetli bir lineeer ilişki tesbit edilmiştir⁽²⁶⁾. Diğer yandan, koroner anjiyoplasti sonrası restenozda viral enfeksiyonun rolünü araştıran çalışmaların hemen tamamında, artan *Cytomegalovirus* antikor titresine paralel olarak restenoz riskinde de artışın söz konusu olduğu görülmüştür⁽⁵⁾. *Cytomegalovirus* ve ateroskleroz ilişkisinin gösterildiği diğer bir durum kalp transplantasyonu sonrası gelişen hızlanmış greft aterosklerozudur. Kalp transplantasyonu sonrası *Cytomegalovirus* antikor titresini bu hastaların greft aterosklerozu ve sürvisi ile ilgili en önemli göstergelerden biridir⁽¹³⁾. Bununla birlikte, greft aterosklerozunun nativ damar aterosklerozundan farklılık göstermesi sorumlu mekanizmanın açıklanmasını güçleştirmektedir.

İnfluenza

Son yıllarda influenzanın aterosklerotik kardiyovasküler olaylardaki rolü geniş popülasyonlarda araştırılmıştır. Çalışmaların çoğunda influenza aşısının kardiyovasküler ölüm, miyokard infarktüsü ve diğer koroner olayları anlamlı şekilde

azalttığı gösterilmiştir^(24, 31). Geniş popülasyonlu gözlem çalışmalarında influenza aşısının sadece kardiyovasküler olayları azaltmakla kalmadığı, total mortaliteyi de belirgin olarak düşürdüğü bildirilmektedir. İnfluzanın aterogenezdeki rolü tam olarak bilinmemekle birlikte, aterosklerozla ilişkisi muhtemel olan diğer enfeksiyon ajanlarından farklı mekanizmalarla etkili olduğu düşünülmektedir. *Chlamydia pneumoniae*, *Cytomegalovirus* gibi patojenler kronik vasküler inflamasyonu başlatarak veya hızlandırarak aterosklerotik etki gösterirken, influenzanın önceden mevcut hassas plakların stabilizasyonunu kaybetmesinde etkili olduğu zannedilmektedir. İnfluenza aşısı ile daha çok ani ölüm ve miyokard infarktüsü gibi akut koroner olayların azalması ve bu faydanın daha çok yaşlı popülasyonda görülmesi bu hipotezi desteklemektedir.

Diğer viral ajanlar

Cytomegalovirus ve HSV dışında birkaç viral patojenin (*Coxsackie B*, *Hepatitis A* virüsü) de ateroskleroz ile ilişkisi araştırılmıştır⁽¹⁴⁾. Bununla birlikte, bu virüslerle ilgili çalışmalar az sayıdadır ve çalışma sonuçları heterojen niteliktedir.

Bakteriler ve ateroskleroz

Chlamydia pneumoniae

Toplumda üst solunum yolu enfeksiyonlarının yaygın sebepleri arasında yer alan *Chlamydia pneumoniae*'nin aterosklerozdaki rolü başlıca hayvan modelleri, aterosklerotik plakta bakterinin gösterilmesi ve epidemiyolojik çalışmalara dayanmaktadır.

Hayvan çalışmalarında *Chlamydia pneumoniae* enfeksiyonunun aterosklerozu belirgin şekilde hızlandırdığı ve antibiyotik tedavisinin *Chlamydia pneumoniae*'nin aterosklerotik etkilerini baskıladığı gösterilmiştir^(19,22). İnsanlarda *Chlamydia pneumoniae* ile ilgili seroepidemiyolojik çalışmaların değeri -toplumda nisbeten yaygın bir enfeksiyon olması ve seropozitifliğin her zaman yakın geçmişteki bir enfeksiyonu göstermemesi sebebiyle- sınırlıdır. Nitekim, konu ile ilgili epidemiyolojik çalışmaların meta-analizinde *Chlamydia pneumoniae* seropozitifliği olan hastalarda koroner arter hastalığı gelişme riski 1.2 (% 95 güvenlik aralığı 1.0-1.5) bulunmuştur⁽⁹⁾. Buna karşılık, yüksek titrelerde seropozitifliğin dikkate alındığı çalışmalarda, koroner arter hastalığı ile *Chlamydia pneumoniae* seropozitifliği arasındaki ilişki belirgindir. "Cardiovascular Health Study"de IgG titresinin >1:8 olduğu şahıslarda koroner kalp hastalığı riskinde herhangi bir artış gözlenmezken, IgG titresinin >1:1024 olması halinde koroner kalp hastalığı riskinin iki misli arttığı bildirilmektedir⁽³²⁾. Araştırmacılar hafif yükselmiş titrelerdeki *Chlamydia pneumoniae* seropozitifliğinin geçmişteki enfeksiyonu gösterdiğini, buna karşılık çok yüksek titrelerin aktif enfeksiyona işaret ettiğini ifade etmektedirler.

