

Sarkoidoziste Chlamydia pneumoniae ve Helicobacter pylori Seropozitifliği

Feza Bacakoğlu¹, Alev Atasever¹, Tijen Özacar², Mustafa Özhan¹, Oğuz Kılınç³, Eyüp Sabri Uçan³
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi ¹Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,
³Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, İzmir

ÖZET

Sarkoidozis, etiyolojisi bilinmeyen ve hastalık nedenini açıklamak için farklı hipotezlerin kullanıldığı, granümatöz bir hastalıktır. Sarkoidoziste, Chlamydia pneumoniae ve Helicobacter pylori enfeksiyonlarının seroprevalansını araştırmak için, prospektif bir çalışma planlanmıştır. Çalışmaya, uyumlu klinik bulguların varlığında, histopatolojik olarak kanıtlanmış sarkoidozis tanılı 33 hasta (8 erkek, 25 kadın, ort. yaş 43.2±11.2) ile 17 sağlıklı kontrol (6 erkek, 11 kadın, ortalama yaş 43.7±5.8) alınmıştır. Anti-Chlamydia pneumoniae IgG antikorları, “microimmunofluorescence” (MIF) ve anti-Helicobacter pylori IgG antikorları ise “enzyme immunoassay” (EIA) yöntemleri ile ölçülmüştür. Chlamydia pneumoniae IgG antikorları için, 1/16 dilüsyon ve Helicobacter pylori IgG antikorları için, 20 Ü/ml üzeri pozitiflik olarak kabul edilmiştir. İstatistiksel analizler için, ki kare testi kullanılmıştır. Anti-Chlamydia pneumoniae IgG, sarkoidozisli 26 olgu (%79) ve 12 kontrolde (%71) pozitif bulunmuştur. Anti-Helicobacter pylori IgG ise, 17 olgu (%52) ve 9 sağlıklı kontrolde (%53) pozitifdir. Chlamydia pneumoniae ve Helicobacter pylori IgG antikor pozitifliği açısından sarkoidozis hastaları ve kontrol olguları arasında, istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (sırasıyla $\chi^2=0,41$ ve $\chi^2=0,0009$, $P>0,05$). Bu çalışma, sarkoidozis etiyolojisinde, Chlamydia pneumoniae ve Helicobacter pylori enfeksiyonlarının rolü olabileceğine dair yeterli kanıtlar göstermemektedir.

Toraks Dergisi, 2000;1:50-53

Anahtar sözcükler: Sarkoidozis, Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, seroprevalans

ABSTRACT

Chlamydia pneumoniae and Helicobacter pylori Seropositivity in Sarcoidosis

Sarcoidosis is a granulomatous disorder with unknown etiology and different hypotheses are used to explain the cause of the disease. We designed a prospective study in order to investigate the seroprevalance of Chlamydia pneumoniae and Helicobacter pylori infections in sarcoidosis. Thirty-three patients (8 males, 25 females, mean age 43.2±11.2) diagnosed as sarcoidosis by means of histopathological and clinical presentations and 17 healthy control subjects (6 males, 11 females, mean age 43.7±5.8) were enrolled in the study. Anti-Chlamydia pneumoniae IgG and anti-Helicobacter pylori IgG antibodies were investigated by microimmunofluorescence (MIF) and enzyme immunoassay (EIA), respectively. The fluorescence at 1/16 dilution for Chlamydia pneumoniae IgG antibodies and 20U/ml for Helicobacter pylori were accepted as positive. The Chi-square test was used for statistical analysis between groups. The anti-Chlamydia pneumoniae IgG was found positive in 26 patients (79%) with sarcoidosis and 12 control subjects (71%). The anti-Helicobacter pylori IgG was positive in 17 patients (52%) with sarcoidosis and 9 (53%) of the healthy controls. The differences were not statistically significant between sarcoidosis patients and controls for the positivity of Chlamydia pneumoniae IgG antibodies and Helicobacter pylori ($\chi^2=0,41$ and $\chi^2=0,0009$, $P>0,05$ respectively). The study indicates that there is no sufficient evidence for a role of Chlamydia pneumoniae and Helicobacter pylori infections in the etiology of sarcoidosis.

