

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ANİ ÖLÜMLERDE ATEROSKLEROZ BULGULARINDA
CHLAMYDIA PNEUMONIAE'NİN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Nevriye TEMEL

**ADLİ TIP ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA
2014**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ANKARA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

**ANİ ÖLÜMLERDE ATEROSKLEROZ BULGULARINDA
CHLAMYDIA PNEUMONIAE'NİN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI**

Dr. Nevriye TEMEL

**ADLİ TIP ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Yaşar BİLGE**

Bu tez Ankara Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 03.05.2014 tarihinde 77484245-604.01.02/28212 sayı ile desteklenmiştir.

**ANKARA
2014**

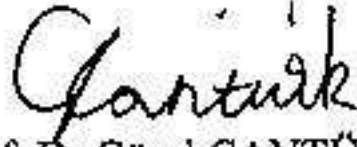
Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Adli Tıp Anabilim Dalı

Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

“ANİ ÖLÜMLERDE ATEROSKLEROZ BULGULARINDA CHLAMYDIA PNEUMONIAE’NİN ETKİSİNİN ARAŞTIRILMASI” başlıklı, Dr.Nevriye TEMEL’e ait bu çalışma aşağıdaki jüri tarafından Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 25 / 08 / 2014

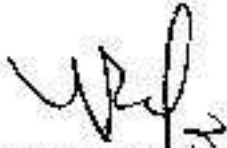


Prof. Dr.Gürol CANTÜRK

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Adli Tıp Anabilim Dalı Başkanı

Jüri Başkanı



Prof.Dr.Yaşar BİLGE

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Adli Tıp Anabilim Dalı

Tez Danışmanı

Prof.Dr.İ.Hamit HANCI

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Adli Tıp Anabilim Dalı

Üye



ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince eğitimime katkı sağlayan ve desteklerini benden esirgemeyen; tez danışmanım Prof.Dr. Yaşar BİLGE'ye, Anabilim Dalı Başkanı'mız Prof.Dr. Gürol CANTÜRK'e ve Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. İ. Hamit HANCI'ya,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum ve onlarla çalışmaktan mutlu olduğum asistan arkadaşlarım ile anabilim dalımızın çalışanlarına,

Tezim için gerekli örneklerin toplanmasında desteklerinden ötürü Adli Tıp Kurumu Başkanlığı'na ve Adli Tıp Kurumu Ankara Grup Başkanlığı Morg İhtisas Dairesi'nde görev yapan tüm çalışanlara,

Tez çalışmamda yardımını ve desteğini aldığım; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Zeynep Ceren KARAHAN'a ve anabilim dalı araştırma görevlilerinden Dr. Büşra Betül ÖZMEN'e,

Hayatımın ve eğitimimin her evresinde desteklerini esirgemeyen anneme ve kız kardeşlerime, ayrıca sabırları için eşime, oğluma ve kızıma teşekkür ederim.

Dr. Nevriye TEMEL

İÇİNDEKİLER

Sayfa No:

KABUL VE ONAY	i
ÖNSÖZ	ii
İÇİNDEKİLER	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	v
TABLolar DİZİNİ	viii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	x
GRAFİKLER DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. ÖLÜMÜN TANIMI, ÖLÜM ÇEŞİTLERİ VE NEDENLERİ	4
2.2. ATEROSKLEROZ.....	7
2.3. CHLAMYDİA’LAR	12
2.4. ENFEKSİYON, ENFLAMASYON VE ATEROSKLEROZ OLUŞUMU ...	17
2.5. CHLAMYDİA PNEUMONİAE İLE ATEROSKLEROZ’UN MORBİDİTE VE MORTALİTE İLİŞKİSİ	27
3. MATERYAL VE METOD	36
3.1. ÇALIŞMANIN PLANLANMASI	36
3.2. OLGULARIN BELİRLENMESİ, ÖRNEKLERİN TOPLANMASI VE MUHAFAZASI.....	36
3.3. POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYON YÖNTEMİ İLE ATEROSKLEROTİK DOKUDA KLAMİDYAL GENOM ARANMASI...	38
3.4. MİKROİMMÜN FLORESAN ANTİKOR TEST YÖNTEMİ İLE SERUMDA ANTİ-CHLAMYDİAL ANTİKOR ARANMASI	41
3.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME	45
4. BULGULAR.....	46
4.1. GENEL BULGULAR	46

4.2. POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU BULGULARI.....	64
4.3. MİKROİMMÜN FLORESAN TEST BULGULARI	65
5. TARTIŞMA	74
6. SONUÇLAR	89
ÖZET.....	95
7. KAYNAKLAR	99
EKLER.....	113
EK 1:.....	113
EK 2:.....	114

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

%	: Yüzde
°C	: Santigrad Derece
µg	: Mikrogram
µl	: Mikrolitre
µM	: Mikromol
AAA	: Abdominal Aort Anevrizmaları
Ac Ca	: Akciğer Karsinomu
AFR	: Akut Faz Reaktanı
AKÖ	: Ani Kardiyak Ölüm
AKS	: Akut Koroner Sendrom
AMI	: Akut Miyokard İnfarktüsü
<i>Anti-C.pneumoniae IgA</i>	: <i>Anti-Chlamydia pneumoniae</i> İmmünglobulin A
<i>Anti-C.pneumoniae IgG</i>	: <i>Anti-Chlamydia pneumoniae</i> İmmünglobulin G
<i>Anti-C.pneumoniae IgM</i>	: <i>Anti-Chlamydia pneumoniae</i> İmmünglobulin M
AP	: Anjina Pektoris
AS	: Ateroskleroz
Bç	: Baz Çifti
BKİ	: Beden Kitle İndeksi
BPH	: Bening Prostat Hipertrofisi
<i>C.pneumoniae</i>	: <i>Chlamydia pneumoniae</i>
<i>C.psittaci</i>	: <i>Chlamydia psittaci</i>
<i>C.trachomatis</i>	: <i>Chlamydia trachomatis</i>
CAYDK	: Cilt Altı Yağ Doku Kalınlığı
CF	: Kompleman Fiksasyon
CMV	: Cytomegalovirus
CRP	: C-Reaktif Protein
dk	: dakika
DM	: Diabetes Mellitus
DNA	: Deoksiribo Nükleik Asit
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EC	: Elementer Cisim
EİA	: Enzim İmmünoasay
ET	: Endotelin

FGF- β	: Fibroblast Growth Factor- β
FGF	: Fibroblast Growth Factor
GM-CSF	: Granulocyte-Monocyte Colony Stimulating Factor; Granülosit Monosit Stimülan Faktör
gr	: Gram
H.pylori	: Helicobacter pylori
HDL	: High-Density Lipoprotein
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HL	: Hiperlipidemi
HÖ	: Hücresel Ölüm
HSP-60	: Heat Shock Protein-60
HT	: Hipertansiyon
ICAM-1	: Intercellular Adhesion Molecule-1
IFN-γ	: İnterferon- γ
IL-6	: İnterlökin-6
IMT	: İntima-Media Thickness; İntima-Media Kalınlığı
İKH	: İskemik Kalp Hastalıklarına
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KVS	: Kardiyovasküler Sistem
LDL	: Low-Density Lipoprotein
LPL	: Lipoprotein Lipaz
M-CSF	: Monocyte Colony Stimulating Factor; Monosit Stimülan Faktör
mg	: Mligram
MI	: Miyokard İnfarktüsü
MIF	: Mikroimmün Floresan
MKAP-	: Monosit Kemoatraktan Protein-1
ml	: Mililitre
MMP	: Matriks Metalloproteinazların
MS	: Multipl Skleroz
nM	: Nanomol
NO	: Nitrik Oksit
Ox-LDL	: Okside LDL
PA	: Psöriatik Artrit

PAI-1	: Platelet Aktivatör İnhibitörü-1
PBS	: Phosphate Buffered Saline
PDGF	: Platelet-derived Growth Factor
PDGF	: Platelet-Derived Growth Factor; Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PMİ	: Postmortem İnterval
PZR	: Polimeraz Zincir reaksiyonu
RA	: Romatoid Artrit
RC	: Retiküler Cisim
SA-A	: Serum Amiloid-A
SF	: Serum Fizyolojik
SLE	: Sistemik Lupus Eritematozis
sn	: Saniye
SÖ	: Somatik Ölüm
SVO	: Serebrovasküler Olay
TEKHARF	: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
TG	: Trigliserit
TGF-β	: Transforming Growth Factor- β
TİA	: Trans İskemik Atak
TLR	: Toll-Like Reseptörler
TNF-α	: Tümör Nekroz Faktör-alfa
t-PA	: Doku Plazminojen Aktivatörü
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu
U	: Ünite
UA	: Unstabil Anjina
UV	: Ultra Viole
V	: Volt
VCAM-1	: Vascular Cell Adhesion Molecule-1

TABLÖLAR DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1.	AS ve Koroner Arter Hastalığı (KAH) İçin Risk Faktörleri	12
Tablo 2.	Chlamydia'ların Karakteristik Özellikleri (Kaynak 39'dan)	14
Tablo 3.	Vasküler Hastalıkla İlişkili 3 Kronik Enfeksiyonun Özellikleri	19
Tablo 4.	Ölümlerin İlk 10 Sebebi (DSÖ'nün 2011 verileri).....	28
Tablo 5.	Parametrelerin normal ve AS açısından risk faktörü kabul edilen değerleri.....	37
Tablo 6.	Primer ve TNF baz dizileri.....	40
Tablo 7.	Ig' lere Dayalı <i>C.pneumoniae</i> Enfeksiyonu Değerlendirmesi	43
Tablo 8.	Ölüm Yeri Dağılımı	46
Tablo 9.	Cinsiyet Dağılımı	46
Tablo 10.	Cinsiyetlere Göre Yaş Ortalaması.....	47
Tablo 11.	PMİ Dağılımı.....	48
Tablo 12.	Risk Faktörü Dağılımı.....	49
Tablo 13.	HT Bulunma Durumuna Göre Yaş Ortalaması	50
Tablo 14.	DM Bulunma Durumuna Göre Yaş Ortalaması.....	50
Tablo 15.	Sigara İçiciliği Yaş Ortalaması	51
Tablo 16.	CAYDK > 1,5 cm Olan Olguların Dağılımı	51
Tablo 17.	BKİ ≥ 25 Olan Olguların Dağılımı	52
Tablo 18.	Olguların Cinsiyetlerine Göre Ortalama Kalp Ağırlıkları.....	53
Tablo 19.	CAYDK İle Değişkenler Arasındaki İstatistik İlişkisi.....	55
Tablo 20.	BKİ İle Değişkenler Arasındaki İstatistik İlişkisi	56
Tablo 21.	Olguların Ölüm Sebepleri Dağılımı	57
Tablo 22.	Olguların Ölüm Sebeplerine Göre Yaş Ortalamaları	58
Tablo 23.	Cinsiyetlere Göre Ölüm Sebebi Dağılımı	58
Tablo 24.	Olguların Miyokard Patolojileri Dağılımı.....	59

Tablo 25.	Olguların Miyokard Patolojilerine Göre Yaş Ortalaması	60
Tablo 26.	Cinsiyetlere Göre Miyokard Patolojileri Dağılımı.....	61
Tablo 27.	Olguların Koroner Patolojileri Dağılımı	62
Tablo 28.	Olguların Koroner Patolojilerine Göre Yaş Ortalaması.....	63
Tablo 29.	Cinsiyetlere Göre Koroner Patolojileri Dağılımı	64
Tablo 30.	Olguların MIF Test Sonuçları	65
Tablo 31.	<i>C.pneumoniae</i> Enfeksiyonu Varlığına Göre Yaş Ortamaları.....	66
Tablo 32.	Olguların Cinsiyetlerine Göre İmmün Pozitiflik Oranları	67
Tablo 33.	Ölüm Sebeplerine Göre İmmün Pozitiflik Oranları	68
Tablo 34.	Miyokarddaki Patoloji Bulgularına Göre Pozitif İmmünizasyon Oranları.....	69
Tablo 35.	Koroner Patolojilerine Göre Pozitif İmmünizasyon Oranları	70
Tablo 36.	Sigara İçiciliği Durumuna Göre İmmün Pozitiflik Oranları	70
Tablo 37.	Hipertansiyon Varlığına Göre İmmün Pozitiflik Oranları	71
Tablo 38.	DM Varlığına Göre İmmün Pozitiflik Oranları.....	71
Tablo 39.	İmmünizasyon Durumuna Göre Olguların CAYDK Ortalamaları	72
Tablo 40.	İmmünizasyon durumuna göre olguların BKİ ortalamaları	73

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1.	Arter duvarının yapısı.....	8
Şekil 2.	AS patogenezi.....	11
Şekil 3.	Klamidyaların yaşam döngüsü	13
Şekil 4.	Enfeksiyonun Damar Duvarındaki Lokal Ve Sistemik Etkileri.....	22
Şekil 5.	Enflamasyon ile Plakta Bozulma ve AKS Oluşum Mekanizması	26
Şekil 6.	Ekstrakte edilen DNA örneklerinin UV ışık altında çekilmiş fotoğrafı	39
Şekil 7.	IF mikroskopta, 40x'lık objektifte Ig A negatif (sol) ve pozitif (sağ) kontrol görüntüleri.	43
Şekil 8.	IF mikroskopta, 40x'lık objektifte Ig G negatif (sol) ve pozitif (sağ) kontrol görüntüleri.	44
Şekil 9.	IF mikroskopta 40x'lık objektifte; Vaka 6'a ait Ig A (sol) ve Ig G (sağ) pozitif görüntüler.	44
Şekil 10.	IF mikroskopta 40x'lık objektifte; Vaka 32'ye ait Ig A (sol) ve Ig G (sağ) pozitif görüntüler.	44
Şekil 11.	BKİ ile CAYDK Arasındaki İlişki Histogramları	54
Şekil 12.	Aplikonların UV ışık altında çekilmiş fotoğrafı.....	65

GRAFİKLER DİZİNİ

Sayfa No:

Grafik 1.	Cinsiyet Dağılımı Grafiği	47
Grafik 2.	Cinsiyetlere Göre Yaş Ortalaması Grafiği	47
Grafik 3.	PMİ Dağılımı Grafiği	48
Grafik 4.	Risk Faktörü Dağılımı Grafiği	49
Grafik 5.	HT Bulunma Durumuna Göre Yaş Ortalaması Grafiği	50
Grafik 6.	DM Bulunma Durumuna Göre Yaş Ortalaması Grafiği	50
Grafik 7.	Sigara İçiciliği Yaş Ortalaması Grafiği	51
Grafik 8.	CAYDK $\geq 1,5$ cm Olan Olguların Dağılımı Grafiği	52
Grafik 9.	BKİ ≥ 25 Olan Olguların Dağılımı Grafiği	53
Grafik 10.	Olguların Cinsiyetlerine Göre Ortalama Kalp Ağırlıkları Grafiği	54
Grafik 11.	Olguların Ölüm Sebepleri Dağılımı Grafiği	57
Grafik 12.	Cinsiyete Göre Ölüm Sebebi Dağılım Grafiği	59
Grafik 13.	Olguların Miyokard Patolojileri Dağılım Grafiği	60
Grafik 14.	Cinsiyetlere Göre Miyokard Patolojileri Dağılım Grafiği	61
Grafik 15.	Olguların Koroner Patolojileri Dağılım Grafiği	62
Grafik 16.	Cinsiyetlere Göre Koroner Patolojileri Dağılım Grafiği	64
Grafik 17.	Olguların MIF Test Sonuçları Grafiği	66
Grafik 18.	Olguların Cinsiyetlerine Göre İmmün Pozitiflik Oranları Grafiği	67

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Biyolojik olarak; vücuttaki canlılık halinin geriye dönüşsüz şekilde yavaş yavaş yok olması “Ölüm” olarak tanımlanır (1, 2, 3). Ani ölümler, beklenmeyen zamanda ve beklenmeyen şartlarda gerçekleştiğinden insanlar tarafından kabulü zor ölümlerdir. Ani ölümlerde; ölüm sebebini belirlemek, ölüme anlam katarak ölümü daha kabul edilebilir kılar. Ölüm sebebini belirlemek için; ayrıntılı olay yeri incelemesi yapılmalı, ölüye ait tüm tıbbi ve tedavi evrakları incelenmeli, yakınlarından ölüye ait alınabilecek tüm bilgiler alınmalı, makroskopik mikroskopik toksikolojik ve mikrobiyolojik incelemeleri içeren ayrıntılı otopsi yapılmalıdır.

Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre; ölüm sayısı 2011 yılında 375.367 iken bu sayı 2012 yılında 374.855 olmuştur. Ölenlerin %55’i erkek, %45’i kadındır. Kaba ölüm hızı, 2011 yılında %5,1 iken bu hız 2012 yılında %5 olmuştur. Diğer bir ifade ile 2011 yılında bin nüfus başına 5,1 ölüm düşerken, 2012 yılında bin nüfus başına 5 ölüm düşmektedir (4).

Ölümü ertelemek veya yaşamı daha kaliteli hale getirmek tıp biliminin amaçlarındandır. Ölüm sebeplerini belirlemek, mevcut sebebi ortadan kaldırmak veya ölümü ertelemek için sürekli olarak araştırma yapılmaktadır. Otopsi yapmak, bu çalışmaların bir parçasıdır.

Tüm doğal ölümlere bakıldığında; yaklaşık %15-30’unun ani ve beklenmeyen doğal ölümler olduğu görülmektedir. Kişinin ölümünü açıklayacak herhangi bir hastalığı veya travma hikayesi yokken beklenmedik bir zamanda ölmesi durumunda ani ölümden bahsedilir. Birçok rutin olguya bakıldığında tanıkların ifadelerinden de yola çıkılarak ölümün dakikalar içinde ya da semptomların başlamasından sonra ilk 1 saat içinde gerçekleştiği anlaşılmaktadır. Ancak Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bu süreyi 24 saat olarak tanımlamıştır (5).

Tüm dünyada ölüm nedenlerine bakıldığında; kardiyovasküler hastalıkların ilk sırada yer aldığı ve kardiyovasküler hastalıkların en sık nedeninin de koroner ateroskleroz (AS) olduğu görülmektedir. Koroner AS hastalarında görülen ilk semptom $\frac{1}{4}$ oranında “Ölüm”dür (5). AS zemininde gelişen trombus ve emboliler de birbiri ile ilişkili lezyonlardır ve ani ölümlere yol açmaktadır. AS’un

patofizyolojisi ile ilgili birçok teori mevcuttur. En çok kabul gören teori; AS'un endotel hasarı ile başladığını kanıt sayan teoridir. Enflamasyon ve enfeksiyon da çeşitli yollarla endotel hasarını tetiklemektedir (6).

Bir enfeksiyon ve enflamasyon nedeni olan *Chlamydia pneumoniae* (*C.pneumoniae*)'nın AS oluşumundaki rolü birçok çalışmada gösterilmiştir (7, 8, 9). Ancak, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarda AS gelişiminde *C.pneumoniae* enfeksiyonunun etki mekanizması halen tam olarak bilinmemektedir (10,11). Arter duvarında kolonize olarak arter duvarının yapısını bozup aterosklerotik plağın oluşumunu kolaylaştırdığı, ayrıca immunolojik mekanizmalarla enflamasyon ve dejenerasyona yol açarak aterom plağının stabilizasyonunu bozduğu ileri sürülmüştür (12, 13, 14). Ayrıca tavşan ve farelerde yapılan deneylere göre bu enfeksiyonun varlığı AS lezyonunun başlayışını ya da var olan lezyonun alevlenmesini tetiklemektedir (15).

Chlamydia'lar; zorunlu hücre içi parazittir ve organik maddeyi yıkarak enerji sağlayamadıkları için konakçı hücrenin enerjisini kullanırlar (16, 17). Bu gruptan tıbbi önemi olanlar; *Chlamydia trachomatis* (*C.trachomatis*), *Chlamydia psittaci* (*C.psittaci*) ve *Chlamydia pneumoniae* (*C.pneumoniae*)'dır. *C.trachomatis* ve *C.pneumoniae* insanı doğal kaynak olarak kullanan patojenlerdir. *C.pneumoniae*; insandan insana bulaş gösteren, pnömoni, bronşit ve larenjit etkenidir. *C.pneumoniae*; akut enfeksiyondan ziyade kronik, latent veya reenfeksiyon meydana getiren bir mikrobik ajandır (16, 18).

Chlamydia'lar; çoğalmaları sırasında enfekte ettikleri hücrenin stoplazmasında inklüzyon cisimcikleri oluştururlar (17). *C.pneumoniae* için elementer cisimciğin morfolojisi armut şeklinde olup glikojen içermemektedir (18, 19). Bu cisimciklerin çeşitli yöntemlerde gösterilmesi *Chlamydia* enfeksiyonu tanısının konulmasında kullanılır. Floresan ve elektron mikroskopik teknikler hücre içi patojenlerin hücresel interaksiyonlarını göstermede kullanılan yöntemlerdir (20). Ayrıca; immünohistokimyasal ve Polimeraz Zincir reaksiyonu (PZR) gibi moleküler biyolojik yöntemlerle de aterom plaklarında *C.pneumoniae* varlığı gösterilebilmektedir (21, 22).

C.pneumoniae tanısı konulmasında; bazı serolojik yöntemler de kullanılmaktadır. Mikroimmün Floresan (MIF) ya da Enzim İmmünoasay (EİA)

yöntemi ile anti-*Chlamydia pneumoniae* İmmünglobulin M (anti-*C.pneumoniae* IgM), anti-*Chlamydia pneumoniae* Ig-G (anti-*C.pneumoniae* Ig-G) ve anti-*Chlamydia pneumoniae* Ig-A (anti-*C.pneumoniae* Ig-A)'nın yüksekliğinin gösterilmesi bu yöntemlere verilebilecek örneklerdendir (19, 23, 24). Bu antikor cevabı; *C.pneumoniae*'nin primer enfeksiyonu ve reenfeksiyonlarında ortaya çıkar. Anti-*C.pneumoniae* IgM'nin; 1:16, anti-*C.pneumoniae* IgG'nin; 1:32 titreleri primer enfeksiyon için pozitif olarak kabul edilir. Anti-*C.pneumoniae* IgM ve kompleman bağlayan antikorlar reenfeksiyonlarda bulunmazken anti-*C.pneumoniae* IgG antikorları hızla yükselir. Enfeksiyonun, 2-4. haftasında IgM antikorları 6-8. haftasında ise IgG antikorları tanı koydurucudur. IgG'nin 2-3 yıl boyunca yüksek titrelerde kaldığı gösterilmiştir (14, 18). IgA antikorlarının da reenfeksiyonu göstermede rolü büyüktür. Sero epidemiyolojik çalışmalar göstermektedir ki; kardiyovasküler sistem (KVS) hastalığı olanlarda anti-C pn antikor titreleri kontrol hastalarına oranla yüksektir.

Birçok epidemiyolojik ve patoloji tabanlı çalışmada C pn'nin AS ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (9). C pn enfeksiyonu ile Akut Miyokard İnfarktüsu (AMI) arasındaki ilişki ilk kez 1988'de bildirilmiştir (13). AS'un tedavi edilebilir predispozan faktörleri arasında sayılan bu enfeksiyon ile ilgili yurt içi ve yurt dışı antemortem çalışmalar (7, 8, 9, 13, 25) mevcuttur ancak yurt dışı postmortem çalışma sayısı fazla iken ülkemizde kısıtlı sayıdadır (26). Geçen yıllar içerisinde yapılan çalışmaların çoğu bu ilişkiyi destekleyen sonuçlara varırken bazıları böyle bir ilişki tespit edememiştir.

Bu çalışmada amacımız, ani beklenmedik şüpheli ölüm vakalarında; alınan doku örneklerinden PZR yöntemi ile *C.pneumoniae*'ye ait Deoksiribo Nükleik Asit (DNA) tespit ederek AS zemininde bu enfeksiyonun varlığını araştırmak ve MİF yöntemi ile aynı vakaların serumlarında bu enfeksiyona ait Ig A ile Ig G antikorlarını araştırarak geçirilmiş veya reenfeksiyon varlığını teyid etmek, diğer risk faktörleri ile de karşılaştırarak aralarında bir ilişki olup olmadığını ve bu enfeksiyonun AS ile ölüm üzerindeki etkilerini ortaya çıkarmaktır. Bu çalışma ile ülkemizdeki sınırlı sayıdaki postmortem çalışmalar desteklenmiş ve *C.pneumoniae* enfeksiyonunun AS ve buna bağlı komplikasyonlar nedeniyle gerçekleşen ölüm üzerindeki etkileri kanıtlanmış olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ÖLÜMÜN TANIMI, ÖLÜM ÇEŞİTLERİ VE NEDENLERİ

“Ölüm”; tıbbi açıdan kısaca canlılık halinin geriye dönmeyecek şekilde sona ermesi olarak nitelendirilse de, şekline ve nedenine göre değişen bir olaylar zinciridir. Ölümün bir başlangıcı bir de sonu vardır. Ayrıca felsefi, dini, sosyolojik, hukuki, antropolojik ve tıbbi tanımları farklı farklıdır (1, 27). Tıbben; vücudun bütün olarak canlılık özelliklerinin kaybı “Somatik Ölüm (SÖ)” olarak tanımlanırken, bu bütünü oluşturan organ-doku-hücrelerin fonksiyonlarını tamamen kaybetmesi de “Hücrel Ölüm (HÖ)” adını alır (3, 27). “Temel Vücut Fonksiyonları” denen ve göreceli olarak diğer sistemlerden daha fazla yaşamsal öneme sahip olan “Merkezi Sinir Sistemi, Dolaşım Sistemi ve Solunum Sistemi”nin fonksiyonlarını kaybetmesine SÖ denir ve hukuken önem taşıyan ölüm hali budur (27). SÖ gerçekleşikten sonra dokular ve hücreler oksijensizliğe duyarlılıklarına göre sırayla canlılıklarını yitirirler ve bu olaylar zinciri HÖ olarak tanımlanıp hukuken fazla önemi olmasa da organ nakli süreci için önem taşır (2, 3, 27).

TUİK’nun son yıllardaki verilerine göre; Türkiye’de gerçekleşen 3 doğuma karşılık 1 ölüm gerçekleşmekte, yıllık ölüm sayısının yaklaşık 60-80 bin kadarı adli nitelik taşımaktadır. Adli nitelik taşıyan tüm bu ölümlerin çoğuna otopsi yapılmaktadır. Adli Tıp açısından değerlendirildiğinde; ölümler, nedenleri göz önüne alınarak “Doğal Olmayan-Travmatik (Zorlamalı) Ölümler” ve “Doğal Ölümler” şeklinde iki gruba ayrılabilir (28).

Zorlamalı ölümler; orijini, cinayet intihar ya da kaza olan ve tümü adli tıbbi ilgilendiren ölümler olup bu tür ölümlerde gerekli her tür araştırma yapılarak ölümün şekli belirlenmeye ve eğer cinayet ise fail veya failleri tespit edilmeye çalışılır. Ölüm sebebi ve orijin belirlenirken; adli soruşturma ile başlayan, cesedin muayenesi, otopsi ve postmortem incelemelerle devam eden bir süreç izlenir (1).

Doğal ölümler; normal yaşam süresini tamamlamış ya da bilinen bir hastalığı olanlarda görülen ölüm şeklidir ki; genellikle bir hastalık sonucu gerçekleşir ve bu nedenle bu tür ölümlere “Patolojik ölüm”de denir (28).

Adli açıdan bakıldığında; doğal ölümler, ortaya çıkış şekilleri ve otopsi bulgularına göre farklı gruplarda incelenir. Kısaca;

- i. Otopside yaşamla bağdaşmayacak şekilde makroskopik bulgular mevcut olup bu bulgulardan ölüm sebebi tespit edilebilen vakalar,
- ii. Otopside makroskopik bulguları olmayıp mikroskopik incelemelerde yaşamla bağdaşmayan bulguların tespit edildiği vakalar,
- iii. Otopside; makroskopik, mikroskopik ya da toksikolojik bulgular tespit edilemeyip ancak ölüme ait anamnez ile tüm diğer bulguları birleştirilerek ölüm sebebi ortaya konulabilen vakalar,
- iv. Tüm araştırmalara (anamnez, otopside makroskopik-mikroskopik-toksikolojik) rağmen ölüm sebebi belirlenemeyen ve “İzah Edilemeyen Ölüm ”olarak adlandırılan vakalar, şeklinde sınıflandırılabilir (26).

Doğal ölümlerin %90’ı ikinci grupta yer alırken, %5’i de birinci grupta yer almakta ve geriye kalan kısmı da üçüncü ile dördüncü gruba girmektedir (26). Dolayısıyla; doğal ölümlerin büyük bir kısmında başlangıçta ölüm sebebi bilinemeyebilir ve ölüm sebebini belirlemek için mikroskopik inceleme gerekir (28).

Doğal ölümlerde karşılaşılan ve tanımlanmasının uygun olduğu bazı kavramlar vardır. “Ani Ölüm”, “Beklenmedik Ölüm” ve “Kuşkulu Ölüm”ler; adli niteliktedir ve adli makamlara bildirilmesi gereken olgulardır (28). Kişinin, çevresindekilerce bilinen ve ölüme neden olabilecek bir hastalığı yokken birkaç dakika ya da saat içinde ölmesi halinde “Ani Ölüm”den bahsedilir ki; DSÖ bu süreyi en fazla 24 saat olarak tanımlamıştır ve bu ölümlerin genellikle bir tanığı vardır. “Beklenmedik Ölüm”ise kısa veya uzun bir zaman aralığında meydana gelen ve tanığı olmayan ölüm şeklidir. Ölünün durumunda ve bulunuşunda bir kuşku varsa da “Kuşkulu Ölüm”den bahsedilir ve başlangıçta ölüm tanısı konulup ölüm sebebi belirlenmiş olsa da yakınları “Tedavide İhmal”den bahsediyorsa yine kuşkulu ölüm olarak nitelendirilmelidir (1, 28). Bu kavramlar; her ne kadar farklı gözükse de doğal ölümlerin büyük bir kısmı ani, beklenmedik ve kuşkulu şekilde gerçekleştiğinden birçok kaynakta her üç kavram da beraber kullanılmakla birlikte bu vakaların aydınlatılması için otopsi yapılması şarttır (1, 2, 3, 5, 26, 29).

Ölüm sebeplerini incelediğimizde; travmatik ölümlerde, insan sağlığını etkileyen ve canlılık fonksiyonlarını bozan fiziksel, kimyasal, radyasyon, barotravma, hipo/hipertermi, diğer dış faktörler gibi geniş bir yelpazede yer alan dış faktörlerin ön planda olduğunu görmekteyiz. En sık travmatik ölüm sebeplerini;

- i. Künt yaralanmalar,
- ii. Kesici, delici, kesici-delici, kesici-ezici v.b. aletlerle yaralanmalar,
- iii. Ateşli silah yaralanmaları,
- iv. Zehirlenmeler,
- v. Sıcak veya soğuk tesiriyle olan yaralanmalar,
- vi. Asfiktik yaralanmalar,
- vii. Diğer travmatik nedenler, şeklinde kısaca özetleyebiliriz (1, 2, 3, 28).

Doğal ölüm sebepleri ise;

- i. Kardiyovasküler sistem hastalıkları,
- ii. Merkezi sinir sistemi hastalıkları,
- iii. Solunum sistemi hastalıkları,
- iv. Sindirim sistemi hastalıkları,
- v. Ürogenital sistem hastalıkları,
- vi. Endokrin sistem hastalıkları,
- vii. Sistemik enfeksiyonlar,
- viii. Maligniteler ve tüm bu hastalıklara bağlı komplikasyonlar şeklinde kısaca özetlenebilir (1, 2, 3, 5, 26).

Doğal ölümlerin en sık nedeninin KVS hastalıkları olduğu birçok kaynakta karşımıza çıkmaktadır. Bu hastalıklar; koroner arter patolojileri, kapak patolojileri, miyokardial patolojiler, konjenital patolojiler, maligniteler, elektrofizyolojik patolojiler ve nörohümorale patolojiler olarak sınıflandırılabilir ancak çeşitli kaynaklarda farklı sınıflandırmalar söz konusudur. Sınıflandırmalar farklı farklı olsa da bu hastalıklar içerisinde en sık görülenin koroner arter patolojileri olduğu ve bunun da en sık nedeninin AS olduğu her kaynakta belirtilmektedir (1, 2, 3, 5, 26, 29, 30).

Çeşitli çalışmalardan ve kaynaklardan bakıldığında; ani-beklenmedik-şüpheli doğal ölümlerin hayatın iki döneminde artış gösterdiği anlaşılmaktadır. Hayatın ilk

12 ayında gerçekleşen ani ölümler literatürde “Ani Bebek Ölümü Sendromu-Sudden Infant Death Syndrome” olarak tanımlanır ve en sık nedenin pnömoni olduğu belirtilir. İkinci dönem; 45-75 yaş grubunda gerçekleşen ani ölümlerdir ve yapılan araştırmalar ile en sık neden olarak KVS hastalıkları gösterilmektedir (2, 5, 31). Anibeklenmedik-şüpheli ölümler; en sık 40-49 yaş grubunda gerçekleşmekte ve en sık 2. neden olarak solunum sistemi ve merkezi sinir sistemi hastalıkları gösterilmektedir (29, 31, 32).

Yapılan çalışmalar, ani ölümlerin büyük çoğunluğunu oluşturan ani kardiyak ölüm (AKÖ) için risk faktörlerinin AS için geçerli olan risk faktörleri ile aynı olduğunu göstermiştir. Yaş, erkek cinsiyet, aile öyküsü ve genetik anormallikler gibi değiştirilemeyen major risk faktörleri ile hiperlipidemi (HL), hipertansiyon (HT), sigara ve Diabetes Mellitus (DM) gibi kontrol edilebilen major risk faktörleri AS için olduğu kadar AKÖ için de geçerlidir. Ayrıca, obezite, hareketsizlik, A tipi kişilik yapısı, karbonhidrattan zengin diyetle beslenme ile *C.pneumoniae* gibi enfeksiyöz ajanlar da diğer risk faktörleri arasında önemli bir yer tutmaktadır (26, 33).

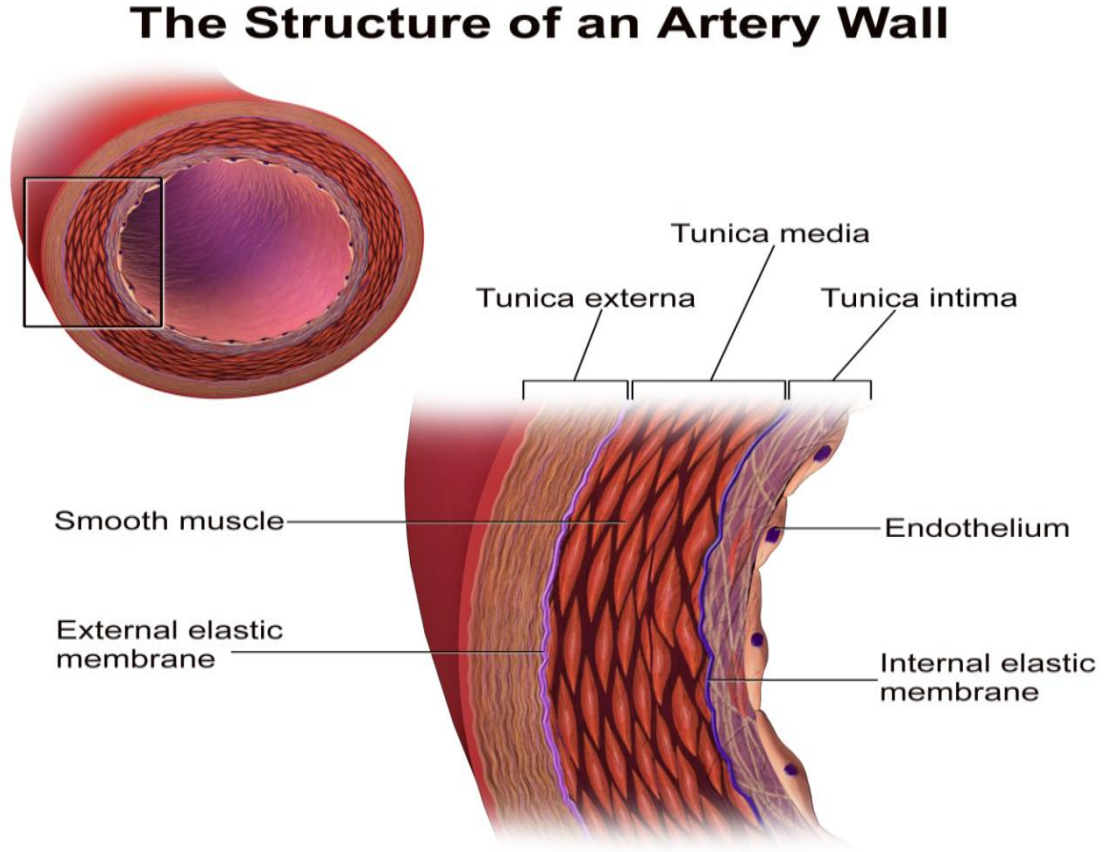
2.2. ATEROSKLEROZ

AS; çoğu ülkede en fazla ölüme sebebiyet veren, hakkında araştırma yapılması gereken ve nasıl daha iyi kontrol edilebileceği hakkında tartışmalar yaratan bir hastalıktır. Batı dünyasındaki ölümlerin yarısından tek başına AS sorumludur. Aterom denilen, alttaki media tabakasını zayıflatan ve bazı komplikasyonlara yol açan intimal plaklarla karakterizedir. Esas hedefler; aort ile koroner ve serebral arterler olsa da her arter bu patolojiden etkilenebilir. Bu hastalık hayatın erken dönemlerinde başlar ve yavaş ilerler (34). Ölüm ertelenmek isteniyorsa; bu hastalığa erken dönemde müdahale edilmeli ve istenmeyen sonuçlarla karşılaşılmadan önlemler alınmalıdır.

AS; koroner arterleri etkilediğinde, İskemik Kalp Hastalıkları (İKH)’na neden olur ve buna trombüs eklenirse İKH’nın en ağır formu olan AMİ gelişir ve tek başına ölüme yol açar. Yine; aterotrombotik hastalık nedeniyle oluşan beyin infarktı ya da inme de en sık karşılaşılan ölüm nedenlerindendir. Ayrıca, bağırsak ve alt

ekstremitelerde de iskemi oluşturabilir ve abdominal aort anevrizmasına yol açarak masif ölümcül kanamaya neden olur (34).

Normal bir arter anatomik olarak üç tabakadan oluşur. Bu tabakalar; Tunika intima, Tunika media ve Tunika adventisya'dır (Şekil 1).



Şekil 1. Arter duvarının yapısı

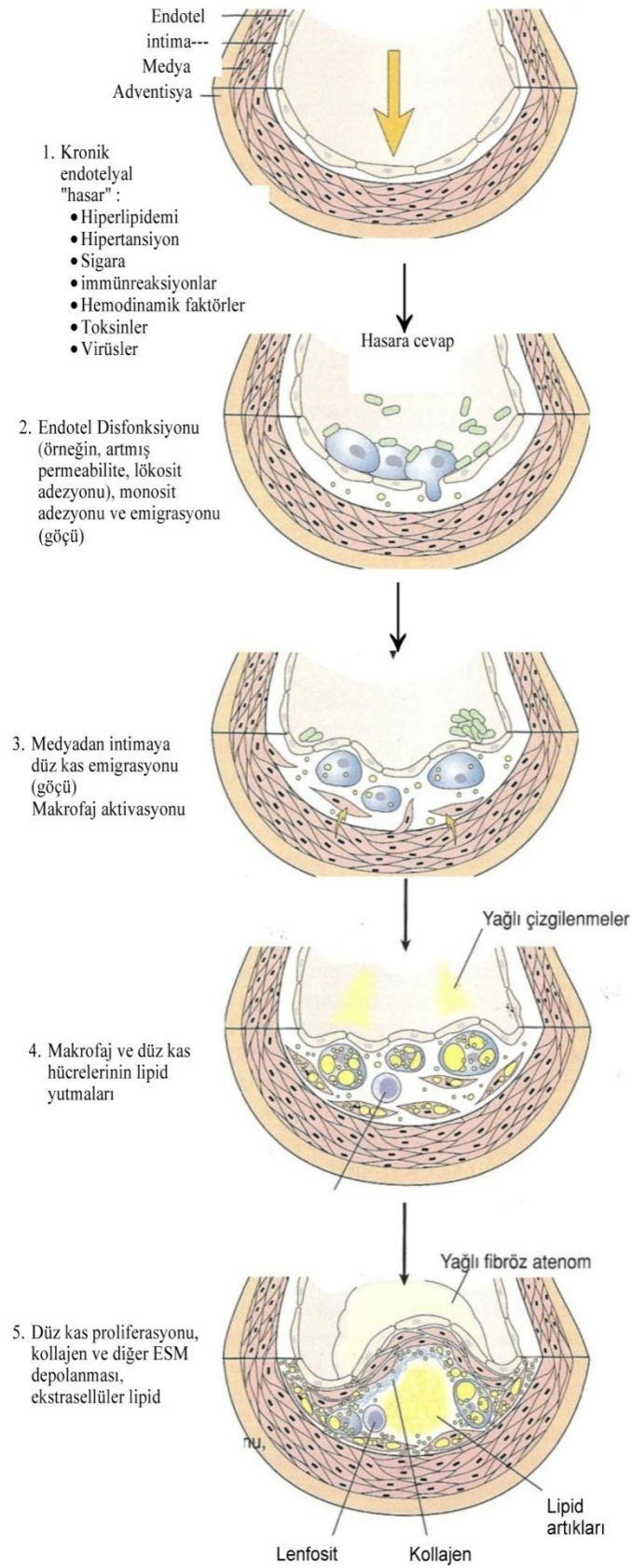
http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/c/c8/Blausen_0055_ArteryWallStructure.pg. Erişim Tarihi: Ekim 2013

Endotel hücreleri, bazal membran ve subendotelyal bağ doku tunika intimayı oluştururken, bu tabaka tunika mediadan internal elastik lamina ile ayrılır. Miyofilamentten zengin düz kas hücreleri yan yana yerleşerek tunika mediayı oluştururlar ve arter duvarının en geniş tabakası olan bu tabaka tunika adventisya'dan eksternal elastik lamina ile ayrılır. Tunika adventisya ise arter duvarının en dış tabakasıdır ve çoğunlukla fibroblastları, tip I kollagen liflerini ve uzunluğuna yönlenmiş elastik lifleri içeren gevşek bir bağ dokusundan oluşmuştur. Vaza

vazorumlar bu tabakadadır ve damarların beslenmesini sağlar. Ayrıca, bu tabakada sinir uçları da yer alır (35).