Ateroskleroz ve *Chlamydia pneumoniae* ilişkisini kuvvetle vurgulayan çalışmalar aterosklerotik plakta *Chlamydia pneumoniae* veya antijenlerinin gösterilmesi ile ilgilidir. *Chlamydia pneumoniae* antijeni aterosklerotik plakta % 70'in üzerinde bir sıklıkla gösterilebilmiştir⁽²³⁾. Ciddi seviyedeki

aterom plağında bulunma oranları, küçük plaklara göre anlamlı derecede yüksektir⁽¹¹⁾. Diğer yandan, *Chlamydia pneumoniae*'nin aterosklerotik plaktaki varlığı -aort, koronerler ve ilyak arterlerde daha sık olmak üzere- anatomik seçicilik de göstermektedir⁽³⁵⁾.

Helicobacter pylori

Helicobacter pylori enfeksiyonu ile CRP ve fibrinojende belirgin artışlar olmakta ve trombosit agregasyonu tetiklenmektedir. *Helicobacter pylori* ve ateroskleroz ilişkisine dair bulgular aterosklerozda muhtemel rolleri olduğu düşünülen diğer patojenlerle kıyaslandığında daha zayıftır. Seroepidemiolojik çalışmalarda *Helicobacter pylori* seropozitifliği ile koroner arter hastalığı riski arasındaki ilişki belirgin değildir. Beş çalışmanın değerlendirildiği bir metaanalizde *Helicobacter pylori* seropozitifliğinin koroner arter hastalığını öngörmedeki riski sadece 1.1 (% 95 güven aralığı 0.9-1.4) bulunmuştur⁽⁸⁾. Şimdiye kadar aterosklerotik plakta *Helicobacter pylori* varlığına ilişkin bir bulguya da rastlanmamıştır.

Diğer bakteriler

Epidemiolojik çalışmalarda kronik periodontitis varlığı ile koroner arter hastalığı arasında bir ilişki olabileceğine dair bulgular elde edilmiştir. Konuyla ilgili beş çalışmanın değerlendirildiği metaanalizde kronik periodontitis varlığında koroner arter hastalığı riskinin 1.2 (% 95 güven aralığı 1.1-1.4) olduğu hesaplanmıştır⁽⁸⁾. Kronik periodontitis etkeni de olan ağız organizmalarından *Porphyromonas gingivalis* ve *Streptococcus sanguis*'in aterosklerotik plaklarda gösterilmesi bu şüpheyi artırmaktadır. Bununla birlikte, "Physicians Health Study"de periodontitis in aterosklerotik hastalıklar için risk faktörü olmadığı görülmüştür⁽¹⁶⁾.

Ateroskleroz ve "total patojen yük"

Aterosklerozda muhtemel rolleri olan patojenlerle ilgili olarak birden fazla seropozitifliğin bulunmasını ifade eden "total patojen yük" son senelerde araştırmalara konu olan yeni bir kavramdır. Daha çok koroner anjiyografi kontrolü ile yapılan çalışmalarda ilgili organizmaların seropozitiflik sayısı arttıkça koroner arter hastalığı ihtimali de lineer şekilde artmaktadır⁽³⁸⁾. *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, *Cytomegalovirus*, HSV-1, HSV-2 ve hepatitis A'ya karşı antikörlerin belirlendiği 5 sene takipli prospektif bir çalışmada, ölüm veya miyokard infarktüsü riski bu patojenlerin her birinin seropozitifliği için 1.5-2 civarında iken, beş patojene karşı da seropozitifliği olan hastalarda 6.5 bulunmuştur⁽²⁹⁾.

İnfeksiyon ajanlarının aterojen etkileri

Aterosklerozda potansiyel rolü olan enfeksiyon ajanlarının başlıca doğrudan vasküler yapıya etkileri ve sistemik enflamasyon değişiklikleri ile aterosklerozu kolaylaştırdıkları zannedilmektedir.