Key words: Sarcoidosis, Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, seroprevalance

GİRİŞ

Sarkoidozis, etiyolojisi bilinmeyen, sistemik, granümatöz bir hastalıktır. Ayırt ettirici histopatolojik bulgusu, tutulan dokuda “non-kazeifiye epitelooid granülom” varlığıdır. Bilinmeyen bir antijen uyarısına bağlı doku hasarını, granülom oluşumu izlemektedir.

Yazışma adresi: Dr. Feza Bacakoğlu
Ege Üniv. Tıp Fak. Göğüs Hast. Anabilim Dalı, 35100, İzmir
Tel: (232) 388 71 92, Faks: (232) 388 71 92.
E-posta: dr.feza@superonline.com

“Chlamydia” intrasellüler bir patojendir. 1986’da tanımlanan ve TWAR olarak da bilinen yeni türü “*Chlamydia pneumoniae*” (CP) diye adlandırılmıştır. Serumda CP’ye karşı spesifik antikorların gösterilmesi, enfeksiyonun varlığını kanıtlamaktadır [1]. Literatürde, CP enfeksiyonu ile pnömoni, astım ve kronik bronşitin akut alevlenmeleri, akciğer kanseri gibi solunum yolu hastalıklarından başka sarkoidozis, koroner arter hastalığı ve miyokardit arasında ilişki olduğu ileri sürülmektedir [1-5]. “*Helicobacter pylori*” (HP), başta peptik ülser olmak üzere gastrointestinal hastalıklara yol açan, Gram negatif bir bakteridir. Granümatöz gastritin en sık nedenleri, Crohn hastalığı ve sarkoidozistir. Bunlar dışlanmışsa, HP enfeksiyonu düşünülmelidir [6,7]. Tüberküloz, bronşektazi ve akciğer kanseri ile HP enfeksiyonu arasında olası ilişkilerin varlığı bildirilmiştir [8-10].

Bu çalışmanın amacı, sarkoidoziste, CP ve HP enfeksiyonlarının seroprevalansını araştırmak, CP ve HP’ye karşı IgG pozitifliği ile sarkoidozis bulguları arasında ilişki olup olmadığını incelemektir.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, Ocak 1997 ile Şubat 1998 tarihleri arasında, eski tanı olup poliklinik izlemesine gelen veya yeni tanı konan 33 sarkoidozisli hasta (25 kadın, 8 erkek, ort. yaş 43.2 ± 11.2) ile 17 sağlıklı gönüllü (11 kadın, 6 erkek, ort. yaş 43.7 ± 5.8) arasında yapılmıştır. Sarkoidozis tanısı, tüm hastalarda, uygun klinik ve radyolojik bulguların varlığında, histopatolojik olarak non-kazeifiye granülomların gösterilmesi ile konulmuştur. Olguların, demografik verileri, hastalık süre ve evreleri ile, akciğer dışı organ tutulumları ve etkinlik varlığı kaydedilmiştir.

Çalışma ve kontrol grubundaki olguların tümünden, açlık venöz kan örneği alınmış ve serumları ayrılmıştır. CP’ye karşı IgG antikorları, MIF yöntemi ile MRL, Diagnostics, ABD kiti kullanılarak, HP’ye karşı IgG antikorları ise, EIA yöntemi ile Immunocomb II-Organics, İsrail kiti kullanılarak ölçülmüştür. Anti-CP IgG antikorları için 1/16 dilüsyon, anti-HP antikorları için ise 20 Ü/ml üzeri değerler, pozitif olarak kabul edilmiştir.