AS gelişimi ile ilgili “Hasara yanıt hipotezi”, “Klonal hipotez” ve “Enfeksiyon hipotezi” gibi çeşitli hipotezler ileri sürülmüştür. Ancak tartışmalı olmakla beraber en çok kabul edilen hipotez “Hasara yanıt hipotezi”dir. Bu hipotez yaşamın erken döneminde çeşitli kışkırtıcı olaylara karşı damar duvarının kronik enflamatuar cevabı olarak tanımlanabilir. Endotel ve düz kas hücrelerinin; mekanik, kimyasal, toksik, viral veya immünolojik olaylarla oluşturulan endotel hasarına verdiği yanıt olarak ta tanımlanabilir. Endotel disfonksiyonu ile başlayan, monosit adezyonu ve infiltrasyonu, düz kas proliferasyonu, ekstraselüler matriks depolanması, lipid birikimi ile devam eden bu süreçte ayrıca, trombositler ve çeşitli mediatörler de rol alır. En sık okside LDL (ox-LDL) partikülleri olmak üzere farklı nedenlerle oluşan endotel hasarı ile endotel hücrelerinden Nitrik Oksit (NO) salınımı azalır. Vazodilatör ve antiagregan olan bu sitokin azalması trombosit agregasyonunu arttırır. Kandaki ox-LDL vazokonstrüktör bir sitokin olan Endotelin (ET) salınımını tetikler ve endotel hasarının olduğu bölgede damar çapını daraltarak iskemi ve hücrel proliferasyonu çoğaltır. Dolaşımdaki monositlerin, endotel hücrelerine yamaşması ve bu hücreler arasına yapışması kolaylaşır. Endotele yapışan monositler, bu hücreler arasından daha sonra subendotelyal alana göç ederek makrofaj hücrelerine dönüşür. Makrofaj hücrelerinde yer alan ve ox-LDL partiküllerini tanıyan scavenger (çöpçü) reseptörler ile bu bölgede bulunan makrofajlar ox-LDL’yi fagosit ederek parçalar ve kolesterol esteri halinde depolarlar. Zamanla ester kolesterol oranı artan bu makrofajlar ilerleyen dönemde köpük hücresi haline dönüşürler. Ox-LDL; aynı zamanda monositler için kemotaktik bir uyarıcı olduğundan zamanla intimaadaki monosit sayısı artmaya başlar ve makrofajlara dönüştüklerinde bu hücrelerden Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α), Interlökin-1 (IL-1), Monosit Kemoatraktan Protein-1 (MCP-1) ve metalloproteinaz gibi enflamatuar ve prokoagulan faktörler salınır. Salınan; IL-1 ve TNF- α monosit adezyonunu artırırken, Matriks Metalloproteinaz (MMP)’lar da bağ dokusu yıkımında görev alır. Antiagregan sitokin olan NO’nin azalması ile dolaşımdaki trombositlerin de hasarlı bölgeye gelerek endotele yapışması kolaylaşır ve artar.

Zamanla, mediada lipid dolu makrofajlar arttıkça düz kas hücreleri mediadan intimaya göç ederek intimada çoğalma sürecine girerler. Kolesterolün; makrofajlarda, düz kas hücrelerinde ve ekstraselüler matrikste artışı devam ederken lipid yüklü makrofajlar parçalanarak daha fazla monosit göçüne ve daha fazla köpük hücresi oluşumuna neden olurlar. Monosit adezyonu, düz kas hücrelerinin göçü ve makrofajlar ile düz kas hücrelerinde lipid birikimi kısır döngüsü sürerken subendotelyal alanda köpük hücrelerin artışı ile intimada makroskopik “Yağlı Çizgilenme”ler meydana gelir. Bu makroskopik patolojik yapılar aterom plaklarının öncül lezyonudur ve köpük hücreleri etrafında düz kas hücrelerinin çoğalması ile yağlı çizgilenmeler zamanla olgun-yağlı fibröz ateroma dönüşürler. Hasarlı bölgedeki makrofajlar, trombositler, endotel hücreleri ve ox-LDL tarafından salınan Platelet-derived Growth Factor (PDGF) ve Fibroblast Growth Factor (FGF) gibi bazı büyüme faktörleri düz kas hücrelerinin göçünü ve sayıca çoğalmasını artırır. Hücreden zengin olan bu ateroma kollajen, elastin ve proteoglikanların da eklenmesi ile intimal yüzde daha belirgin olan “Fibröz Başlık”ve artık tam olgun olan “Yağlı-fibröz Aterom”gelişir. Bu tam olgun ateromdaki “Fibröz Başlık”kalınlığı arttıkça ateromun durağanlığı artarken azaldıkça da ateromun yırtılıp komplikasyona neden olma riski artmaktadır (34, 35, 36) (Şekil 2).



Şekil 2. AS patogenezi (Kaynak 34' ten)

AS ve onun en önemli komplikasyonlarından biri olan AMİ için kabul edilmiş risk faktörleri mevcuttur. Değiştirilemez risk faktörleri olarak; yaş, cinsiyet ve ailesel yatkınlık kabul edilirken, kısmen de olsa değiştirilebilir olarak kabul edilen risk faktörleri; HL, HT, sigara kullanımı ve DM'un varlığıdır. Daha belirsiz ve ölçümü güç olan, bu nedenle ‘‘Minör Risk Faktörleri’’olarak kabul gören faktörler arasında; yetersiz fiziksel aktivite, stresli yaşam biçimi, obezite, fazla karbonhidrat tüketimi, hiperürisemi ve enfeksiyon sayılabilir (33, 34, 35).

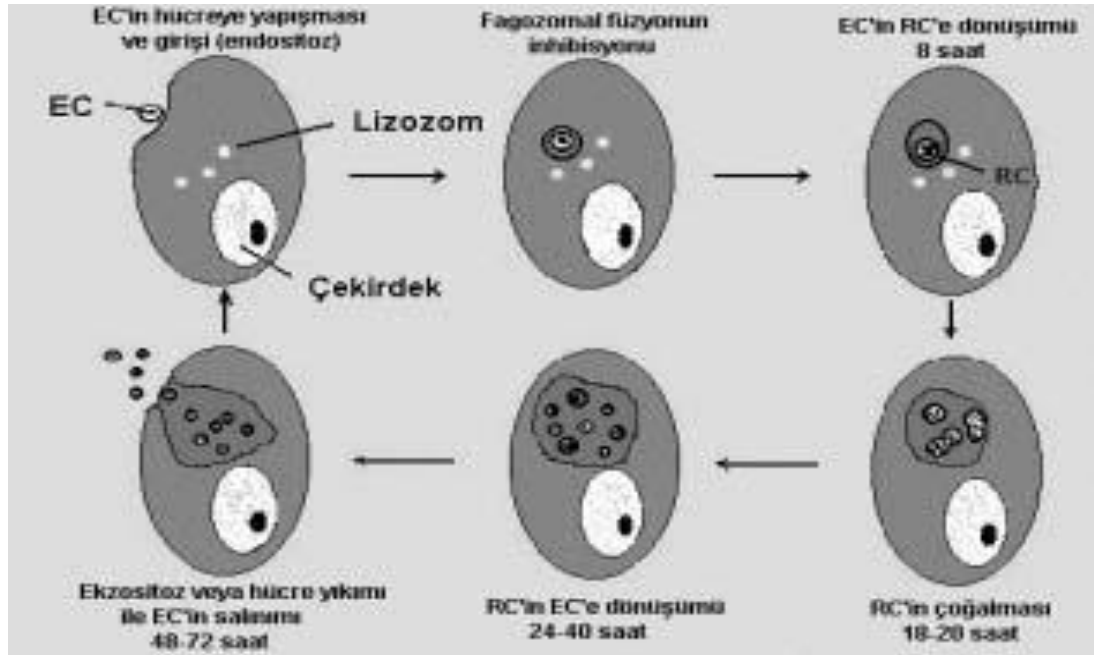
Tablo 1. AS ve Koroner Arter Hastalığı (KAH) İçin Risk Faktörleri (Kaynak 18'den)

Sabit Risk Faktörleri	Varsayılan risk faktörleri	Major Modifiye edilebilir risk faktörleri
Yaş	Lipoprotein (a)	Sigara
Cinsiyet	Homosistein	Hipertansiyon
Etnik grup	Obezite	Hiperkolesterolemi
Vasküler hastalık	Sosyal faktörleri	Sedanter yaşam tarzı
Aile Öyküsü	Pıhtılaşma faktörleri	Diabetes mellitus
	A Tipi kisilik	
	Eksojen Östrojen	
	Alkol	
	Enfeksiyon	

2.3. CHLAMYDİA'LAR

Kendileri için gerekli enerjiyi üretmediklerinden ‘‘Zorunlu hücre içi paraziti’’ (40, 41, 42) olarak tanımlanan Chlamydia'lar; bu özellikleri nedeniyle daha önceden virüsler grubunda anılırken, hem DNA hem de RNA içermeleri, bölünerek çoğalmaları, Gram negatif bakterilere benzer sert bir hücre duvarına sahip olmaları, metabolik aktivite sağlayan çeşitli enzimlerinin bulunmaması ve antibiyotiklere duyarlı olmaları nedeniyle bakteriler arasında yer almaktadırlar (16, 20, 42). Bifazik hayat siklusuna sahip tek bakterilerdir. Birçok enzimi ve sınırlı metabolik aktivitesi kendi enerjisini üretmeye yetmez ve konakçı hücrenin ürettiği enerjiyi kullanırlar. Gram negatif bakterilere morfolojik ve yapısal olarak benzeyen bu bakterilerin dış membranı üç tabakalıdır. Bu bakteriler, prokaryotlarda ozmotik stabiliteyi ve yapısal rijiditeyi sağlayan bir makromolekül olan peptidoglikanı içermez ancak peptidoglikan sentezi için gerekli genlerin tümünü içerirler (15, 16, 17).

Enfekte ettikleri hücrelerin stoplazmalarında enfektif formu olan Elementer Cisim (EC) ve replikatif formu olan Retiküler Cisim (RC) oluşturarak ürerler (40). EC çoğalamaz ve metabolik olarak inaktiftir. RC ise metabolik olarak aktiftir ancak enfeksiyöz değildir. Bu bakterinin konaktan konağa aktarımı enfektif form olan EC ile gerçekleşir. Hücre tarafından endositoz ile hücre içine alınan EC daha sonra hücre stoplazmasında fagolizozom birleşmesini engelleyerek form değiştirir ve RC'ye dönüşür. Replikatif ve metabolik olarak aktif form olan RC hücre içinde ikiye bölünerek çoğalır. Hücre hacminin yarısından çoğunu doldurdularında tekrar organize olarak hücre dışında varlıklarını devam ettirebilen EC formuna dönüşür ve hücreyi parçalayarak hücre dışına yayılıp yeniden hücreleri enfekte ederler. Yaşam siklüsü devam ederken enfekte ettikleri konakçı hücrenin sitoplazmasında EC ve RC'lerin varlığı karakteristik hücre içi inklüzyonları oluşturur ki; bu inklüzyonların ışık veya elektron mikroskobu ile gösterilmesi bu enfeksiyonun tanısında kullanılır (15, 38, 43), (Şekil 3).



Şekil 3. Klamidyalardan yaşam döngüsü (Kaynak 17'den)

Chlamydia'ların üç türü insanlar için patojeniktir. Bunlardan, Chlamydia pneumoniae; diğer iki tür olan Chlamydia trachomatis ve Chlamydia psittaci'den önemli özellikleri ile ayrılır. C.trachomatis'in doğal kaynağı insandır, insandan insana cinsel yolla bulaşır ve hedef hücresi konjonktiva ile genital epitel hücreleri ve

makrofajlardır (41). *C.psittaci*'nin doğal konağı kuşlar ve bazı memeli hayvanlardır, insana hava yolu ile bulaşır ve hedef hücre solunum epiteli olup ornitoz ve psitakoz olarak adlandırılan pnömoni etkenidir (40). *C.pneumoniae* ise insanı doğal konak olarak kullanan, solunum salgıları yoluyla yayılan, kuş veya hayvanlarda hastalık oluşturmeyen ve hedef hücresi solunum epiteli olan Chlamydia türüdür (38,39). *C.pecorum* da bu grubun dördüncü ve insanlarda hastalık yapmayan tek üyesidir (40, 41).

Tablo 2. Chlamydia'ların Karakteristik Özellikleri (Kaynak 39'dan)

KLAMİDYALARIN KAREKTERİSTİK ÖZELLİKLERİ			
	<i>C. trochomatis</i>	<i>C. pneumoniae</i>	<i>C. psittaci</i>
Inklüzyon morfolojisi	Yuvarlak, vakuoler	Yuvarlak, dens	Büyük, değişken biçimli, dens
Glikojen inklüzyonu	Var	Yok	Yok
Elemanter cisimcik morfolojisi	Yuvarlak	Armut şeklinde, yuvarlak	Yuvarlak
<i>C. Pneumoniae</i> ile DNA benzerliği	<%10	%100	<%10
Plazmid	Var	Yok	Var
Serovarlar	15	1	≥4
Doğal konak	İnsanlar	İnsanlar	Kuşlar
Bulaşma şekli	Kişiden kişiye, anneden bebeğe	Kişiden kişiye hava yolu ile	Kuş pisliklerinden insana hava yolu ile
Major hastalıklar	Trahom, cinsel yolla bulaşan hastalıklar, infant pnömonisi, lenfogranüloma venereum	Pnömoni, bronşit, farenjit, sinüzit	Pnömoni, psittakoz, sebebi bilinmeyen ateş
Sülfonamid hassasiyeti	Var	Yok	Yok

ID:061058

Aralarında çok az genotipik ve fenotipik farklar olduğundan *C.pneumoniae* suşları için bir serovar tanımlanmış ve bu serovara ‘‘TWAR’’ismi verilmiştir. *C.pneumoniae*, toplumdan kazanılan akut alt ve üst solunum yolu enfeksiyonlarının en yaygın nedenidir ve son zamanlarda astım, sarkoidoz, eritema nodosum, Guillain-Barre sendromu, AS ve kardiyovasküler hastalıklar gibi çeşitli klinik tablolar ile de anılmaktadır (42).

Daha önceleri TWAR suşu *C.psittaci*'nin bir alt türü olarak değerlendirilmiş ancak konak tercihlerinin farklı olması ile birbirlerinden farklı oldukları anlaşılmıştır (18).

TWAR suşunun adlandırılması; laboratuarda ilk izole edilen iki suşun beraber tanımlanmasından ortaya çıkmıştır. 1965'te Taiwan'da bir çocuğun konjonktivasından izole edilen ve bu izolatu belirtmek üzere "TW-183" olarak adlandırılan izolat ile 1983'de Washington'da farenjit geçiren bir üniversite öğrencisinin boğaz sürüntüsünden elde edilen ve ilk respiratuvar izolat olan "AR-39" olarak tanımlanan izolatin laboratuvar tanımlanmasıdır (18, 37, 40).

C.pneumoniae enfeksiyonunun spesifik antikorlarını tespit eden MİF testi ile yapılan serolojik çalışmalardan elde edilen verilere göre; *C.pneumoniae*, 1980'lere kadar solunum sistemi patojeni olarak tanımlanmamasına rağmen, en azından 1958'den beri akut solunum yolu enfeksiyonunun bir nedeni olduğu depo serum örneklerinin test edilmesi ile gösterilmiştir. 1980'lerde Kuzey Avrupa'da ornitoz epidemisinde ve 1983'te İngiltere'de bir okulda olan solunum hastalıkları epidemisinde bazı vakaların *C.pneumoniae*'ya bağlı geliştiği saklanmış serumların retrospektif incelenmesi ile gösterilmiştir (17). Beş yaşın altındaki çocuklarda serolojik pozitiflik oranları oldukça düşükken, okul yıllarında hızlı bir yükseliş gösterir ve yetişkinliğin ilk dönemlerinde bu oran yaklaşık %50'lere çıkıp yaşla birlikte artmaya devam eder. İleri yaş grubunda da %75'lere kadar yükselir. Zamanla antikor titresi düşer ve yaşlı gruplarda görülen yüksek seropozitiflik tekrar eden enfeksiyonun bir göstergesi olarak kabul edilir. Çocuklarda cinsiyete bağlı seropozitiflik oranı eşit kabul edilebilirken yetişkinler arasında erkeklerdeki seropozitiflik oranı kadınlardan belirgin bir şekilde yüksektir (18, 43, 44). İnsandan insana solunum yolu ile direkt bulaşan *C.pneumoniae* solunum epiteline yerleştikten sonra kompleman birleşme reaksiyonu ile antikorlar yükselmeye başlar. Primer enfeksiyonun yaklaşık 2-3. haftasında antikorlar görülmeye başlar. IgM tipi antikorlar enfeksiyonun 2-4. haftasında, IgG tipi antikorlar ise 6-8. haftasında tanı koydurucu titreye ulaşır (40). Tekrar eden enfeksiyonlarda kompleman birleşme antikorları ve *C.pneumoniae*'ya özgül IgM tipi antikorlar oluşmayabilir, fakat IgA ve IgG tipi antikorlar 2. haftada hızla yükselir (40). Bu enfeksiyonu takiben gelişen immünite koruyucu olmadığından, endojen ve ekzojen reenfeksiyonlar gelişebilir. Çoğu erişkin yaşamı boyunca 2 ya da 3 kez bu enfeksiyonu geçirir (43). Diğer solunum sistemi patojenlerine oranla inkübasyon periyodu daha uzundur. *Mycoplasma pneumoniae* ve *Legionella pneumophila*'da olduğu gibi atipik pnömoni

yapar ve bu iki etken gibi neden olduğu akut solunum yolu enfeksiyonunun klinik görünümü spesifik değildir. Burun akıntısı, boğaz ağrısı ve boğuk ses gibi üst solunum yolu semptomları hastalığın başlangıç bulgularıdır. Günler veya haftalar içinde bu semptomlar azalır ve atipik pnömoninin en önemli özelliği olan öksürük başlar. *C.pneumoniae* enfeksiyonlarında diğer atipik patojenlerin tersine lökositoz görülmez ve laboratuvar bulguları spesifik değildir. Bu atipik pnömoni etkeninin yaptığı pnömoni tek taraflı, yama tarzı infiltrasyonla karakterizedir. Uygun antibiyotik tedavisine rağmen *C.pneumoniae* ile oluşan solunum yolu enfeksiyonu bitiminden sonra birkaç hafta veya ay boyunca kalıcı öksürük ve kırıklık semptomları devam eder. En sık klinik sendromları pnömoni ve bronşit olmakla beraber toplum kaynaklı pnömoni vakalarının %10'undan sorumludur (40, 44). Ayrıca; sinüzit ve farenjit vakalarının da bilinen etkenlerindendir (41). *C.pneumoniae*'nın; yetişkinlerde astım gelişimi, reaktif solunum yolu hastalıkları, otitis media, Guillain Barre sendromu, ensefalit, endokardit, aterosklerotik kardiyovasküler hastalık, Human Immunodeficiency Virus (HIV) enfeksiyonu ve sarkoidoz ile de ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (37, 38, 43, 45). Yapılan birçok çalışmada özellikle *C.pneumoniae* ile ateroskleroz ilişkisi hakkında ciddi kanıtlar elde edilmiştir (43, 44, 45, 46, 47).

C.pneumoniae kaynaklı enfeksiyonun tanısı için birçok yöntem geliştirilmiştir. Sıklıkla serolojik testler kullanılmakla beraber izolasyon yöntemleri, amplifikasyon testleri ve görüntüleme teknikleri geliştirilmiştir (45, 46). Serolojik testlerden biri olan Kompleman Fiksasyon (CF) testi *C.pneumoniae*, *C.psittaci* ve *C.trachomatis* arasında ayırım yapamaz çünkü genel klamidyal lipopolisakkaritlere karşı oluşan antikorları tespit eder (40). MİF test ise t'ya spesifik antikor tespit eder. Zahmetli bir yöntem olmasına rağmen bu organizma için altın-standart serolojik yöntem olarak kabul edilir (45, 48). EİA de bir diğer antikor tespit yöntemi olarak kullanılabilir ancak antikor tespit etmede MİF kadar duyarlı değildir (48). Kompleman birleşme antikor cevabı ilk enfeksiyonda görülürken *C.pneumoniae*'ya spesifik IgM antikor cevabı hastalığın başlamasından sonra 3. haftada ortaya çıkar, *C.pneumoniae*'ya spesifik IgG antikor cevabı da 6-8. haftada bile oluşmayabilir (17, 40). Reenfeksiyonda ise; kompleman birleşme ve IgM antikor cevabı oluşmayabilirken IgA ve Ig-G antikor cevabı nispeten hızlı oluşur. Organizma zor

ürediği için rutin amaçlı olmamakla beraber orofarengeal veya nazofarengeal sürüntü örnekleri kullanılarak etkeni hücre kültüründe izole etmek mümkündür ancak balgam örnekleri hücre kültürü için toksik olduğundan balgamdan hücre kültürü mümkün değildir. Hücre kültürü için HeLa hücreleri, HL hücreleri, Hep2 hücreleri kullanılabilir (40). Etkenin genomunu tespit amaçlı; amplifikasyon testi olarak kullanılan yöntem “Polimeraz Zincir Reaksiyon (PZR)” yöntemidir (42). Bu etkene spesifik primerler kullanılarak yapılır ve farengeal sürüntü, bronkoalveolar lavaj ile balgam örneklerinden etken tespit edilmeye çalışılır. Bu yöntem duyarlı ve hızlı tanı testi olarak anılır ve patolojik doku örneklerinden *C.pneumoniae*’nin tespiti için de kullanılır. Ayrıca; ışık ve elektron mikroskobu ile bu etkenin hücre içi interaksiyonlarının görüntülenmesi de tanıda kullanılan bir yöntemdir ve yaşam döngüleri devam ederken konak hücrenin stoplazmasında oluşturdukları inklüzyon cisimlerinin görüntülenmesi esasına dayanır.

Tedavisinde kullanılması gereken ajanlar; Eritromisin, Tetrasiklin ve Doksisiklin başta olmak üzere hücre içi etkili antibiyotikler ile Azitromisin, Klaritromisin ve Kinolon grubu antibiyotikler de kullanılabilir (40, 41). Penisilin veya Sulfonamidlere karşı duyarlı olmadığından kullanılması uygun değildir. Levofloksasin’in klinik başarısının, toplumdan kazanılan pnomoninin tedavisinde %98 olduğu bildirilmiştir (17).

2.4. ENFEKSİYON, ENFLAMASYON VE ATEROSKLEROZ OLUŞUMU

Kardiyovasküler hastalıkların bilinen risk faktörleri; koroner kalp hastalıkları ve iskemik beyin hastalıkları ile ilgili epidemiyolojik değişiklikleri açıklamada yeterli olamamış, bu nedenle aterojenik risk faktörleri arasında sayılan enfeksiyonun etkileri ve mikroorganizmaların bu oluşumdaki rolüne olan ilgi artmıştır (49). Lokal ve sistemik enflamatuar süreçlerin aterosklerotik lezyonlar ve Akut Koroner Sendrom (AKS) fizyopatolojisinde önemli rol oynadığı düşünülmektedir (8, 50, 51).

AS; dinamik ve progresif enflamatuar bir patolojidir. Enfeksiyonların damar endotelinde hasara yol açarak AS’u başlattığı ve hızlandırdığı ileri sürülmüştür (8). Mevcut aterosklerotik bir plakta karakteristik enflamatuar hücre infiltratlarının olması da etyolojide enfeksiyöz bir etkenin de olabileceğine dair ipuçlarıdır (52). Günümüzde enflamasyonla ilişkili elliye yakın sitokin tanımlanmış ve bunların bir

kısmına aterosklerotik plaklarda rastlanmıştır (53). Enfeksiyon ve enflamasyonun aterosklerotik plak oluşumuna neden olmanın yanı sıra mevcut plağın büyümesine ve plakta rüptüre neden olarak bazı komplikasyonların da oluşumuna katkıda bulunduğu açıklanmıştır (51, 54).

AS'un araştırılması, anlaşılması, etkilerinin ortaya konulması ve aşı gibi yeni tedavilerin geliştirilmesi amaçları ile fare, sıçan, tavuk, köpek, domuz ve tavşan deneyleri yapılmış olmakla beraber 1970'li yıllarda; tavuklarda hastalık yapan Avian Herpesvirüs'ün deneysel olarak kullanılması ile insanlardakine çok benzeyen aterosklerotik lezyonların oluştuğu görülmüştür (44, 55).

Enfeksiyonun; AS ve AMI ilişkisine dair birçok araştırma mevcut olmasına rağmen son çalışmalar bu ilişkiyi açıklamayı başarmıştır. Yapılan çalışmalar grip benzeri bir tablonun AMI öncesi 2 hafta içerisinde sıklıkla gözlemlendiği ve geçirilen enfeksiyonun AMI için bir risk faktörü olabileceğini ileri sürmektedir (55). Ağır enfeksiyöz yük olarak immün sistem ürünlerinin AMI geçiren hastalarda tespit edilmesi; bakteriyel proteinlerin muhtemel immünolojik mekanizmaları tetiklediğinin bir göstergesidir (56, 57, 58, 59).

Bu güne dek yapılan çalışmalarda; *Helicobacter pylori* (H.pylori) ve *C.pneumoniae* gibi belli bazı gram negatif bakterilerin, Cytomegalovirus (CMV) gibi belli bazı virüslerin, diş kaybı veya periodontal hastalık gibi belli bazı diş hastalıklarının koroner hastalıklarla ilişkili olduğu belirtilmiştir (51, 60). Bu enfektif ajanlardan en çok *C.pneumoniae*, CMV ve H. Pylori üzerinde durulmuştur (55, 61), (Tablo 3). AS ile ilgili en çok dikkat çeken virüs herpes virüsleridir. İlgi özellikle bir herpes türü olan CMV üzerinde yoğunlaşmıştır. Altmış beş yaşın üstündeki kişilerin neredeyse %70'inde CMV antikorlarına rastlanmaktadır. Deneysel çalışmalarda CMV'nin hücrel immüniteyi aktive ederek AS'u arttırdığı gözlenmiştir. Kardiyak greft reddi gerçekleşen vakalarda kalp transplantasyonu sonrası KAH ve AS'un hızlanmasının CMV ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (62).

Tablo 3. Vasküler Hastalıkla İlişkili 3 Kronik Enfeksiyonun Özellikleri (Kaynak 55'ten)

	H. pylori	C. pneumoniae	CMV
Tespit yılı	1983	1986	1956
Organizma tipi	Gr (-) spiral bakteri	Gr (-) hücre içi bakteri	Herpesvirus
Bulaş yolu	Fekal-oral, oral-oral	Damlacık yolu	Fekal-oral, oral-oral, parenteral
Persistans yeri	Gastrik mukoza	?Alveoler makrofajlar	?Lökositler
Doğal seyri	İnatçı enfeksiyon, genelde çocukluktan başlar	Orta derecede inatçı enfeksiyon, reenfeksiyon sık	İnatçı, latent dönem; fırsatçı reaktivasyon
Antikor kalıcılığı	İleri yaşlara dek	Reenfeksiyon ile dalgalanmalar	Reaktivasyon ile dalgalanmalar
50 yaşta seroprevalans	Yaklaşık %40	Yaklaşık %50	Yaklaşık %50
Bağıntısı	Yaş (kohort etki), düşük Sosyoekonomik durum	Yaş, periyodik epidemiler, ?sigara, ?düşük Sosyoekonomik durum	Yaş, düşük Sosyoekonomik durum
İlişkili hastalıklar	Kronik gastrit, peptik ülser, bazı gastrik kanserler, nonülser dispepsi	Pnömoni, farenjit, sinüzit, bronşit, astım?	Değişken belirtiler (mononükleoz veya pnömonitis)
İlaç tedavisi	İkili antibiyotik (amoksisilin+klaritromisin)+proton pompa inhibitörü / 7 gün	Klaritromisin gibi makrolidler / 7-14 gün	Gansiklovir (küratif değil)
Aşı	Koruyucu ve tedavi edici aşılar geliştirilmeye çalışılıyor	Henüz geliştirilemedi	Düşük etkinlikte önleyici aşı var.

Ayrıca *C.pneumoniae*, CMV ve *H. Pylori*'nin koroner kalp hastalığı ile ilişkili olduğunu gösteren çok fazla sayıda çalışma mevcuttur (63). *H. Pylori*'nin lipid profilini olumsuz yönde etkilediği ve bu şekilde ateroskleroz oluşumuna katkıda bulunulduğu düşünülmektedir.

AS'a neden olduğu düşünülen enfektif ajanlardan en çok *C.pneumoniae* üzerinde durulmuştur çünkü solunum yolu enfeksiyonu süresince makrofaj ve monositleri enfekte ederek genel dolaşıma katıldıkları, arterit, hepatit ve artrit gibi solunum dışı enfeksiyonlara da neden olabildikleri kanıtlanmış bir gerçektir. *C.pneumoniae*'nin, AS'la ilişkisi olduğunu düşündüren çok sayıda deneysel, epidemiyolojik ve histopatolojik çalışmalar mevcuttur (46, 59, 64).

Koroner kalp hastalığı olan hastaların serum anti-*C.pneumoniae* antikor seviyelerinin yüksek olması, aterom plaklarından *C.pneumoniae*'nin identifiye

edilebilmesi ve kültürünün yapılabilmesi (64), in-vitro olarak insan vasküler hücreleri, düz kaslar ve makrofajlarda *C.pneumoniae*'nin üreyebilmesi, hayvan modellerinde *C.pneumoniae* ile AS gelişiminin gösterilmesi (65), koroner kalp hastalığı olanların antiklamidyal tedaviden fayda görmesi (65, 66), enfeksiyonun enflamasyonu tetikleyerek aterosklerotik oluşum ve komplikasyonlara neden olması ve bunlara dair çok sayıda çalışmanın varlığı aterosklerotik süreçlerde *C.pneumoniae*'nin masum olmadığına kanıttır.

Farklı araştırmacıların çok sayıdaki çalışmasında aterosklerotik lezyonda *C.pneumoniae* bulunduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir. Bu anlamda yapılmış ilk yayın AMI ile *C.pneumoniae* ilişkisini ortaya çıkarmış ve Finlandiya'da yapılan bir vaka-kontrol çalışması olup hasta grubunda anti-*C.pneumoniae* IgG ve anti-*C.pneumoniae* IgA tipi antikorların kontrol grubuna oranla daha yüksek bulunduğunu bildirmiştir (67). Shor ve arkadaşları da aterosklerotik lezyondaki köpük hücrelerde elektron mikroskobu ile *C.pneumoniae*'nin varlığına dair kanıtlar saptamıştır. Helsinki Kalp Çalışması'nda, aterosklerozlu hastaların serumlarında klamidyal lipopolisakkaritleri içeren immün kompleksler ile IgG ve IgA tipi antikorlar da gösterilmiş ve kronik *C.pneumoniae* enfeksiyonunun koroner AS ve AMI için bir risk faktörü olabileceği saptanmıştır (11). Takip eden çalışmalarda; immünohistokimyasal olarak *C.pneumoniae* antijeni ve PZR ile *C.pneumoniae* DNA'sı saptanmış ve aterosklerotik lezyonda *C.pneumoniae* varlığı doğrulanmıştır (68). Daha sonra; kalp transplantı yapılacak olan bir hastanın koroner arterinden alınan materyal üç ayrı laboratuvarla başarı ile kültüre edilerek *C.pneumoniae*'nin aterosklerotik lezyonda canlılığını sürdürdüğü tespit edilmiş (69), ardından da persistan *C.pneumoniae* enfeksiyonunda aterosklerotik lezyondaki makrofajlarda Heat Shock Protein-60 (HSP-60) antijeninin aşırı ekspresyonu gösterilmiş ve kronikleşme ile enflamasyon ve aterosklerotik komplikasyonların da arttığı belirtilmiştir. Makrofajlardan salınan TNF- α ve MMP'ların klamidyal HSP-60'ın etkisi ile salındığı, aterosklerotik plağın zayıflamasına ve yırtılmasına neden olduğu savı ileri sürülmüştür (43, 59, 70).

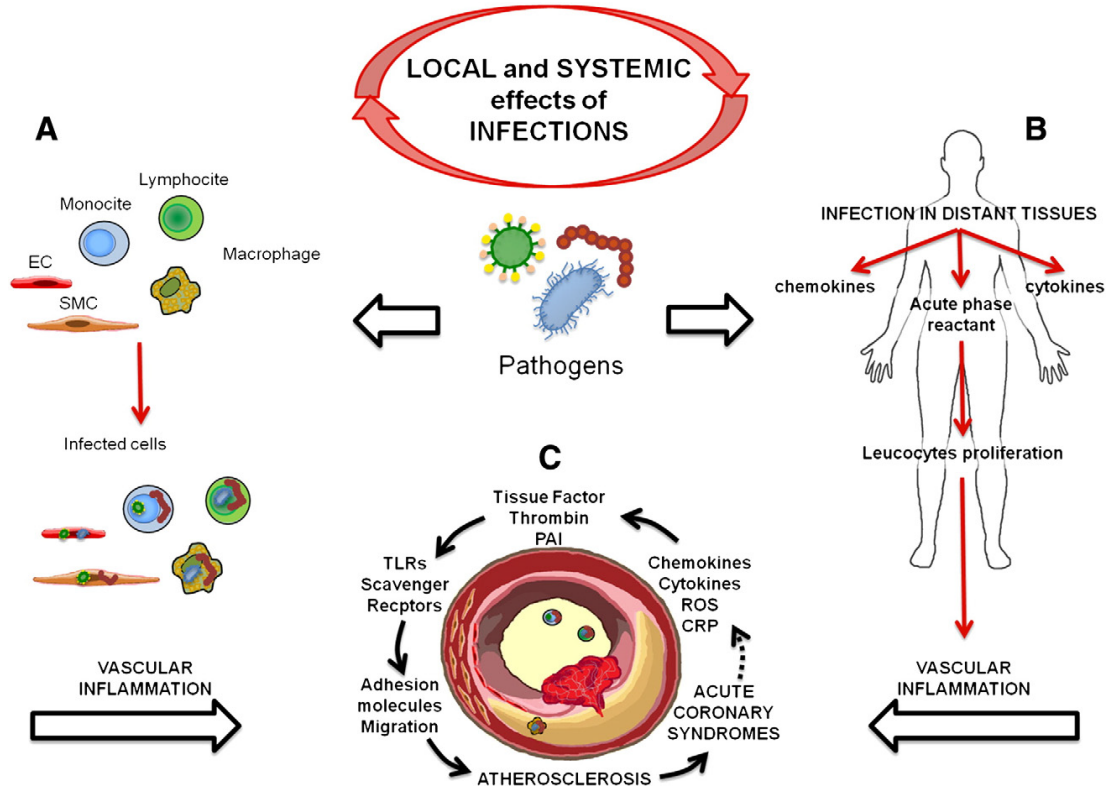
Klamidyal HSP-60'a karşı oluşan antikorların aterojenik etkiler gösterdiği deneysel ve klinik çalışmalarda gösterilmiştir (66, 70). Hiperlipidemik fareler intranazal yoldan *C.pneumoniae* ile enfekte edilmiş ve damardaki ateromun daha

belirginleştigi görülmüştür (46). Bir başka hayvan deneyinde; beyaz Yeni Zelanda tavşanları kullanılmış, respiratuar *C.pneumoniae* enfeksiyonu sonrasında aortada erken aterosklerotik lezyonlara ait değişiklikler saptanmıştır (46). Bu deneysel çalışmalar; *C.pneumoniae* enfeksiyonunun damar yapısına yerleşme eğilimi gösterdiğinin, damarda enflamasyona neden olduğunun, AS'u başlattığının veya ilerlettiğinin kanıtıdır.

21. yüzyıl başlarında yapılan çalışmalar daha çok antiklamidyal tedaviler ve AS komplikasyonlarını önlemeye yönelik yapılan çalışmalardır. *C.pneumoniae* enfeksiyonu olan hiperlipidemik tavşanlarda Azitromisin tedavisinin AS'un ilerlemesini önlediğinin gösterilmesinin ardından bu enfeksiyon ile AS birlikteliğini, KAH olan hastalarda uygun antibiyotik tedavisinin farklılık yaratıp yaratmadığını değerlendirmek amacıyla çeşitli çalışmalar başlamıştır. Gupta ve ark. AMI olan ve antiklamidyal antikoru yüksek olan erkek hastalarda Azitromisin tedavisi ile plaseboyu karşılaştırmış, 18 ay süren takipte antikor titresi yüksek olanlarda istenmeyen kardiyovasküler olayların dört kat daha fazla olduğu, Azitromisin tedavisinin bu olayları azalttığı gösterilmiştir (71). Yine, ACADEMIC (The Azithromycin in Coronary Artery Disease: Elimination of Myocardial Infection with Chlamydia, Koroner Arter Hastalığında Azitromisin: Chlamydia ile Miyokardiyal Enfeksiyonun Eliminasyonu) çalışması Azitromisin (43) ile, ROXIS (The Roxithromycin in Non Q Wave Coronary Syndromes, Q Dalgası Olmayan Koroner Olaylarda Roksitromisin) çalışması da Roksitromisin etken maddesi ile enfekte deneklerde kalmidyal enfeksiyonu ortadan kaldırmak ve mevcut aterosklerotik süreci yavaşlatmak amaçlı yapılmış başka deneysel çalışmalardır (43, 72). AZACS (The Azithromycin and Acute Coronary Events Study, Azitromisin ve Akut Koroner Olaylar Çalışması) çalışması (43) ve PROVE-IT (Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy, Pravastatin veya Atorvastatin Değerlendirilmesi ve Enfeksiyon Tedavisi) çalışması (73) AKS'lu hastalarla, ACES (The Azithromycin and Coronary Events Study, Azitromisin ve Koroner Olaylar Çalışması) çalışması (74) ve WIZARD (The Weekly Intervention with Zithromax for Atherosclerosis and its Related Disorders, Ateroskleroz ve İlişkili Hastalıklarda Haftalık Zitromaks Uygulaması) çalışması (72) da kronik koroner arter hastalarında büyük örneklem grupları ile yapılmış deneysel çalışmalardır.

Alveoler makrofajlarda, monositlerde, düz kaslarda ve vasküler endotel hücrelerde *C.pneumoniae*'nin çoğalabildiğini gösteren çalışmalar mevcut olup alveoler makrofajlarda varlığını devam ettirebilme yeteneği, bu enfektif ajana sistemik dolaşıma geçebilme ve enfektif olan EC aracılığıyla damar duvarındaki hasarlı bölgelere tutunabilme hatta koroner endotelinde ilk hasarın oluşumuna neden olabilme özelliği kazandırır (64, 67).

Bakteriyel lipopolisakkaritler; direkt endotel hasarı yaparak endotel hücrelerince salınan ve bir vazodilatör madde olan NO miktarını azaltarak (75) ve bir vazokonstriktör madde olan ET miktarının artmasına neden olarak (61) lokal hasarı tetikledikleri gibi yol açtıkları sistemik değişiklikler aracılığıyla da indirekt olarak endotel hasarına yol açabilirler (50), (Şekil 4).



Şekil 4. Enfeksiyonun Damar Duvarındaki Lokal Ve Sistemik Etkileri (Kaynak 50'den)

A) Pathogens could induce vascular inflammation infecting EC and SMC or reaching the vascular wall through the infection of circulating cells. **B)** Independently of the site of infection, any pathogen can induce an inflammatory process that from its origin can spread systemically, through the release of chemokines and cytokines, and subsequently can involve the vascular walls. **C)** This figure summarizes the events participating in the induction of the local proinflammatory state that is recognized to be strictly related to atherogenesis and to plaque complications (EC: endothelial cells, CRP: C-Reactive protein, PAI: plasminogen activator inhibitor, ROS: reactive oxygen species, SMC: smooth muscle cells, TLRs: Toll-like receptors).

Günümüzde; aterosklerotik lezyonlarda daralmanın derecesinden çok, plak patolojisinin önemli olduğu düşünülmektedir. %70'in üzerinde tıkanıklığın olduğu vakalar tüm klinik olayların ancak %14'ünü teşkil etmektedir. Patolojik olarak intima ve altındaki fokal kalınlaşmalar şeklinde tanımlanan aterosklerotik plakların kalınlaşmış bölgedeki içeriğine bakıldığında; vasküler endotelyal hücreler, düz kas hücreleri, bağ dokusu hücreleri, lipid depolanması, kandan gelen enflamatuar ve immün hücreler görülür (34, 58). Enflamasyonun; aterosklerotik sürecin tüm aşamalarında, lezyon başlangıcında, ilerlemesinde ve sonunda, AS'un trombotik komplikasyonlarında rolü olduğu çeşitli çalışmalarla desteklenmektedir (61, 75, 76, 77). Enflamatuar hücreler, enflamatuar proteinler ve damar hücrelerinin enflamatuar yanıtları; plak oluşumunda, ilerlemesinde ve yırtılmasında önemli rollere sahiptirler.

Endotel disfonksiyonu AS'un patogenezindeki ilk temel basamağı oluşturur. Normal vasküler endotel kaygan ve parlak olup trombüs oluşumunu engelleyen özelliktedir (58). Çeşitli dokuları dolaşarak antijen arayan; T lenfositler, monositler, makrofajlar ve mast hücreleri, antijenle karşılaşp bağlandıklarında bir dizi sitokin salınır ve enflamatuar bir yanıt oluşur (34, 50, 58). Dolaşımdaki lökositler normal vasküler endotele yapışmazlar ancak hasarlanmış endotel kayganlık özelliğini kaybederek yapışkan ve protrombotik bir hal alır. Hasar ile beraber lökositleri seçici olarak bağlayan çeşitli sınıflardan adezyon moleküllerini (ICAM-1; Intercellular Adhesion Molecule-1, e-selektin, p-selektin, VCAM-1; Vascular Cell Adhesion Molecule-1) ortaya çıkarır (75, 78, 79). ICAM-1 hem monositleri hem de T lenfositleri bağlayan bir adezyon molekülüdür. Adezyon moleküllerinin yanı sıra bazı büyüme faktörleri (PDGF, FGF- β ; Fibroblast Growth Factor-B: Fibroblast Büyüme Faktörü, TGF- β ; Transforming Growth Factor-B: Dönüştürücü Büyüme Faktörü) ve sitokinler (IL-1, TNF- α , M-CSF; Monocyte Colony Stimulating Factor: Monosit koloni uyarıcı faktör, GM-CSF; Granulocyte-Monocyte Colony Stimulating Factor: Granülosit-Monosit Koloni Uyarıcı Faktör) de endotel tarafından salınır (58, 78, 79, 80).