Vasküler yapıya doğrudan etkilerden olan düz kas hücrelerinin proliferasyonunun indüklenmesi ve neointimal

bölgeye göçünün hızlanması, endotel hücrelerinin apoptoz programının bozulması ve vasküler yapıda kolesterol birikiminin oluşması şeklindeki etkiler daha çok *Cytomegalovirus* ve HSV ile ilgili olarak gözlenmiştir^(10,36). Diğer yandan, *Cytomegalovirus*'de daha belirgin olmak üzere herpes virüslerin koagülasyonu artırıcı etkilerinin olduğu gösterilmiştir. Çeşitli çalışmalarda *Cytomegalovirus* enfeksiyonunun serum fibrinojen, antitrombin III, protein C, faktör VIII ve von Willebrand faktör seviyelerini etkilediği bildirilmektedir. Viral patojenlerin vasküler yapıda yol açtıkları kronik inflamasyonun yanısıra meydana getirdikleri prokoagülan etkinin de aterosklerotik sürecin başlatılması ve sürdürülmesinde etkili olduğu düşünülmektedir. Enfeksiyon etkenleri endotelial disfonksiyona yol açmakta ve endotele bağlı vazodilatasyonu bozmaktadır. Vasküler yapıda *Chlamydia pneumoniae* ve *Cytomegalovirus*'ün bulunması bu patojenlerin doğrudan damar duvarını etkilediklerini, burada düşük yoğunluklu yavaş bir inflamatuvar süreci başlattıklarını düşündürmektedir. Vasküler hasarı tetikleyen ve ateroskleroz sürecinin başlaması ve devamında önemli olan sitokinler, kemokinler, selüler adezyon molekülleri ve serbest oksijen radikalleri artmakta ve bu değişikliklerin sonucu olarak monositler vasküler yapıya çekilmekte ve LDL'nin oksidasyonu hızlanmaktadır. Bu değişiklikler aterosklerotik sürecin başlaması kadar önceden var olan plakların duyarlı hale geçmesinde de önemlidir.

İnfeksiyonun sistemik etkilerinin de ateroskleroz sürecinde önemli olabileceği düşünülmektedir. Akut faz göstergelerinin, lökositlerin ve immün sistem cevabının artışı vasküler hasarı tetikleyebilir⁽²⁸⁾. Son yıllardaki çalışmalar akut faz göstergeleri içinde CRP'nin akut kardiyovasküler olayları öngörmede oldukça önemli bir yere sahip olduğunu göstermiştir⁽²⁰⁾. Diğer bir muhtemel mekanizma, aktive olan immün sistemin -bakteriyel veya viral proteinlerle vasküler yapı proteinlerinin benzerliği sebebiyle- otoimmünite yoluyla vasküler hasara yol açmasıdır. Bu mekanizmada özellikle "heat shock protein" in önemli olduğu düşünülmektedir.

Diğer yandan virüsler ve bakteriler aterogenezde klasik aterosklerotik risk faktörleri ile sinerjistik etki göstermektedir. İlgili çalışmalarda sigara içimi ve hiperkolesterolemi gibi risk faktörlerinin varlığında pozitif *Cytomegalovirus* serolojisinin koroner kalp hastalığı sıklığını artırıcı etkisinin daha belirgin olduğu gösterilmiştir⁽²⁵⁾.

Aterosklerozda antibiyotik tedavisi

Bazı bakteriyel patojenlerin aterosklerozdaki muhtemel rollerine ilişkin bulguların elde edilmesinden sonra, antibiyotik tedavisinin aterosklerotik sürece etkisini araştıran çalışmalar yapılmıştır. Hayvan modellerinde antibiyotik tedavisi ile aterosklerozda regresyon sağlanmıştır⁽²²⁾. Bununla birlikte, insanlarda yapılan antibiyotik çalışmaları değişken sonuçlar vermiştir. Bu çalışmaları stabil koroner arter hastalarında ve akut koroner sendromlu hastalarda yapılanlar şeklinde sınıflandırmak mümkündür.

Stabil koroner arter hastalarındaki antibiyotik

çalışmalarının sonuçları ümit verici değildir. Küçük pilot çalışmalarda bazı olumlu sonuçlara karşılık, daha geniş çalışmalarda genellikle antibiyotik tedavisinin belirgin bir faydası gösterilememiştir. Azitromisin ile yapılan ACADEMIC (Azithromycin in Coronary Artery Disease Elimination of Myocardial Infection With *Chlamydia*) ve Zithromax ile yapılan WIZARD (Weekly Intervention With Zithromax for Atherosclerosis and its Related Disorders) çalışmalarında 2 yıl sonunda antibiyotik ile kardiyovasküler olaylarda azalma görülmemiştir^(21,37).