Lökositlerin endotele yapışmasının ardından MKAP-1 gibi kemotaktik sitokinler enflamatuar hücrelerin endotel tabakasının altındaki boşluğa transmigrasyonuna aracılık eder (75). MKAP-1'e ek olarak M-CSF monositlerin, makrofajlara dönüşmesine katkıda bulunur (75, 80). Bu makrofajlar lipidlerin içeriye alınmasına ve köpük hücrelerin oluşmasına olanak veren modifiye lipoproteinler için çöpçü (scavenger) reseptörler ortaya çıkarırlar. Aterotrombozda çöpçü reseptörler ve

toll-like reseptörler (TLR) doğal bağışıklıktan sorumlu en önemli reseptörlerdir (58, 76, 80). Mononükleer lökositlerin intimaaya göçü aterosklerotik lezyonun oluşumundaki ilk olaylardan biridir. T lenfositler de erken lezyon gelişimi bölgesine gelirler. T lenfositler, hasarlı endotel hücreleri ile birlikte İnterferon- γ (IFN- γ) ve TNF- α gibi pro-enflamatuar durumu daha da güçlendiren, migrasyonu ve düz kas hücrelerinin çoğalmasını sağlayan sitokinleri ve büyüme faktörlerini salgılar (75, 76, 78). Bakteriyel lipopolisakkaritlerin etkisi ile lezyon bölgesine gelen T lenfositler tarafından salınan IFN- γ gibi sitokinler makrofajları aktive ederek makrofajlarda respiratuvar patlamaya ve bunun sonucu olarak serbest oksijen radikallerinin salınmasına neden olur. Bu radikaller hem direkt olarak, hem de Low-Density Lipoprotein (LDL)'i modifiye ederek oluşturdukları ox-LDL aracılığıyla endotel hasarına yol açar (53, 75). Ox-LDL, endotel hücrelerine karşı sitotoksik bir özellik gösterirken dolaşan monositler için ise kemoatraktandır ve IL-1 ile TNF- α salınımından da sorumlu moleküldür. Monositlerin endotele bağlanması ve endotel hücrelerinden doku faktörü ekspresyonu bu molekülün etkisi ile gerçekleşir (81). Endotel hasarı yapan bir diğer etken de güçlü antijenik özelliği olan bakteriyel lipopolisakkaritlerin kendilerine karşı oluşan antikorlar ile birleşerek oluşturdukları immün komplekslerdir (67). Klamidyal antijen Isı şok proteini-60 (hsp-60)'a karşı immün sistem tarafından geliştirilen antikorlar da vücutta oto antikor gibi davranarak endotel hasarına neden olabilir (82). T-lenfositler tarafından salınan IFN- γ ; düz kas hücrelerinden kollajen üretimini sağlarken respiratuvar patlamaya neden oldukları makrofajlardan da MMP'ların salınmasına neden olurlar (78).

IL-1; hem bir endojen pirojendir hem de enflamatuar cevapları indükler. IL-1'e maruz kalan endotel hücreleri adezyon molekülü sentezini artırır (34, 81).

Bu süreçte IL-6 (İnterlökin-6) da düz kas hücreleri, makrofajlar ve T lenfositler tarafından salınan, B hücrelerinin farklılaşmasını uyaran, hipotalamusu etkileyerek ateşi ve karaciğerden Akut Faz Reaktanı (AFR) olan C-Reaktif Protein (CRP) ve Serum Amiloid-A (SA-A)'nın salınmasını uyaran bir sitokindir (58, 78). IL-6 için önemli bir kaynak olan adipoz dokunun fazla olduğu obez kişilerde enflamasyonun daha fazla olduğu bilinmektedir (58).

Aterosklerotik plaktan salınan CRP; enflamatuar bir belirteç olmanın yanı sıra endotel hücrelerinin lokal adezyon molekülleri (ICAM-1, VCAM-1, selektinler) (78)

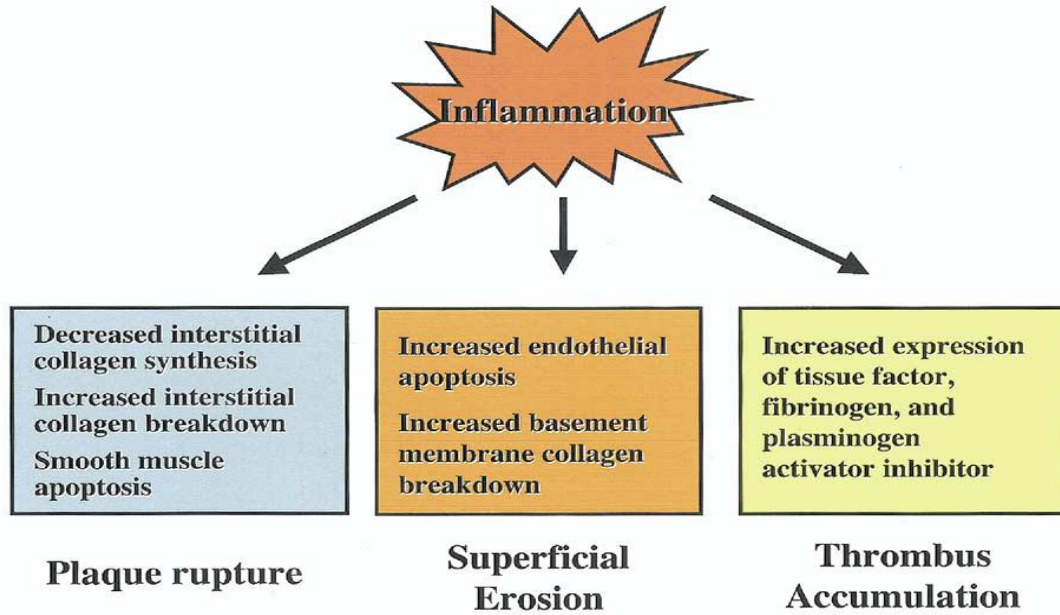
ve endotelial PAI-1 (Platelet Aktivatör İnhibitörü-1) sentezini artırırken, endotelial NO aktivitesini azaltarak LDL'lerin makrofajlar tarafından alınmasını da kolaylaştırmaktadır (81). CRP düzeylerinin diğer risk belirleyicilerine ilave etkisinin olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (61). Physicians Health Study'de total kolesterol/HDL (High-Density Lipoprotein) oranı güçlü bir risk göstergesi, CRP değerlerini de ekleyince risk belirlemede ilave bir hassasiyet kazanıldığı, en yüksek risk altındaki grubun hem total kolesterol/HDL oranı yüksek hem de CRP düzeyleri yüksek olan grup olduğu gösterilmiştir (51). Kişideki risk faktörü sayısı arttıkça buna paralel CRP değerlerinin de arttığı PROVE-IT çalışmasında gösterilmiştir (73, 79). Plak rüptürü ve trombozun AKS'un başlıca sebeplerinden olduğunu destekleyen patoloji çalışmaları ve AMİ'ne neden olan plak rüptürünün yükselmiş CRP değerleriyle ilintili olduğunu gösteren çalışmalar da mevcuttur (77).

AS ile ilişkili olduğu gösterilen diğer AFR; Fibrinojen, Faktör-7, Lipoprotein-a, PAI-1 ve Doku plazminojen aktivatörü (t-PA) sayılabilir. Fibrinojen ve faktör-7; yapılan çalışmalarda hem AFR hem de *C.pneumoniae* ile ilişkili prokoagulan maddeler olarak anılırlar (82). Endoteldeki lipid birikimini lümendeki kandan ayıran fibröz kapsül başlangıç safhasında zayıf iken sonrasında dayanıklılığı ve kararlılığı düz kas hücrelerinin ürettiği kollajen ile artar. Enflamatuar süreçle bu kollajen sentezi ve yıkımı kontrol edilmektedir. Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF; Platelet-Derived Growth Factor) ve TGF- β düz kas hücresinin kollajen üretimini hızlandırır (79, 81).

Proenflamatuar sitokinler ile beraber salınan ve enflamatuar sürecin dengesi ve aterosklerotik plağın akıbetinden sorumlu olan antienflamatuar sitokinler de olup bunları; IL-4, IL-6, IL-10, IL-13 ve TGF- β olarak sayabiliriz (58, 79). Son yıllarda antiaterosklerotik etki elde etmek ve AS'a karşı aşı geliştirmek için çalışmalar yoğunlaşmıştır. İmmün yanıtı modüle edip AS gelişiminden koruma sağlamak için antienflamatuar mekanizmaların baskın hale gelmesini sağlamak gerekir. Örneğin; ox-LDL'ye karşı antikor geliştirmek, B lenfositleri aktive ederek antikor oluşturmak, glukokortikoid gibi sistemik antienflamatuar veya nonsteroid antienflamatuar ilaç kullanmak ya da antisitokin ajanların kullanılması AS'dan koruyucu etki sağlayabilir (76).

Enflamasyon; bir taraftan yeni kollajen sentezini indüklerken bir taraftan da T hücreleri aracılığıyla uyarılan makrofajlardan MMP'ların salgılanması ile kollajeni yıkar ve çatıyı zayıflatıp parçalanmasını sağlar (76, 77). Fibröz kapsülün zayıflaması ve plakta rüptür oluşumu ile lipid çekirdeğin açığa çıkması sonucu kan ile temas olur ve trombüs oluşumu gerçekleşir. Bu da AKS olarak adlandırılan tablonun ortaya çıkmasına neden olur (76), (Şekil 5).

Enfekte makrofajlar ve hasarlı endotel tarafından salınan proenflamatuar ya da antienflamatuar mediatörler koagülasyon sisteminde de bazı değişikliklere neden olabilir (48, 49). Ayrıca enfeksiyon esnasında ortaya çıkan klamidyal ürünler t-PA seviyelerini de indükleyerek Fibrinojen artışı ve Fak-7 artışı (82) ile beraber prokoagülan bir tablo oluştururlar. Fibrinojenin kan vizkozitesini yavaşlatması, doku faktörünün trombin oluşumunu tetiklemesi, trombosit ile fibrinojen aktivitesi ve vasküler endotelde retraksiyon bu tablonun ağırlaşmasına neden olur. Klamidya ile enfekte endotel hücrelerine trombosit adhezyonu daha kolay hale gelir. Bütün bu değişiklikler AS gelişimine katkıda bulunurken aterosklerotik komplikasyonlara da yol açmış olurlar (34, 76, 81), (Şekil 5).



Şekil 5. Enflamasyon ile Plakta Bozulma ve AKS Oluşum Mekanizması (Kaynak 76)

The pathophysiology of the acute coronary syndromes depends on plaque disruption and the thrombotic/fibrinolytic balance of the plaque's "solid state" and the blood's "fluid phase." Inflammation regulates two major mechanisms of plaque disruption: a frank fracture of the fibrous cap and superficial erosion of the intimal surface. Inflammatory mediators also influence the thrombotic/fibrinolytic balance of both the plaque and the blood

T hücreleri (CD8); endotel hücresi, düz kas hücresi ve makrofajların apoptozisine yol açarak plakta erozyona neden olur ve plak progresyonu ile komplikasyonlara katkıda bulunur (81).

TNF- α ; proenflamatuar etkisi ile enflamasyonu tetiklerken, Lipoprotein Lipaz (LPL) aktivitesini de inhibe ederek lipit profilini aterogenez lehine bozar. Serum Trigliserit (TG) düzeyi yükselir, HDL düzeyi düşer. LPL aktivitesinin azalması; sadece makrofajlardan salınan TNF- α 'nın etkisi ile değil aynı zamanda bakteriyel endotoksinlerin (43) ve akut faz cevabını oluşturan IL-1'in de etkisi ile gerçekleşir.

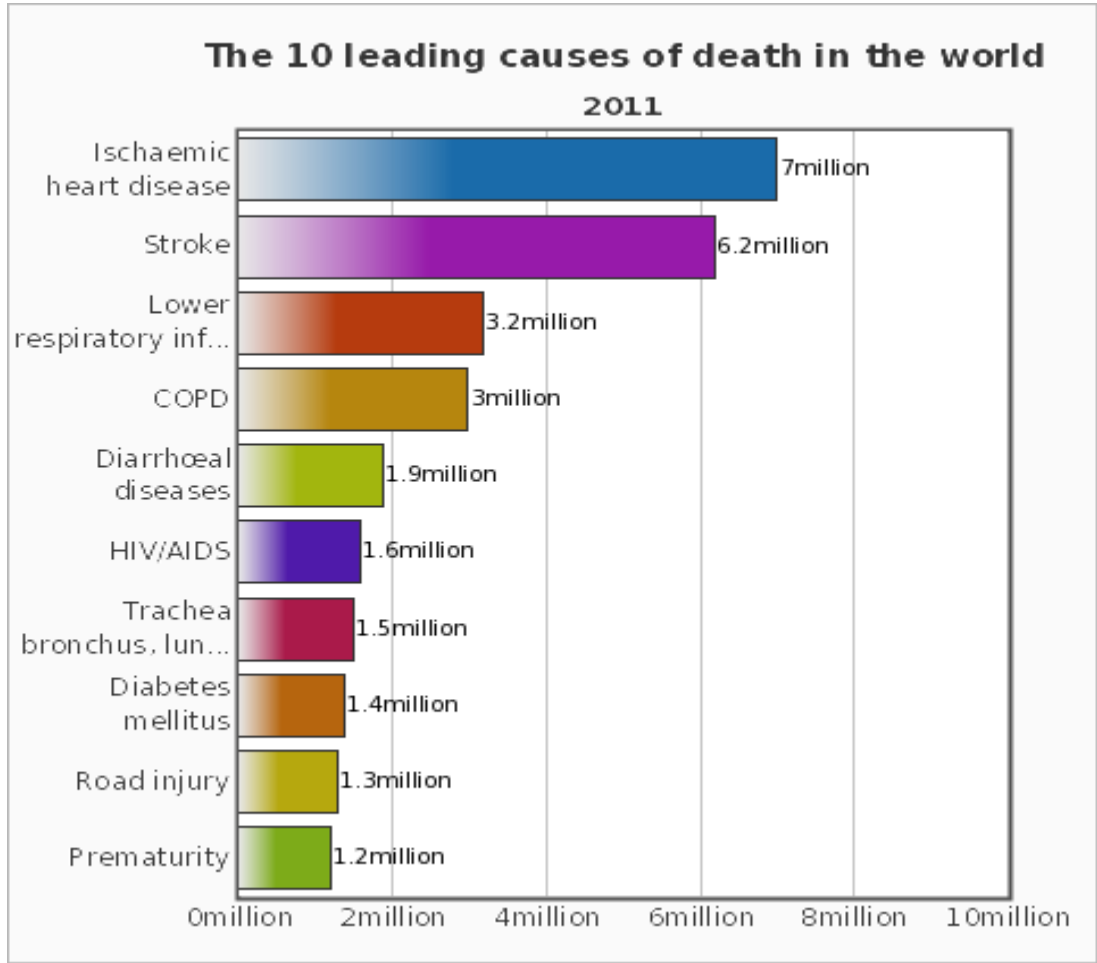
C.pneumoniae'nin; sigara içimi (75), anormal lipit profili (35, 46, 55), HT (75), yüksek fibrinojen (82) ve yüksek CRP düzeyleri (77, 78, 81) ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur.

Pulmoner makrofajlarda inatçı enfeksiyonun devamı ile; enfeksiyöz EC'lerin sürekli olarak dolaşıma karışması, enfeksiyon ile sitokin salınımının indüklenmesi, LPL'in baskılanarak TG düzeylerinde artışın olması, HDL düzeyinde düşüş, klamidyal ürünlerin LDL ile reaksiyonu ve antikorlar için bir hedef haline gelmesi, oluşan bu immünkomplekslerin makrofajlarca hücre içine alınması ve endotele zarar vermesi, kuvvetli asidik olan klamidyal lipopolisakkaritin LDL ile ilişkisi sonucunda salınan oksidatif maddelerle LDL'nin okside olması, çöpçü reseptörlerce makrofajlara alınması, ayrıca direkt endotel hasarına neden olması, enfeksiyonun damar duvarı ve miyokarda yayılmasına ve tedavi edilmediği sürece tekrarlanmasına neden olur.

2.5. CHLAMYDIA PNEUMONIAE İLE ATEROSKLEROZ'UN MORBİDİTE VE MORTALİTE İLİŞKİSİ

Bir ülkenin morbidite ve mortalite oranları bu ülkenin gelişmişlik düzeyi hakkında fikir veren istatistiki verilerdir. DSÖ'nün, 2011 yılı verilerine göre; en sık 10 ölüm nedeni sıralanmış ve ilk üç sırada İKH, inme ile alt solunum yolu enfeksiyonları gösterilmiştir (83).

Tablo 4. Ölümün İlk 10 Sebebi (DSÖ'nün 2011 verileri)



<http://who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/> - ET: Ocak 2014 (Kaynak 83'ten)

DSÖ'nün ön görülerine göre; 2030 yıllarında birinci sırayı kanser alacak ancak İKH hala artarak ikinci sırada yer alacaktır. İnmeler üçüncü sırada yer alacak ve bu listede sayısı ve sıralaması azalacak tek grup enfeksiyonlar grubu olacaktır (83). Türkiye'deki ölüm sebeplerine bakıldığında ise; birinci sırada dünya ile aynı olacak şekilde KVS hastalıkları yer alırken, ikinci sırada solunum ve sinir sistemi hastalıkları üçüncü sırada kanserler ve altıncı sırada enfeksiyonlar yer almaktadır. AS; hem batı ülkelerinde hem de gelişmekte olan ülkelerde KVS hastalıklarına bağlı morbidite ve mortalitenin en önemli ve en büyük sebebidir (84). Ölüm oranları; erken çocukluk döneminde yüksek, reproduktif dönemde daha düşük, reproduktif dönem sonunda artan bir oranda ve daha ileri yaşlarda bu artışın biraz azalması şeklindedir (85).

TÜİK'in verilerine göre; Türkiye'de ölüm sayısı 2011 yılında 375.367 iken bu sayı 2012 yılında 374.855'e düşmüştür. Ölenlerin %55'i erkek, %45'i kadındır. Kaba ölüm hızı, 2011 yılında ‰ 5,1 iken bu hız 2012 yılında ‰ 5'e düşmüştür. Diğer bir ifade ile 2011 yılında bin nüfus başına 5,1 ölüm düşerken, 2012 yılında bin nüfus başına 5 ölüm düşmektedir (86-4). Ölüm oranının bu azalışındaki başlıca sebep; bilim dünyasının ölüm sebeplerini belirleyerek bu sebeplere yönelik araştırmalarını yoğunlaştırması ve ölümü engellemek veya ertelemek adına yapılabilecekleri ortaya koymasıdır. Bu anlamda; erken dönemde bireylerin KVS hastalığına yatkınlığının bilinmesi, risk faktörlerinin ortaya konulması, genetik alt yapısının belirlenmesi ve edinilen bilgiler doğrultusunda önlem alınabilmesi hem yaşam kalitesini yükseltecek hem de ömrü uzatacak çalışmalardır. KVS hastalıkları ile enfeksiyon ve enflamasyon ilişkisini açıklığa kavuşturmak, bu etkileşimleri aydınlatmak, hastalık riskini belirlemek KVS hastalığı için tanı ve tedavide etkili olacak diğer yöntemlerdir. Hem dünyada hem de Türkiye'de birinci sırada yer alan KVS hastalıklarının da en sık nedeninin AS olduğu düşünülürse bu hastalığın sebeplerinin ve eradikasyon yöntemlerinin ortaya konulması insan hayatını uzatmada ve ölüm oranlarını azaltmada etkili bir yöntem olacaktır. Aynı şekilde enfeksiyon eradikasyon yöntemleri de hem ölüm oranını hem de morbidite oranını düşürmede etkili olacaktır. Amerika'daki KVS hastalık oranlarının azalması; yeni vakaların ortaya çıkışının azalmasından ziyade, Miyokard İnfarktüsü (MI) tedavisindeki gelişmeler ve risk faktörlerinin azaltılması çalışmalarından kaynaklanmaktadır (86).

1990 yılından beri, Türk Kardiyoloji Derneği öncülüğünde yürütülen Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verilerine göre; Türkiye'de iki milyon koroner kalp hastasının bulunduğu ve yılda 127.000 bireyin koroner kalp hastalığından öldüğü, her yıl olması beklenen yeni koroner kalp hastalığı sayısının da 230.000 olduğu tahmin edilmektedir. TEK HARF izlem raporunda KAH sıklığı, erişkin nüfusta %2.7, 45-74 yaş arasında ise %10.2 olarak bildirilmektedir (87). Türkiye'de her 100 bin kişiden; erkeklerde 760'nın, kadınlarda ise 380'nin Mİ nedeniyle hayatını kaybettiği ve bu oranların İngiltere, Almanya gibi batılı toplumlarda görülen Mİ kaynaklı ölümlerin yaklaşık 3-4 katına denk geldiği görülmektedir.

Endüstriyel ülkelerde de özellikle KAH ve Mİ gibi KVS hastalıkları; morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerindendir. Daha önceleri, Mİ'ne neden olan; yaşam tarzı, HL, HT, obezite, egzersiz yokluğu ve sigara içimi gibi risk faktörleri tespit edilmiş ancak iyi tanımlanmış bu risk faktörleri, yeni Mİ olgularını yeterince açıklayamamıştır. Bir çok Mİ hastasının sınırda risk faktörü profiline sahip olması ya da bilindik risk faktörlerinden yoksun olması AS ve İKH etyolojisinde ek risk faktörlerinin rol almış olabileceğini akla getirmiştir. Özellikle AMI gibi KVS hastalıklarına bağlı ölümlerin yazdan ziyade kış mevsiminde daha yaygın olması, gözlemlenen bu ilişkide bir dizi etkenin söz konusu olduğunu ve akut solunum yolu enfeksiyonlarının yaza oranla kışın daha fazla olduğunun bilinmesi akut solunum yolu enfeksiyonlarının AMI için direkt bir risk faktörü olup olamayacağı sorusunu doğurmuştur (88). Enfeksiyonların, AS'un sadece başlamasında ve ilerlemesinde değil aynı zamanda mekanik etki ile de embolik komplikasyonlara neden olabileceği düşünülmüştür. Bakteriyel toksinler ve bakteri orijinli MMP'lar oluşan fibröz kapsülün zayıflamasında etkili iken akut veya kronik solunum yolu enfeksiyonundaki öksürük gibi göğüs basıncını etkileyen semptomların da mekanik olarak embolik komplikasyonların oluşmasında etkili olabileceği belirtilmiştir. MI ya da Serebrovasküler Olay (SVO) olay için asıl risk, plağın fiziksel hasara uğradığı bölgede oluşmaktadır.

Adı geçen mikroorganizmalar arasında en olası sebep olarak *C.pneumoniae* görülmüş ve bu durum seroepidemiyolojik, patolojik, laboratuvar destekli çalışmalar, hayvan deneyleri ve antibiyotik çalışmaları ile gösterilmiştir. Deliller KVS hastalığı olanlarda yapılan prospektif antibiyotik uygulamaları ile desteklenmiştir (74, 89). Tüm bu çalışmalar; *C.pneumoniae*'nin AS'da patojenik bir faktör olup olmadığı ve antibiyotik uygulanmasının KVS hastalıklarında sekonder önleyici olup olmadığını açıklığa kavuşturan çalışmalardır (72).

C.pneumoniae; solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan ve AS'la güçlü bir şekilde ilişkilendirilen (42, 43, 48, 90, 91) bir patojen olup bu patojene karşı oluşan antikörlerin; geçmişte geçirilmiş enfeksiyona bağlı olarak erişkin popülasyonunda sık karşılaşılan bir durum olduğu ancak reenfeksiyona karşı kısmi bir immünite geliştiği ve oluşabilecek yeni sekellerden kişiyi korumadığı belirtilmektedir. *C.pneumoniae*'nin neden olduğu ve ilişkili bulunduğu hastalıkların tüm dünya

apında önemli morbidite ve mortalite nedeni olduğu, *C.pneumoniae* enfeksiyonları ve sekellerine yönelik koruyucu bir aşının geliştirilmesinin; erişkinlerdeki toplum kaynaklı pnömonilerin %10'a kadar nlenmesine ve KVS hastalıkları ile AS'a yeni bir boyut kazandırılmasına neden olacağı gibi *C.pneumoniae* enfeksiyonlarının aşılama ile önlenmesinin dünya çapında önemli bir etkiye neden olacağı da belirtilmektedir (92).

Antiklamidyal antikorların; yetişkinlerde %55 oranında pozitif olması bu hastalığı yaygın bir hastalık haline getirir ki; bu antikor oranı 5 yaş altında pek yaygın olmamasına rağmen 5 ile 20 yaş arasında pik yapar ve ilerleyen yaşlarda artarak pozitifliği devam eder. Herkesin en az bir kez enfekte olduğu iddia edilen bir patojen olan *C.pneumoniae* tüm ülkelerde yapılan çalışmalara göre; erkeklerde kadınlara oranla daha yaygın bir antikor pozitifliği taşır. Ayrıca tüm klamidyaların endokardit ve miyokardit yapabilme kapasitesi olduğu belirtilmiştir (90). Bu enfektif ajanın çocukluğun daha ilk yıllarında insan hayatına giren ve kronikleşmeyle çeşitli komplikasyonlara neden olabilen bir patojen olduğu, hırıltılı solunum ve diğer solunum sistemi semptomlarını azaltmanın mortaliteyi azalttığı, bu enfeksiyonun yayılmasını azaltmak için uygun antibiyotik tevdisi uygulamak gerektiği (93) bilinmektedir.

Özellikle *C.pneumoniae*'nın bir enfektif ajan olarak mortaliteden ziyade morbiditeyi etkilemesi beklenirken meydana getirdiği atipik pnömoni ile zaten ölüme neden olabilen, bunun yanı sıra AS'un oluşmasında ve buna bağlı komplikasyonların gelişmesinde de etkili olduğu düşünüldüğünde ölüm anlamında masum bir enfektif ajan olmadığı anlaşılmaktadır. *C.pneumoniae*'nın, esas olarak pnömoni ve bronşit gibi alt solunum yolları enfeksiyonlarına neden olmanın yanı sıra larenjit ve farenjit gibi st solunum yolları enfeksiyonlarına da neden olduğu görülmektedir. Ayrıca sinüzit de etkenlerinden biridir (92). *C.pneumoniae*; insan hayatında, içinde Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı (KOA) ve astımın da bulunduğu geniş bir kronik hastalıklar yelpazesi ile ilişkili olup özellikle; yetişkin astımı ve ciddi-uzun süreli nonatopik astım ile de serolojik kanıtlar yoluyla ilişkilendirilmiş ve bu hücre içi patojene karşı gelişen lokal immün yanıtın astımın ciddiyeti ve kronikleşmesinde de rol aldığı düşünülmüştür (94). *C.pneumoniae*'nın akut respiratuar hastalıkların yanı sıra hücre içi olması nedeniyle kronik hastalıklara da neden olma eğilimi gösterdiği,

ayrıca; sitokin ve kemokinlerin salınımı ile enflamatuvar cevabın sürdürülmesini sağlayarak KOAH gelişimini tetiklediği ve KOAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. KOAH'nın; tüm dünyada, mortalite ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden olduğu düşünüldüğünde, *C.pneumoniae*'nin kronik enfeksiyonunun KOAH'na neden olabildiği ve morbidite ile mortaliteyi etkilediği anlaşılmaktadır (95).

Ayrıca; *C.pneumoniae*'nin serum lipid profili üzerine etkilerinin olduğu ve dislipidemiye neden olup obezite ile obeziteye bağlı komplikasyonlara da yol açtığına dair çalışmalar mevcuttur (96). Diğer kronik hastalıklardan; Tip II DM (97) ve Multipl Skleroz (MS) (98) ile de ilişkilendirilmiştir. *C.pneumoniae* enfeksiyonunda salınan interlökin-6'nın konakçı savunmasında pek çok fonksiyona aracılık ettiği, aktive olmuş makrofaj ve lenfositlerin etkilerini düzenlediği (50, 52, 61, 67), HT ve insülin direnci gelişimini hızlandırdığı bilinmektedir. *C.pneumoniae*'nin; yetişkinlerde astım gelişimi, reaktif solunum yolu hastalıkları, otitis media, Guillain Barre Sendromu, ensefalit, endokardit, AS, KVS, HIV enfeksiyonu ve Sarkoidoz ile de ilişkili olduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (37, 38, 43, 45). Ayrıca bu patojen organizma; çocuklarda daha az sıklıkla görülen, Meningoensefalit ve Eritema Nodosum gibi ekstrapulmoner hastalıklarla da ilişkilendirilmiştir (93).

Özellikle *C.pneumoniae* gibi bir enfektif ajanın varlığında gelişen AS olguları kronik enflamasyonun ve enflamatuvar yükün büyüklüğü nedeniyle daha ağır klinik tablolarla sonlanır. Örneğin; periferik arter hastalığı olan 509 hastada *C.pneumoniae* serolojisi belirlenmiş, 2 yıl süreyle izlenmiş ve koroner olguların; ölüm, Mİ ve koroner revaskülarizasyon uygulamaları ile sonuçlandığı, serebral olguların; inme, Transient İskemik Atak (TİA) ve karotid endarterektomi uygulamaları ile sonuçlandığı, ayrıca bir grup hastada artan periferik arter hastalığı semptomları ile komplikasyonlara yönelik periferik arter revaskülarizasyon uygulamaları ile sonuçlandığı görülmüştür (89).

AKS tanımı; giderek artan şekilde AMİ ve Unstabil Anjina (UA) ile gelen hastalar için kullanılmaya başlanmıştır. UA; istirahatte gerçekleşen, sıklığı ve şiddeti artan göğüs ağrısı veya rahatsızlıktır. Bu rahatsızlık; ciddi ve uzun süreli tipik bir

Anjina Pektoris (AP) olabileceği gibi, kişinin ilk AP'si de olabilir. Plak progresyonu, instabilitesi ya da lümen trombozu ve vazospazm ile beraber veya bunlar olmaksızın gelişen rüptürden kaynaklanan tablolardır. UA, ST elevasyonlu MI ve ST elevasyonsuz Mİ ortak patofizyolojiyi paylaşırlar ve AKS tablosunun klinik varyasyonlarıdır. Bu tür hastalar; klinik olarak, ST elevasyonu olup olmamasına, EKG bulgularına ve troponinler gibi miyokardiyal markırların yükselmelerine göre sınıflandırılırlar (99).

Akut solunum yolu enfeksiyonlarının AKS ile, özellikle *C.pneumoniae*'nin KAH ile ilişkili olduğu gözlemlenmiş, *C.pneumoniae*'nin; aterosklerotik komplikasyonlarla ilişkili olduğu belirtilmiş ve antibiyotiklerle tedavinin bu hastalıkların genel gidişatında değişikliklere neden olup olmadığına da bakılmıştır (89).

KVS hastalıklarının altta yatan en sık nedeni olan AS; kan damarlarının iç tabakasına lipid ve kolesterol depolanması, plak oluşumu ve sonuçta damar lümeni daralması ile karakterize bir tablodur (84). Başlangıçta lümen daraltıcı ve akım sınırlayıcı bir lezyon iken sonraları plak yırtılmasıyla trombüslere yol açan ve Mİ, inme ve Abdominal Aort Anevrizmaları (AAA) gibi insan hayatını tehdit eden ciddi komplikasyonlara neden olan bir olaylar dizisidir. Oluşturduğu komplikasyonlarla insan hayatını en fazla tehdit eden hastalıklar arasında yer alır. Enflamatuvar hücreler, enflamatuvar proteinler ve damar hücreleri plak oluşumu, ilerlemesi ve yırtılmasında önemli rol oynar (61, 75, 76). Çocukluk çağında başlayan, orta ve ileri yaşlarda klinik bulgu veren, çoğu çalışmaya göre; damar duvarında lipid birikimi gibi pasif bir olay olmayan, damarın aktif enflamasyonu olarak ortaya çıkan bir patolojidir (34, 50, 67). Geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin ötesinde; AS oluşumunda ve endotel disfonksiyonundan plak rüptürüne, tromboza kadar ilerlemesinde sistemik enflamasyon önemli bir faktör olarak gösterilmektedir (72, 76, 100). Yoğun immünolojik aktivite ile karakterize, progresif, inflamatuvar bir hastalık olup arterlerde enflamasyon, lipid birikimi, hücre ölümü ve fibrozis ile karakterize lezyonların oluşumuna yol açmaktadır. AS; MI, İnme, embolizasyon, ülserasyon ve tromboz gibi komplikasyonlarla son bulabilir ve bu komplikasyonlar insan yaşam süresini ve yaşam kalitesini etkileyen, mortalite ve morbiditelere neden olur (101).

Akut iskemik bir durum oluşması için; aterosklerotik plak üzerinde trombüs oluşmasını sağlayacak plak rüptürü veya endotelyal erozyon gerçekleşmelidir.

AS'un erken bulgusu olan yağlı çizgilenmeler çocuklarda bulunabilir ve bu yağlı çizgilenmeler ileri yaşlarda komplike lezyonlara dönüşebilir. AS gelişen bireyler; kalp beyin böbrek ve ekstremiteleri besleyen farklı tiplerdeki büyüklü küçüklü damarlarda AS geliştirme eğilimindedir. Kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye neden olan erken ve hızlanmış AS; Romatoid Artrit (RA), Sistemik Lupus Eritematozis (SLE) ve vaskülitler gibi sistemik enflamatuvar hastalıklar sırasında ortaya çıkarken, daha sonraki semptomlar etkilenen damarın lokalizasyonuna ve tıkanıklık derecesine göre, üst veya alt ekstremitelerde tutukluluk, serebral semptomlar, iskemik bağırsak hastalığı, renal vasküler hipertansiyon, aort yetersizliği, kardiyak aritmiler ve diğer semptomlar şeklinde olur (102, 103). Beyin dokusunun kalıcı ölümüne neden olmaksızın, beyin spinal kord veya retinanın yetersiz kanlanmasına bağlı gelişen geçici nörolojik disfonksiyon şeklinde tanımlanan TİA ileri yaşlarda önemli ölçüde artar. İntraserebral hemoraji, inme ve TİA AS'la ilişkilendirilmiş hastalıklardır (104).

AS; vertebrobaziller bölgeyi tuttuğunda, inmelerin gerçekleştiği ve buna bağlı komplikasyonların gerçekleştiği, ayrıca ölümlere de neden olduğu belirtilmektedir. Yine AS'a bağlı aort anevrizması ve aort diseksiyonunun da arttığı belirtilmektedir. AAA ve AS yaşlı populasyonunda mortalite ve morbiditenin yaygın ve sık nedeni olup anjiyogenezisin bu hastalıkların oluşumu ve ilerlemesinde katkılarının olduğuna inanılmaktadır (105). RA; kronik enflamatuvar bir hastalıktır ve kardiyovasküler olaylar RA'li hastaların en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Makrofaj, monosit ve T hücreleri gibi enflamatuvar hücreler hem RA hem de AS gelişiminde önemli rol oynar (100).

Birçok otoümmün hastalıkta aterosklerotik sürecin hızlandığı, doğal ve adaptif bağışıklığın efektör hücreleri ile beraber proenflamatuvar sitokinler ve immün mediatörlerin aterosklerotik lezyonların indüklenmesi ilerlemesi ve plak rüptüründe rol aldığı belirtilmiştir. Psöriatik Artrit (PA); artrit, entesit, daktilit, osteit ve cilt belirtileri ile seyreden aksiyel tutulumla karakterize kronik enflamatuvar otoümmün bir hastalık olup obezite, DM, dislipidemi, HT, hızlanmış AS, artmış kardiyovasküler

morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir. PA hastalarında; hastalığa özgü ve geleneksel risk faktörlerinin hesabı aterosklerotik yüke bağlanmıştır (106).

Gerek klinik gerekse de otopsi raporlarına göre; Takayasu Arteriti'nde de hızlanmış AS bulguları mevcut olup özellikle karotid arteri de içerecek şekilde arteritis hikayesi olan hastalarda AS plaklarının mevcut olabileceği belirtilmiş ve Kawasaki hastalığı da AS ile ilişkilendirilmiştir. Kawasaki hastalığı öyküsü olan genç erişkinlerde; anormal brakial arter reaktivitesi, artmış karotid İntima-Media Thickness (IMT) ve artmış arteriyel damar sertliği de söz konusu olabilir (103).

AS'un tip II DM ile birlikteğinin sık olduğu, bu hasta grubunda eksojen insülin kullanımının kardiyovasküler komplikasyonları arttırdığı ve Tip II DM'lu hastaların %50'sinin ölümünden kardiyovasküler hastalıkların sorumlu olduğu belirtilmiştir (107). Aterosklerotik hastalarda Kronik Böbrek Yetmezliği (KBY) ve buna bağlı ölümlerin normal popülasyona oranla 10-20 kat daha fazla olduğuna dair çalışmalar da mevcuttur (108).

Son zamanlarda; torasik aortanın AS'u, nörolojik olguların ve periferik embolizmin önemli bir belirleyicisi olarak kabul edilmiş ancak uzun vadede ölümlerden sorumlu tutulmamıştır. Çıkan aortanın AS'u ise uzun vadeli nörolojik olguların ve ölümün bağımsız bir belirleyicisidir. Bu sonuçlar; torasik aortanın AS'unun serebral ateroembolizmin doğrudan sebebi olmasına ek olarak, yaygın AS'un ve buna bağlı morbidite ve mortalitenin de habercisi olabileceğini düşündürür (109). Koroner arterdeki kalsifikasyon varlığı ve derecesi KVS hastalıklarına bağlı morbidite ve mortalitenin bağımsız bir belirleyicisidir. Birçok çalışma; koroner ve torasik aort kalsifikasyonu için artan bağımsız risk faktörlerini ve birbirleri ile etkileşimlerini değerlendirmiştir (110, 111). AS'un kalsifiye olmasıyla morbidite ve mortalite oranlarının daha da arttığı, özellikle torasik aortadaki kalsifikasyonun komplikasyonları arttırdığı belirtilmiştir (111).

Sonuç olarak; hem *C.pneumoniae* hem de AS tek başına morbidite ve mortalitelere neden olurken aynı zamanda diğer kronik hastalıklarla da birliktelikleri sıktır. Kronik enfeksiyon zemininde gelişen bir AS tablosu söz konusu olduğunda meydana gelen klinik tablo daha ağır seyretmekte ve bunlara bağlı morbidite ve mortaliteler sıkça görülmektedir.

3. MATERYAL VE METOT

3.1. ÇALIŞMANIN PLANLANMASI

Çalışma ile ilgili olarak literatür taraması ve hipotezin oluşturulmasının ardından tez çalışması fikri akademik kurulda görüşülerek kabul edilmiştir. Çalışma için izin ve desteklerin alınabilmesi amacıyla gerekli yazışmalar yapılmış ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Temel Mikrobiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Doç. Dr. Zeynep Ceren Karahan ile görüşülerek ani ölüm olgularında *C.pneumoniae* varlığının ve AS ile ilişkisinin değerlendirilmesi amacıyla PZR ve MIF yöntemi çalışmalarının yapılabilmesi için işbirliği sağlanmıştır.

Numunelerin toplanabilmesi için gerekli izinin alınabilmesi amacıyla Adli Tıp Kurumu Başkanlığı Eğitim ve Bilimsel Araştırma Komisyonu'na yaptığımız yazılı başvurunun Adli Tıp Kurumu Başkanlığı Eğitim ve Bilimsel Araştırma Komisyonu'nun 12.03.2013 tarihli toplantısında görüşülerek kabul edildiği 20.03.2013 tarihli yazı ile tarafımıza bildirilmiştir.

Ekim 2013'de Ankara Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Proje Ofisi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'ne tez çalışması sırasında kullanılacak kitlerin temini konusunda maddi destek sağlayabilmek için başvuru yapılmıştır.

3.2. OLGULARIN BELİRLENMESİ, ÖRNEKLERİN TOPLANMASI VE MUHAFAZASI

Adli Tıp Kurumu Ankara Grup Başkanlığı'na, ölü muayene bulguları ile ölüm sebebi belirlenemeyen ve ölüm sebebi belirlenmek üzere otopsi için gönderilen; ani ölüm olgularından, yaşı ve cinsiyeti dikkate alınmaksızın, 32 vaka rastgele seçildi.

Ölü yakınları ile görüşülerek, klasik risk faktörlerinden; HT, DM, diğer kronik hastalık varlığı, aile öyküsü, sigara içimi öyküsü tespit edilerek kaydedildi.

Seçilen vakaların cinsiyetleri, yaşları, tahmini boyları, tahmini kiloları ve cesedin bulunduğu yer ve ölüm şekli kaydedildi. l muayene tutanaklarında belirtilen postmortem bulgular ile muayenenin yapıldığı tarih ve saat dikkate alınarak ve otopsideki postmortem bulgular değerlendirilerek postmortem interval (PMI) tayini yapılarak kaydedildi. Vakaların; sağ femoral veninden kapalı kan örnekleri ile sağ karotis arter bifurkasyon bölgesinin makroskopik olarak AS bulgularının olduğu bölgesinden ve abdominal arter başlangıç bölgesinin makroskopik olarak AS bulgularının olduğu bölgesinden olmak üzere, 3 mm²'lik damar doku örnekleri toplandı. Toplanan kapalı kan örnekleri; pıhtılaşmayı kolaylaştırıcı ve serumu ayrılaştırmaya yardımcı içerikli jel (zel patentli formülasyon) bulunan sarı kapaklı tüplere alınarak, 2000 devirde 5 dk santrifüj edilip çekirdekli hücrelerden arındırılmış serum örnekleri elde edildi ve MIF yöntemi ile Anti-*C.pneumoniae* IgA ve Anti-*C.pneumoniae* IgG antikorları varlığı çalışılncaya dek -20 C'de muhafaza altına alındı. Toplanan damar doku örnekleri steril serum fizyolojik (SF) konulmuş 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüpü içerisine konularak, PZR yöntemi ile aterosklerotik dokuda klamidyal genom varlığı bakılmak üzere, + 4 C'de saklandı. Seçilen vakaların, kalp ağırlıkları ile umbilikal bölgeden cilt altı yağ doku kalınlıkları ölçülerek kaydedildi.

Tablo 5. Parametrelerin normal ve AS açısından risk faktörü kabul edilen değerleri

PARAMETRE	NORMAL	RİSK FAKTÖRÜ
HT	Yok	Var
DM	Yok	Var
Sigara	İmiyor	İçiyor
Ailede ASKH ve Buna Bağlı lm yks	Yok	Var
Obezite	T. BKİ < 25 kg/ m ²	T. BKİ ≥ 25 kg/ m ²
Obezite	CAYDK < 1,5 cm	CAYDK ≥ 1,5 cm
Diğer K. H. (HL, KOAH..)	Yok	Var

3.3. POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYON YÖNTEMİ İLE ATEROSKLEROTİK DOKUDA KLAMİDYAL GENOM ARANMASI

Kullanılan Malzemeler:

- Dokudan DNA Ekstraksiyon kiti (QİAGEN, Cat. No: 51304, Almanya) 100 adet
- Taq DNA polimeraz enzimi ve tamponu (FİREPol DNA Polymerase, Estonia) 500 U
- *Chlamydia pneumoniae* HL-1, HR-1 primer stokları (Sentromer, Türkiye) 50 nM
- 0,2 ml'lik DNaz ve RNaz içermeyen steril PZR tüpü 500 adet
- 2,5 ml'lik DNaz ve RNaz içermeyen steril, vidalı kapaklı mikrosantrifüj tüpü 500 adet

%2'lik Agarose jel hazırlanması için;

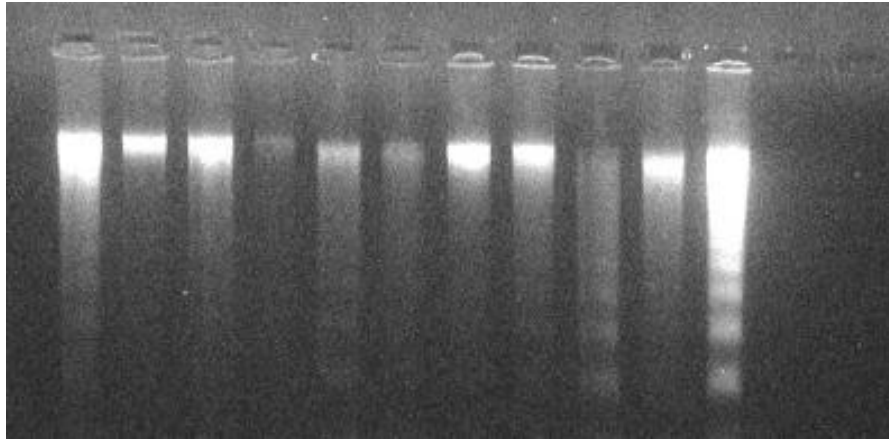
- 1,2 gr toz Agarose,
- 60 µl TBE (Tris-HCL, Borik asit, EDTA) solüsyonu,
- 2 µl Etidyum bromür kullanıldı.

Dokudan DNA Ekstraksiyonu: Steril SF konulmuş 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüplerine alınmış olan damar doku örnekleri; QİAamp DNA Mini Kiti (QİAGEN, Cat. No: 51304, Almanya) kullanılarak üreticinin önerileri doğrultusunda DNA ekstraksiyonu yapıldı. Çalışma protokolü aşağıdaki şekilde uygulandı:

1. 1,5 ml'lik mikrosantrifüj tüplerine; 180 µl Buffer ATL ve 20 µl Proteinaz-K solüsyonu konuldu.
2. Damar doku örneklerinden yaklaşık 25 mg'lık parçalar steril şartlarda alınarak steril petri kabı içerisinde, steril bistüri ile ince parçalandı ve Buffer ATL+ Proteinaz-K konulmuş mikrosantrifüj tüplerine alındı.
3. 55 °C su banyosunda 1 gece bekletilerek lizis gerçekleştirildi.
4. Ertesi gün mikrosantrifüj tüplerine yüksek devirde kısa süreli santrifüj yapıldıktan sonra üzerlerine 200 µl Buffer AL eklenerek 15 sn vortekslendi.

5. 70 °C su banyosunda 10 dk bekletildi.
6. Tüplere yüksek devirde kısa süreli santrifüj uygulandı ve üzerlerine %96'lık etanolden 200 µl eklenerek 15 sn vortekslendi.
7. Tüm materyal spin kolon yerleştirilmiş mikrosantrifüj tüplerine aktarıldı.
8. Örnekler 6000 xg (8000 rpm)'de 1 dk santrifüj edilerek mikrosantrifüj tüpüne akan kısım atıldı.
9. Kolonun üzerine 500 µl AW-1 solüsyonu eklenerek 6000 xg (8000 rpm)'de 1 dk santrifüj edildi ve mikrosantrifüj tüpüne akan kısım atıldı.
10. Kolonun üzerine 500 µl AW-2 solüsyonu eklenerek 20.000 xg (14000 rpm)'de 3 dk santrifüj edilerek mikrosantrifüj tüpüne akan kısım atıldı.
11. Kolon temiz bir mikrosantrifüj tüpüne yerleştirilerek kolonun üzerine 200 µl Buffer AE eklendi ve oda sıcaklığında 5 dk bekletildi.
12. 6000 xg (8000 rpm)'de 1 dk santrifüj edilerek DNA içeren çözelti mikrosantrifüj tüpüne toplandı.
13. 11 ve 12. basamaklar yeni bir mikrosantrifüj tüpü ile tekrarlandı. İki işlem sonunda elde edilen örnekler birleştirilerek yaklaşık 400 µl DNA çözeltisi elde edildi.

Ekstrakte edilen DNA örnekleri Etidyum Bromür içeren %2'lik agaroz jele yüklendi. Jel 100 V sabit hızda yaklaşık 2 saat yürütüldü. DNA bantları UV transillüminatör (Syngene, United Kingdom) üzerinde görüntülendi.



Şekil 6. Ekstrakte edilen DNA örneklerinin UV ışık altında çekilmiş fotoğrafı

Polimeraz Zincir Reaksiyonu: *C.pneumoniae* spesifik 20 bç (baz çifti)'lik PZR ile bölgenin amplifikasyonu tabloda primer dizileri kullanılarak literatürde belirtildiği şekilde gerçekleştirildi (91, 112). Reaksiyon için internal kontrol olarak insan TNF 308R ve TNF 308F geni amplifikasyonu yapıldı (Primer ve TNF baz dizileri aşağıda tablo halinde verilmiştir).

Tablo 6. Primer ve TNF baz dizileri

Primer adı	Dizisi (5'-3')	Ürün (bç)
HL 1	GTT GTT CAT GAA GGC CTA CT	20
HR 1	TGC ATA ACC TAC GGT GTG TT	20
TNF308R	CTG TCT CGG TTT CTT CTC CAT GGC G	25
TNF308F	GGA GGC AAT AGG TTT TGA GGG CCA T	25

PZR karışımı; toplam hacim 50 µl olacak şekilde hazırlandı. Karışım içerisine;

- 10X tampon (Buffer B ya da Buffer BD),
- 2 U Taq DNA polimeraz (FİREPol DNA Polymerase, Estonia),
- Her bir dNTP'den 200 µM,
- Her bir primerden 2 µM,
- Ekstrakte edilen DNA örneklerinden 2 µl eklendi.

Amplifikasyon işlemi, Techne termal döngü cihazında (Techne, İngiltere), 94 °C'de 5 dakika ilk denatürasyonu takiben 40 döngü olacak şekilde, 94 °C'de 45 s denatürasyon, 52 °C'de 45 s bağlanma ve 72 °C'de 45 s uzama gerçekleştirildikten sonra, son olarak 72 °C'de 7 dk son uzama işlemi uygulandı. Elde edilen ürünlerden 10 µl alınarak 100 V sabit hızda 2 saat süre ile 20 µg/ml Etidyum Bromür içeren %2'lik agaroz jel elektroforezine tabi tutuldu. Elde edilen bantlar UV transillüminatör (Syngene, United Kingdom) altında görüntülenerek fotoğraflandı.

PZR çalışmasında; ilk olarak 6 örnek çalışıldıktan sonra önce internal kontrol ile daha sonra tüm örnekler PZR işlemine tabi tutuldu ve elde edilen aplikonlar %2'lik agaroz jelde yürütüldü. UV ışık altında incelemede; markırın (Mass Ruler) normal bant verdiği, internal kontrol aplikonlarının beklenen seviyede bant verdiği ancak DNA örneklerinin bant vermediği görüldü. Tüm örneklerin negatif olduğu

düşünülmektedir. Çalışmanın konfirmasyonu için protokole kullanılan primer dizileri verilerek *Chlamydia pneumoniae* sentetik materyali (Sentromer, Türkiye) temin edildi ve aynı protokolle pozitif kontrol için PZR çalışması tekrarlandı.

Bir Ig A (-) ve Ig G (-) vaka örneği, bir Ig A (-) ve Ig G (+) vaka örneği, bir Ig A (+) ve Ig G (+) vaka örneği, negatif kontrol ve pozitif kontrol aplikonları Etidyum Bromür içeren %2'lik agaroz jele yüklendi. Jel 100 V sabit hızda yaklaşık 1 saat yürütüldü. Aplikon bantları UV transillüminatör (Syngene, United Kingdom) üzerinde görüntüldü. Çalışılan protokolün doğruluğu ve tüm örneklerin negatif olduğu doğrulandı.

PZR çalışması akut enfeksiyon varlığını gösteren bir çalışmadır.

3.4. MİKROİMMÜN FLORESAN ANTİKOR TEST YÖNTEMİ İLE SERUMDA ANTİ-CHLAMYDİAL ANTİKOR ARANMASI

Test Prensipleri: Test bir indirekt testtir ve antijen kullanılarak antikor varlığı gösterilmektedir. Her kit içerisinde; üzerinde 10 kuyucuk bulunan 10 adet biyoçip slaytları mevcut olup bu kuyucuklar içerisinde yanlış pozitiflik olup olmadığını gösterecek C. t. ve C. ps. antijenlerinin bulunduğu kontrol alanı yer almaktadır. Her üç *Chlamydia* antikor tespitinde antijen olarak kullanılan malzeme floresan işaretli, pürifiye edilmiş EC'lerdir ve çapraz reaksiyonu önlemek için de LPS' leri inaktive edilmiştir. Biyoçip slaytları üzerinde bulunan antijenler ile hasta serumu temas ettirilerek antikorun işaretli antijenle bağlanarak görünür hale gelmesi sağlandıktan sonra biyoçipler lamel ile kapatılıp immün floresan mikroskopta incelenir. Pozitif reaksiyonda; EC'ler yeşil renkte floresan verirler. Kontrol alanında herhangi bir floresan izlenmemelidir.

Kullanılan Malzemeler:

- Anti-*Chlamydia* Ig A kiti (Euroimmun, Germany)
- Anti-*Chlamydia* Ig G kiti (Euroimmun, Germany)
- İmmün Floresan Mikroskop (Zeiss, Germany)

Kitler içerisinde Bulunan Malzemeler:

- Üzerinde 10 kuyucuk bulunan 10 adet biyoçip slaydı

- Evans mavisi ile boyanmış floresan işaretli anti-human Ig A (Ig G için anti-human Ig G) konjugatı (EC)
- C. pn., C. t. ve C. ps. için pozitif kontrol
- Negatif kontrol
- 2 paket PBS (Phosphate Buffered Saline)
- Tween 20
- Gliserol
- 12 adet lamel

Biyociplerin hazırlanması: - 20 °C’de muhafaza edilen hasta serumları oda sıcaklığında çözündürüldü. Kitler içerisinde çıkan malzemeler kullanılarak üretici firmanın önerileri doğrultusunda aşağıdaki şekilde çalışıldı. Ig A ve Ig G için aynı prosedür uygulandı.

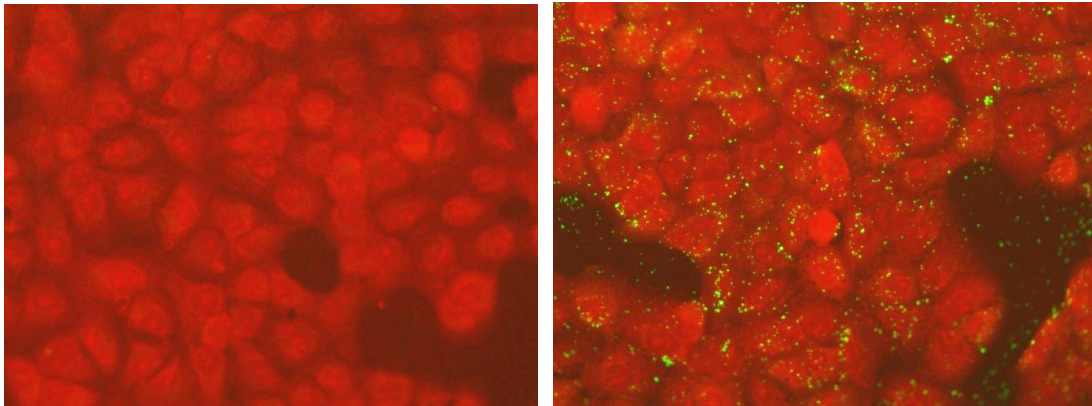
- 1- 1 paket PBS 1 lt distile su içerisinde çözündürülüp içerisine 2 ml Tween-20 eklenerek yıkama için tampon solüsyonu (PBS-tween) hazırlandı.
- 2- Ig A bakılmak üzere 33 örnek için hazırlanan mikrosantrifüj tüplerine 10 µl serum örneği konulduktan sonra 90 µl PBS-tween eklenerek örnekler 1/10 oranında sulandırıldı.
- 3- Ig G bakılmak üzere 33 örnek için hazırlanan mikrosantrifüj tüplerine 1/10 oranında sulandırılmış 10 µl serum örneğinden konulduktan sonra 90 µl PBS-tween eklenerek örnekler 1/100 oranında sulandırıldı.
- 4- Bir reaktif tepsi üzerindeki kuyucuklara sulandırılmış örneklerden 30 µl konuldu.
- 5- Slaytlar reaktif tepsinde hazırlanan örnekler üzerine ters çevrilerek yerleştirildi.
- 6- Hazırlanan preparatlar direkt güneş ışığından korunacak şekilde oda sıcaklığında 30 dk süreyle inkübasyona bırakıldı.
- 7- Slaytlar; PBS-tween ile dolu şaleler içerisine yerleştirilerek 5 dk süreyle yıkandı.
- 8- Yıkama işlemi 2. kez tekrarlandı.
- 9- Reaktif tepsindeki kuyucuklara 30 µl konjugat konuldu.

- 10- Yıkama işlemi tamamlanan slaytlar kağıt havlu ile kurutularak reaktif tepsisindeki konjugatlar üzerine ters çevrilerek yerleştirildi.
- 11- Hazırlanan preparatlar direkt güneş ışığından korunacak şekilde oda sıcaklığında 30 dk süreyle inkübasyona bırakıldı.
- 12- Slaytlar; PBS-tween ile dolu şaleler içerisine yerleştirilerek 5 dk süreyle yıkandı.
- 13- Yıkama işlemi 2. kez tekrarlandı.
- 14- Köpük tepsi üzerine lameller konularak her lamel üzerine 10 adet olacak şekilde gliserol damlatıldı.
- 15- Yıkama işlemi tamamlanan slaytlar kağıt havlu ile kurutularak köpük tepsideki gliserol damlatılmış lameller üzerine ters çevrilerek yerleştirildi.
- 16- Hazırlanan preparatlar; immün floresan mikroskopta (Zeiss, Germany), 40x' lık objektifle değerlendirildi.

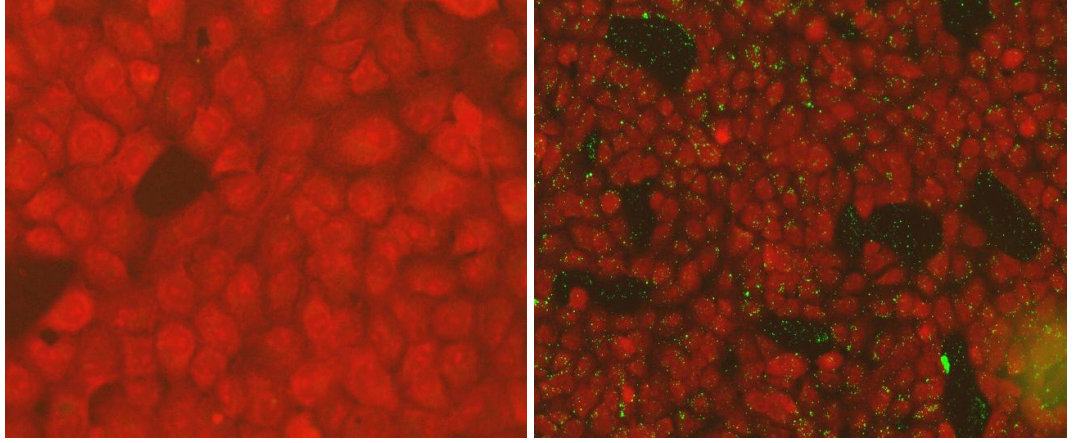
C.pneumoniae enfeksiyonu değerlendirmesi aşağıda verilen tabloda belirtilen Anti-*C.pneumoniae* Ig A ve Anti-*C.pneumoniae* Ig G varlığına göre yapılmıştır.

Tablo 7. Ig' lere Dayalı *C.pneumoniae* Enfeksiyonu Değerlendirmesi

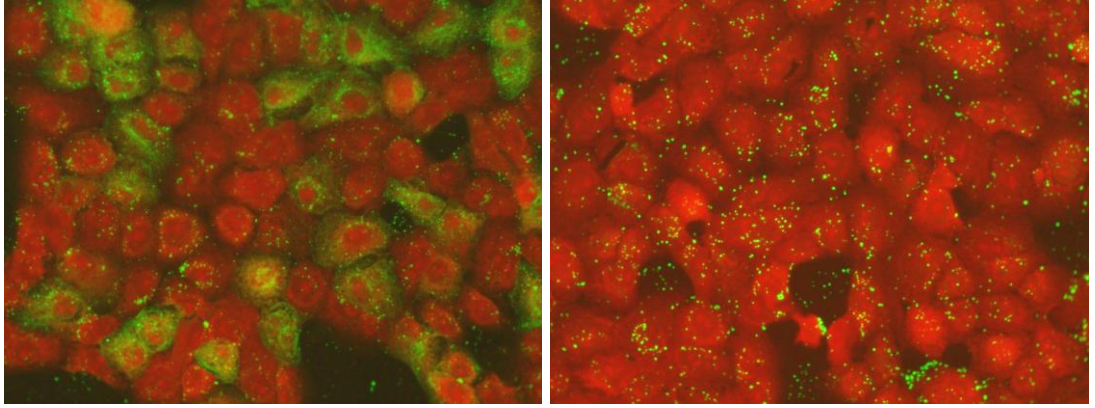
Anti- <i>C.pneumoniae</i> Ig A	Anti- <i>C.pneumoniae</i> Ig G	Değerlendirme
-	-	Geçirilmiş Enfeksiyon Yok
-	+	Geçirilmiş Enfeksiyon
+	+	Reenfeksiyon



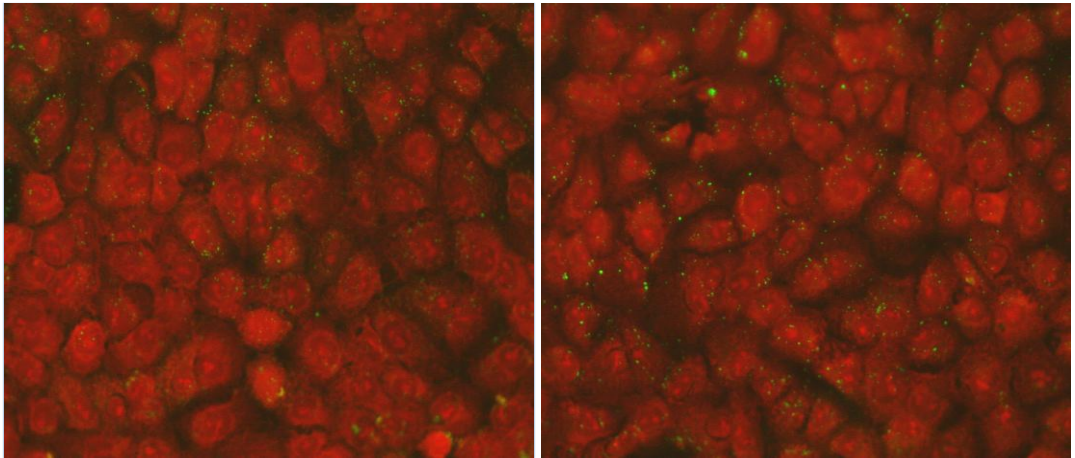
Şekil 7. IF mikroskopta, 40x' lık objektifte Ig A negatif (sol) ve pozitif (sağ) kontrol görüntüleri.



Şekil 8. IF mikroskopta, 40x'lık objektifte Ig G negatif (sol) ve pozitif (sağ) kontrol görüntüleri.



Şekil 9. IF mikroskopta 40x'lık objektifte; Vaka 6'a ait Ig A (sol) ve Ig G (sağ) pozitif görüntüler.



Şekil 10. IF mikroskopta 40x'lık objektifte; Vaka 32'ye ait Ig A (sol) ve Ig G (sağ) pozitif görüntüler.

3.5. İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmada elde edilen verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 16.00 istatistik paket programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı (descriptive) istatistik metodlarının (Ortalama, Standart Sapma) yanı sıra niceliksel verilerin ortalamalarının karşılaştırılmasında; bir bağımsız değişkenin ikiden fazla alt grubu varlığında Oneway ANOVA Test, bir bağımsız değişkenin iki alt grubu varlığında Bağımsız t testi (Independent t-test) kullanılmıştır. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında; Chi-Square test kullanılmıştır. İki sayısal değişkenin birbiri ile olan ilişkisi Regresyon Analizi ile saptanmıştır. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. GENEL BULGULAR

Araştırma kapsamında Adli Tıp Kurumu Ankara Grup Başkanlığı Morg İhtisas Dairesi'nde adli otopsileri yapılan 33 ani ölüm olgusu incelendi. Ölü muayene tutanağına göre; bazı olgular şüpheli ölüm olarak belirtilmiş olup pratikte ani-beklenmedik-şüpheli ölüm kavramları birlikte ve aynı anlamda kullanıldığından her üç olgu da ani ölüm olarak kabul edilip çalışma örneklemine alınmıştır. Kayıtlara göre; 33 olgunun 16 (%48,5)'sı ani ölüm, 10 (%30,3)'u şüpheli ölüm ve 7 (%21,2)'si de beklenmedik ölüm olarak belirtilmiştir. Olguların; 7 (%21,2)'sinin hastanede, 9 (%27,3)'ünün açık alanda, 3 (9,1)'ünün cezaevinde, 10 (30,3)'ünün evde ve 4 (12,1)'ünün işyerinde öldüğü tespit edildi (Örneklemdaki olguların ölüm yeri dağılımları tablo halinde aşağıda verilmiştir).

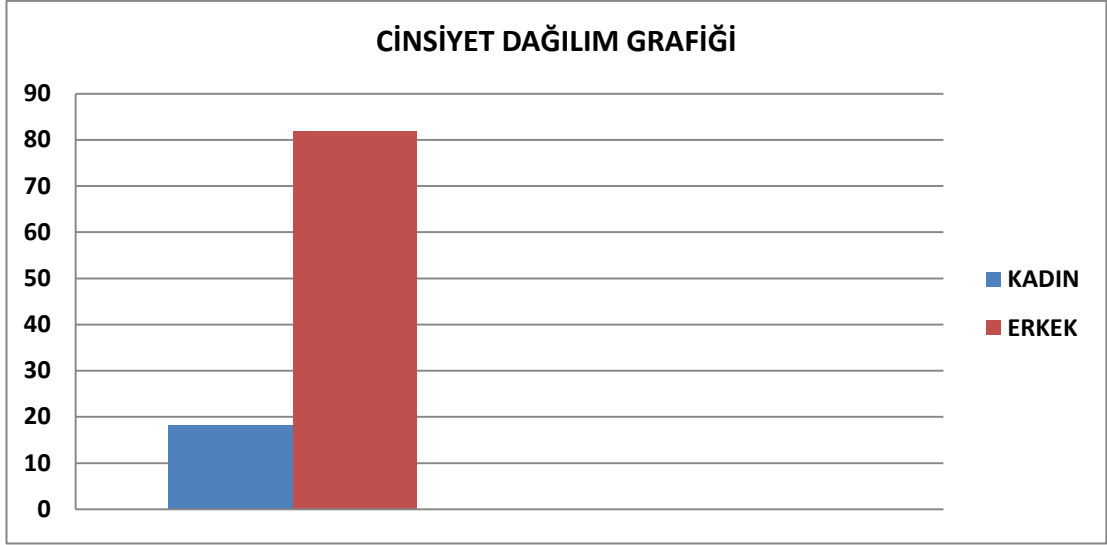
Tablo 8. Ölüm Yeri Dağılımı

ÖLÜM YERİ	SAYI (N)	%	TOPLAM
HASTANE	7	21,2	21,2
AÇIK ALAN	9	27,3	27,3
CEZAEVİ	3	9,1	9,1
EV	10	30,3	30,3
İSYERİ	4	12,1	12,1
TOPLAM	33	100,0	100,0

Toplam 33 olgudan; 27 (%81.8)'si erkek, 6 (%18.2)'sı kadın idi. (Örneklemdaki cinsiyet dağılımları tablo ve grafik halinde aşağıda verilmiştir).

Tablo 9. Cinsiyet Dağılımı

	SAYI (N)	YÜZDE (%)	TOPLAM
ERKEK	27	81.8	81.8
KADIN	6	18.2	18.2
TOPLAM	33	100	100

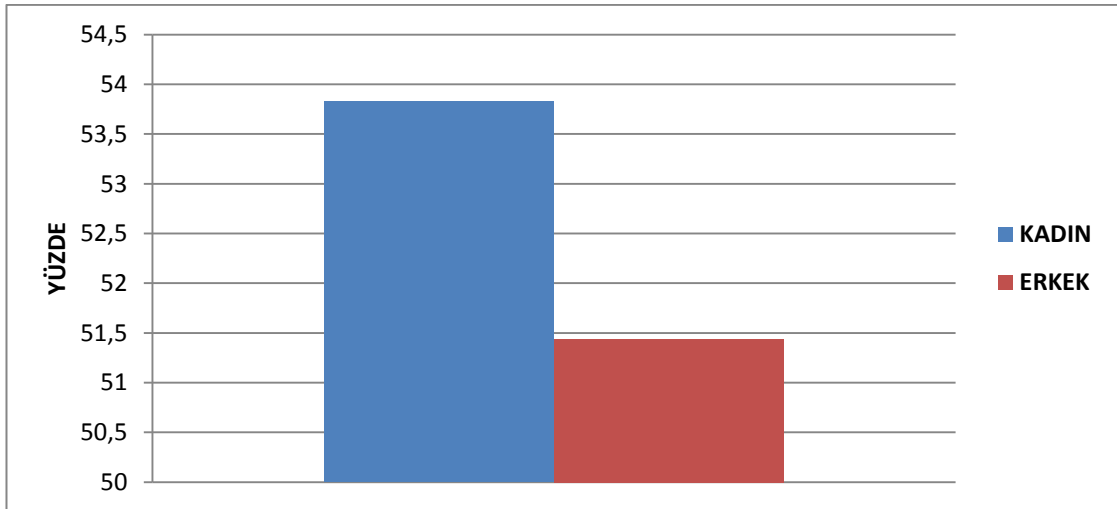


Grafik 1. Cinsiyet Dağılımı Grafiği

Olguların; 8 ile 96 yaş arasında oldukları, yaş ortalamasının 51,9032 (SD: 22,19062) olduğu, kadın olguların yaş ortalamasının 53,83 (32,884) olduğu, erkeklerin yaş ortalamasının 51,44 (19,725) olduğu bulunmuştur (Örneklemdaki cinsiyetlere göre yaş ortalamaları tablo ve grafik halinde aşağıda verilmiştir).

Tablo 10. Cinsiyetlere Göre Yaş Ortalaması

	ORTALAMA (Mean)	SD
KADIN	53,83	32,884
ERKEK	51,44	19,725
TOPLAM	51,90	22,19062

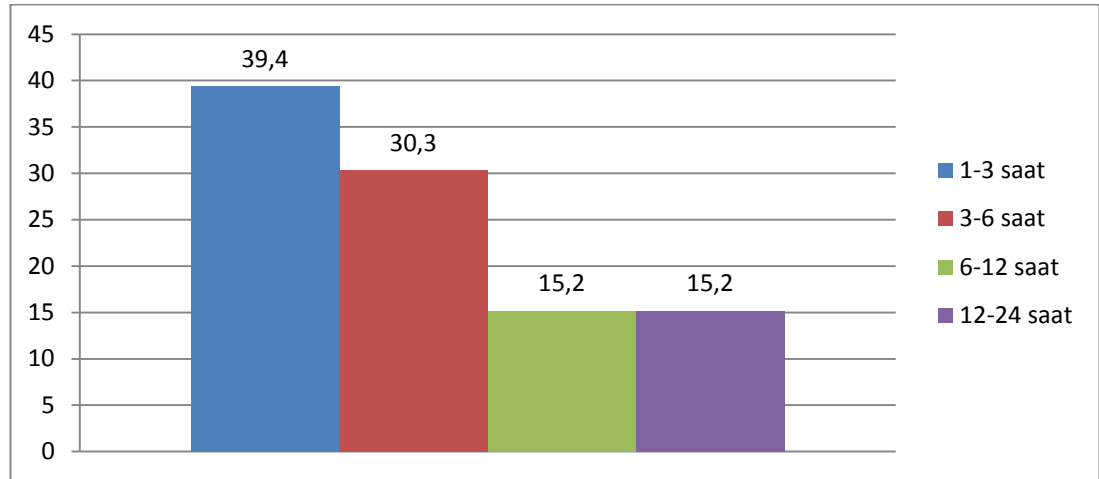


Grafik 2. Cinsiyetlere Göre Yaş Ortalaması Grafiği

Postmortem interval sürelerinin tahmininde otopside saptanan ölü lekeleri, ölü sertliği ve çürüme gibi postmortem muayene bulgularıyla birlikte ölü muayene tutanağındaki bilgiler esas alınmıştır. Örneklemede; yer alan olgularda postmortem intervalin 1-24 saat arasında değiştiği tespit edilmiştir (Olguların tahmini postmortem intervallerine ilişkin tablo ve grafikler aşağıda sunulmuştur).

Tablo 11. PMİ Dağılımı

PMİ SAATLERİ	SAYI (N)	YÜZDE (%)
1-3 SAAT	13	39,4
3-6 SAAT	10	30,3
6-12 SAAT	5	15,2
12-24 SAAT	5	15,2
TOPLAM	33	100



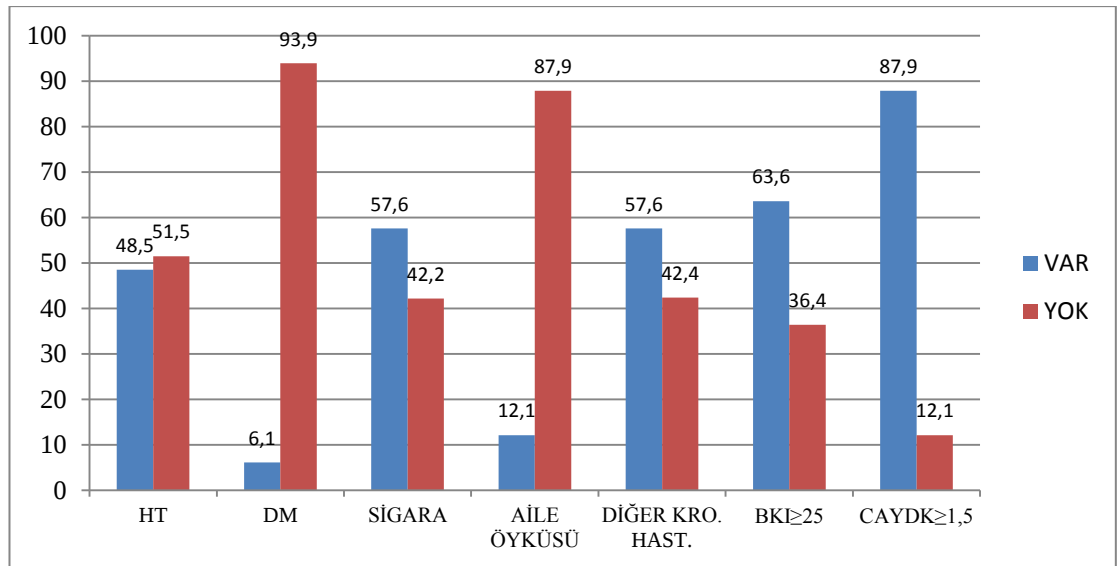
Grafik 3. PMİ Dağılımı Grafiği

Olguların yakınlarından alınan bilgiler doğrultusunda; 16 olguda (%48,5) HT, 2 olguda (%6,1) DM, 19 olguda (%57,6) sigara içme öyküsü, 4 olguda (%12,1) ailede ani ölüm öyküsü, 19 olguda (%57,6) diğer kronik hastalık (HL, TİA, SVO, KOAH, Kanser, Tiroidal hastalık, KBY, Epilepsi, Bening Prostat Hipertrofisi (BPH)) öyküsü bulunduğu, 5 olgunun ise anamnezde risk faktörü olmamasına rağmen otopside dış ve iç muayene sonucu Beden Kitle İndeksi (BKİ) ve Cilt Altı Yağ Doku Kalınlığı (CAYDK) açısından risk taşıdıkları tespit edilmiştir. Cinsiyetlere göre değerlendirildiğinde; HT öyküsünün kadında %50 oranında erkeklerde ise %48,15

pozitif olduğu, DM öyküsünün kadında %0 erkeklerde ise %7,41 pozitif olduğu, sigara içme öyküsünün kadınlarda %0 erkeklerde ise %70,37 olduğu, ailede ani ölüm öyküsünün kadınlarda %16,67 erkeklerde ise %11,11 olduğu, diğer kronik hastalık öyküsünün kadınlarda %50 erkeklerde ise %59,26 olduğu, ayrıca %63,6 oranında BKİ ≥ 25 ve %87,9 oranında CAYDK $\geq 1,5$ cm olduğu tespit edilmiştir (Örnekleme tıbbi öykü, özgeçmiş ve muayene bulgularına göre risk faktörü dağılımı tablo ve grafik halinde aşağıda sunulmuştur).

Tablo 12. Risk Faktörü Dağılımı

	HT		DM		SİĞARA İÇİCİLİĞİ		AİLE ÖYKÜSÜ		DİĞER KRO. H.		BKİ ≥ 25		CAYDK $\geq 1,5$	
	(N)	%	(N)	%	(N)	%	(N)	%	(N)	%	(N)	%	(N)	%
VAR	16	48,5	2	6,1	19	57,6	4	12,1	19	57,6	21	63,6	29	87,9
YOK	17	51,5	31	93,9	14	42,2	29	87,9	14	42,4	12	36,4	4	12,1
TOPLAM	33	100	33	100	33	100	33	100	33	100	33	100	33	100

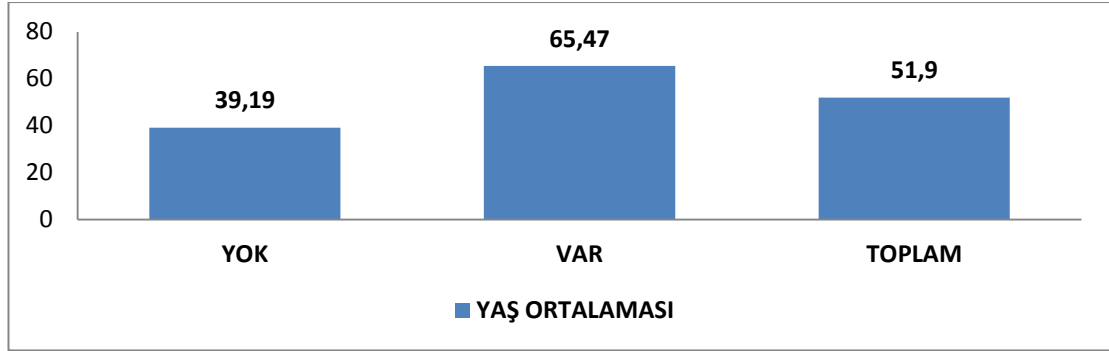


Grafik 4. Risk Faktörü Dağılımı Grafiği

Tüm olgular değerlendirildiğinde; HT bulunmayan olguların yaş ortalaması 39,19 (SD: 19,793) iken HT bulunan olguların yaş ortalaması 65,47 (SD: 15,923) olarak hesaplanmıştır (HT bulunma durumuna göre yaş ortalamaları tablo ve grafiği aşağıda sunulmuştur).

Tablo 13. HT Bulunma Durumuna Göre Yaş Ortalaması

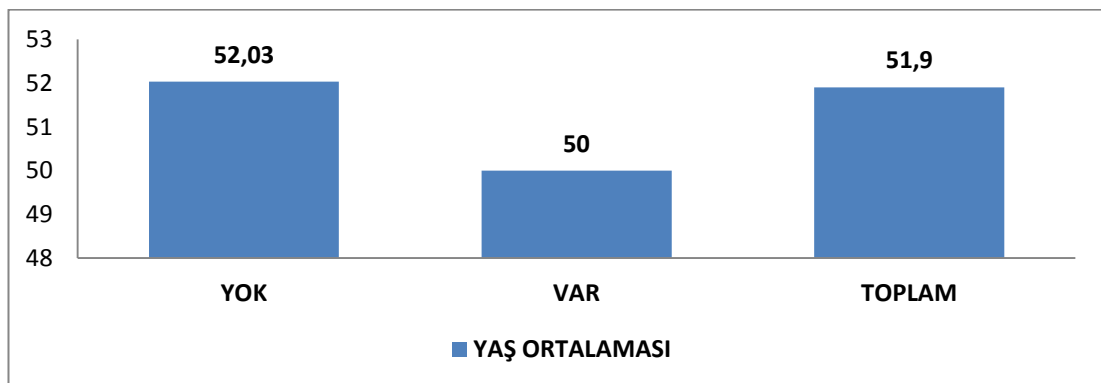
HİPERTANSİYON	ORTALAMA (Mean)	STANDART SAPMA (SD)
YOK	39,19	19,793
VAR	65,47	15,923
TOPLAM	51,90	22,191

**Grafik 5.** HT Bulunma Durumuna Göre Yaş Ortalaması Grafiği

Tüm olgular değerlendirildiğinde; DM bulunmayan olguların yaş ortalaması 52,03 (SD: 22,807) iken DM bulunan olguların yaş ortalaması 50 (SD: 14,142) olarak hesaplanmıştır (DM bulunma durumuna göre yaş ortalamaları tablo ve grafiği aşağıda sunulmuştur).

Tablo 14. DM Bulunma Durumuna Göre Yaş Ortalaması

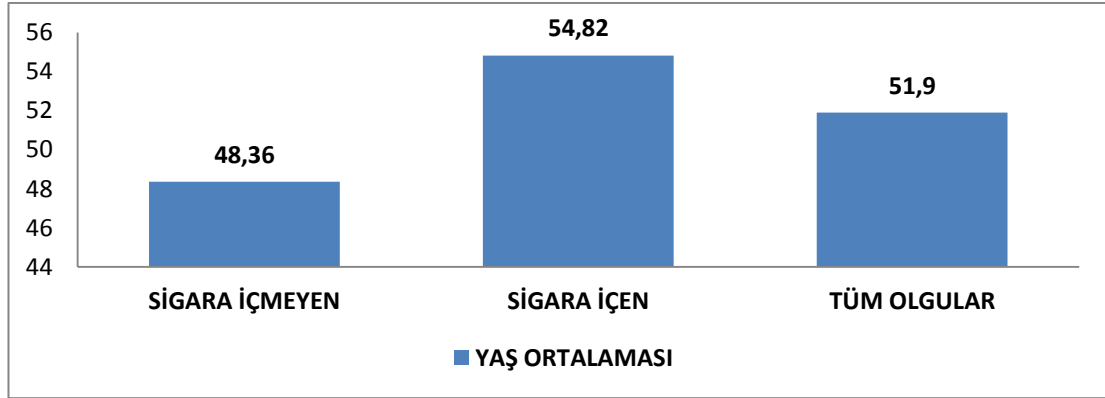
DİABETES MELLİTUS	ORTALAMA (Mean)	STANDART SAPMA (SD)
YOK	52,03	22,807
VAR	50,00	14,142
TOPLAM	51,90	22,191

**Grafik 6.** DM Bulunma Durumuna Göre Yaş Ortalaması Grafiği

Tüm olgular değerlendirildiğinde; sigara içicisi olmayan olguların yaş ortalaması 48,36 (SD: 25,376) iken sigara içicisi olan olguların yaş ortalaması 54,82 (SD: 19,494) olarak hesaplanmıştır (Sigara içicisi olma durumuna göre yaş ortalamaları tablo ve grafiği aşağıda sunulmuştur).