Akut koroner sendromlu hastalarda yapılan birkaç küçük antibiyotik çalışmasından olumlu sonuç alınmış olmasına rağmen, daha geniş çalışmaların bir kısmında bu sonuçlar tekrarlanamamıştır. Nisbeten geniş bir çalışmada (The Randomised Trial of Roxithromycin in Non-Q Wave Coronary Syndromes Pilot Study: "ROXIS") 1 aylık roksitromisin tedavisi ile kardiyovasküler olaylar plasebo koluna göre azalmış, ancak 6. ay sonunda herhangi bir farklılık görülmemiştir⁽¹⁵⁾. Benzer şekilde 1400 hastanın 6 ay takip edildiği AZACS (Acute Coronary Syndromes trial) çalışmasında azitromisin tedavisi (5 gün) ile kardiyovasküler olaylarda azalma gözlenmemiştir⁽⁴⁾. Buna karşılık, STAMINA (the South Thames Trial of Antibiotics in Myocardial Infarction and Unstable Angina) çalışmasında kardiyovasküler olaylar antibiyotik kullanan hasta grubunda hem 3. ayda, hem de 1 yıl sonunda plaseboya göre anlamlı derecede azalmıştır (1. yıla % 26'ya karşılık % 39, $p<0.02$)⁽³⁴⁾.

Aterosklerozda antibiyotik çalışmalarının değişken sonuçları, çalışmalarda kullanılan antibiyotiklerin çoğunun bakteriyostatik nitelikte olmasına ve dolayısıyla etkinin geçici nitelik taşımasına atfedilmektedir. Bu kısıtlamaları ortadan kaldırmayı amaçlayan uzun süreli veya bakterisit antibiyotik tedavisinin denendiği halen devam etmekte olan ACES (the Azithromycin in Coronary Events) ve PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy) çalışmalarının sonuçları bu bakımdan önemlidir^(6,17).

KAYNAKLAR

1. Adam E, Melnick JL, Probstfield JL et al: High level of Cytomegalovirus antibody in patients requiring vascular surgery for atherosclerosis, *Lancet* 1987;2:291-3.
2. Adler SP, Hur JK, Wang JB et al: Prior infection with Cytomegalovirus is not a major risk factor for angiographically demonstrated coronary artery atherosclerosis, *J Infect Dis* 1998;177:209-12.
3. Anderson JL, Muhlestein JB, Carlquist J et al: Randomized secondary prevention trial of azithromycin in patients with coronary artery disease and serological evidence for Chlamydia pneumoniae infection. The azithromycin in coronary artery disease: Elimination of myocardial infection with Chlamydia (ACADEMIC) study, *Circulation* 1999;99:1540-7.
4. Azithromycin in Acute Coronary Syndrome (AZACS): Presented at American College of Cardiology, 51st Annual Scientific Sessions, Atlanta, GA, March 17-20 (2002).
5. Blum A, Giladi M, Weinberg M et al: High anti-cytomegalovirus (CMV) IgG antibody titer is associated with coronary artery disease and may predict post-coronary balloon angioplasty restenosis, *Am J Cardiol* 1998;81:866-8.
6. Cannon CP, McCabe CH, Belder R et al: Design of the Pravastatin or Atorvastatin evaluation and infection therapy (PROVE IT)-TIMI 22 trial, *Am J Cardiol* 2002;89:860-1.
7. Chuib B, Viira E, Tucker W, Fong IW: Chlamydia pneumoniae, Cytomegalovirus, and Herpes simplex virus in atherosclerosis of carotid artery, *Circulation* 1997;96:2144-8.
8. Danesh J: Coronary heart disease, Helicobacter pylori, dental disease, Chlamydia pneumoniae, and cytomegalovirus: meta-analyses of prospective studies, *Am Heart J* 1999;138:S434-7.
9. Danesh J, Whincup P, Walker M et al: Chlamydia pneumoniae IgG titers and coronary heart disease: prospective study and metaanalysis, *Brit Med J* 2000;321:208-13.
10. Epstein SE, Zhou YF, Zhu J: Infection and atherosclerosis: emerging mechanistic paradigms, *Circulation* 1999;100:e20-8.
11. Ericson K, Saldeen TG, Lindquist O et al: Relationship of Chlamydia pneumoniae infection to severity of human coronary atherosclerosis, *Circulation* 2000;101:2568-71.
12. Fabricant CG, Fabricant J, Litrenta MM et al: Virus-induced atherosclerosis, *J Exp Med* 1978; 148:335-40.
13. Grattan MT, Moreno Cabral CE, Starnes VA et al: Cytomegalovirus infection is associated with cardiac allograft rejection and atherosclerosis, *JAMA* 1989;261:3561-6.
14. Griffiths PD, Hannington G, Booth JC: Coxsackie B virus infections and myocardial infarction: results from a prospective, epidemiologically controlled study, *Lancet* 1980;1:1387-9.
15. Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A et al: Randomised trial of roxithromycin in non-Q-wave coronary syndromes: ROXIS Pilot Study ROXIS Study Group, *Lancet* 1997;350:404-7.
16. Howell TH, Ridker PM, Ajani UA et al: Periodontal disease and risk of subsequent cardiovascular disease in U.S. male physicians, *J Am Coll Cardio* 2001;37:445-50.
17. Jackson LA: Description and status of the azithromycin and coronary events study (ACES), *J Infect Dis* 2000;181(Suppl 3):S579-81.
18. Kuo CC, Shor A, Campbell LA, Fukushi H, Patton DL, Grayston JT: Demonstration of Chlamydia pneumoniae in atherosclerotic lesions of coronary arteries, *J Infect Dis* 1993;167:841-9.
19. Moazed TC, Campbell LA, Rosenfeld ME et al: Chlamydia pneumoniae infection accelerates the progression of atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice, *J Infect Dis* 1999;180:238-41.
20. Morrow DA, Ridker PM: C-reactive protein, inflammation, and coronary risk, *Med Clin North Am* 2000;84:149-61.
21. 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* 2000;102:1755-60.
22. Muhlestein JB, Anderson JL, Hammond EH et al: Infection with Chlamydia pneumoniae accelerates the development of atherosclerosis and treatment with azithromycin prevents it in a rabbit model, *Circulation* 1998;97:633-6.
23. Muhlestein JB, Hammond EH, Carlquist JF et al: Increased incidence of Chlamydia species within the coronary arteries of patients with