Tablo 15. Sigara İçiciliği Yaş Ortalaması

SİGARA	ORTALAMA (MEAN)	STANDART SAPMA (SD)
İCMİYOR	48,36	25,376
İCİYOR	54,82	19,494
TOPLAM	51,90	22,191

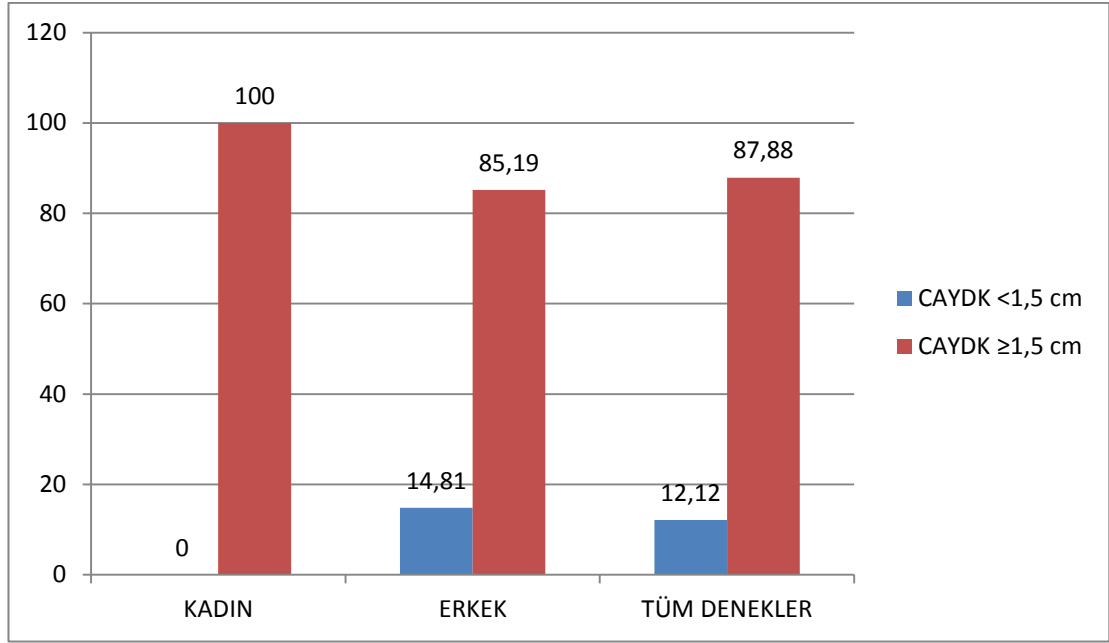


Grafik 7. Sigara İçiciliği Yaş Ortalaması Grafiği

Abdominal obezitenin bir göstergesi olan cilt altı yağ doku kalınlığı umbilikal bölgeden ölçüldü ve 1,5 cm üstü cilt altı yağ dokusu olan olgular obez olarak kabul edildi. Tüm olguların 29 (%87,88)'unda CAYDK'nın 1,5 cm üstü olduğu, sadece kadın olgulara bakıldığında 6 (%100)'sında sadece erkeklere bakıldığında ise 23 (%85,19)'ünde 1,5 cm üstü olduğu tespit edildi (CAYDK $\geq$ 1,5 cm olan olguların dağılımı tablo ve grafik halinde aşağıda sunulmuştur).

Tablo 16. CAYDK $>$ 1,5 cm Olan Olguların Dağılımı

	CAYDK $<$ 1,5 cm		CAYDK $\geq$ 1,5 cm		TOPLAM	
	SAYI (N)	YÜZDE (%)	SAYI (N)	YÜZDE (%)	SAYI (N)	YÜZDE (%)
KADIN	0	0	6	100	6	100
ERKEK	4	14,81	23	85,19	27	100
TOPLAM	4	12,12	29	87,88	33	100

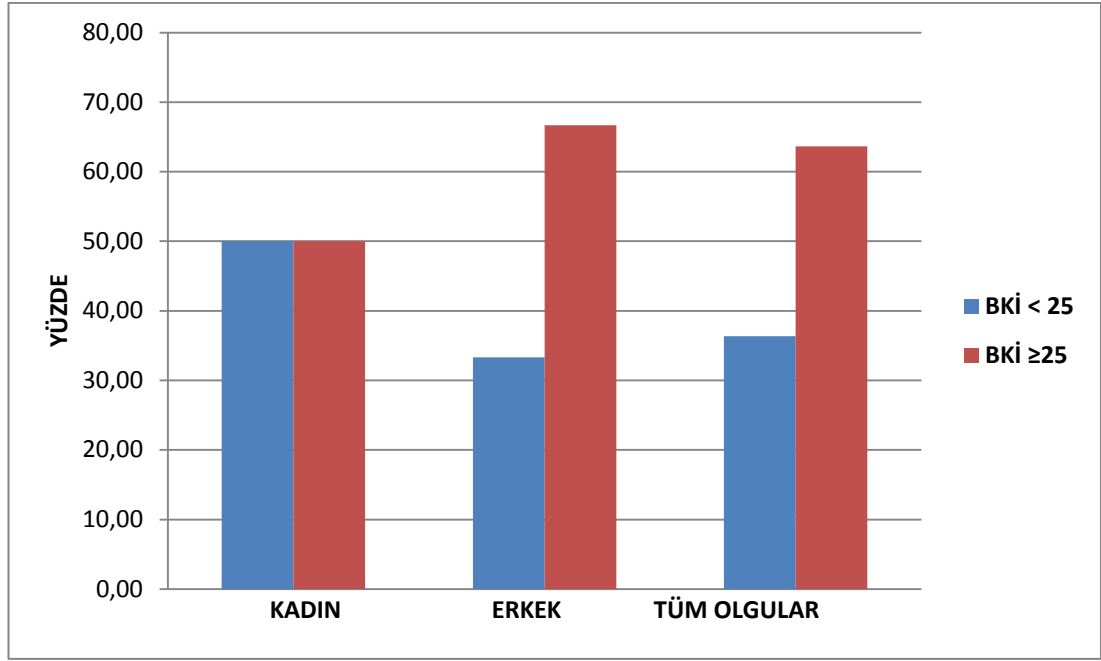


Grafik 8. CAYDK $\geq 1,5$ cm Olan Olguların Dağılımı Grafiği

Total obezitenin bir göstergesi olan beden kitle indeksi (BKİ) tahmini boy ve tahmini kilo dikkate alınarak tahmini olarak hesaplandı ve $BKİ \geq 25$ olan denekler obez olarak kabul edildi. Eldeki veriler değerlendirildiğinde; tüm olguların 21 (%63,64)'inde $BKİ \geq 25$ olduğu, sadece kadın olgulara bakıldığında 3 (%50)'ünde sadece erkeklere bakıldığında ise 18 (%66,67)'inde $BKİ \geq 25$ olduğu tespit edildi ($BKİ \geq 25$ olan olguların dağılımı tablo ve grafik halinde aşağıda sunulmuştur).

Tablo 17. $BKİ \geq 25$ Olan Olguların Dağılımı

		SAYI (N)	YÜZDE (%)
KADIN	$BKİ \geq 25$	3	50,00
	$BKİ < 25$	3	50,00
ERKEK	$BKİ \geq 25$	18	66,67
	$BKİ < 25$	9	33,33
TOPLAM	$BKİ \geq 25$	21	63,64
	$BKİ < 25$	12	36,36

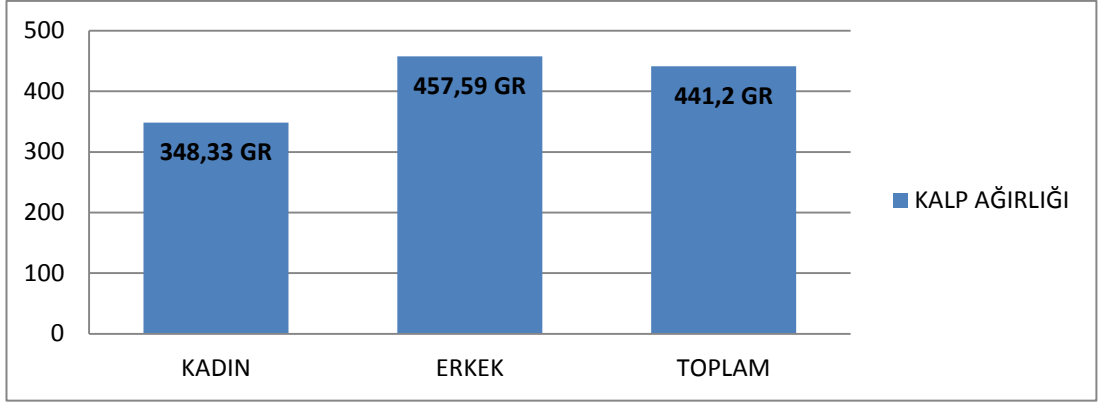


Grafik 9. BKİ ≥ 25 Olan Olguların Dağılımı Grafiği

Ani ölüm olgularında ölüm nedeni kardiyak kökenli ise kalp ağırlığının artması beklenen bir bulgudur. Tüm olgularda ortalama kalp ağırlığının 441,20 gr (SD: 125,06) olduğu, kadın olgularda kalp ağırlığı ortalamasının 348,33 gr (SD: 1,15) olduğu erkek olgularda ise kalp ağırlığı ortalamasının 457,59 gr (SD: 129,12) olduğu tespit edildi (Olguların ortalama kalp ağırlıkları tablo ve grafik halinde aşağıda sunulmuştur).

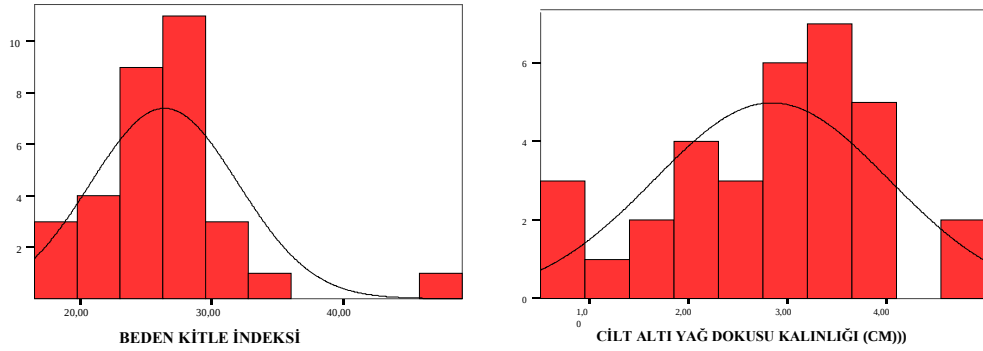
Tablo 18. Olguların Cinsiyetlerine Göre Ortalama Kalp Ağırlıkları

	ORTALAMA (MEAN)	SD
KADIN	348,33 gr	1,15
ERKEK	457,59 gr	129,12
TOPLAM	441,20 gr	125,06



Grafik 10. Olguların Cinsiyetlerine Göre Ortalama Kalp Ağırlıkları Grafiği

BKİ ile CAYDK artışı arasında istatistiksel olarak anlamlı ($\text{Sig} < 0,05$) bir ilişki mevcut olup ($R \text{ Square} = 0,136$ ve $\text{Sig} = 0,038$), ilişkinin pozitif yönlü ($B = 0,79$) olduğu saptanmıştır. Her iki değişkene ait Histogram normal dağılım göstermektedir (BKİ ile CAYDK Arasındaki İlişki aşağıda Histogramları ile sunulmuştur).



Şekil 11. BKİ ile CAYDK Arasındaki İlişki Histogramları

CAYDK'nın; HT, DM, sigara içiciliği ve aile hikayesi ile olan ilişkisi Bağımsız Örneklem T testi (Independent Simple T Test) ile belirlenmiştir.

CAYDK ve HT karşılaştırmasında gruplar homojen olup (Levene test $\text{Sig} = 0,867$ ve $> 0,05$) aralarında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (T test $\text{Sig} = 0,538$ ve $> 0,05$).

CAYDK ve DM ilişkisinde, gruplar homojen olup (Levene test $\text{Sig} = 0,179$ ve $> 0,05$), aralarında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (T test $\text{Sig} = 0,269$ ve $> 0,05$).

CAYDK ve sigara içiciliği ilişkisinde, gruplar homojen olup (Levene test Sig=0,810 ve >0,05) aralarında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (T test Sig=0,824 ve >0,05).

CAYDK ve aile hikayesi pozitif olanlarla ilgili karşılaştırmada, gruplar homojen olup (Levene test Sig=0,371 ve >0,05) aralarında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (T test Sig=0,061 ve >0,05).

Cilt altı yağ dokusu ve ölüm şekli ilişkisinde tek yönlü varyans analizi One-way Anova kullanılmıştır, gruplar homojen olup ($P > 0,05$) aralarında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (Sig=0,949 ve >0,05).

Tablo 19. CAYDK İle Değişkenler Arasındaki İstatistik İlişkisi

CİLT ALTI YAĞ DOKUSU İLE DEĞİŞKENLER ARASINDAKİ İSTATİSTİK İLİŞKİSİ							
DEĞİŞKEN		ORTALAMA			HOMOJENİTE		UYGULANAN TEST
		N	(MEAN)	SD	(LEVENE'S TEST)	TEST DEĞERİ	
HİPERTANSİYON	YOK	17	2,71	1,25	Sig 0,867	Sig 0,538	Bağımsız Örneklem T-Testi
	VAR	16	2,97	1,14			
DİABETES MELLİTUS	YOK	31	2,78	1,20	Sig 0,179	Sig 0,269	Bağımsız Örneklem T-Testi
	VAR	2	3,75	0,35			
SİGARA İÇİCİLİĞİ	YOK	14	2,89	1,27	Sig 0,810	Sig 0,824	Bağımsız Örneklem T-Testi
	VAR	19	2,79	1,56			
AİLE HİKAYESİ	YOK	29	2,69	1,17	Sig 0,371	Sig 0,061	Bağımsız Örneklem T-Testi
	VAR	4	3,88	0,85			
ÖLÜM ŞEKLİ	ANİ	16	2,89	1,27	P > 0,05	Sig 0,949	ONE WAY ANOVA
	ŞÜPHELİ	10	2,84	1,09			
	BEKLENMEDİK	7	2,71	1,29			

BKİ'nin; HT, DM, sigara içiciliği ve aile hikayesi ile olan ilişkisi Bağımsız Örneklem T testi (Independent Simple T Test) ile belirlenmiştir. BKİ ve HT karşılaştırmasında gruplar homojen olup (Levene test Sig=0,420 ve >0,05) aralarında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (T test Sig=0,147 ve >0,05).

BKİ ve DM ilişkisinde, gruplar homojen olup (Levene test Sig=0,319 ve >0,05) aralarında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (T test Sig=0,703 ve >0,05).

BKİ ve sigara içiciliği ilişkisinde, gruplar homojen olup (Levene test Sig=0,190 ve > 0,05) aralarında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (T test Sig=0,702 ve >0,05).

BKİ ve aile hikayesi pozitif olanlarla ilgili karşılaştırmada, gruplar homojen olup (Levene test Sig=0,756 ve >0,05) aralarında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (T test Sig=0,467 ve >0,05).

BKİ ve ölüm şekli ilişkisinde tek yönlü varyans analizi One-way Anova kullanılmıştır. Gruplar homojen olup (P = 0,733 ve >0,05) aralarında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (F= 0,052, Sig=0,949 ve >0,05).

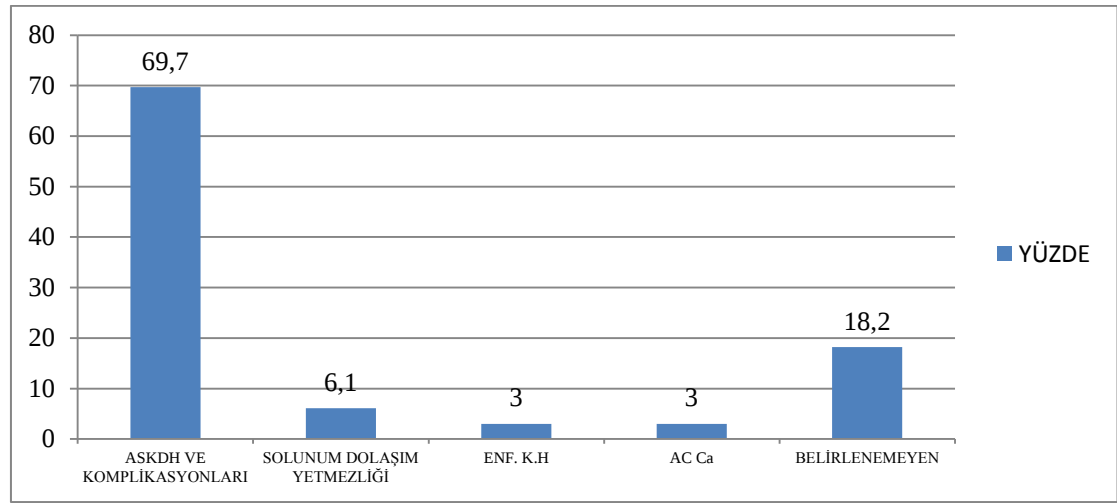
Tablo 20. BKİ İle Değişkenler Arasındaki İstatistik İlişkisi

BEDEN KİTLE İNDEKSİ İLE DEĞİŞKENLER ARASINDAKİ İSTATİSTİK İLİŞKİSİ							
DEĞİŞKEN		N	ORTALAMA		HOMOJENİTE		UYGULANAN TEST
			(MEAN)	SD	(LEVENE'S TEST)	TEST DEĞERİ	
DİABETUS MELLİTUS	YOK	30	26,29	5,7	Sig 0,319	Sig 0,703	Bağımsız Örneklem T-Testi
	VAR	2	27,89	0,81			
SİGARA	YOK	13	25,92	7,98	Sig 0,190	Sig 0,702	Bağımsız Örneklem T-Testi
	VAR	19	26,71	3,38			
HİPERTANSİYON	YOK	16	24,94	3,88	Sig 0,420	Sig 0,147	Bağımsız Örneklem T-Testi
	VAR	16	27,84	6,74			
AİLE HİKAYESİ	YOK	29	26,15	5,74	Sig 0,756	Sig 0,467	Bağımsız Örneklem T-Testi
	VAR	3	28,68	4,12			
ÖLÜM ŞEKLİ	ANI	16	2,89	1,27	P = 0,733	F=0,052 Sig 0,949	ONE WAY ANOVA
	BEKLENME	7	2,71	1,29			
	ŞÜPHELİ	10	2,84	1,09			

Tüm olguların otopsi raporları incelenmiş ve ölüm sebepleri 5 alt grup şeklinde belirlenerek dağılımlarına bakılmıştır. 21 (%69,7) olgunun aterosklerotik kalp damar hastalıkları ve bunun komplikasyonları nedeni ile, 2 (%6,1) olgunun solunum ve dolaşım yetmezliği nedeni ile, 1 (%3) olgunun enfektif kalp hastalığı nedeni ile, 1 (%3) olgunun Akciğer Karsinomu (AC Ca) nedeni ile öldüğü ve 6 olgunun da ölüm sebebinin belirlenemediği tespit edilmiştir (Olguların ölüm sebeplerine göre dağılımı aşağıda tablo ve grafik halinde sunulmuştur).

Tablo 21. Olguların Ölüm Sebepleri Dağılımı

		SAYI (N)	YÜZDE (%)
ÖLÜM SEBEBİ	ASKDH VE KOMPLİKASYONLARI	23	69,7
	SOLUNUM DOLAŞIM YETMEZLİĞİ	2	6,1
	ENF. K.H	1	3,0
	AC Ca	1	3,0
	BELİRLENEMEYEN	6	18,2
	TOPLAM	33	100,0



Grafik 11. Olguların Ölüm Sebepleri Dağılımı Grafiği

Tüm olgular değerlendirildiğinde; aterosklerotik kalp ve damar hastalığı ile bunun komplikasyonları nedeniyle ölenlerin yaş ortalamasının 59,74 (SD:14,998) olduğu, solunum ve dolaşım yetmezliği nedeniyle ölenlerin yaş ortalamasının 20,50 (SD:0,707) olduğu, örnekleme bir kişinin enfektif kalp hastalığı nedeniyle öldüğü ve yaşının 96 olduğu, yine aynı şekilde örnekleme bir kişinin AC Ca nedeniyle öldüğü ve yaşının 46 olduğu, ölüm sebebi belirlenemeyenlerin yaş ortalamasının 28,33 (SD: 16,281) olduğu tespit edilmiştir (Olguların ölüm sebeplerine göre yaş ortalamaları aşağıdaki tabloda sunulmuştur).

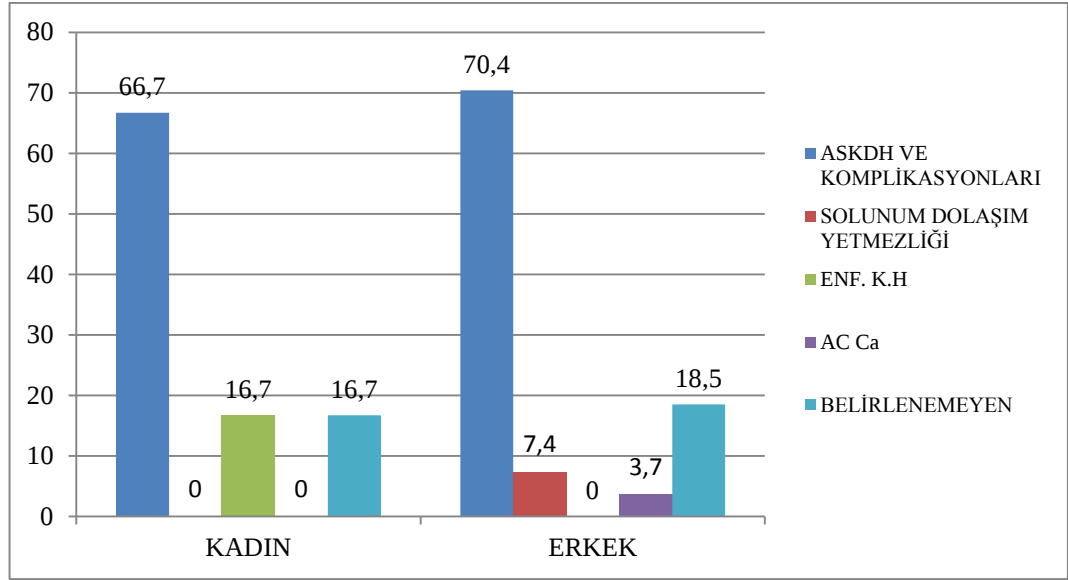
Tablo 22. Olguların Ölüm Sebeplerine Göre Yaş Ortalamaları

	FREKANS (N)	YAŞ ORTALAMASI (Mean)	Std Sapma
ASKDH VE KOMPLİKASYONLARI	23	59,74	14,998
SOLUNUM DOLAŞIM YETMEZLİĞİ	2	20,50	0,707
ENF. K.H	1	96,00	.
AC Ca	1	46,00	.
BELİRLENEMEYEN	6	28,33	16,281
TOPLAM	33	52,33	21,626

Cinsiyetlerine göre ölüm sebeplerine bakıldığında; kadın olguların 4 (%66,7)'ü aterosklerotik kalp ve damar hastalığı ile bunun komplikasyonları nedeniyle, 1 (%16,7)'i enfektif kalp hastalığı nedeniyle ölmüştür ve olguların 1 (%16,7)'inin ölüm sebebi belirlenememiştir. Erkek olguların; 19 (%70,4)'ü aterosklerotik kalp ve damar hastalığı ile bunun komplikasyonları nedeniyle, 2 (%7,4)'si solunum ve dolaşım yetmezliği nedeniyle, 1 (%3,7)'i AC Ca nedeniyle ölmüştür ve 6 (%18,2)'sinin ölüm sebebi belirlenememiştir (Cinsiyetlere göre ölüm sebebi dağılımı aşağıda tablo ve grafik halinde sunulmuştur). Ölüm sebepleri açısından cinsiyetler arası anlamlı bir farklılık tepsi edilememiştir ($P>0.05$).

Tablo 23. Cinsiyetlere Göre Ölüm Sebebi Dağılımı

		ÖLÜM SEBEBİ											
CİNSİYETİ		ASKDH VE KOMP. (N)	YÜZDE (%)	SOL., DOL. YET (N)	YÜZDE (%)	ENF. K.H (N)	YÜZDE (%)	AC Ca (N)	YÜZDE (%)	BELİRLENEMEYEN (N)	YÜZDE (%)	TOPLAM (N)	YÜZDE (%)
KADIN		4	66,7	0	0	1	16,7	0	0	1	16,7	6	100,0%
		17,4%		,0%		100,0%		,0%		16,7%		18,2%	
ERKEK		19	70,4	2	7,4	0	0,0	1	3,7	5	18,5	27	100,0%
		82,6%		100,0%		,0%		100,0%		83,3%		81,8%	
TOPLAM		23	69,7	2	6,1	1	3,0	1	3,0	6	18,2	33	100,0%
YÜZDE		100,0%		100,0%		100,0%		100,0%		100,0%		100,0%	

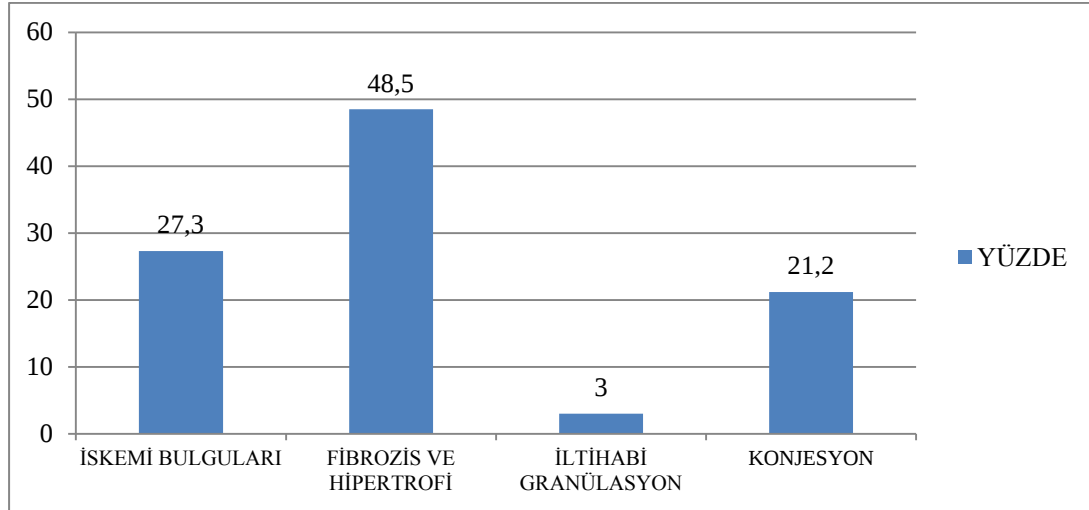


Grafik 12. Cinsiyete Göre Ölüm Sebebi Dağılım Grafiği

Tüm olguların otopsi raporlarında belirtilen miyokarda ait histopatolojik bulgular değerlendirilmiş ve miyokard patolojileri 4 alt grup şeklinde belirlenerek dağılımlarına bakılmıştır. 9 (%27,3) olguda iskemi ve akut MI bulguları, 16 (%48,5) olguda iskemiye sekonder fibrozis ve hipertrofi bulguları, 1 (%3) olguda iltihabi granülasyon bulguları ve 7 (%21,2) olguda konjesyon bulguları olduğu tespit edilmiştir (Olguların miyokarda ait histopatolojik bulgu dağılımları aşağıda tablo ve grafik halinde sunulmuştur).

Tablo 24. Olguların Miyokard Patolojileri Dağılımı

		SAYI (N)	YÜZDE (%)
MİYOKARD PATOLOJİSİ	İSKEMİ BULGULARI	9	27,3
	FİBROZİS VE HİPERTROFİ	16	48,5
	İLTİHABİ GRANÜLASYON	1	3,0
	KONJESYON	7	21,2
	Total	33	100,0



Grafik 13. Olguların Miyokard Patolojileri Dağılım Grafiği

4 alt grup miyokard patolojilerinin yaş ortalamalarına bakıldığında; iskemi ve akut MI bulguları olan grupta yaş ortalamasının 58,56 (SD:18,063) olduğu, iskemiye sekonder gelişen fibrozis ve hipertrofi bulgularının olduğu grupta yaş ortalamasının 55,81 (SD:15,656) olduğu, iltihabi granülasyon olan grupta tek olgu olduğu ve yaşının 96 olduğu, konjesyon bulgusunun olduğu grupta ise yaş ortalamasının 30,14 (SD:21,536) olduğu görülmüştür (Miyokard patolojilerine göre olguların yaş ortalamaları aşağıda tablo halinde sunulmuştur). Miyokard patolojilerine göre ayrılan 4 grubun yaş ortalamaları arasında; One Way Anova Test istatistiğine göre anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir (Sig=0,002, <0,05). İlerleyen yaşla beraber iskemi ve MI bulguları ile iskemiye bağlı fibrozis ve hipertrofi bulguları artmaktadır.

Tablo 25. Olguların Miyokard Patolojilerine Göre Yaş Ortalaması

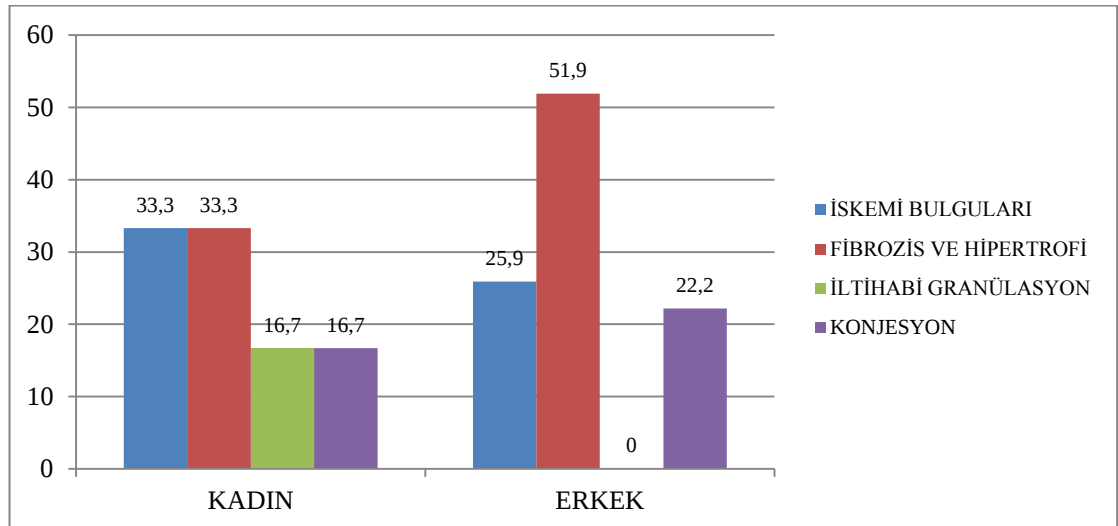
	SAYI (N)	ORTALAMA (Mean)	SD
İSKEMİ BULGULARI	9	58,56	18,063
FİBROZİS VE HİPERTROFİ	16	55,81	15,656
İLTİHABİ GRANÜLASYON	1	96,00	.
KONJESYON	7	30,14	21,536
TOPLAM	33	52,33	21,626

Olguların cinsiyetleri dikkate alındığında; miyokard patolojisi açısından, kadın olguların 2 (%33,3)'sinde iskemi ve AMI bulguları, 2 (%33,3)'sinde iskemiye

sekonder fibrozis ve hipertrofi bulguları, 1 (%16,7)'inde iltihabi granülasyon ve 1 (%16,7)'inde de konjesyon bulgusu olduğu tespit edilmiştir. Erkek olgularda ise; 7 (%25,9)'sinde iskemi ve AMI bulguları, 14 (%51,9)'ünde iskemiye sekonder fibrozis ve hipertrofi bulguları ve 6 (%22,2)'sında da konjesyon bulgusu olduğu tespit edilmiş olup miyokard patolojileri açısından cinsiyetler arası anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($P>0,05$), (Cinsiyete göre miyokard patoloji bulguları dağılımı tablo ve grafik halinde aşağıda sunulmuştur).

Tablo 26. Cinsiyetlere Göre Miyokard Patolojileri Dağılımı

		MİYOKARD PATOLOJİSİ									
CİNSİYET		İSKEMİ	%	FİBROZİS VE HİPERTROFİ	%	İLTİHABİ GRANÜLASYON	%	KONJESYON	%	TOPLAM	%
KADIN		2	33,3	2	33,3	1	16,7	1	16,7	6	100,0%
		22,2%		12,5%		100,0%		14,3%		18,2%	
ERKEK		7	25,9	14	51,9	0	0,0	6	22,2	27	100,0%
		77,8%		87,5%		,0%		85,7%		81,8%	
TOPLAM		9	27,3	16	48,5	1	3,0	7	21,2	33	100,0%
		100,0%		100,0%		100,0%		100,0%		100,0%	

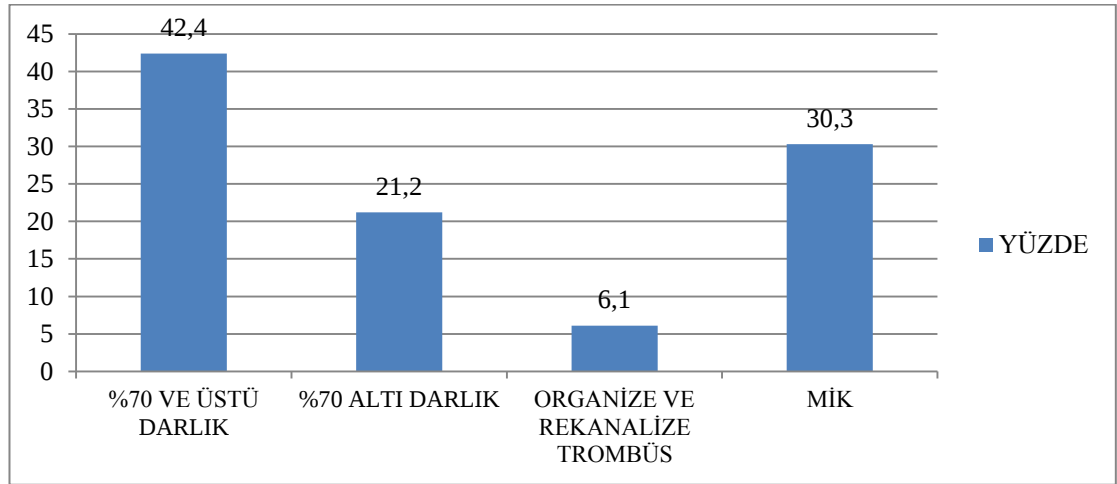


Grafik 14. Cinsiyetlere Göre Miyokard Patolojileri Dağılım Grafiği

Tüm olguların otopsi raporlarında belirtilen koronerlere ait histopatolojik bulgular değerlendirilmiş ve koroner patolojileri 4 alt grup şeklinde belirlenerek dağılımlarına bakılmıştır. 14 (%42,4) olguda koroneri %70 ve üzeri oranda daraltan aterom plağı bulguları, 7 (%21,2) olguda koroneri %70'in altında daraltan aterom plağı bulguları, 2 (%6,1) olguda organize ve rekanalize trombüs bulgusu, ve 10 (%30,3) olguda da aterosklerozun en erken bulgusu olan minimal intimal kalınlaşma bulgusu olduğu tespit edilmiştir (Olguların koronere ait histopatolojik bulgu dağılımları aşağıda tablo ve grafik halinde sunulmuştur).

Tablo 27. Olguların Koroner Patolojileri Dağılımı

		SAYI (N)	YÜZDE (%)
KORONER PATOLOJİ	%70 VE ÜSTÜ DARLIK	14	42,4
	%70 ALTI DARLIK	7	21,2
	ORGANİZE VE REKANALİZE TROMBÜS	2	6,1
	MİK	10	30,3
	TOPLAM	33	100,0



Grafik 15. Olguların Koroner Patolojileri Dağılım Grafiği

4 alt grup koroner patolojilerine göre olguların yaş ortalamalarına bakıldığında; koroneri %70 ve üzeri oranda daraltan aterom plağı bulguları olan grupta yaş ortalamasının 58,79 (SD:17,885) olduğu, koroneri %70'in altında daraltan aterom plağı bulgularının olduğu grupta yaş ortalamasının 57 (SD:12,014) olduğu, organize ve rekanalize trombüs bulgusu olan grupta yaş ortalamasının 54,5 (SD:3,536) olduğu, minimal intimal kalınlaşma bulgusunun olduğu grupta ise yaş

ortalamasının 39,6 (SD:28,987) olduğu görülmüştür (Koroner patolojilerine göre olguların yaş ortalamaları aşağıda tablo halinde sunulmuştur). Aterosklerozun ilk bulgusu olan minimal intimal kalınlaşma daha erken yaşlarda görülürken, ilerleyen yaşla beraber aterosklerotik plakta büyüme ve buna dair komplikasyonlarda artış söz konusudur.

Tablo 28. Olguların Koroner Patolojilerine Göre Yaş Ortalaması

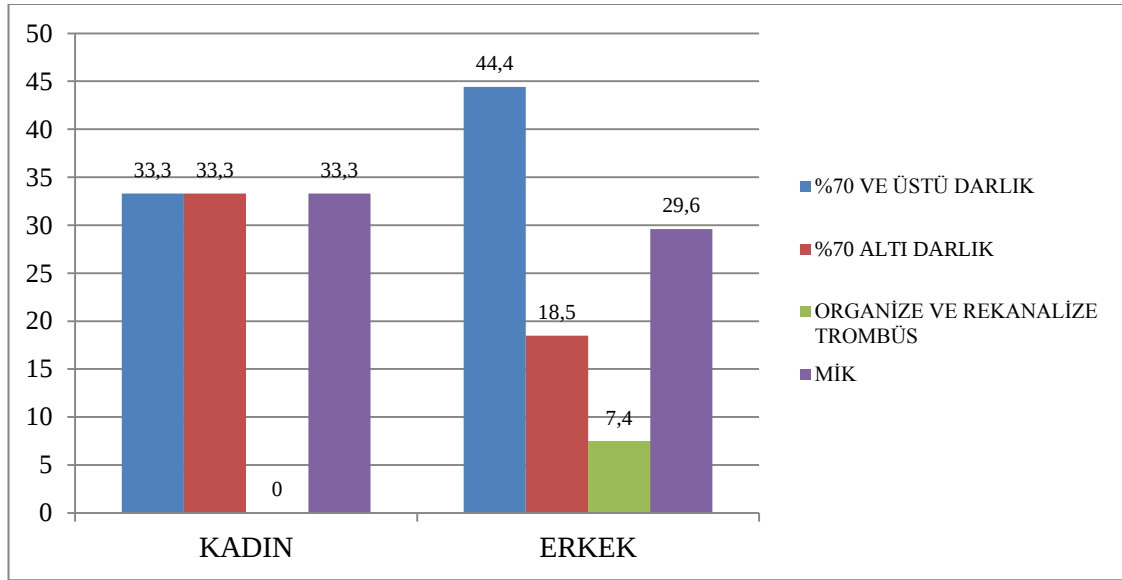
KORONER PATOLOJİSİ	ORTALAMA (Mean)	Std. Sapma (SD)
%70 VE ÜSTÜ DARLIK	58,79	17,885
%70 ALTI DARLIK	57,00	12,014
ORGANİZE VE REKANALİZE TROMBÜS	54,50	3,536
MİK	39,60	28,987
Total	52,33	21,626

Olguların cinsiyetleri dikkate alındığında; koroner patolojisi açısından, kadın olguların 2 (%33,3)'sinde koroneri %70 ve üzeri oranda daraltan aterom plağı bulguları, 2 (%33,3)'sinde koroneri %70'in altında daraltan aterom plağı bulguları ve 2 (%33,3)'sinde minimal intimal kalınlaşma bulgusu olduğu tespit edilmiştir. Erkek olgularda ise; 12 (%44,4)'sinde koroneri %70 ve üzeri oranda daraltan aterom plağı bulguları, 5 (%18,5)'inde koroneri %70'in altında daraltan aterom plağı bulguları, 2 (%7,4)'sinde organize ve rekanalize trombüs bulgusu ve 8 (%29,6)'inde de minimal intimal kalınlaşma bulgusu olduğu tespit edilmiş olup koroner patolojileri açısından cinsiyetler arası anlamlı bir farklılık tespit edilememiş ($P>0,05$), (Cinsiyete göre koroner patoloji bulguları dağılımı tablo ve grafik halinde aşağıda sunulmuştur).

Ancak koroner patolojileri ile miyokard patolojileri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (Sig:0,001<0,005).

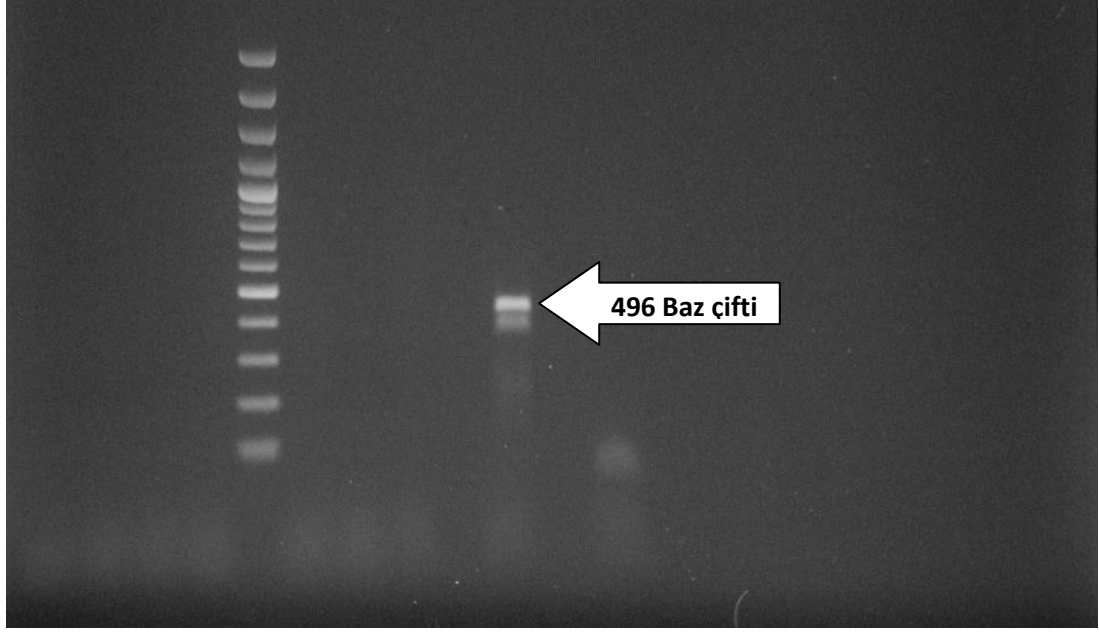
Tablo 29. Cinsiyetlere Göre Koroner Patolojileri Dağılımı

KORONER PATOLOJİSİ											
		%70 VE ÜSTÜ DARLIK		%70 ALTI DARLIK		ORGANİZE VE REKANALİZE TROMBÜS		MİK			
		N	%	N	%	N	%	N	%	TOPLAM	%
CİNSİYET	KADIN	2	33,3	2	33,3	0	0	2	33,3	6	100,0%
		14,3%		28,6%		,0%		20,0%		18,2%	
	ERKEK	12	44,4	5	18,5	2	7,4	8	29,6	27	100,0%
		85,7%		71,4%		100,0%		80,0%		81,8%	
TOPLAM		14	42,4	7	21,2	2	6,1	10	30,3	33	100,0%
		100,0%		100,0%		100,0%		100,0%		100,0%	

**Grafik 16.** Cinsiyetlere Göre Koroner Patolojileri Dağılım Grafiği

4.2. POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU BULGULARI

DNA ekstraksiyonları sonrası, DNA varlığı gösterildikten sonra tüm örneklerin negatif olduğu düşünüldü. Çalışmanın konfirmasyonu için protokolda kullanılan primer dizileri verilerek sentetik *C.pneumoniae* pozitif kontrolü (Sentromer, Türkiye) temin edilmiş ve tüm örneklerin negatif oldukları doğrulanmıştır. Bu durumda PZR sonucu ile diğer veriler arasında anlamlı bir ilişki olup olmadığı, cinsiyet farkı oranları, yaş ortalaması ve diğer istatistiki çalışmalar yapılamamıştır.



Şekil 12. Aplikonların UV ışık altında çekilmiş fotoğrafı

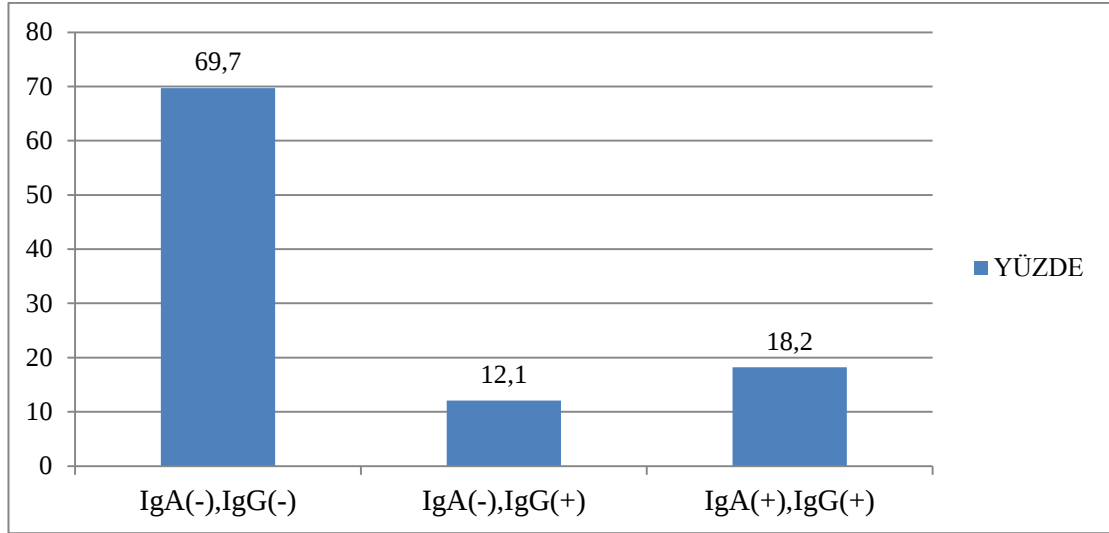
(Sütun1-2; Ig A (-) ve Ig G (-), sütun 3-4; Ig A (+) ve Ig G (+), sütun 5; markır (Gene Ruler), sütun 6-7; Ig A (-) ve Ig G (+), sütun 8; Ig A (+) ve Ig G (+), sütun 9; boş, sütun 10; Pozitif kontrol (496 bç), sütun 11; boş, sütun 12; negatif kontrol)

4.3. MİKROİMMÜN FLORESAN TEST BULGULARI

Tüm olgularda; anti-*C.pneumoniae* Ig A ve anti-*C.pneumoniae* Ig G bakılmış ve 23 (%69,7) olguda hem Ig A hem de Ig G negatif olduğu, 4 (%12,1) olguda Ig A negatifken Ig G pozitif olduğu, 6 (%18,2) olguda ise hem Ig A hem de Ig G pozitif olduğu tespit edilmiştir (Olguların MIF test sonuçları aşağıda tablo ve grafik halinde sunulmuştur).

Tablo 30. Olguların MIF Test Sonuçları

		N	%	Değerlendirme
MİKROİMMÜN FLORESAN TEST	IgA (-),IgG (-)	23	69,7	Geçirilmiş Enfeksiyon Yok
	IgA (-),IgG (+)	4	12,1	Geçirilmiş Enfeksiyon
	IgA (+),IgG (+)	6	18,2	Reenfeksiyon
	TOPLAM	33	100,0	



Grafik 17. Olguların MIF Test Sonuçları Grafiği

Tüm olgulardaki enfeksiyon varlığı/yokluğuna göre değerlendirildiğinde; *C.pneumoniae* enfeksiyonu geçirmemiş olguların yaş ortalamasının 45,7 (SD:21,173) olduğu, *C.pneumoniae* Enfeksiyonu geçirmiş olguların yaş ortalamasının 67 (SD:9,832) olduğu ve *C.pneumoniae* reenfeksiyonu olan olguların yaş ortalamasının 68 (SD:17,123) olduğu tespit edilmiş olup One Way Anova Test istatistiğine göre immün pozitiflik ile yaş ortalamaları arasında anlamlı bir ilişki olduğu görülmüştür (Sig:0,022 < 0,05). Yaş ilerledikçe immün pozitiflik artmaktadır (*C.pneumoniae* enfeksiyonu varlığına göre yaş ortalamaları aşağıda tablo halinde sunulmuştur).

Tablo 31. *C.pneumoniae* Enfeksiyonu Varlığına Göre Yaş Ortalamaları

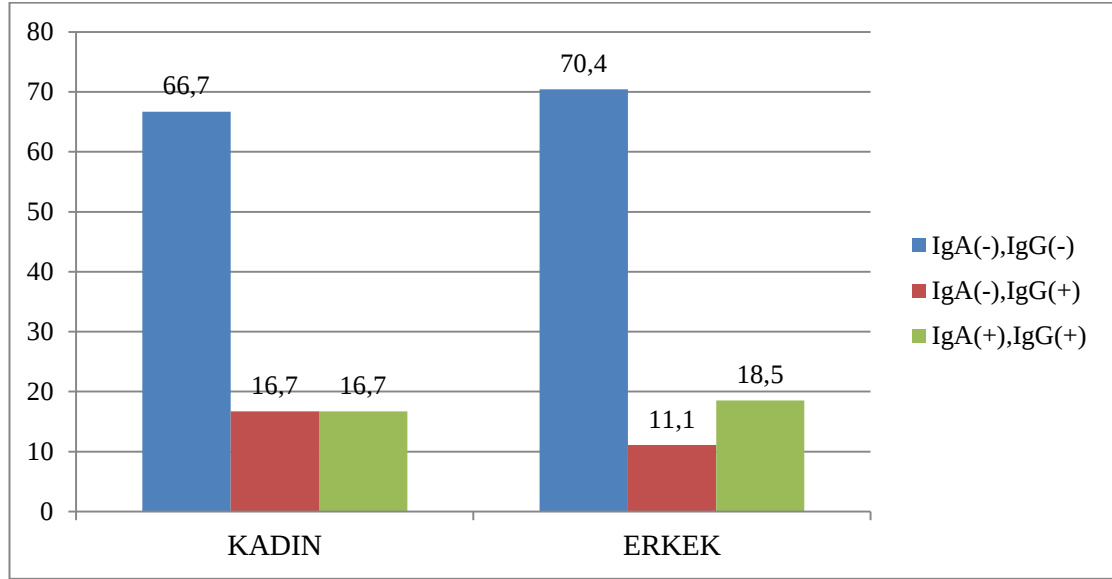
	SAYI (N)	ORTALAMA (Mean)	Std. Sapma (SD)
IgA (-),IgG (-)	23	45,70	21,173
IgA (-),IgG (+)	4	67,00	9,832
IgA (+),IgG (+)	6	68,00	17,123
TOPLAM	33	52,33	21,626

İmmün pozitif olgular cinsiyetlerine göre değerlendirildiğinde; tüm kadın olguların 4 (%66,7)'ünde IgA (-) ve IgG (-) olduğu, 1 (%16,7)'inde IgA (-) ve IgG (+) olduğu, 1 (%16,7)'nde de IgA (+) ve IgG (+) olduğu, tüm erkek olguların 19 (%70,4)'unda IgA (-) ve IgG (-) olduğu, 3 (%11,1)'ünde IgA (-) ve IgG (+) olduğu, 5

(%18,5)'inde de IgA (+) ve IgG (+) olduğu görülmüştür (Olguların cinsiyetlerine göre immün pozitiflik oranları aşağıda tablo ve grafik halinde sunulmuştur). İmmün pozitiflik açısından cinsiyetler arası anlamlı bir farklılık tespit edilememiştir ($P>0,05$).

Tablo 32. Olguların Cinsiyetlerine Göre İmmün Pozitiflik Oranları

MİKRO İMMÜN FLORESAN TEST							
CİNSİYET	IgA (-), IgG (-)	%	IgA (-), IgG (+)	%	IgA (+), IgG (+)	%	TOPLAM
KADIN	4	66,7	1	16,7	1	16,7	6
	17,4%		25,0%		16,7%		18,2%
ERKEK	19	70,4	3	11,1	5	18,5	27
	82,6%		75,0%		83,3%		81,8%
TOPLAM	23	69,7	4	12,1	6	18,2	33
	100,0%		100,0%		100,0%		100,0%



Grafik 18. Olguların Cinsiyetlerine Göre İmmün Pozitiflik Oranları Grafiği

Ölüm sebeplerine göre immün pozitiflik oranlarına bakıldığında; aterosklerotik kalp ve damar hastalığı ve bunun komplikasyonları nedeniyle ölen 23 olgunun 15 (%65,2)'inde IgA (-) ve IgG (-) olduğu, 4 (%17,4)'ünde IgA (-) ve IgG (+) olduğu, 4 (%17,4)'ünde de IgA (+) ve IgG (+) olduğu, solunum ve dolaşım

yetmezliği nedeniyle ölen 2 olgu olduğu ve her iki olguda (%100) da IgA (-) ve IgG (-) olduğu, enfektif kalp hastalığı nedeniyle ölen bir olgu olduğu ve bu olguda IgA (+) ve IgG (+) olduğu, Ac Ca nedeniyle ölen bir olgu olduğu ve bu olguda IgA (-) ve IgG (-) olduğu tespit edilmiştir (Ölüm sebeplerine göre immün pozitiflik oranları aşağıda tablo halinde sunulmuştur). Ölüm sebepleri ile immün pozitiflik arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (Pearson Chi-Square: 0,505 > 0,05).

Tablo 33. Ölüm Sebeplerine Göre İmmün Pozitiflik Oranları

		MİKRO İMMÜN FLORESAN							
		IgA (-), IgG (-)		IgA (-), IgG (+)		IgA (+), IgG (+)		TOPLAM	
ÖLÜM SEBEBİ	ASKDH VE	15	65,2	4	17,4	4	17,4	23	100,0%
	KOMPLİKASYONLARI	65,2%		100,0%		66,7%		69,7%	
	SOLUNUM DOLAŞIM	2	100,0	0	,0	0	,0	2	100,0%
	YETMEZLİĞİ	8,7%		,0%		,0%		6,1%	
	ENF. K.H	0	,0	0	,0	1	100,0	1	100,0%
		,0%		,0%		16,7%		3,0%	
	AC Ca	1	100,0	0	,0	0	,0	1	100,0%
		4,3%		,0%		,0%		3,0%	
	BELİRLENEMEYEN	5	83,3	0	,0	1	16,7	6	100,0%
		21,7%		,0%		16,7%		18,2%	
TOPLAM		23	69,7	4	12,1	6	18,2	33	100,0%
		100,0%		100,0%		100,0%		100,0%	

Tüm olguların miyokarddaki histopatoloji bulgularına göre pozitif immünizasyon durumlarına bakıldığında; iskemi ve akut MI bulguları olan 9 olgunun 8 (%88,9)'ünde IgA (-) ve IgG (-) olduğu, 1 (%11,1)'ünde de IgA (+) ve IgG (+) olduğu, iskemiye sekonder gelişen fibrozis ve hipertrofi bulguları olan 16 olgunun 9 (%56,2)'unda IgA (-) ve IgG (-) olduğu, 3 (%18,8)'ünde IgA (-) ve IgG (+) olduğu, 4 (%25)'ünde de IgA (+) ve IgG (+) olduğu, iltihabi granülasyon bulgusu olan tek olguda IgA (+) ve IgG (+) olduğu, konjesyon bulgusu olan 7 olgunun 6 (%85,7)'ünde IgA (-) ve IgG (-) olduğu, 1 (%14,3)'ünde IgA (-) ve IgG (+) olduğu tespit edilmiştir (Miyokarddaki patoloji bulgularına göre pozitif immünizasyon oranları aşağıda tablo

halinde sunulmuştur). Miyokard patolojileri ile immün pozitiflik arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (Pearson Chi-Square: 0,159 > 0,05).

Tablo 34. Miyokarddaki Patoloji Bulgularına Göre Pozitif İmmünizasyon Oranları

		MİKRO İMMÜN FLORESAN TEST							
		IgA (-),		IgA (-),		IgA (+),			
		IgG (-)	%	IgG (+)	%	IgG (+)	%	TOPLAM	%
MIYOKARD PATOLOJİSİ	İSKEMİ BULGULARI	8	88,9	0	,0	1	11,1	9	100,0%
		34,8%		,0%		16,7%		27,3%	
	FİBROZİS VE HİPERTROFİ	9	56,2	3	18,8	4	25,0	16	100,0%
		39,1%		75,0%		66,7%		48,5%	
	İLTİHABİ GRANÜLASYON	0	,0	0	,0	1	100,0	1	100,0%
		,0%		,0%		16,7%		3,0%	
	KONJESYON	6	85,7	1	14,3	0	,0	7	100,0%
		26,1%		25,0%		,0%		21,2%	
TOPLAM		23	69,7	4	12,1	6	18,2	33	100,0%
		100,0%		100,0%		100,0%		100,0%	

Tüm olguların koroner patolojileri bulgularına göre pozitif immünizasyon durumlarına bakıldığında; koronerde %70 ve üzeri darlık yapan aterom plağı bulunan 14 olgunun 11 (%78,6)'inde IgA (-) ve IgG (-) olduğu, 1 (%7,1)'inde IgA (-) ve IgG (+) olduğu, 2 (%14,3)'sinde IgA (+) ve IgG (+) olduğu, koronerde %70 altı darlık yapan aterom plağı bulunan 7 olgunun 3 (%42,9)'ünde IgA (-) ve IgG (-) olduğu, 2 (%28,6)'sinde IgA (-) ve IgG (+) olduğu, 2 (%28,6)'sinde IgA (+) ve IgG (+) olduğu, organize ve rekanalize trombus bulunan 2 (%100) olguda IgA (-) ve IgG (-) olduğu, minimal intimal kalınlaşma bulunan 10 olgunun 7 (%70)'sinde IgA (-) ve IgG (-) olduğu, 1 (%10)'inde IgA (-) ve IgG (+) olduğu, 2 (%20)'sinde ise IgA (+) ve IgG (+) olduğu tespit edilmiştir (Koroner patolojilerine göre pozitif immünizasyon oranları aşağıda tablo halinde sunulmuştur). Koroner patolojileri ile immün pozitiflik arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (Pearson Chi-Square: 0,651 > 0,05).

Tablo 35. Koroner Patolojilerine Göre Pozitif İmmünizasyon Oranları

MİKRO İMMÜN FLORESAN TEST									
		IgA (-), IgG (-)	%	IgA (-), IgG (+)	%	IgA (+), IgG (+)	%	TOPLAM	%
KORONER PATOLOJİSİ	%70 VE ÜSTÜ DARLIK	11	78,6	1	7,1	2	14,3	14	100,0
		47,8		25,0		33,3		42,4	
	%70 ALTI DARLIK	3	42,9	2	28,6	2	28,6	7	100,0
		13,0		50,0		33,3		21,2	
	ORGANİZE VE REKANALİZE TROMBÜS	2	100,0	0	,0	0	,0	2	100,0
		8,7		,0		,0%		6,1	
	MİK	7	70,0	1	10,0	2	20,0	10	100,0
		30,4		25,0		33,3		30,3	
TOPLAM		23	69,7	4	12,1	6	18,2	33	100,0
		100,0		100,0		100,0		100,0	

Tüm olgulardaki sigara içiciliği durumuna göre immün pozitiflik oranlarına bakıldığında; sigara içmeyen 14 olgunun 10 (%71,4)'unda IgA (-) ve IgG (-) olduğu, 2 (%14,3)'sinde IgA (-) ve IgG (+) olduğu, 2 (%14,3)'sinde IgA (+) ve IgG (+) olduğu, sigara içen 19 olgunun 13 (%68,4)'ünde IgA (-) ve IgG (-) olduğu, 2 (%10,5)'sinde IgA (-) ve IgG (+) olduğu, 4 (%21,1)'ünde IgA (+) ve IgG (+) olduğu tespit edilmiştir (Sigara içiciliği durumuna göre immün pozitiflik oranları aşağıda tablo halinde sunulmuştur). Sigara içiciliği ile immün pozitiflik arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (Pearson Chi-Square: 0,858 > 0,05).

Tablo 36. Sigara İçiciliği Durumuna Göre İmmün Pozitiflik Oranları

MİKRO İMMÜN FLORESAN TEST									
		IgA (-), IgG (-)	%	IgA (-), IgG (+)	%	IgA (+), IgG (+)	%	TOPLAM	%
SİGARA İÇME DURUMU	YOK	10	71,4	2	14,3	2	14,3	14	100,0
		43,5%		50,0%		33,3%		42,4%	
	VAR	13	68,4	2	10,5	4	21,1	19	100,0
		56,5%		50,0%		66,7%		57,6%	
	TOPLAM	23	69,7	4	12,1	6	18,2	33	100,0
		100,0%		100,0%		100,0%		100,0%	

Tüm olgulardaki hipertansiyon hastalığı varlığı durumuna göre immün pozitiflik oranlarına bakıldığında; hipertansif olmayan 17 olgunun 15 (%88,2)'inde IgA (-) ve IgG (-) olduğu ve 2 (%11,8)'sinde IgA (-) ve IgG (+) olduğu, hipertansif

olan 16 olgunun 8 (%50)'inde IgA (-) ve IgG (-) olduğu, 2 (%12,5)'sinde IgA (-) ve IgG (+) olduğu, 6 (%37,5)'sında IgA (+) ve IgG (+) olduğu tespit edilmiştir (Hipertansiyon varlığına göre immün pozitiflik oranları aşağıda tablo halinde sunulmuştur). Hipertansif olma durumu ile immün pozitiflik arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir (Pearson Chi-Square: 0,017< 0,05).

Tablo 37. Hipertansiyon Varlığına Göre İmmün Pozitiflik Oranları

MİKRO İMMÜN FLORESAN TEST									
		IgA (-), IgG (-)	%	IgA (-), IgG (+)	%	IgA (+), IgG (+)	%	TOPLAM	%
HİPERTANSİYON	YOK	15	88,2	2	11,8	0	,0	17	100,0%
		65,2%		50,0%		,0%		51,5%	
	VAR	8	50,0	2	12,5	6	37,5	16	100,0%
		34,8%		50,0%		100,0%		48,5%	
TOPLAM		23	69,7	4	12,1	6	18,2	33	100,0%
		100,0%		100,0%		100,0%		100,0%	

Tüm olgulardaki diyabet varlığı durumuna göre immün pozitiflik oranlarına bakıldığında; diyabeti olmayan 31 olgunun 21 (%67,7)'inde IgA (-) ve IgG (-) olduğu, 4 (%12,9)'ünde IgA (-) ve IgG (+) olduğu ve 6 (%19,4)'sında IgA (+) ve IgG (+) olduğu, diyabeti olan 2 (%100) olgunun ise IgA (-) ve IgG (-) olduğu tespit edilmiştir (DM varlığına göre immün pozitiflik oranları aşağıda tablo halinde sunulmuştur). Diyabetik olma durumu ile immün pozitiflik arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (Pearson Chi-Square: 0,629< 0,05).

Tablo 38. DM Varlığına Göre İmmün Pozitiflik Oranları

MİKRO İMMÜN FLORESAN TEST									
		IgA (-), IgG (-)	%	IgA (-), IgG (+)	%	IgA (+), IgG (+)	%	TOPLAM	%
DM	YOK	21	67,7	4	12,9	6	19,4	31	100,0%
		63,6%		12,1%		,0%		18,2%	
	VAR	2	100	0	0	0	0	2	100,0%
		6,1%		0%		0%		6,1%	
TOPLAM		23	69,7	4	12,1	6	18,2	33	100,0%
		100,0%		100,0%		100,0%		100,0%	

Tüm olguların immün pozitiflik durumlarına göre CAYDK ortalamalarına bakıldığında; IgA (-) ve IgG (-) 23 olgunun CAYDK ortalamasının 2,7804 (SD: 1,24451) olduğu, IgA (-) ve IgG (+) 4 olgunun CAYDK ortalamasının 3,7500 (SD: 0,28868) olduğu, IgA (+) ve IgG (+) 6 olgunun CAYDK ortalamasının 2,4500 (SD: 1,14673) olduğu ve tüm olgularda immünizasyon durumu ne olursa olsun abdominal obezitenin göstergesi olan CAYDK ortalamalarının 1,5 cm üstü olduğu, MIF gruplarına ait CAYD ortalama değerleri arasında, ANOVA Test İstatistiğine göre (F; 1,579 olup, Sig; 0,223 >0,05) anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (İmmünizasyon durumuna göre olguların CAYDK ortalamaları aşağıda tablo halinde sunulmuştur). Ayrıca; olgulardan sadece CAYDK 1,5 cm ve üstü olanlar araştırıldığında, ANOVA test değerleri F;1,237 ve Sig;0,307 bulunmuş ve immün pozitiflik ile CAYDK ortalama değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Tablo 39. İmmünizasyon Durumuna Göre Olguların CAYDK Ortalamaları

CAYDK	SAYI (N)	Mean	SD
IgA (-),IgG (-)	23	2,7804	1,24451
IgA (-),IgG (+)	4	3,7500	0,28868
IgA (+),IgG (+)	6	2,4500	1,14673
Total	33	2,8379	1,18855

Tüm olguların immün pozitiflik durumlarına göre BKİ ortalamalarına bakıldığında; IgA (-) ve IgG (-) 23 olgunun BKİ ortalamasının 25,4539 (SD: 4,15967) olduğu, IgA (-) ve IgG (+) 4 olgunun BKİ ortalamasının 25,8000 (SD: 1,55563) olduğu, IgA (+) ve IgG (+) 6 olgunun BKİ ortalamasının 30,3833 (SD: 9,72367) olduğu ve tüm olgularda immünizasyon durumu ne olursa olsun total obezitenin göstergesi olan BKİ ortalamalarının 25'in üstünde olduğu, immünizasyon gruplarına ait BKİ ortalama değerleri arasında, ANOVA test istatistiğine göre (F; 2,043 ve Sig;0,147 >0,05) anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (İmmünizasyon durumuna göre olguların BKİ ortalamaları aşağıda tablo halinde sunulmuştur). Ayrıca; olgulardan sadece 25 ve üstünde BKİ olan olgular araştırıldığında, ANOVA test değerleri F; 1,720 ve Sig; 0,207 bulunmuş ve immün pozitiflik ile BKİ ortalama değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Tablo 40. İmmünizasyon durumuna göre olguların BKİ ortalamaları

TAHMİNİ BKİ	SAYI (N)	Mean	SD
IgA (-),IgG (-)	23	25,4539	4,15967
IgA (-),IgG (+)	4	25,8000	1,55563
IgA (+),IgG (+)	6	30,3833	9,72367
Total	33	26,3921	5,52805

5. TARTIŞMA

AS; çoğu ülkede en fazla ölüme sebebiyet veren, hakkında araştırma yapılması gereken ve nasıl daha iyi kontrol edilebileceği hakkında tartışmalar yaratan bir hastalıktır. Batı dünyasındaki ölümlerin yarısından tek başına AS sorumludur. Esas hedefler; aort ile koroner ve serebral arterler olsa da her arter bu patolojiden etkilenebilir. Çalışmamızda; literatüre (34) göre AS'un en sık tuttuğu abdominal aorta ile serebral arterlerden karotid arter örneği alınmıştır.

Bu çalışma ile *C.pneumoniae* enfeksiyonu varlığına dair ipuçlarının AS oluşumu ile ilişkisini değerlendirmek amacı ile yapıldı. Ani ölüm olgularından rastgele seçilen 33 olgunun 2 arter örnekleri alınarak steril SF içerisine konuldu ve kapalı kan örnekleri alınarak santrifüj edildi. Doku örneklerinden PZR yöntemi ile *C.pneumoniae* genomu tespiti ve serum örneklerinden MIF yöntemi ile anti-*C.pneumoniae* IgA ve anti-*C.pneumoniae* IgG seviye tespiti yapılarak *C.pneumoniae* varlığına dair verilerin elde edilmesi hedeflendi. Ayrıca AS'un klasik risk faktörlerinin varlığı ve risk faktörü sayısı da değerlendirilerek AS, *C.pneumoniae* varlığı ve ani ölüm ile ilişkilerine bakıldı.

Ani ölüm, beklenmedik ölüm ve şüpheli ölüm olguları kavram açısından farklı gözükse de doğal ölümlerin büyük bir kısmı ani, beklenmedik ve kuşkulu şekilde gerçekleştiğinden birçok kaynakta her üç kavram da beraber kullanılmaktadır ve pratikte her üç ölüm olgusu da ani ölüm olarak değerlendirilmektedir (1, 2, 3, 5, 26, 29). Çalışma örneklemimize aldığımız 33 olgunun 16'sı ani ölüm, 10'u şüpheli ölüm ve 7'si de beklenmedik ölüm olmasına rağmen 33 olgunun hepsi ani ölüm olarak kabul edilmiş ve kayıtlarda ani ölüm olarak gösterilmiş olgulardır. Olguların hepsinde makroskopik olarak görülebilen, komplike aterosklerotik lezyonlar tespit edilmiştir. Bu durumda ani doğal ölümlerin en sık nedeninin aterosklerotik komplikasyonlar olduğu gerçeğini kabul etmek gerekir. Doğal ölümlerin en sık nedeninin KVS hastalıkları olduğu, farklı sınıflandırmalar söz konusu olsa da en sık nedenin AS kaynaklı koroner arter patolojileri olduğu her kaynakta belirtilmektedir (1, 2, 3, 5, 26, 29, 30). Bu veriler çalışma verilerimizle uyumludur.

Tablo 8’den de anlaşılacağı üzere; çalışmamıza aldığımız ani doğal ölüm olgularının çoğunluğunun evde (%30,3) öldüğü, evde rahatsızlığı başlayan olguların hastanede (%21,2) öldüğü ve bir kısmının da stresli yaşam standartları olan cezaevinde (%9,1) öldüğü görülmektedir. Bu durum ani ölümlerin beklenmedik oluşundandır (1,2).

Tablo 9’da sunulan örneklem grubu cinsiyet farklılıklarına bakıldığında; erkek (%81,8) cinsiyetin hakim olduğu görülmektedir. Yapılan çalışmalar, ani ölümlerin büyük çoğunluğunu oluşturan kardiyak ölüm için erkek cinsiyetini değiştiremeyen major risk faktörleri içerisinde göstermiş ve AS için olduğu kadar ani ölüm için de geçerli bir risk faktörü olarak kabul etmiştir (26, 33, 34, 35). Zira tüm olgularımız ani ölüm olup hepsinde AS bulguları mevcuttu.

Çeşitli çalışmalardan ve kaynaklardan bakıldığında; ani doğal ölümlerin hayatın iki döneminde artış gösterdiği, ilk pikin hayatın ilk 12 ayında gerçekleşen ani ölümler olduğu, ikinci pikin ise 45-75 yaş grubunda gerçekleştiği görülmekte olup yaşlı gruptaki ani ölümlere en sık neden olarak KVS hastalıkları gösterilmektedir (2, 5, 31). Tablo 10’da gösterilen olgulara ait ölüm yaşı ortalaması ($51,9032 \pm 22,19062$) literatür (29,112) bilgilerini doğrulamakla beraber ülkemizdeki ölüm yaşı ortalamasının batı dünyasının çok gerisinde olduğunu da kanıtlamaktadır. Bu farkın ülkelerin gelişmişlik düzeyleri ile ilişkili olduğu kanısındayız. Kadın olguların yaş ortalamasının ($53,83 \pm 32,884$) erkek olguların yaş ortalamasından ($51,44 \pm 19,725$) yüksek olmasının nedeni erkek cinsiyetin zaten major bir risk faktörü olmasının yanı sıra ülkemizde erkeklerin sosyal hayatın içerisinde daha fazla rol almasından da kaynaklanmış olabilir. Durusu ve ark. (113)’nın Diyarbakır Adli Tıp Kurumu’nda travma nedeniyle ölü muayenesi ve otopsi yapılmış olgularda önlenebilir ölüm nedenlerini araştırdıkları çalışmada bulunan yaş ortalamasına çok yakın olduğu görülmektedir.

Örneklem grubumuzda anamnezde klasik risk faktörleri olmayan 5 olgu olmasına rağmen otopside ölçülen CAYDK ve tahmini BKİ de dikkate alındığında tüm olgularda (%100) risk faktörleri olduğu tespit edilmiştir (Tablo 12). Benzer bir çalışma Virmani ve ark. (114) tarafından yapılmıştır. Koroner nedenli ani ölüm gerçekleşmiş 113 cesette yaptığı incelemede; aterosklerotik plak üzerine yerleşmiş

tromboz varlığı ile koroner damarlardan bir ya da daha fazlasında %75 ve üzeri daralma oluşturan AS'lu vakaları koroner ani ölüm olarak kabul etmiş, klasik risk faktörlerinin varlığını değerlendirmek üzere postmortem; serum total kolesterol düzeylerini, HDL kolesterol düzeylerini, sigara içiciliği için thiocyanate düzeylerini, glukoz intoleransını göstermek üzere glikolize Hemoglobin düzeylerini ölçmüş ve 4 vaka dışında tüm vakalarda (%96,5) bir veya daha fazla risk faktörü olduğunu göstermiştir. Tablo 13'den anlaşılabacağı üzere; HT olan olgularımızın yaş ortalaması ($65,47 \pm 15,923$) HT olmayan olgularımızın yaş ortalamasından ($39,19 \pm 19,793$) daha yüksektir ve literatür (114) bilgileri ile benzerdir. Aynı benzerlik DM için de geçerlidir ve tablo 14'de DM olmayan olguların yaş ortalaması ($52,03 \pm 22,807$) ile DM olan olguların yaş ortalamasının ($50 \pm 14,142$) birbirine yakın olduğu gösterilmiştir. Bizim örneklemimizde; Virmani ve ark. (114)'nın çalışmasıyla çelişen bir bulgu olarak sigara içiciliği yaş ortalamasının ($54,82 \pm 19,494$) içmeyen olguların yaş ortalamasına ($48,36 \pm 25,376$) oranla daha yüksek olduğunu tespit edilmiştir (Tablo 15). Ani ölümden klasik risk faktörlerinin varlığının erken ölüm ile ilişkili olduğu kanısındayız.

Örneklem grubumuzun AS'lu olgular olduğu göz önüne alınarak diğer risk faktörleri (Tablo 12) değerlendirildiğinde bizim örneklem grubumuzda HT görülme sıklığı erkeklerde (%48,15) kadınlara (%50) oranla daha düşük, DM görülme sıklığı erkeklerde (%7,41) kadınlara (%0) oranla daha yüksektir. Artmış abdominal subkutan yağ doku oranının genel obeziteye göre kardiyometabolik risk açısından potansiyel bir faktör olduğu belirtilmektedir (115). Yine tablo 16'dan anlaşılabacağı üzere; olgularımızdaki CAYDK artış sıklığı erkeklerde (%85,19) kadınlara (%100) oranla daha düşüktür. Oike ve ark. (115) Tokyo'da yaptıkları çalışmada; karotid arterde aterosklerotik değişiklikleri, subkutan yağ oranı, total yağ oranı ve ayrıca bel çevresi ya da BKİ arasındaki ilişkiyi değerlendirmiştir. Artmış subkutan yağ doku sıklığı hem erkeklerde (%63,9) hem de kadınlarda (%70,8) bizim çalışmamızdaki oranlardan daha düşük bulunmuş ve artmış BKİ, artmış total yağ doku oranları ile AS arasında anlamlı bir korelasyon tespit edilmiştir. Aynı çalışmadaki HT sıklığı da bizim oranlarımızdan daha düşük olup DM sıklığı ise daha yüksek bulunmuştur. Çalışmamızdaki tüm olguların AS'lu ve ani ölüm olguları olduğu düşünüldüğünde; CAYDK artışı ve HT varlığının AS ve ani ölüm ile ilişkisinin, DM ile AS ve ani

ölüm ilişkisinden daha kuvvetli olduğu, ayrıca; bu çalışmada tespit edilen abdominal ve total obezite oranlarındaki farklılığın ülkeler arası beslenme alışkanlıkları ve yaşam tarzı değişikliklerinden kaynaklandığı ve bizim çalışmamıza göre BKİ yüksek olanlarda ölüm riskinin daha yüksek olduğu kanaatindeyiz.

Tüm olgular değerlendirildiğinde; erkeklere oranla kadınlarda daha fazla CAYDK artışı tespit edilmiş (Tablo 16) olup risk faktörü bulunma yüzdeleri açısından erkeklerin (%85,18) kadınlardan (%83,33) daha yüksek oranda risk profili taşıdığı görülmektedir. Oysaki He ve ark. (116)'nın çalışmasında kardiyometabolik risk profilleri değerlendirilmiş ve her iki cinste de artmış visseral obezite ile kardiyometabolik riskin ilişkili olmasına rağmen kadındaki risk profilinin erkeklere oranla daha belirgin olduğu belirtilmiş ve artmış abdominal yağ dokusu, adiponektin reseptör upregülasyonu ve artmış adiponektin ekspresyonunun eşlik ettiği kardiyometabolik risk profili erkeklere oranla kadınlarda daha yüksek bulunmuştur. Zaten erkek olmak başlı başına AS ve KAH için bir risk faktörü olmasına rağmen bizim çalışmamızda kadın hasta sayısının az olması nedeniyle bu sonuçlar toplum genelini yansıtmıyor olabilir. Bu sebeple bu konuda çalışmalar yaygınlaştırılabilir.

Artmış abdominal yağ doku oranının insülin rezistansı, metabolik sendrom ve koroner arter kalsifikasyonu ile ilişkili olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (117, 118, 119). Bizim örnekte CAYDK artışı ile DM arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış ($P > 0,05$) ancak BKİ ile anlamlı ilişkilendirilmiştir ($P < 0,05$), (Şekil 11, Tablo 19). Aynı şekilde; Liu ve ark. (120) Hong Kong'da yaptıkları çalışmada; mezenterik, preperitoneal ve subkutan yağ doku artışının AS bulgusu olan İMT artışı ile ilişkili olup olmadığına bakmış ve kardiyovasküler risk artışını değerlendirmiştir. Kadınlarda zayıf ta olsa subkutan yağ doku artışı ile İMT artışının ilişkili olduğu, mezenterik yağ doku kalınlığının artışı ile İMT artışı ilişkisinin özellikle kadınlarda erkeklere oranla daha anlamlı olduğu ve kardiyovasküler riski belirlemede anlamlı olduğunu belirtmiştir. Zira tüm olgularımızda bu literatürle benzer şekilde yoğun ve komplike ateroskleroz bulguları mevcuttu.

Rosenquist ve ark. (121) da kadınlarda HT, bozulmuş glukoz intoleransı, metabolik sendrom ve insülin rezistansı ile subkutan yağ doku artışının ilişkili olduğunu ve erkeklerde de benzer bulguların söz konusu olduğunu belirtmiştir.

Çalışmamızdaki sonuçlara göre; CAYDK artışı ile BKİ arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiş (Şekil 11) olup CAYDK ile DM ve HT arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (Tablo 19). Ancak tüm olgularda AS varlığı göz önüne alındığında CAYDK artışının KAH ve ani ölüm için predispozan bir faktör olduğu varsayılabilir.

Total obezitenin bir bulgusu olan BKİ; vasküler hastalıkları belirlemede basit ve klasik bir yöntemdir ancak aterosklerotik sonuçları belirlemede yeterli olup olmadığı hala tartışmalıdır. Bizim örnekte tahmini ortalama BKİ 26, 3909±5,60772 olup erkeklerdeki (%66,67) total obezite oranı kadınlardan (%50) daha yüksek bulunmuş (Tablo 17) ve CAYDK artışı ile tahmini BKİ arasında pozitif yönde bir korelasyon tespit edilmiştir (Şekil 11). Rosenquist ve ark. (121) da visseral ve subkutan yağ doku oranı ile kardiyometabolik risk ilişkisini değerlendirmek üzere çalışma yapmış ve hem visseral yağ dokusunun hem de subkutan yağ dokusunun yüksek BKİ ile ilişkili olduğunu tespit etmiştir. Çalışmamızda ise BKİ ile HT ve DM arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (Tablo 20). Bu durum epidemiyolojik verilere ulaşmanın gereğini göstermektedir.

Ani ölümlerde en sık neden aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklardır ve ateroskleroz hayatın erken dönemlerinde başlayıp yavaş ilerler (34). AS'un en önemli komplikasyonlarından biri de AMİ'dür (34, 35). Miyokarddaki iskemiye bağlı sekonder değişiklikler kalp ağırlığının artması ile sonuçlanır ki bizim çalışmamızda da ortalama kalp ağırlığı 441,2±125,06 gr (Tablo 18) bulunmuş olup literatüre (29, 34) uyumlu şekilde beklenen bir sonuçtur.

Yine tablo 21'de belirttiğimiz ölüm sebeplerine bakıldığında örneklemimizin ani doğal ölüm olguları olduğunu da göz ardı etmeksizin en sık ölüm sebebinin aterosklerotik kalp damar hastalıkları (%69,7) olduğunu, tablo 22'de aterosklerotik kalp damar hastalıkları nedeniyle ölenlerin yaş ortalamasının 59,74±14,998 olduğunu ve tablo 23'de aterosklerotik kalp damar hastalığı nedeniyle ölen olguların çoğunluğunu erkeklerin (%66,7) oluşturduğunu görmekteyiz. Bu bulgularımız da literatür (1,2,3,29) bilgilerini doğrulamaktadır.

Tümü ani ölüm olan örneklem grubumuzun otopsi raporları incelenmek suretiyle belirlenen miyokard patolojileri tablosuna (Tablo 24) baktığımızda; ani ölüm ve ölüm sebepleri ile uyuşacak şekilde en sık görülen bulgunun iskemi ve akut

Mİ bulguları (%27,3) ile iskemiye sekonder fibrozis ve hipertrofi bulguları (%48,5) olduğu görülmekte olup tablo 25'te de iskemi ve Akut Mİ grubunda yaş ortalamasının $58,56 \pm 18,063$ iken iskemiye sekonder fibrozis ve hipertrofi grubunda ise yaş ortalamasının $55,81 \pm 15,656$ olduğu görülmektedir. Miyokard patolojileri ile yaş ortalamaları arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Ayrıca tablo 26'da cinsiyetlere göre miyokard patolojileri verilmiştir ve cinsiyetler arası anlamlı bir farklılık tespit edilememesine rağmen iskemi ve akut Mİ grubunda kadın, iskemiye sekonder fibrozis ve hipertrofi grubunda ise erkek hakimiyeti dikkat çekmektedir.

Tablo 27'de olgularımızda en sık görülen koroner patolojinin koroneri %70 ve üstü oranda daraltan aterom plağı (%42,4) olduğu, koroneri %70'in altında daraltan aterom plağı oranının (%21,2) daha düşük olduğu ve ayrıca 2 (%6,1) olguda organize ve rekanalize trombüs olduğu görülmektedir. Koroner patoloji bulgularımız ile miyokard patolojileri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiş olup diğer literatür (2,3,5) bilgilerini doğrulamaktadır. Ayrıca Ahmad ve ark. (122)'nin 66 akut kardiyak ölüm olgusu çalışmasında; %78,7 oranında aterosklerotik bulgular, %56 oranında trombüs saptadıkları belirtilmiştir ve oranlar bizim çalışmamızdan daha yüksektir. Ancak bazı kaynaklarda (34, 75, 76) da belirtildiği üzere akut koroner sendrom oluşması aterom plağının damarı daraltma oranından çok plak patolojisine bağlıdır. Yine Ayten Doyuk (29) da uzmanlık tezi çalışmasında bizim bulgularımıza yakın şekilde çalışma grubunda (ani ölüm) en sık koroneri %75 üzeri oranda daraltan aterom plağı ve %7,1 oranında da trombüs tespit etmiştir. Buna göre lümeni %70'den fazla daraltan aterom plakları yırtılarak, tromboze olarak daha sık komplikasyonlara yol açmaktadır.

Her ne kadar koroner patolojileri ile yaş ortalamaları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemişse de Tablo 28'e bakıldığında erken yaşlarda aterosklerozun erken bulgusu olan minimal intimal kalınlaşmanın daha yoğun olduğu, ilerleyen yaşlarda ise aterosklerozun yoğunlaşarak komplike hale geldiği görülmektedir. Zira ateroskleroz erken yaşlarda başlayan, kronik seyreden ve ilerleyici vasıflı bir hastalıktır (34). En genç olgumuzun 8 yaşında olması, ölüm sebebi belirlenememiş olsa da koroner patolojide minimal intimal kalınlaşmanın tespit edilmiş olması da bunun bir kanıtıdır. Campbell ve ark. (123) da benzer şekilde gençlerin (15-34 yaş

grubu olgular) koroner arterlerinde yoğun ateroskleroza eşlik eden *C.pneumoniae* varlığını göstermiştir. Ayrıca; tablo 29'dan anlaşılabacağı üzere erkeklerin %33,3'nde kadınlarınsa %44,4'de koroneri %70 üzeri daraltan aterosklerotik plakları görülmektedir. Kadın olgularımızda trombüs olmaması ve erkeklerin %7,4'ünde trombüs tespit edilmesi erkek olmanın başlı başına bir risk faktörü olmasının yanı sıra daha çok sosyal hayat içerisinde olmalarından kaynaklanmış olabilir ancak örneklem grubumuz cinsiyetler açısından homojen olmadığından toplum genelini yansıtmıyor olabilir. Bu sebeple bu alandaki çalışmaların yaygınlaştırılma gereği düşünülmüştür.