- symptomatic atherosclerotic versus other forms of cardiovascular disease, *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1555-61.
24. Naghavi M, Barlas Z, Siadaty S et al: Association of influenza vaccination and reduced risk of recurrent myocardial infarction, *Circulation* 2000; 102:3039-45.
 25. Nieto FJ: Viruses and atherosclerosis: A critical review of the epidemiologic evidence, *Am Heart J* 1999;138:S453-60.
 26. Nieto FJ, Adam E, Sorlie P et al: Cohort study of cytomegalovirus infection as a risk factor for carotid intimal-medial thickening, a measure of subclinical atherosclerosis, *Circulation* 1996;94:922-7.
 27. Ridker P, Libby P: Nontraditional coronary risk factors and vascular biology: The frontiers of preventive cardiology, *J Invest Med* 1998; 46:338-50.
 28. Roivainen M, Viik-Kajander M, Palosuo T et al: Infections, inflammation, and the risk of coronary heart disease, *Circulation* 2000;101:252-7.
 29. Rupprecht HJ, Blankenberg S, Bickel C et al: Impact of viral and bacterial infectious burden on long-term prognosis in patients with coronary artery disease, *Circulation* 2001;104:25-31.
 30. Saikku P, Mattila K, Nieminen S et al: Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction, *Lancet* 1988;1:983-5.
 31. Siscovick DS, Raghunathan TE, Lin D et al: Influenza vaccination and the risk of primary cardiac arrest, *Am J Epidemiol* 2000;152:674-7.
 32. Siscovick DS, Schwartz SM, Corey L et al: 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* 2000;102:2335-40.
 33. Sorlie PD, Adam E, Melnick SL et al: Cytomegalovirus/Herpesvirus and carotid atherosclerosis: the ARIC Study, *J Med Virol* 1994; 42:337.
 34. Stone AF, Mendall MA, Kaski JC et al: Effect of treatment for Chlamydia pneumoniae and Helicobacter pylori on markers of inflammation and cardiac events in patients with acute coronary syndromes: South Thames Trial of Antibiotics in Myocardial Infarctions and Unstable Angina (STAMINA), *Circulation* 2002;106:1219-23.
 35. Vink A, Poppen M, Schoneveld AH et al. Distribution of Chlamydia pneumoniae in the human arterial system and its relation to the local amount of atherosclerosis within the individual, *Circulation* 2001;103: 1613-7.
 36. Wang J, Belcher JD, Marker PH et al: Cytomegalovirus inhibits p53 nuclear localization signal function, *J Mol Med* 2001;78:642-7.
 37. Weekly Intervention with Zithromax for Atherosclerosis and its Related Disorders (WIZARD): Presented at American College of Cardiology, 51st Annual Scientific Sessions, Atlanta, GA, March 17-20 (2002).
 38. Zhu J, Quyyumi AA, Norman JE et al: Effects of total pathogen burden on coronary artery disease risk and C-reactive protein levels, *Am J Cardiol* 2000;85:140-6.