Aterojenik risk faktörleri arasında sayılan enfeksiyonun etkileri ve mikroorganizmaların bu oluşumdaki rolüne olan ilgi artmıştır. Çünkü; kardiyovasküler hastalıkların bilinen risk faktörleri, koroner kalp hastalıkları ve iskemik beyin hastalıkları ile ilgili epidemiyolojik değişiklikleri açıklamada yeterli olamamıştır (49). Akut Koroner Sendrom (AKS) ve aterosklerotik lezyonların fizyopatolojisinde lokal ve sistemik enflamatuvar süreçlerin önemli rol oynadığı düşünülmektedir (8, 50, 51). İn-vitro olarak insan vasküler hücreleri, düz kaslar ve makrofajlarda *C.pneumoniae*'nin üreyebilmesi, hayvan modellerinde *C.pneumoniae* ile AS gelişiminin gösterilmesi (65), koroner kalp hastalığı olan hastaların serum anti-*C.pneumoniae* antikor seviyelerinin yüksek olması, aterosklerotik plaklarından *C.pneumoniae*'nin identifiye edilebilmesi ve kültürünün yapılabilmesi (64), koroner kalp hastalığı olanların antiklamidyal tedaviden fayda görmesi (65, 66), enfeksiyonun enflamasyonu tetikleyerek aterosklerotik oluşum ve komplikasyonlara neden olması ve bunlara dair çok sayıda çalışmanın varlığı aterosklerotik süreçlerde *C.pneumoniae*'nin masum olmadığına kanıttır. Alveoler makrofajlarda, monositlerde, düz kaslarda ve vasküler endotel hücrelerde *C.pneumoniae*'nin çoğalabildiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Alveoler makrofajlarda varlığını devam ettirebilme yeteneği, bu enfektif ajana sistemik dolaşıma geçebilme ve enfektif olan EC aracılığıyla damar duvarındaki hasarlı bölgelere tutunabilme hatta koroner endotelinde ilk hasarın oluşumuna neden olabilme özelliği kazandırır (64, 67). Buna göre aterosklerozun enfeksiyonel niteliği onun hızlı ilerlemesi, komplike olması ile ilişkilidir.

Dünya ülkelerinde *C.pneumoniae* bulunma sıklığı farklı farklıdır. Dabiri ve ark. (124)'nın çalışmasında bu oranlar; Türkiye'de %15, İran'da %18, Hindistan'da

%10, Polonya’da %27, Japonya’da ise %62 olarak gösterilmektedir. Enfeksiyonun epidemilerle seyretmediği bilinen Amerika (125) ve Japonya (115) gibi bazı ülkelerde ve farklı popülasyonlar üzerinde yapılan çalışmalarda AS ile *C.pneumoniae* enfeksiyonu arasında ilişki tespit edilebilmiştir ancak enfeksiyon seyri ve diğer risk faktörleri ile birlikteliği ülkeler arasında fark göstermektedir.

Şekil 6’da; PZR öncesi yapılan ekstraksiyon çalışmasında tüm olguların abdominal aorta ve karotid arter doku örneklerinden izole edilen bakteri DNA’ları görüntülenmiştir. Ancak, PZR çalışmasında tüm örneklerin negatif oldukları ön görülmesine rağmen çalışmanın konfirmasyonu için ilgili kuruluştan sentetik *C.pneumoniae* pozitif kontrolü (Sentromer, Türkiye) temin edilerek PZR protokolü ve tüm örneklerin negatif oldukları doğrulanmıştır (Şekil 12). Ülkemizdeki tek postmortem çalışma Ahmet Hilal (26) tarafından uzmanlık tezi olarak yapılmış ve bu çalışmada; Çukurova bölgesinde otopsis yapılmış 25 vakanın 2 tane serebral 2 tane koroner arter olmak üzere toplam 100 patolojik örnek ile daha önce otopsis yapılmış ve histopatolojik olarak koroner arterleri incelenmiş, sol ön inen koroner arterde %50 ve üzeri darlık olan 5 vakadan örneklenmiş olan, toplam 105 örnek hazırlayarak histokimyasal ve immünoenzimatik yöntemlerle incelemiş, 25 olgunun 7 (%28)’sinde (100 damar örneğinin 8’inde) histokimyasal olarak ateroklerotik değişiklikler tespit etmiş ve aynı olgularda immünoenzimatik olarak klamidyal antijenlere rastlamıştır. Komşu ülkede yapıldığından önem arzeden bir çalışma da Dabiri ve ark. (124) tarafından yapılmıştır. İran’da yaptıkları bu çalışmada, çalışma grubu olarak; 26 koroner arterden ve 7 abdominal aortadan olmak üzere toplam 33 ateroklerotik doku örneği ile kontrol grubu olarak; makroskopik olarak sağlıklı 12 damar biyopsi örneği ve otopsis yapılmış 19 normal koroner arter örneği hazırlanmıştır. Hazırlanan örneklerde; PZR yöntemi ile *C.pneumoniae* DNA’sı varlığı ve Direkt İmmünfloresan (DİF) yöntemi ile *C.pneumoniae* antijen (Outer Membrane Protein) varlığı bakılmış, kontrol grubunda DNA ve antijen tespit edilememiş, çalışma grubunda ise 6 (%18) örnekte DNA bulunmuş, 7 (%21) örnekte de antijen varlığı tespit edilmiş ve ayrıca DNA tespit edilen örneklerin hepsinde antijen varlığı doğrulanmıştır. PZR çalışmamıza göre tüm örnekler negatif olmasına rağmen sonraki aşamada yaptığımız MIF test sonuçlarına göre (Tablo 30) immün pozitifliğin tespit edilmesi ve tüm örneklerin ateroklerotik doku örnekleri olduğu

dikkate alındığında; PZR çalışmasının ancak akut bir enfeksiyon olmadığı gerçeğini vurguladığı ve MIF test sonuçları ile beraber değerlendirildiğinde *C.pneumoniae*'nin ateroskleroz oluşumu ve progresyonunda etken olduğu sonucuna varmaktayız. Yine Lin ve ark. (126) Taiwan'da yaptıkları çalışmada diabetli 200 kişilik örneklem grubunda PZR ile CMV ve *C.pneumoniae* genomu araştırmış ancak sadece 7 arter örneğinde *C.pneumoniae* genomuna rastlamış, daha yoğunluklu (64) olarak CMV genomu tespit etmiş ve CMV için daha etkin bir predispozan faktör olduğu vurgulanmıştır. Akut enfeksiyon varlığını teyid eden ve güvenilirliği yüksek olan PZR çalışmasında genom tespit edemeyişimizin nedeni örneklem küçüklüğünden ve akut enfeksiyonu yakalama şansının az olmasından kaynaklanmış olabilir. Bizim çalışmamıza benzer bir çalışma da Weiss ve ark. (127) tarafından yapılmıştır. Weiss bu çalışmada; 79 koroner atarektomi örneğinde PZR ile *C.pneumoniae* genomu aramış ve sadece 1 olguda genom tespit edebilmiştir, geriye kalan 78 olgunun hiçbirinde genom bulamamıştır. Bununla birlikte, Farsak ve ark. (128) Ankara'da yaptıkları çalışmada 46 endarterektomi olgusunun 12 (%26)'sinde *C.pneumoniae* genomu tespit etmesine rağmen *C.pneumoniae* ile yaş, cinsiyet, diğer risk faktörleri ve kolesterol oranları arasında anlamlı bir ilişki tespit edememiştir. Yine Muhlestein ve ark. (129)'nın 60 otopsilik çalışmasında; ciddi aterosklerozu olan 42 olgunun 36'sında ve erken aterosklerotik değişiklikler olan 18 olgunun 1'inde *C.pneumoniae* seropozitifliği tespit edilmiştir. Bu açıklamalardan anlaşılabacağı üzere PZR çalışması ile örneklerin negatifliği sadece akut enfeksiyon olmadığını göstermekte, ateroskleroz oluşumunda klamidiyanın rolünün olmadığını göstermemektedir. Zira MIF sonuçlarımıza göre aterosklerotik örneklem grubunda önemli oranda seropozitiflik tespit edilmiştir.

MIF test yöntemi; klamidyal enfeksiyonu göstermede "Altın Standart" olarak kabul edilen bir serodiyagnostik yöntemdir (47). Tablo 30'da MIF test sonuçları vurgulanmıştır. %69,7 oranında seronegatiflik ve geçirilmiş herhangi bir enfeksiyon olmadığı söz konusu iken %12,1 oranında anti-*C.pneumoniae* Ig G (+)'liği ile geçirilmiş enfeksiyon ve %18,2 oranında da hem anti-*C.pneumoniae* Ig A (+)'liği hem de anti-*C.pneumoniae* Ig G (+)'liği ile reenfeksiyon varlığı sözkonusudur. Ayrıca tek başına immünpozitiflik değerlendirildiğinde toplamda %30,3 oranında bir seropozitiflik mevcuttur. Bu oran Ahmet Hilal (26) ile Dabiri ve

ark. (124)'nın çalışmasında belirttiği orandan daha yüksektir. Aynı şekilde; Sessa ve ark. (48), AMİ ve KAH olan hastalardaki *C.pneumoniae* enfeksiyonu sıklığını araştırmıştır. Çalışma ve kontrol gruplarında MIF yöntemi ile IgM, IgA ve IgG oranlarına bakılmış ve her iki grupta da IgM'ye rastlanmazken, AMİ grubunda %58,2 oranında, KAH grubunda %60 oranında, kontrol grubunda da %38 oranında IgG yüksek bulunmuş, çalışma ve kontrol grupları arasındaki fark anlamlı bulunmuştur. IgA için de AMİ grubunda %33,7, KAH grubunda %43,7 ve kontrol grubunda %22 pozitiflik tespit edilmiştir. AMİ grubunda %6,1 oranında ve KAH grubunda %10 oranında reenfeksiyon bulguları tanımlanırken, AMİ grubunda %14 ve KAH grubunda %25 oranında kronik enfeksiyon bulguları tanımlanmıştır. Bizim çalışmamızda ise reenfeksiyon oranları daha yüksek iken kronik enfeksiyon oranları daha düşüktür. Reenfeksiyon oranlarının daha yüksek olmasının ülkemizde *C.pneumoniae* enfeksiyonunun daha endemik olması ve gelişmişlik düzeyimiz ile ilgili olduğu kanaatindeyiz.

Bunun yanında; Danesh ve ark. (63), İngiltere'de 35-64 yaşları arasında 8100 gönüllü arasından koroner kalp hastalığı hikayesi olanlarla koroner kalp hastalığı nedeniyle ölen 288 olgu ile 704 olguluk kontrol grubunun serumlarında *H. pylori*, *C. pneumoniae* ve CMV'e karşı IgG tipi antikorları araştırmış ve her üç enfeksiyonun da koroner kalp hastalığı ile ilişkili olmadığı sonucuna varmışlardır. Aynı şekilde; Yılmaz ve ark. (130), *C.pneumoniae*'nin lipid metabolizmasında ve aterogeneizde etkili olup olmadığını araştırmak üzere dislipidemik hastalarda anti-*C.pneumoniae* IgM ve anti-*C.pneumoniae* IgG düzeylerine bakmıştır. Çalışma grubu olarak 100 hasta seçilip bu hastalar AKS tanısı ve KAH tanısı almış hastalar olarak gruplandırılmış, kontrol grubu olarak 50 hasta seçilerek *C.pneumoniae* seropozitifliğine bakılmıştır. Seropozitiflik açısından gruplar arasındaki fark anlamsız bulunmuştur.

Sero-pozitiflik oranları; beş yaş altındaki çocuklarda oldukça düşükken, okul yıllarında hızlıca yükselir ve yetişkinliğin ilk dönemlerinde bu oran yaklaşık %50'lere çıkar. Zamanla antikor titresini düşer ve yaşlı gruplarda görülen yüksek seropozitiflik tekrar eden enfeksiyonun bir göstergesi olarak kabul edilir. Tablo 31'den de anlaşılacağı üzere; seronegatif ve nonenfekte gruptaki yaş ortalaması 45,70±21,173 iken, geçirilmiş enfeksiyonu olan gruptaki yaş ortalaması 67±9,832 ve

reenfekte gruptaki yaş ortalaması ise $68 \pm 17,123$ 'tür. İmmün pozitiflik ile yaş ortalamaları arasında pozitif yönde anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Literatür (18, 43, 44) bilgileri ile uyumlu şekilde yaş arttıkça immün pozitiflik oranı da artmaktadır. Bu durum re enfeksiyonun olduğunu göstermektedir.

Olgularımızda immün pozitiflik ile cinsiyetler arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Ancak tablo 32'de belirtildiği üzere kadınların %16,7'sinde erkeklerin de %11,1'inde geçirilmiş enfeksiyon söz konusu iken kadınların 16,7'sinde erkeklerin de %18,5'inde reenfeksiyon mevcuttur. Yani kadınlardaki seropozitiflik (%33,4) erkeklerden (%29,6) daha yüksek orandadır ve literatür (18, 43, 44) bilgileri ile uyumsuzdur. Literatüre göre; çocuklarda cinsiyete bağlı seropozitiflik oranı eşit kabul edilebilirken yetişkinler arasında erkeklerdeki seropozitiflik oranı kadınlardan belirgin bir şekilde yüksektir (18, 43, 44).

Her ne kadar ölüm sebebi ile immün pozitiflik arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememişse de Tablo 33'den anlaşılabacağı üzere geçirilmiş enfeksiyonu olan 4 (%100) olgunun tamamı ile reenfeksiyonu olan 6 olgudan 4 (%66,6)'ü aterosklerotik kalp ve damar hastalığı sonucu ölmüştür. Bu bulgu; ateroskleroz oluşumunda genetik ve otoimmün komponentlerin yanı sıra *C.pneumoniae* gibi intraselüler bir mikroorganizmanın da rolü olduğu kanısını uyandırmaktadır. Saikku ve ark. (13) da 1988 yılında; 40 akut MI ölüm olgusu ile 30 kronik arter hastalığı ölüm olgusundan oluşan çalışma grubu ve 41 olgudan oluşan kontrol grubu üzerinde yaptıkları çalışmada Akut MI grubunda %68 oranında, kronik arter hastalığı grubunda da %50 oranında *C.pneumoniae*'ye ait Ig A veya Ig G'ye rastlamıştır. Aynı şekilde Şanlıdağ ve ark. (8) aterosklerotik kalp hastalığı olan ve olmayan olgular üzerinde yaptığı çalışmada; MI tanısı alan 112 hasta ve aterosklerotik kalp hastalığı bulguları görülmeyen 30 sağlıklı birey üzerinde çalışmış, anti-kalmidyal Ig A ve Ig G düzeylerine bakmış, kontrol grubuna oranla çalışma grubunda antikor düzeylerini anlamlı derecede farklı bulmuştur. Akar ve ark. (131) tarafından İstanbul'da yapılan çalışmada; 56 AMI hastası ile 21 kontrol hastasında *C.pneumoniae* IgG antikor titreleri ile AMI arasında ilişki olup olmadığı araştırılmış, hasta grubunda kontrol grubuna oranla anlamlı derecede yüksek pozitiflik tesbit edilmiştir. Ayrıca sigara içenlerde *C. pneumoniae* antikor pozitifliği daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca ölüm sebebi AC Ca olan tek olgumuzda da hem Ig A hem de Ig G pozitif bulunmuştur ve

C.pneumoniae ile AC Ca arasında anlamlı bir korelasyon olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (132).

Mazzoli ve ark. (133), AMI geçiren hastalarda erken dönemde tesbit edilen yüksek IL-6 düzeylerinden *C. pneumoniae*'nin monosit ve makrofajları stimüle etmesinin sorumlu olabileceğini bildirmiştir. Çalışmamızda; MIF test sonuçları ile miyokard patolojileri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiş olup Tablo 34'ten anlaşılabacağı üzere; geçirilmiş enfeksiyonu olan grupta %18,8 oranında iskemiye sekonder fibrozis ve hipertrofi bulguları mevcutken reenfeksiyonu olan grupta %11,1 oranında iskemi ve akut MI bulguları ile %25 oranında da iskemiye sekonder fibrozis ve hipertrofi bulguları hakimdir ve nonspesifik konjesyon bulgusu yok denecek kadar azdır. Bir başka deyişle toplam seropozitif olguların (%3,3) 8 (%80)'inde ateroklerotik komplikasyonlar olan iskemi, Akut MI, fibrozis ve hipertrofi bulguları mevcuttur. Blasi ve ark. (134) da kronik kalp hastalığı ile *C.pneumoniae* enfeksiyonu ilişkisine değinmiş ve yaptıkları çalışmada 65 yaş altı 61 Akut MI'lı çalışma grubu ile 61 kontrol grubunu karşılaştırmış, kontrol grubuna oranla Akut MI'lı çalışma grubunda antiklamidyal Ig G seviyelerinin anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada *C.pneumoniae* spesifik IgG tipi antikor pozitifliği açısından sadece erkek cinsiyetin bir risk faktörü olduğu ve erkeklerde riskin kadınlara oranla 3.19 kat daha yüksek olduğu tespit edilmiştir.

Yine aynı şekilde MIF test sonuçlarına göre koroner patolojilerine bakıldığında (Tablo 35); koroneri %70 ve üzerinde daraltan aterom bulunan grupta (14 olgu) %7,1 oranında geçirilmiş enfeksiyon ve %14,3 oranında reenfeksiyon söz konusu iken, koroneri %70'in altında daraltan atreom bulunan grupta (7 olgu) %28,6 oranında geçirilmiş enfeksiyon ve %28,6 oranında reenfeksiyon, organize ve rekanaliza trombüs bulunan grupta (2 olgu) seronegatiflik, ateroklerozun erken evre bulgusu olan minimal intimal kalınlaşma olan grupta (10 olgu) da %10 oranında geçirilmiş enfeksiyon ve %20 oranında reenfeksiyon söz konusudur. Koroner patolojileri ile seropozitiflik arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Kuo ve ark. (37) da 34 yaş altı non kardiyak ölüm olguları üzerinde çalışmış, 7 aterom örneğinin 6'sında immünohistokimyasal olarak ve 1'inde PZR ile, 11 minimal intimal kalınlığı olanın 2'sinde PZR ile *C.pneumoniae*'ye ait deliller elde ederken 31 normal arter örneğinin hiçbirinde ve diğer metotlarla delil elde edememiştir.

Melnick ve ark. (135) da Amerika’da yaptıkları prospektif bir araştırmada; 15.800 olguluk kardiyovasküler hastalığı olan çalışma grubu ve 326 asemptomatik AS’u olan kontrol grubu değerlendirilmiş, kontrol grubunda USG ile karotid arterlerde aterosklerotik değişiklikler incelenirken tüm olgularda anti-klamidyal Ig G seviyeleri ölçülmüştür. Bu çalışmada intima-media kalınlığı artmış ancak klinik olarak kardiyovasküler hastalığı olmayan olgular asemptomatik kontrol grubu olarak kabul edilmiş ve AS ile seropozitiflik açısından her iki grupta anlamlı bir fark tespit edilememiştir.

Bununla birlikte; Haim ve ark. (136) koroner kalp hastalığı olanlarda *C.pneumoniae* maruziyeti ile gelecekteki koroner risk arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere; koroner hastalığı olan 136 hasta grubu ile koroner hastalığı olmayan 136 hasta grubunda yaptıkları çalışmada, anti-Cpn IgG ve anti-*C.pneumoniae* IgA seviyelerini ölçmüştür. Kontrol ve çalışma grubunun her ikisinde de benzer Ig seviyelerini tespit etmiştir. Bu çalışmada; Ig artışı ile gelecek koroner risk artışı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Kronik koroner kalp hastalığı olan hastalarda önceki *C.pneumoniae* maruziyetinin rekürren koroner olgu artışını etkilemediği belirtilmesine rağmen bu görüşü katılmamaktayız. Bunun sebebi çalışmamamızdaki olgular ani ölüm olup hepsinde aterosklerotik değişiklikler içermekte olup %30.3 oranında seropozitiflik olmasından kaynaklanabilir.

Tablo 36’da immün pozitiflik ile sigara içiciliği çapraz karşılaştırması yapılmış olup aralarında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Ancak; geçirilmiş enfeksiyonu olan grupta %50 oranında ve reenfeksiyonu olan grupta da %21,1 oranında sigara içiciliği söz konusu olup toplam (%30,3) seropozitif olguların %31,6’sı sigara içicisidir ve bu oran azımsanmayacak bir oranda yüksektir. Tablo 37’de geçirilmiş enfeksiyonu olan grupta %50 oranında ve reenfeksiyonu olan grupta ise %100 oranında HT mevcudiyeti söz konusudur ve immün pozitiflik ile HT varlığı arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Total seropozitif olguların %50’sinde HT mevcudiyeti bize aterosklerozun komplikasyonlarından biri olan HT varlığı üzerinde de *C.pneumoniae* etkisinin olduğunu kanıtlamaktadır. Tablo 38’de ise immün pozitiflik ile DM varlığı karşılaştırılmış ve aralarında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Örneklemize aldığımız olguların anamnezinde DM olanların tamamının seronegatif olduğu görülmektedir. Sessa ve ark. (48)’nin çalışmasında;

DM, HT, sigara içimi ve dislipidemi gibi klasik risk faktörleri ile *C.pneumoniae* varlığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamış ancak kronik enfeksiyon varlığının dislipidemi ile ilişkili olduğuna dair kanıtlar elde edilmiştir. Kronik enfeksiyon tespit edilen AMİ ve KAH hastalarının hepsinde dislipidemi bulunmuştur. Nur ve ark. (137) da *C.pneumoniae* sıklığını araştırmak için hiperlipidemik 160 hastayı incelemiştir. Hastalar hiperlipidemi ve bunun yanında diğer koroner risk faktörlerinden birini (HT, DM, Sigara) taşıyan 40'ar kişilik 4 ayrı gruba ayrılmış, *C.pneumoniae* seropozitifliğine bakılmış ve gruplar arasında yaş ve cinsiyet açısından fark olmadığı, hiperlipidemik hasta grubunda 18 (%45) kişide, diyabetik grupta 16 (%40), hipertansif hasta grubunda 21 (%52,5) kişide ve sigara içenler grubunda 21 (%52,5) kişide *C.pneumoniae* seropozitifliği tespit etmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada; anti-*C.pneumoniae* IgG pozitifliğinin trigliserid düzeyi artışı ve HDL konsantrasyonu düşüşü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Gruplar arasında seropozitiflik açısından anlamlı fark bulunamamıştır. Nur ve ark. (137)'nin çalışmasından ayrıldığı noktalar; seropozitiflik ile HT varlığı arasında anlamlı ilişki olması ve diyabetik olgularımızın immün negatif olmalarıdır. Ayrıca bizim immün pozitiflik oranlarımız HT ve sigara içiciliği açısından bu çalışmadaki oranlardan daha yüksektir. Junco ve ark (138) da Meksika'da yaptıkları çalışmada; koroner arter hastalığı olan 89 kişilik çalışma grubu ile hastalığı olmayan 105 kişilik kontrol grubunda *C.pneumoniae* seropozitifliğini araştırmış ve iki grup arasında anlamlı bir fark tespit etmemesine rağmen seropozitiflik ile klasik risk faktörlerinden erkek olma durumu, diyabetiklik ve sigara içiciliği arasında anlamlı bir ilişki tespit etmiştir. Yine de örneklemimizin küçük olması nedeniyle sonuçlarımız toplum genelini yansıtmıyor olabilir.

CAYDK ortalamaları ile immün pozitiflik arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememesine rağmen geçirilmiş enfeksiyonu olan gruptaki CAYDK ortalaması ($3,75 \pm 0,28868$) ve reenfeksiyonu olan gruptaki CAYDK ortalaması ($2,45 \pm 1,14673$) da abdominal obezite bulgusu olarak kabul edilen değer çok üzerindedir. Yine Tablo 40'dan anlaşılabileceği üzere; tahmini BKİ ortalamaları hem geçirilmiş enfeksiyonu olan grupta ($25,8 \pm 1,55563$) hem de reenfeksiyonu olan grupta ($30,3833 \pm 9,72367$) total obezite bulgusu olarak kabul edilen değer üzerindedir ancak örneklemizde immün pozitiflik ile tahmini BKİ arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir.

C.pneumoniae KVH'lar ve AMI için bir risk faktörü ise, akut koroner olayların insidansını azaltmada antibiyotik tedavisi kullanılabilir (139). Bu anlamda yapılmış ilk çalışma Gurfinkel ve ark. (71)'a aittir. Bu çalışmada KAH öyküsü olan 202 hastanın 102'sine 30 gün boyunca günde iki kere 150 mg Roksitromisin, 100'üne de 30 gün boyunca günde iki kere plasebo verilerek 6 ay boyunca rekürren iskemi, MI veya ölüm gibi sonuçlar açısından izlenmişlerdir. Roksitromisin ile tedavi edilen grupta, plasebo grubuna oranla iskemik olayların ortaya çıkışının anlamlı derecede azaldığı görülmüştür. Gupta ve ark. AMI olan ve antiklamidyal antikorlu yüksek olan erkek hastalarda Azitromisin tedavisi ile plaseboyu karşılaştırmış, 18 ay süren takipte antikor titresi yüksek olanlarda istenmeyen kardiyovasküler olayların dört kat daha fazla olduğu, Azitromisin tedavisinin bu olayları azalttığı gösterilmiştir. Bu konuda yapılmış çalışmalar antiklamidyal tedavilerin kardiyak olay gelişim riskini azalttığını göstermiştir. Bu bilgilerin çalışmamızın verilerine göre değerlendirildiğinde *C.pneumoniae* olguları saptanan kişilerin antibiyotik ile tedavi edilmeleri yaşam kalitesini artırması yanı sıra ani ölüm tehlike riskini de azalttığı kanaatine varılmıştır.

6. SONUÇLAR

Bu çalışmada; Adli Tıp Kurumu Ankara Grup Başkanlığı Morg İhtisas Dairesi'ne kesin ölüm sebebi belirlenmek üzere otopsi için gönderilen ani-beklenmedik-şüpheli ölüm olgularından cinsiyet ve yaşlarına bakılmaksızın rastgele seçilen 6 kadın 27 erkek olmak toplam 33 ölüm olgusu incelenmiştir.

Tüm olgularda makroskobik olarak yoğun ve ileri düzey AS bulguları bağımsız bir risk faktörü olarak belirtilen *C.pneumoniae* enfeksiyonu ile de ilişkilidir.

Olguların %21,2'sinin hastanede, %27,3'ünün açık alanda, 9,1'inin cezaevinde, 30,3'ünün evde ve 12,1'inin işyerinde öldüğü tespit edilmiş ve ani ölümlerin çoğunluğunun evde gerçekleştiği ayrıca evde ölüm semptomları başlayan olguların da hastanede öldükleri sonucuna varılmıştır.

Tüm olguların 8 ile 96 yaş arasında oldukları, olguların yaş ortalamasının 51,9032 (SD: 22,19062) olduğu tespit edilmiş olup literatürdeki ani ölüm yaş ortalamasının altında olması ülkeler arasındaki gelişmişlik düzey farkından kaynaklanabilir. Ani ölüm gerçekleşmiş örneklemimizde literatürle uyumlu olacak şekilde erkek olgu hakimiyeti söz konusu idi ancak örneklemin küçüklüğü nedeniyle bu sonuçlar toplum genelini yansıtmıyor olmakla beraber erkek cinsiyeti ani ölüm için bir risk faktörüdür. Ayrıca kadınların ani ölüm yaşı ortalamasının erkeklerle oranla daha yüksek olduğu ve erkeklerin sosyal yaşam içerisindeki rolünün daha baskın olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür. En küçük olgunun 8 yaşında olduğu düşünüldüğünde ve makroskopik AS bulguları tespit edildiği göz önüne alındığında; literatürle uyumlu olacak şekilde AS'un erken başlangıçlı ve kronik bir süreç olduğu düşünülmüştür.

Olguların PMİ'leri ölü muayene tutanaklarına ve postmortem bulgulara göre değerlendirilmiş ve PMİ'in 1-24 saat arasında değiştiği, ölüm olayı sonrasında ölüm sebebi verilemeyen olgulara en geç 24 saat içerisinde otopsi yapılma olanağı bulunduğu, ancak en sık 1-3 saatte otopsiye alındıkları tespit edilmiş ve bunun sebebinin ülkemizdeki adli olgu bilincinin yükselmesine ve ülkemizdeki Adli Tıp Uzmanı sayısının giderek artmasına bağlı olduğu kanaatine varılmıştır.

Olgular, klasik AS risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde; %48,5’inde HT, %6,1’inde DM, %57,6’sında sigara içme öyküsü, %12,1’inde ailede ani ölüm öyküsü, %57,6’sında diğer kronik hastalık öyküsü bulunduğu, ayrıca otopsi muayenesi sırasında %15,15 oranla anamnezde risk faktörü bulunmayan olguların da CAYDK ve tahmini BKİ ölçümleri ile ASKH ve ani ölüm için risk faktörü taşıdıkları tespit edilmiştir. Cinsiyetler arası farklara göre HT ve ailede ani ölüm öyküsü kadınlarda daha yüksek oranda görülürken DM, sigara içiciliği ve diğer kronik hastalıklar öyküsünün erkeklerde daha yüksek oranda görüldüğü anlaşılmıştır.

HT’u olan olguların yaş ortalaması olmayanların yaş ortalamasından daha yüksek, DM olanların yaş ortalaması olmayan olguların yaş ortalamasına yakın bulunmuş ve AS ile risk faktörü birlikteliğinde ani ölüm ihtimalinin daha yüksek olduğu düşünülmüştür. Ayrıca sigara içiciliğinin olduğu olguların yaş ortalaması içmeyenlere oranla daha yüksek bulunmuş ve bu durumun genç neslin sigara ve zararları konusunda daha bilinçli olduğu kanısı oluşmuştur.

1,5 cm üzeri CAYDK olan olgular ile BKİ ≥ 25 olan olgular obez kabul edilmiş ve tüm olgular değerlendirildiğinde; kadınların hepsinde (%100) erkeklerin ise %85,19’unda CAYDK $>1,5$ cm olduğu, bu durumun örneklem grubundaki kadınların ev hanımı olup sedatize bir yaşam sürmelerine ve ülkemizdeki beslenme alışkanlıklarına bağlı olduğu sonucuna varılmıştır.

CAYDK artışı ile DM hikayesi varlığı arasında literatür bilgileri ile çelişkili şekilde anlamlı bir ilişki bulunamamış ve bu durumun olguların anamnezlerinin alındığı kişilerin yas sürecinde olmaları nedeniyle psikolojik durumlarına veya bilgilerinin yetersizliğine bağlı olabileceği kanaatine varılmıştır. Bununla birlikte CAYDK artışı ile HT, sigara içiciliği ve aile hikayesi varlığı arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. BKİ için de aynı sonuçlar bulunmuştur.

Beklenildiği üzere; CAYDK ile BKİ arasında anlamlı ($P < 0,05$) bir ilişki tespit edilmiştir. Yine beklenildiği üzere; tüm olgularda ortalama kalp ağırlığı (mean: 441,20 gr) normalin üstü olarak bulunmuş ve erkeklerin (mean: 457,59 gr) ortalama kalp ağırlıkları kadınlarınkinden (mean: 348,33 gr) daha yüksek bulunmuştur.

Tümü ani ölüm olan olgularımızın büyük çoğunluğunda ölüm sebebi aterosklerotik kalp damar hastalıkları (%69,7)’dir. Aterosklerotik kalp damar

hastalıkları nedeniyle ölenlerin yaş ortalaması literatürle benzer şekilde $59,74 \pm 14,998$ olup batı dünyası ani ölüm yaş ortalamasının altındadır. Aterosklerotik kalp damar hastalığı nedeniyle ölen olguların çoğunluğu erkek (%66,7) olması diğer çalışmalarla uyumludur.

Miyokard patolojileri açısından; örneklem grubumuzun ölüm sebepleri ile uyuşacak şekilde en sık bulgu iskemi ve akut Mİ bulguları (%27,3) ile iskemiye sekonder fibrozis ve hipertrofi bulguları (%48,5)'dir. İskemi ve Akut Mİ grubunda yaş ortalaması $58,56 \pm 18,063$ iken iskemiye sekonder fibrozis ve hipertrofi grubunda ise yaş ortalaması $55,81 \pm 15,656$ 'dır. Miyokard patolojileri ile yaş ortalamaları arasında pozitif yönde anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Miyokard patolojileri açısından cinsiyetler arası anlamlı bir fark yoktur. Ancak iskemi ve akut Mİ grubunda kadın, iskemiye sekonder fibrozis ve hipertrofi grubunda ise erkek hakimiyeti dikkat çekmektedir.

Koroner patolojileri açısından bakıldığında; koroneri %70 ve üstü oranda daraltan aterosklerotik plağının daha sık görüldüğü (%42,4), koroneri %70'in altında daraltan aterosklerotik plağı oranının (%21,2) ise azımsanmayacak kadar yüksek olduğu ve 2 (%6,1) olguda organize ve rekanalize trombus olduğu tespit edilmiştir. Koroner patoloji bulgularımız ile miyokard patolojileri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiş olup diğer literatür (2,3,5) bilgilerini doğrulamaktadır. Ayrıca literatür bilgilerinin de desteklediği üzere akut koroner sendrom oluşması aterosklerotik damarı daraltma oranından çok plak patolojisine bağlıdır.

Koroner patolojileri ile yaş ortalamaları arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmemiştir. Yine de erken yaşlarda aterosklerozun erken bulgusu olan minimal intimal kalınlaşmanın daha yoğun olduğu, ilerleyen yaşlarda ise aterosklerozun yoğunlaşarak komplike hale geldiği görülmektedir. Zira ateroskleroz erken yaşlarda başlayan, kronik seyreden ve ilerleyici vasıflı bir hastalıktır (34). En genç olgumuzun 8 yaşında olması, ölüm sebebi belirlenememiş olsa da koroner patolojide minimal intimal kalınlaşmanın tespit edilmiş olması da bunun bir kanıtıdır. Erkeklerin %33,3'ünde kadınlarınsa %44,4'de koroneri %70 üzeri daraltan aterosklerotik plağı görülmektedir. Kadın olgularımızda trombus olmaması ve erkeklerin %7,4'ünde trombus tespit edilmesi erkek olmanın başlı başına bir risk faktörü olmasının yanı

sıra daha çok sosyal hayat içerisinde olmalarından kaynaklanmış olabilir ancak örneklem grubumuz cinsiyetler açısından homojen olmadığından toplum geneline yansıtmıyor olabilir.

PZR öncesi yapılan ekstraksiyon çalışmasında (Şekil 6); tüm olguların abdominal aorta ve karotid arter doku örneklerinden bakteri DNA'sı izole edilmiş ancak PZR çalışmasında tüm örneklerin negatif oldukları ön görülmesine rağmen sentetik *C.pneumoniae* pozitif kontrolü (Sentromer, Türkiye) temin edilerek PZR protokolü ve tüm örneklerin negatif oldukları doğrulanmıştır (Şekil 12).

MIF test yöntemi; klamidyal enfeksiyonu göstermede “Gold Standard” olarak kabul edilen bir serodiyagnostik yöntemdir (47). MIF test sonuçlarımıza göre; %69,7 oranda seronegatiflik, %12,1 oranda geçirilmiş enfeksiyon ve %18,2 oranda reenfeksiyon varlığı söz konusudur (Tablo 30). Tek başına immünpozitiflik oranı %30,3'tür. Bu oran Ahmet Hilal (26) ile Dabiri ve ark. (123)'nın çalışmasında belirttiği orandan daha yüksektir. Reenfeksiyon varlığının enflamatuvar süreçlerle ilişkili şekilde akut koroner sendromu tetiklediği kanısındayız. Ayrıca ülkemizde *C.pneumoniae* enfeksiyonunun daha endemik olması ve gelişmişlik düzeyimiz ile ilgili olarak *C.pneumoniae* enfeksiyonuna maruziyet oranımız daha fazladır.

Seronegatif ve nonenfekte gruptaki yaş ortalaması $45,70 \pm 21,173$ iken, geçirilmiş enfeksiyonu olan gruptaki yaş ortalaması $67 \pm 9,832$ ve reenfekte gruptaki yaş ortalaması ise $68 \pm 17,123$ 'tür. İmmün pozitiflik ile yaş ortalamaları arasında pozitif yönde anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Literatür (18, 43, 44) bilgileri ile uyumlu şekilde yaş arttıkça immün pozitiflik oranı da artmaktadır.

Olgularımızda immün pozitiflik ile cinsiyetler arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Ancak kadınların %16,7'sinde erkeklerin de %11,1'inde geçirilmiş enfeksiyon ve kadınların %16,7'sinde erkeklerin de %18,5'inde reenfeksiyon mevcuttur. Yani literatürle (18,43,44) çelişecek şekilde kadınlardaki seropozitiflik (%33,4) erkeklerden (%29,6) daha yüksek orandadır.

Ölüm sebebi ile immün pozitiflik arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Ancak geçirilmiş enfeksiyonu olan 4 (%100) olgunun tamamı ile reenfeksiyonu olan 6 olgudan 4 (%66,6)'ü aterosklerotik kalp ve damar hastalığı sonucu ölmüştür. *C.pneumoniae* gibi intraselüler bir mikroorganizmanın da

ateroskleroz oluşumunda genetik ve otoimmün komponentlerin yanı sıra rolü olduğunun kanıtıdır.

Çalışmamızda; MIF test sonuçları ile miyokard patolojileri arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Yine de geçirilmiş enfeksiyonu olan grupta %18,8 oranında iskemiye sekonder fibrozis ve hipertrofi bulguları mevcutken reenfeksiyonu olan grupta %11,1 oranında iskemi ve akut MI bulguları ile %25 oranında da iskemiye sekonder fibrozis ve hipertrofi bulguları hakimdir ve nonspesifik konjesyon bulgusu yok denecek kadar azdır. Toplam seropozitif olguların %80'inde ateroklerotik komplikasyonlar olan iskemi, Akut MI, fibrozis ve hipertrofi bulguları mevcuttur.

MIF test sonuçlarına ile koroner patolojileri ile seropozitiflik arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiş olmasına rağmen organize ve rekanalize trombüs olguları dışında kalan koroner AS bulguları gruplarında anlamlı derecede geçirilmiş enfeksiyon ve reenfeksiyon oranları söz konusudur.

İmmün pozitiflik ile sigara içiciliği çarpaz karşılaştırmasında aralarında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Toplam (%30,3) seropozitif olguların %31,6'sı sigara içicisidir.

Geçirilmiş enfeksiyonu olan grupta %50 oranında ve reenfeksiyonu olan grupta ise %100 oranında HT mevcudiyeti söz konusudur ve immün pozitiflik ile HT varlığı arasında pozitif yönlü anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Total seropozitif olguların %50'sinde HT mevcudiyeti aterosklerozun komplikasyonlarından biri olan HT varlığı üzerinde de *C.pneumoniae* etkisinin olduğunu kanıtlamaktadır.

İmmün pozitiflik ile DM varlığı karşılaştırılmış ve aralarında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Örneklemimize aldığımız olguların anamnezinde DM olanların tamamının seronegatif olduğu görülmektedir. Yine de örneklemimizin küçük olması nedeniyle sonuçlarımız toplum genelini yansıtmıyor olabilir.

CAYDK ortalamaları ile immün pozitiflik arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir. Ancak geçirilmiş enfeksiyonu olan gruptaki CAYDK ortalaması ve reenfeksiyonu olan gruptaki CAYDK ortalaması abdominal obezite bulgusu olarak kabul edilen değerin çok üzerindedir.

Tahmini BKİ ortalamaları hem geçirilmiş efeksiyonu olan grupta hem de reenfeksiyonu olan grupta total obezite bulgusu olarak kabul edilen değerin üzerindedir ancak örneklemizde immün pozitiflik ile tahmini BKİ arasında anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir.

AS plaklarında *C.pneumoniae* DNA'sı tespit edilememesine rağmen MIF test sonuçları beklenildiği gibi literatürde belirtilen Türkiye oranlarının daha üzerindedir. AS'un tedavi edilebilirliği ve önlenebilirliği üzerine tartışmalar olacaktır. Tedavi ve ileri aşamalarda aşılama söz konusu olduğunda en azından ani ölümlerin azalması ve ya ertelenmesi söz konusu olacaktır. Ayrıca ülkemizde bu konuda yapılmış olan kısıtlı postmortem çalışmalar arttırılmalı, ölümün önlenabilir nedenleri ortaya konulmasında fayda bulunmaktadır. Eğer *C.pneumoniae* KVVH'lar ve AMI için bir risk faktörü olduğundan, akut koroner olayların insidansını azaltmada antibiyotik tedavisi kullanılmalıdır. Uzun yıllardır adı geçen ve ülkemizde AS plaklarındaki varlığını kanıtlayan birçok antemortem çalışma mevcutken hala anti klamidyal tedavilerin aterosklerotik hastalarda uygulanmamasının bir tıpta uygulama hatası olduğu düşünülebilir.

ÖZET

Ani Ölümlerde Ateroskleroz Bulgularında *Chlamydia Pneumoniae*'nin Etkisinin Araştırılması

Giriş ve amaç: Doğal ölümlerin %15-30'u ani beklenmeyen ölümler olup dünyada ve ülkemizde en sık nedeni aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklardır. Ateroskleroz; yüksek morbidite ve mortaliteye sahip, nasıl kontrol edilebileceği hakkında tartışmalar olan bir hastalıktır. Klasik risk faktörleri epidemiyolojik değişiklikleri açıklamadığı için enfeksiyon da dahil edilmiştir. *Chlamydia pneumoniae* ateroskleroz ile kalp hastalıkları, miyokard infarktüsü ve ölüm gibi komplikasyonlar açısından risk faktörüdür. *Chlamydia pneumoniae*'nin ateroskleroz ve klasik risk faktörleri ile ilişkisini değerlendirmek amacı ile yapılmıştır.

Materyal ve metot: Adli Tıp Kurumu Ankara Grup Başkanlığı Morg İhtisas Dairesi'ne otopsi için gönderilen 33 ani ölüm olgusu rastgele seçilmiştir. Ölüm şekli, ölüm yeri, postmortem intervaller, hipertansiyon, diabet, diğer kronik hastalıklar, aile öyküsü, sigara içiciliği kaydedilmiştir. *Chlamydia pneumoniae* antikorları için kan örnekleri alınarak santrifüj sonrası dondurularak MIF test yöntemi ile IgA ve IgG bakılincaya dek saklanmıştır. İki damardan doku örnekleri *Chlamydia pneumoniae* genomu tespiti için serum fizyolojik içerisine konulmuştur. *Chlamydia pneumoniae* genom ekstraksiyonları yapılmış ve Polimeraz Zincir Reaksiyon yöntemi ile çoğaltılmıştır.

Bulgular: Olgulara en geç 24 saat içerisinde otopsi yapılmıştır. Olguların çoğunluğu evde olmak üzere hastane, açık alan ve cezaevinde ölmüştür. Örneklemde yaş ortalaması 51,9032 olup, kadınlarınki erkeklerinkinden daha yüksektir. BKİ de eklenince olguların hepsinde bir veya birden fazla risk faktörü mevcuttur. Olgularda yoğun ve ileri düzey makroskobik ateroskleroz bulguları mevcuttur. Artmış CAYDK ile; ölüm şekli, hipertansiyon, diabet, sigara içiciliği, aile öyküsü arasında anlamlı fark bulunmamıştır. Artmış BKİ için de benzer sonuçlar elde edilmiştir. BKİ ile CAYDK anlamlı ilişkilendirilmiştir. Sigara içenlerin ve hipertansiflerin yaş ortalaması daha yüksek bulunmuştur. Erkeklerle oranla kadınlarda daha fazla abdominal yağ oranı artışı söz konusudur. Erkekler kadınlara oranla daha yüksek risk

profili taşımaktadır. Olgularda ortalama kalp ağırlığı normalin üstüdür. Erkeklerin ortalama kalp ağırlıkları kadınlarınkinden daha yüksektir.

Tartışma: Olgularımıza göre en sık ölüm sebebi ateroklerotik kalp ve damar hastalığıdır. Beklenildiği üzere; en sık miyokard patolojisi iskemiye sekonder fibrozis ve hipertrofi ile iskemi ve akut MI bulgularıdır ve miyokard patolojisi ile ortalama yaş arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur. En sık koroner patolojisi koroneri %70 ve üzeri daraltan aterom plağıdır. Ayrıca 2 olguda trombüs tespit edilmiştir ve ilerleyen yaşla beraber koronerde AS komplikasyonları artmaktadır. PZR sonucunda örneklerin hiçbirinde *C.pneumoniae* genomu tespit edilememiştir. Bununla birlikte bu durum sadece akut enfeksiyon olmadığının kanıtıdır. MIF test sonuçlarına göre %30,3 oranında seropozitiflik mevcuttur. Seropozitiflik yaşla beraber artmaktadır. Seropozitiflik ile AS'un komplikasyonlarından olan HT arasında anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Örneklemimizde *C.pneumoniae* sıklığı; diğer literatürlerde Türkiye için verilen oranın üzerindedir. Bu durum bu konuda çözüm üretmemiz gereğini göstermektedir.

Sonuç: C Pn. sıklığının yüksek olması sebebi ile *C.pneumoniae*'nin erken ve ani ölüm ile ilişkili olduğu kanaatindeyiz. Uzun yıllardır aterosklerozla anılan ve ülkemizde varlığını kanıtlayan birçok antemortem çalışma mevcutken hala anti-klamidyal tedavilerin ateroklerotik hastalarda uygulanmaması bir tıpta uygulama hatası olabilir. Ülkemizde bu konuda yapılmış olan kısıtlı postmortem çalışmalar arttırılmalı, ölümün önlenabilir nedenleri ortaya konulmalıdır.

Anahtar Kelimeler: Adli Tıp, Ani ölüm, Ateroskleroz, Chlamydia pneumoniae, Polimeraz Zincir Reaksiyonu, Mikroimmün Floresan, Tıpta Uygulama Hatası.

ABSTRACT

Investigation of The Effect of *Chlamydia Pneumoniae* in Sudden Deaths with Atherosclerosis

Introduction and objective: 15-30 percent of natural deaths is sudden and unexpected death that the most common cause is atherosclerotic cardiovascular disease in our country and the world. Atherosclerosis is a highly morbid and mortal disease which has discussions about how it can be kept under the control. Infection was included due to classical risk factors don't explain epidemiological changes. *Chlamydia Pneumoniae* is a risk factor of atherosclerosis and complications of it like heart disease, myocardial infarction and death. The study was performed to evaluate the relationship of *Chlamydia Pneumoniae* with atherosclerosis and its classical risk factors.

Material and Method: 33 sudden death cases were randomly selected which sent to Ankara Group Headship of Forensic Medicine Institutions for autopsy. Manner and place of death, postmortem intervals, hypertension, diabetes, other chronic diseases, history of family, cigarette smoking were recorded. Blood samples were cryopreserved after centrifugation until IgA and IgG antibodies of *Chlamydia Pneumoniae* investigated with MIF test method. Tissue samples taken from two vessels were put into saline solution to detection of *Chlamydia Pneumoniae* genome. *Chlamydia pneumoniae* genome extractions were performed and had been amplified with using polymerase chain reaction.

Findings: Cases underwent autopsy procedure within 24 hours. The majority of cases died at home, also hospital, open space and prison. The mean age is 51,9032 and higher in females than in males. Adding in BMI all cases have one or more risk factors. There are intensive and advanced macroscopic atherosclerosis findings in cases. There was no significant difference between increased subcutaneous fat tissue thickness with manner of death, hypertension, diabetes, smoking, family history. Similar results were obtained for increased BMI. Subcutaneous fat tissue thickness and BMI were significantly associated. The mean age of hypertensives and smokers were found higher. There is increased abdominal fat ratio, more in females than in

males. Males have higher risk profile than females. In cases, the average heart weight is higher than normal. Average heart weight of males is higher than females.

Discussion: According to our cases, the most frequent cause of death is atherosclerotic cardiovascular disease. As expected, the most frequent myocardial pathology is ischemia induced fibrosis and hypertrophy, ischemia and acute MI findings and there is a significant relationship between myocardial pathology with mean age. The most frequent coronary pathology is atherom plaque which contract coronars 70 percent or more. Also thrombus was detected in two case and AS complications in coronary increase with increasing age. Using PCR, *C.pneumoniae* genome couldn't be detected in any samples. However, this situation is evidence that is not only acute infection. According to MIF test results, there is 30,3 percent seropositivity. Seropositivity increases with age. A significant relationship was detected between seropositivity with HT which is a complication of AS. In our cases, frequency of *C.pneumoniae* is higher than rates which was given for Turkey in other literatures. This situation shows that we need create solutions for this problem.

Result: We think that *C.pneumoniae* is associated with sudden and unexpected death because of *C.pneumoniae* frequency is high. Not using of antichlamidial therapies in patients with atherosclerosis may be a medical malpractice although there are many antemortem studies which prove of presence and referred to atherosclerosis for many years. In our country, the limited postmortem studies on this subject should be increased, preventable cause of death should be revealed.

Key words: Forensic Medicine, Sudden Death, Atherosclerosis, Chlamydia pneumoniae, Polymerase Chain Reaction, Microimmunofluorescence, Medical Malpractice.

7. KAYNAKLAR

- 1- Kolusayın Ö, Koç S. Ölüm. İçinde: Soysal Z, Çakalır C, Eds. Adli Tıp Cilt I. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınlarından, Rektörlük No: 4165, Fakülte No: 224. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Basımevi ve Film Merkezi, 1999: 93-151.
- 2- Bilge Y. Adli Tıp. Ankara: Nobel Tıp Kitabevi, 2013.
- 3- Hancı İH. Ölüm ve Postmortem Değişiklikler. İçinde: Hancı İH, ed. Adli Tıp ve Adli Bilimler. Ankara: Seçkin Yayıncılık, 2002: 285-345.
- 4- <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=15848> (E.T: 12.10.2013).
- 5- Yorulmaz AC. Ani Beklenmedik Doğal Ölümler. İçinde: Adli Tıp Ders Kitabı. İstanbul Üniversite Yayın No: 4898, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayın No: 281. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Basım ve Yayınevi Müdürlüğü, 2011: 129-143.
- 6- Gültekin N, Ersanlı M, Küçükateş E, Üner S. Aterosklerozda immün ve moleküler Patogenez. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi. 1996; 24:371-378.
- 7- Agarwal A, Chander Y, Nagendra A. Serological Evidence of Chronic *Chlamydia pneumoniae* Infection in Coronary Artery Disease. Medical Journal Armed Forces India. 2007; 63 (3): 229-232.
- 8- Şanlıdağ T, Özkütük N, Akçalı S, Ütük O, Özbakkaloğlu B, Şeküri C. Aterosklerotik Kalp Hastalığı Olan Kişilerde *Chlamydia pneumoniae* Seroprevalansı. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi. 2004;34:175-177.
- 9- Kalayoglu MV, Libby P, Byrne GI. *Chlamydia pneumoniae* as an emerging risk factor in cardiovascular disease. The Journal of the American Medical Association. 2002; 288:2724-2731.
- 10- Jackson LA, Campbell LA, Kuo CC, et al: Isolation of *Chlamydia pneumoniae* from a carotid endarterectomy specimen. The Journal of Infectious Diseases. 1997;176:292-295.

- 11- Saikku P, Leinonen M, Tenkanen L, Linnanmäki E, Ekman MR, Manninen V, Mänttari M, Frick MH, Huttunen JK. Chronic *Chlamydia pneumoniae* infection as a risk factor for coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Ann Intern Med.* 1992;116 (4):273-278.
- 12- Puolakkinen M, Kuo CC, Shor A, et al: Serological response to *Chlamidia pneumoniae* in adults with coronary arterial fatty streaks and fibrolipid plaques. *Journal of Clinical Microbiology.* 1993;31: 2212.
- 13- Saikku P, Leinonen M, Matilla K, Ekman MR Nieminen MS, Makela PH, Huttunen JK Valtonen V. Serological evidence of an association of a novel *Chlamydia*, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *The Lancet.* 1988; 2: 983-986.
- 14- Kaklıkkaya İ, Kaklıkkaya N, Aydın F, Buruk K. Ekstrakardiyak Aterosklerotik Arter Hastalıklarında *Chlamydia pneumoniae*'nin Rolü. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi.* 2001;9 (4):229-232.
- 15- Belland RJ, Ouellette SP, Gieffers J, Byrne GI. *Chlamydia pneumoniae* and Atherosclerosis. *Cellular Microbiology.* 2003;6 (2):117-127.
- 16- Schachter J. Chlamydial Infections. *The Western Journal of Medicine.* 1990; 153 (5): 523-534.
- 17- Kılıç A, Doğanç L. *Chlamydia* Cinsi Bakteriler. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi.* 2003;33:365-376.
- 18- Akbaş E, Rota S. Solunum Yolları Enfeksiyonlarında Yeni Bir Patojen: *Chlamidia pneumoniae*. *Klinik Dergi.* 1993;6 (2):51-53.
- 19- Ağaçfıdan A. Atipik pnömoni Etkeni Olarak *Chlamydia*'ların Laboratuvar Tanısı. *ANKEM Dergisi.* 1996;10 (3):347-350.
- 20- Fischer ER, Hackstadt T. Electron microscopy in the study of intracellular pathogens. *Anadolu University journal of Science and Technology.* 2009;10 (1): 79-89.
- 21- Kuo CC, Gown AM, Benditt EP, Grayston JT. Detection of *Chlamydia pneumoniae* in aortic lesions of atherosclerosis by immunocytochemical stain. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology.* 1993;13 (10):1501.

- 22- Kuo CC, Shor A, Campbell LA, Fukushi H, Patton DL, Grayston JT. Demonstration of *Chlamydia pneumoniae* in atherosclerotic lesions of coronary arteries. The Journal of Infectious Diseases. 1993;167 (4):841-849.
- 23- Barnes RC. Laboratory diagnosis of human chlamydial infections. Clinical Microbiology Reviews. 1989;2 (2):119-136.
- 24- Peeling RW. Laboratory diagnosis of *Chlamydia pneumoniae* infections. The Canadian Journal of Infectious Diseases. 1995; 6 (4): 198–203.
- 25- Malmqvist BB, Diness BR, Krogsgaard K, Thomassen LH, Jensen GB. *Chlamydia Pneumoniae* Antibodies and Endothelial Function as Assessed by Flow-Mediated Dilation in Patients With Chest Pain With and Without Ischemic Heart Disease. The American Journal of Cardiology. 2003; 91 (8): 982-985.
- 26- Hilal A. Rasgele seçilmiş adli otopsi olgularında aterosklerozis zemininde *Chlamydia Pneumoniae*'nın histokimyasal ve immünohistokimyasal yöntemlerle araştırılması (Uzmanlık tezi). Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı. Adana. 1998.
- 27- Koç S, Kolusayın Ö. "Ölüm" Nedir?. İçinde: Adli Tıp Ders Kitabı. İstanbul Üniversitesi Yayın No: 4898, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayın No: 281. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Basım ve Yayınevi Müdürlüğü, 2011: 41-50.
- 28- Koç S. Ölüm Nedeni, Orijini ve Mekanizması. İçinde: Adli Tıp Ders Kitabı. İstanbul Üniversitesi Yayın No: 4898, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayın No: 281. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Basım ve Yayınevi Müdürlüğü, 2011: 95-106.
- 29- Doyuk A. Kardiyak Kökenli Ölüm Düşünülen Olgularda İskemi Ve Miyokard İnfarktüsü İle Postmortem Biyokimyasal Markırlar Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi (Uzmanlık tezi). Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Adli Tıp Anabilim Dalı. Ankara. 2013.
- 30- Çöloğlu AS. Ani Doğal Ölümler. İçinde: Soysal Z, Çakalır C, Eds. Adli Tıp Cilt I. İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Yayınlarından, Rektörlük No: 4165, Fakülte No: 224. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Basımevi ve Film Merkezi, 1999: 175-182.

- 31- Özyılmaz F, Azmak D, Altaner Ş, Şeker V, Kutlu AK. Adli Otopsilerde Doğal Ölüm Nedenlerinin Araştırılması (1984-1987). Patoloji Bülteni 2001; 18 (1): 7-9.
- 32- Yağmur F, Din H. Kayseri İlinde 2007 Yılında Adli Ölü Muayenesi ve Otopsileri Yapılan Olguların Değerlendirilmesi. Adli Tıp Dergisi. 2009; 23 (2): 18-24.
- 33- Gülmen MK, Meral D. Ani Kardiyak Ölümler. Klinik Gelişim. 2009; 22: 56-59.
- 34- Kumar V, Catron RS, Robbins SL. Basic Pathology (Temel Patoloji). Çeviri Ed: Çevikbaş U. 6. Edisyon. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008.
- 35- Kökoğlu E. Koroner Arter Hastalıklarının Lipid Metabolizması Bozuklukları İle İlişkisi. İçinde: Onat T, Emerk K, Sözman EY, eds. İnsan Biyokimyası. Ankara: Palme Yayıncılık, 2006: 385-394.
- 36- Fineschi V, Pomara C. A Forensic Pathological Approach to Sudden Cardiac Death. İn: Tsokos M, ed. Forensic Pathology Reviews, Volume 1. Totowa: Humana Press, 2004: 139-168.
- 37- Kuo CC, Grayston JT, Campbell LA, Goo YA, Wissler RW, Benditt EP. *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) in coronary arteries of young adults (15-34 years old). Proc. Natl. Acad. Sci. USA. 1995;92:6911-6914.
- 38- Hammerschlag MR. Antimicrobial Susceptibility and Therapy of Infections Caused by *Chlamydia pneumoniae*. Antimicrobial Agents And Chemotherapy. 1994;38 (9): 1873-1878.
- 39- Güleç F, Günaydın G, Şahin İ, Öztürk M, Biricik SS. Mikrobiyoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2006.
- 40- Gaydos CA. *Chlamydia pneumoniae*: A Review and Evidence for a Role in Coronary Artery Disease. Clinical Microbiology Newsletter. 1995;17 (7):49-56.
- 41- Barbeyrac B, Bebear C. *Chlamydia*. Med Mal Infect. 1997;27:71-83.
- 42- Rassa M, Cazzavillan S, Scagnelli M, Peron A, Bevilacqua PA, Facco M, Bertoloni G, Lauro FM, Zambello R, Bonoldi E. Demonstration of *Chlamydia*

- pneumoniae* in Atherosclerotic Arteries from Various Vascular Region. Atherosclerosis. 2001;158:73-79.
- 43- Dugan JP, Feuge RR, Burgess DS. Review of Evidence For a Connection Between *Chlamydia pneumoniae* and Atherosclerotic Disease. Clinical Therapeutics. 2002;24 (5):719-735.
 - 44- Fong IW. Value of Animal Models for Chlamydia Pneumoniae-related Atherosclerosis. American Heart Journal. 1999;138:512-513.
 - 45- Orfila JJ. Seroepidemiological Evidence for An Association Between *Chlamydia pneumoniae* and Atherosclerosis. Atherosclerosis. 1998;140 (1):11-15.
 - 46- Mussa FF, Chai H, Wang X, Yao Q, Lumsden AB, Chen C. *Chlamydia pneumoniae* and Vascular Disease: An Update. Journal of Vascular Surgery. 2006;43:1301-1307.
 - 47- Tuuminen T, Palomaki P, Paavonen J. The Use of Serologic Tests for The Diagnosis of Chlamydial Infections. Journal of Microbiological methods. 2000;42:265-279.
 - 48- Sessa R, Pietro MD, Santino I, Piano M, Varveri A, Dagianti A, Penco M. *Chlamydia pneumoniae* Infection and Atherosclerotic Coronary Disease. American Heart Journal. 1999;137:1116-1119.
 - 49- Buja LM. Does Atherosclerosis Have an Infectious Etiology? *Circulation*. 1996; 94: 872-873.
 - 50- Pedicino D, Giglio AF, Galiffa VA, Cialdella P, Trotta F, Graziani F, Liuzzo G. Infections, Immunity and Atherosclerosis: Pathogenic Mechanisms and Unsolved Questions. International Journal of Cardiology. 2013; 166: 572–583.
 - 51- Anderson JL, Carlquist JF, Muhlestein JB, Horne BD, Elmer SP. Evaluation of C-Reactive Protein, an Inflammatory Marker, and Infectious Serology as Risk Factors for Coronary Artery Disease and Myocardial Infarction. JACC. 1998; 32 (1): 35-41.
 - 52- Ellis RW. Infection and Coronary Heart Disease. Journal of Medical Microbiology. 1997;46:535-539.

- 53- Avalos AM, Apablaza FA, Quiroz M, Toledo V, Pena JP, Michea L, Irarrazabal CE, Carrion FA, Figueroa FE. IL-17A levels increase in the infarcted region of the left ventricle in a rat model of myocardial infarction. *Biological Research*. 2012; 45 (2): 193-200.
- 54- Nieminen MS, Matilla K, Valtonen V. Infection and inflammation as risk factors for myocardial infarction. *European Heart Journal*. 1993; 14 (Suppl K): 12-16.
- 55- Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic Infections and Coronary Heart Disease: Is There a Link? *The Lancet*. 1997;350:430-436.
- 56- Elkind MS, Luna JM, Moon YP, Albala BB, Liu KM, Spitalnik S, Rundek T, Sacco RL, Paik MC, Infectious Burden and Carotid Plaque Thickness: The Northern Manhattan Study. *Stroke*. 2010; 41 (3):117-122.
- 57- Gurfinkel E. Is There Something More Behind Atherosclerotic Plaque Inflammation? *European Heart Journal*. 1998; 19: 677-678.
- 58- Tokgözoğlu L. Ateroskleroz ve Enflamasyonun Rolü. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. 2009;37 (4):1-6.
- 59- Epstein SE, Zhu J, Najafi AH, Burnett MS. Insights Into the Role of Infection in Atherogenesis and in Plaque Rupture. *Circulation*. 2009; 119: 3133-3141.
- 60- Figuero E, Sanchez-Beltran M, Cuesta-Frechoso S, Tejerina JM, Castro JA, Gutierrez JM, Herrera D, Sanz M. Detection of Periodontal Bacteria in Atheromatous Plaque by Nested Polymerase Chain Reaction. *Journal of Periodontology*. 2011; 82 (10):1469-1477.
- 61- Noll G. Pathogenesis of Atherosclerosis: A Possible Relation to Infection. *Atherosclerosis*. 1998; 140 (1): 3-9.
- 62- Valtonen V. Infection as a Risk Factor For Infarction and Atherosclerosis. *Annals of Medicine*. 1991; 23: 539-543.
- 63- Danesh J, Wong Y, Ward M, Muir J. Chronic Infection with *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumoniae*, or Cytomegalovirus: Population Based Study of Coronary Heart Disease. *Heart*. 1999; 81: 245-247.

- 64- Wolf K, Fischer E, Hackstadt T. Degradation of *Chlamydia Pneumoniae* by Peripheral Blood Monocytic Cells. *Infection and Immunity*. 2005;73 (8):4560-4570.
- 65- Cook PJ. Antimicrobial Therapy for *Chlamydia Pneumoniae*: Its Potential Role in Atherosclerosis and Asthma. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 1999;44:145-148.
- 66- Morré SA, Stooker W, Lagrand WK, Brule AJC, Niessen HWM. Microorganisms in The Aetiology of Atherosclerosis. *Journal of Clinical Pathology*. 2000; 53: 647–654.
- 67- Saikku P. Infections and Atherosclerosis-Is Serology Useful? *International Congress Series*. 2004; 1262: 422–425.
- 68- Ieven MM, Hoymans VY. Involvement of *Chlamydia pneumoniae* in Atherosclerosis: More Evidence for Lack of Evidence. *Journal of Clinical Microbiology*. 2005; 43 (1):19-24.
- 69- Ramirez JA. Isolation of *Chlamydia Pneumoniae* from the Coronary Artery of A Patient With Coronary Atherosclerosis. *Ann Intern Med*. 1996; 125 (12): 979-982.
- 70- Biasucci LM, Liuzzo G, Ciervo A, Petrucca A, Piro M, Angiolillo DJ, Crea F, Cassone A, Maseri A. Antibody Response to Chlamydial Heat Shock Protein 60 Is Strongly Associated With Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2003;107:3015-3017.
- 71- Gupta S, Leatham EW, Carrington D, Mendall MA, Kaski JC, Camm AJ. Elevated *Chlamydia Pneumoniae* Antibodies, Cardiovascular Events and Azithromycin in Male Survivors of Myocardial Infarction. *Circulation*. 1997; 96 (2):404-407.
- 72- Gupta S. Chronic Infection in the Aetiology of Atherosclerosis-Focus on *Chlamydia Pneumoniae*. *Atherosclerosis*. 1999; 143: 1-6.
- 73- Miller M, Cannon CP, Murphy SA, Qin J, Ray KK, Braunwald E, Impact of Triglyceride Levels Beyond Low-Density Lipoprotein Cholesterol After Acute Coronary Syndrome in the PROVE IT-TIMI 22 Trial. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51 (7): 724-730.

- 74- Grayston JT, Kronmal RA, Jackson LA, Parisi AF, Muhlestein JB, Cohen JD, Rogers WJ, Crouse JR, Borrowdale SL, Schron E, Knirsch C. Azithromycin for the Secondary Prevention of Coronary Events. The New England Journal of Medicine. 2005; 352 (16): 37-45.
- 75- Mehta JL, Saldeen TGP, Rand K. Interactive Role of Infection, Inflammation and Traditional Risk Factors in Atherosclerosis and Coronary Artery Disease. Journal of the American College of Cardiology. 1998;31 (6):1217-1225.
- 76- Libby P. Inflammation and the Multiplicity of “Vulnerable” Coronary Plaques. Journal of the American College of Cardiology. 2005;45 (10):1600-1602.
- 77- Tanaka A, Shimada K, Sano T, Namba M, Sakamoto T, Nishida Y, Kawarabayashi T, Fukuda D, Yoshikawa J. Multiple Plaque Rupture and C-Reactive Protein in Acute Myocardial Infarction. Journal of the American College of Cardiology. 2005;45 (10): 1594-1599.
- 78- Zakynthinos E, Pappa N. Inflammatory Biomarkers in Coronary Artery Disease. Journal of Cardiology. 2009; 53: 317-333.
- 79- Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Inflammation in Atherosclerosis. Journal of American College of Cardiology. 2009; 54 (23): 2129-2138.
- 80- Lundberg AM, Hansson GK. Innate Immune Signals in Atherosclerosis. Clinical Immunology. 2010; 134: 5-24.
- 81- Wang T, Palucci D, Law K, Yanagawa B, Yam J, Butany J. Atherosclerosis: Pathogenesis and Pathology. Diagnostic Histopathology. 2012; 18 (11): 461-467.
- 82- Gupta S. The Relation Between *Chlamydia Pneumoniae* and Atherosclerosis. Heart. 1997; 77:7-8.
- 83- <http://who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/-ET>: 11.01.2014.
- 84- Ye P, Cheah IK, Halliwell B. High Fat Diets and Pathology in the Guinea Pig. Atherosclerosis or Liver Damage? Biochimica et Biophysica Acta. 2013; 1832: 355–364.

- 85- Ukraintseva SV, Yashin AI. How Individual Age-associated Changes May Influence Human Morbidity and Mortality Patterns. *Mechanisms of Ageing and Development*. 2001; 122 (13): 1447-1460.
- 86- Behbahani R, Verme-Gibboney C, Romanelli AM. *Chlamydia pneumoniae* and Anti-infective Therapy: Their Role in the Pathogenesis and Treatment of Coronary Artery Disease. *Clinical Therapeutics*. 1999; 21 (8): 1286-1300.
- 87- Onat A, Aydın M, Köroğlu B, Örnek E, Altay S, Çelik E, Karagöz A. TEKHARF 2011 Taraması: Ölümler ve Uzun Vadeli Takipte Performans. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*. 2012; 40 (2): 117-121.
- 88- Meier CR. The Possible Role of Infections in Acute Myocardial Infarction. *Biomed & Pharmacother*. 1999; 53: 397-404.
- 89- Vainas T, Stassen FRM, Schurink GWH, Tordoir JHM, Welten RJJ, Akker LH, Kurvers HA, Bruggeman CA, Kitslaar PJE. Secondary Prevention of Atherosclerosis Through *Chlamydia pneumoniae* Eradication (SPACE Trial): A Randomised Clinical Trial in Patients with Peripheral Arterial Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2005;29: 403–411.
- 90- Pai J, Knoop FC, Hunter III WJ, Agrawal DK. *Chlamydia pneumoniae* and Occlusive Vascular Disease: Identification and Characterization. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 1998; 39 (1): 51–61.
- 91- Kaplan M, Yavuz SŞ, Çınar B, Köksal V, Kut MS, Yapıcı F, Gerçekoğlu H, Demirtaş MM. Detection of *Chlamydia pneumoniae* and *Helicobacter pylori* in Atherosclerotic Plaques of Carotid Artery by Polymerase Chain Reaction. *International Journal of Infectious Diseases*. 2006; 10 (2): 116–123.
- 92- Puolakkainen M, Makeltib PH. Vaccination Against Infections by *Chlamydia pneumoniae*. *Life Sciences*. 1999; 322: 973-978.
- 93- Principi N, Esposito S. Emerging Role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in Paediatric Respiratory Tract Infections. *The Lancet Infectious Diseases*. 2001; 1: 334-344.
- 94- Brinke A, Dissel JT, Sterk PJ, Zwinderman AH, Rabe KF, Bel EH. Persistent Airflow Limitation in Adult-onset Nonatopic Asthma is Associated With

- Serologic Evidence of *Chlamydia pneumoniae* Infection. Journal of Allergy and Clinic Immunology. 2001; 107 (3): 449-451.
- 95- Branden E, Koyi H, Gnarp J, Gnarp H, Tornling G. Chronic *Chlamydia pneumoniae* Infection Is a Risk Factor for The Development of COPD. Respiratory Medicine. 2005; 99: 20–26.
 - 96- Jaworowska A, Bazylak G. A Pilot Study on The Association Between Double Positive *Chlamydia pneumoniae* Serology and Serum Lipid Indices Alterations in Obese Adult Females. Life Sciences. 2011; 89: 854–861.
 - 97- Toplak H, Haller EM, Lauermann T, Weber K, Bahadori B, Reisinger EC, Tilz GP, Wascher TC. Increased Prevalence of IgA- Chlamydia Antibodies in NIDDM Patients. Diabetes Research and Clinical Practice. 1996; 32:97-101.
 - 98- Sriram S, Rose AL, Yao SY, Whetsell WO. Detection of Chlamydial Bodies and Antigens in the Central Nervous System of Patients with Multiple Sclerosis. Journal of Infectious Diseases. 2005; 192: 1219-1228.
 - 99- O'Connor RE, Brady W, Brooks SC, Diercks D, Egan J, Ghaemmaghami C, Menon V, O'Neil BJ, Travers AH, Yannopoulos D. Acute Coronary Syndromes. Circulation. 2010; 122: 787-817.
 - 100- Özbalkan Z, Efe C, Cesur M, Ertek S, Nasiroğlu N, Berneise K, Rizzog M. An Update on The Relationships Between Rheumatoid Arthritis and Atherosclerosis. Atherosclerosis. 2010; 212: 377–382.
 - 101- Rastogi P, Pinto DS, Pai MR, Kanchan T. An Autopsy Study of Coronary Atherosclerosis and Its Relation to Anthropometric Measurements/Indices of Overweight and Obesity in Men. Journal of Forensic and Legal Medicine. 2012; 19:12-17.
 - 102- Lang CC, Gupta S, Kalra P, Keavney B, Menown I, Morley C, Padmanabhan S. Elevated Heart Rate and Cardiovascular Outcomes in Patients with Coronary Artery disease: Clinical Evidence and Pathophysiological Mechanisms. Atherosclerosis. 2010; 212: 1–8.
 - 103- Tervaert JWC. Cardiovascular Disease Due to Accelerated Atherosclerosis in Systemic Vasculitides. Best Practice & Research Clinical Rheumatology. 2013; 27: 33–44.

- 104- Rost NS, Wolf PA, Kase CS, Hayes MK, Silbershatz H, Massaro JM, D'Agostino RB, Franzblau C, Wilson PWF. Plasma Concentration of C-Reactive Protein and Risk of Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack: The Framingham Study. *Stroke*. 2001;32:2575-2579.
- 105- Trollope AF, Golledge J. Angiopoietins, Abdominal Aortic Aneurysm and Atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2011; 214:237–243.
- 106- Ramonda R, Lo Nigro A, Modesti V, Nalotto L, Musacchio E, Iaccarino L, Punzi L, Doria A. Atherosclerosis in Psoriatic Arthritis. *Autoimmunity Reviews*. 2011; 10: 773–778.
- 107- Holden SE, Currie CJ. Endogenous Hyperinsulinaemia and Exogenous Insulin: A Common Theme Between Atherosclerosis, Increased Cancer Risk and Other Morbidities. *Atherosclerosis*. 2012; 222: 26– 28.
- 108- Zoungas S, McGrath BP, Branley P, Kerr PG, Muske C, Wolfe R, Atkins RC, Nicholls K, Fraenkel M, Hutchison BG, Walker R, McNeil JJ. Cardiovascular Morbidity and Mortality in the Atherosclerosis and Folic Acid Supplementation Trial (ASFAST) in Chronic Renal Failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2006; 47 (6): 1108-1116.
- 109- Vi'ctor G. Da'vila-Roma'n, Murphy SF, Nickerson NJ, Kouchoukos NT, Schechtman KB, Barzilai B. Atherosclerosis of the Ascending Aorta Is an Independent Predictor of Long-Term Neurologic Events and Mortality. *JACC Aortic Atherosclerosis, Stroke and Mortality*. 1999; 33 (5): 1308–1316.
- 110- Budoff MJ, Nasir K, Katz R, Takasu J, Carr JJ, Wong ND, Allison M, Lima JAC, Detrano R, Blumenthal RS, Kronmal R. Thoracic Aortic Calcification and Coronary Heart Disease Events: The Multi-ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Atherosclerosis*. 2011; 215:196–202.
- 111- Utsunomiya H, Yamamoto H, Urabe Y, Tsushima H, Kunita E, Kitagawa T, Hidaka T, Kihara Y. Association Between Heart Calcification Assessed by Echocardiography and Future Cardiovascular Disease Mortality and Morbidity. *IJC Heart & Vessels*. 2013; xxx: xxx–xxx (IN PRESS).
- 112- Campbell LA, Melgosa MP, Hamilton DJ, Kuo CC, Grayston JT. Detection of *Chlamydia Pneumoniae* by Polymerase Chain Reaction. *Journal of Clinical Microbiology*. 1992; 30 (2):434-439.

- 113- Durusu M, Eryılmaz M, Toygar M, Baysal E. Travmatik ölümlerde postmortem raporlara göre önlenabilir ölüm nedenlerinin araştırılması. *Ulus Travma Acil Cerrahi Dergisi* 2010;16 (4):357-362.
- 114- Virmani R, Burke A, Farb A. Coronary Risk Factors and Plaque Morphology in Men with Coronary Disease Who Died Suddenly. *European Heart Journal*. 1998; 19: 678-680.
- 115- Oike M, Yokokawa H, Fukuda H, Haniu T, Oka F, Hisaoka T, Isonuma H. Association Between Abdominal Fat Distribution and Atherosclerotic Changes in the Carotid Artery. *Obesity Research & Clinical Practice*. 2013; 336: xxx–xxx (İN PRESS).
- 116- He H, Ni Y, Chen J, Zhao Z, Zhong J, Liu D, Yan Z, Zhang W, Zhu Z. Sex Difference in Cardiometabolic Risk Profile and Adiponectin Expression in Subjects with Visceral Fat Obesity. *Translational Research*. 2010; 155 (2): 71-77.
- 117- Ouyang P, Sung J, Kelemen MD, Hees PS, DeRegis JR, Turner KL. Relationships of İnsulin Sensitivity with Fatness and Fitness and in Older men and Women. *Journal of Womens Health*. 2004; 13: 177-185.
- 118- Goel K, Misra A, Vikram NK, Poddar P, Gupta N. Subcutaneous Abdominal Adipose Tissue is Associated with the Metabolic Syndrome of İntra-abdominal and Total Body Fat. *Heart*. 2010; 96: 579-583.
- 119- Ho JS, Cannaday JJ, Barlow CE, Wllis B, Haskell WL, FitzGerald SJ. Comparative Relation of General, Central and Visceral Adiposity Measures for Coronary Artery Calcium in Subject Without Previous Coronary Events. *American Journal of Cardiology*. 2009; 104: 943-946.
- 120- Liu KH, Chan YL, Chan JCN, Chan WB. Asssociation of Carotid İntima-media Thickness with Mesenteric, Preperitoneal and Subcutaneous Fat Thickness. *Atherosclerosis*. 2005; 179: 299-304.
- 121- Rosenquist KJ, Pedley A, Massaro JM, Therkelsen KE, Murabito JM, Hoffmann U, Fox CS. Visceral and Subcutaneous Fat Quality and Cardiyometabolic Risk. *Journal of American Coolege of Cardiology İmaging*. 2013; 6 (7): 762-771.

- 122- Ahmad M, Afzal S, Malik IA, Mushtaq S, Mubarik A. An autopsy study of sudden cardiac death. JPMMA 2005; 55: 149-152.
- 123- Campbell LA, O'Brien ER, Cappuccio AL. Detection of *Chlamydia pneumoniae* TWAR in Human Coronary Atherectomy Tissues. Journal of Infectious Disease. 1995;172:585-588.
- 124- Dabiri H, Rezadehbashi M, Badami N, Aghanouri R, Ahmadi H, Khoramizadeh MR, Emaneini M, Izadi M, Zali MR. Detection of *Chlamydia pneumoniae* in Atherosclerotic Plaques of Patients in Tehran, Iran. Japanese Journal of Infectious Diseases. 2009; 62: 195-197.
- 125- Thom DH, Wang SP, Grayston JT, Siscovick DS, Stewart DK, Kronmal RA, Weiss NS. Chlamydia Pneumonia Strain TWAR Antibody and Angiographically Demonstrated Coronary Artery Disease. Arteriosclerosis and Thrombosis. 1991; 11: 547-551.
- 126- Lin TM, Chen WJ, Chen HY, Wang PW, Eng HL. Increased Incidence of Cytomegalovirus But Not *Chlamydia pneumoniae* in Atherosclerotic Lesions of Arteries of Lower Extremities from Patients with Diabetes Mellitus Undergoing Amputation. Journal of Clinical Pathology. 2003;56:429-432.
- 127- Weiss SM, Roblin PM, Gaydos CA. Failure to Detect *Chlamydia pneumoniae* in Coronary Atheromas of Patients Undergoing Atherectomy. Journal of Infectious Disease. 1996; 173: 957-962.
- 128- Farsak B, Yıldırım A, Akyön Y, Pınar A, Öç M, Böke E, Kes S, Tokgözoğlu L. Detection of *Chlamydia pneumoniae* and Helicobacter Pylori DNA in Human Atherosclerotic Plaques by PCR. Journal of Clinical Microbiology. 2000;38 (12):4408-4410.
- 129- Muhlestein JB, Hammond EH, Carlquist JF. Increased Incidence of Chlamydia species Within the Coronary Arteries of Patients with Symptomatic Atherosclerotic Versus Other Forms of Cardiovascular Disease. Journal of American College Cardiology. 1998;31:1217-1225.
- 130- Yılmaz A, Arıkan O, Tüken F, Kayardı M, Yıldırım B, Alagözlü H. Dislipidemi ve Koroner Arter hastalıklarında Chlamydia Pneumoniae. Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi. 2003; 25 (1): 17-21.

- 131- Akar O. Akut Miyokard İnfarktüsü Geçirmekte Olan Hastalarda Anti-*C. pneumoniae* IgG Antikorlarının Mikroimmünfloresan Yöntemiyle Araştırılması (Uzmanlık Tezi). Haydarpaşa Numune Hastanesi, İstanbul: 1997.
- 132- Zhan P, Suo L, Qian Q, Shen X, Qiu L, Yu L, Song Y. *Chlamydia pneumoniae* Infection and Lung Cancer Risk. *European Journal of Cancer*. 2011; 47: 742-747.
- 133- Mazzoli S, Tofani N, Fantini A, Semolici F, Bandini F, Salvi A, Vergassola R. *Chlamydia pneumoniae* Antibody Response in Patient with Acute Myocardial Infarction and Their Follow-up. *Am Heart Journal*. 1998; 135: 15-20.
- 134- Blasi F, Cosentini R, Raccanelli R, Massari FM, Arosio C, Tarsia P, Allegra L. A Possible Association of *Chlamydia pneumoniae* Infection and Acute Myocardial Infarction in Patient Younger Than 65 Years of Age. *Chest*. 1997;112 (2): 309-312.
- 135- Melnick SL, Shahar E, Folsom AR. Past Infection by *Chlamydia pneumoniae* Strain TWAR and Asymptomatic Carotid Atherosclerosis. *American Journal Medline*. 1993;95:499-504.
- 136- Haim M, Tanne D, Battler A, Boyko V, Reshef T, Goldbourt U, Brunner D, Mekori YA, Behar S, for the Bezofibrate Infarction prevention (BİP) Study Group. *Chlamydia pneumoniae* and Future Risk in Patients with Coronary Heart Disease. *International Journal of Cardiology*. 2004; 93: 52-30.
- 137- Nur N, Yılmaz A, Kayardı M, Tüken F, Varol O, Aydın H. Koroner Risk Faktörlerinde *Chlamydia pneumoniae* Sıklığı. *Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*. 2004; 26 (1): 5-8.
- 138- Junco JM, Montañó-Loza A, Castillo-Martínez V, Orea-Tejeda A, Remes-Troche JM, Villalobos-Zapata I, Ponce-De León-Gardun A, Calva-Mercadoc J. High Prevalence of *Chlamydia pneumoniae* Seropositivity in Mexican Patients with Ischemic Heart Disease. *Archives of Medical Research*. 2004; 35: 318–323.
- 139- Lip GYH, Beevers GD. Can We Treat Coronary Artery Disease With Antibiotics? *The Lancet*. 1997; 350:378-379.

EKLER

EK 1:

Adli Tıp Kurumu Başkanlığı Bilimsel Kurulu'nun 12.03.2013 tarih ve 159 Sayılı Tez Çalışması İzni

T. C.
ADALET BAKANLIĞI
Adli Tıp Kurumu Başkanlığı

Sayı : B.03.1.ATK.0.01.00.08/159
Konu: Bilimsel Kurul

12/03/2013

Sayın, Dr. Nevriye TEMEL

“Ani Ölümelerde Ateroskleroz Bulgularında Chlamydia Pneumoniae'nin Etkisinin
Elektron Mikroskopisi İle Araştırılması” isimli tez öneriniz; 12/03/2013 tarihli Eğitim ve
Bilimsel Araştırma Komisyonu toplantısında görüşülmüş ve kabul edilmiştir.

Bilgilerinize rica ederim.

Doç. Dr. C. Haluk İNCE
BAŞKAN

ASLI GİBİDİR

EK 2:

Ankara Üniversitesi Rektörlüğü Bilimsel Araştırma Projeleri
Koordinatörlüğü'nün 03.05.2014 tarih ve 28212 sayılı proje kabul yazısı.



T.C.
ANKARA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü

Sayı : 77484245-604.01.02/28212
Konu : Projeniz hk.

03.05.2014

Sayın Prof. Dr. Yaşar BİLGE

Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi Koordinatörlüğüne sunmuş olduğunuz "**Ani Ölümelerde Ateroskleroz Bulgularında Chlamydia Pneumoniae' nin Etkisinin Araştırılması**" konulu proje önerinizin, Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonunca desteklenmesine karar verilen projeler arasında yer almasından dolayı sizi ve proje ekibini kutlarım. Ankara Üniversitesi'ni Bilimsel Araştırmalar konusunda da evrensel düzeyde hak ettiği saygın yere taşımak için büyük bir çaba içindeyiz. Bu anlamda, yürüteceğiniz proje çalışmalarından elde edilecek sonuçlar ile nitelikli bilimsel yayınlar, patentler ve yeni projeler beklediğimizi belirtmek istiyorum.

Bilgilerinizi saygılarımla rica ederim.

Prof. Dr. Erkan İBİŞ
Rektör

Not: 5070 sayılı Elektronik İmza Kanunu gereği bu belge elektronik imza ile imzalanmıştır.

Ankara Üniversitesi Rektörlüğü-BAP- 06100 Tandoğan / Ankara /ANKARA
Telefon No: 0312 212 60 40 Belge Geçer No: 0312 215 04 78
e-posta: bapsatinalma@ankara.edu.tr internet adresi: -

Ayrıntılı bilgi için:
S.ÇABUK
Memur