İstatistiksel analizler için, Instat 4.0 yazılımında ki kare testi kullanılmış, %95 güven aralığında 0.05’in altındaki P değerleri, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

BULGULAR

Sarkoidozis tanı 33 olgunun, ortalama hastalık süresi 20.6 ± 19 aydır. Olguların dördü (%12) I., 28’i (%85) II. ve biri (%3) III. evrededir. On sekiz olguda (%55) etkinlik varlığı ile, sekizinde deri, altısında lenf bezi, ikisinde göz, bi-

Tablo 1. Hasta ve kontrol gruplarının demografik ve hastalık bulguları

	Sarkoidozis	Kontrol
Yaş (ort. yıl SH)	43.2 ± 11.2	43.7 ± 5.8
Cinsiyet(n)	25K/8E	11K/6E
Hastalık süresi (ort. ay SH)	20.6 ± 19	
Hastalık evresi (n)		
Evre I	4	
Evre II	28	
Evre III	1	
Ekstra-pulmoner tutulum (n)		
Var	18	
Yok	15	
Etkinlik (n)		
Var	18	
Yok	15	
Kortikosteroid kullanımı (n)		
Var	15	
Yok	18	

rinde merkezi sinir sistemi ve birinde dalak olmak üzere 18’inde akciğer dışı organ tutulumu saptanmış, 15 olgunun (%45) halen sistemik kortikosteroid kullandığı belirlenmiştir. Çalışma ve kontrol grubunun demografik, çalışma grubunun hastalığa ait bulguları, Tablo 1’de gösterilmektedir.

CP’ye karşı IgG antikor pozitifliği; sarkoidozisli 26 olgu (%79) ile sağlıklı 12 olguda (%71) saptanmıştır ($c^2 = 0.41$, $P > 0.05$). Anti-HP IgG pozitifliği ise; çalışma grubunda 17 (%52), kontrol grubunda 9 (%53) olguda bulunmuştur ($c^2 = 0.0009$, $p > 0.05$) (Tablo 2).

Sarkoidozislilerde; hem CP hem de HP’ye karşı IgG antikor pozitifliği ile, yaş, cins, hastalık evresi ve süresi, aktive ve akciğer dışı organ tutulumu arasında ilişki bulunma-

Tablo 2. Hasta ve kontrol gruplarında, anti-*Chlamydia pneumoniae* IgG ve anti-*Helicobacter pylori* IgG antikor sonuçları

	Sarkoidozis	Kontrol
Anti- <i>Chlamydia pneumoniae</i> IgG (n %)		
Pozitif	26 (79)	12 (71)
Negatif	7 (21)	5 (29)
Anti- <i>Helicobacter pylori</i> IgG (n %)		
Pozitif	17 (52)	9 (53)
Negatif	16 (48)	8 (47)

mıştır. Halen sistemik kortikosteroid alanlarda, hem anti-CP IgG hem de anti-HP IgG pozitiflik oranları (sırasıyla %73 ve %33), kortikosteroid almayanlardakinden (sırasıyla %83 ve %67) düşüktür (sırasıyla $\chi^2=0.49$ ve $\chi^2=3.63$, $P>0.05$).

TARTIŞMA

Kronik enflamatuvar hastalıklarda, enfeksiyon etkenlerinin rolü, halk sağlığını meşgul eden konulardandır. Bu durumun iyi bilinen, kanıtlanmış örnekleri, mide ülseri ile *Helicobacter pylori* ve erişkinlerde astım alevlenmeleri ile mikoplasma enfeksiyonları arasındaki ilişkilerdir [11].

Kronik akciğer hastalıklarında, *Chlamydia pneumoniae* enfeksiyonunun yeri, serolojik çalışmalarla gösterilmiştir. CP enfeksiyonunu değerlendirmede, MIF yöntemi kullanıldığında; 1/512 IgG 1/16 geçirilmiş enfeksiyonu, IgM 1/16 veya IgG 1/512 yeni enfeksiyonu ifade etmektedir [12]. Sarkoidozis ve akciğer kanseri olgularında, süregelen artmış CP antikor titreleri saptanmıştır [2]. Yirmi dört sarkoidozisli hastada; CP'ye karşı antijen spesifik serolojik yanıt araştırılmış ve MIF yöntemi ile 5 hastada akut, 15 hastada kronik antikor, EIA yöntemi ile de 20 hastada antikor varlığı gösterilmiştir [5]. Otuz üç sarkoidozisli ve 17 sağlıklı kontrolü içeren çalışmamızda ise; anti-*Chlamydia pneumoniae* IgG antikorları, 26 hasta (%79) ve 12 kontrolde (%71) pozitif bulunmuş, iki grup arasında anlamlı fark saptanmıştır. Epidemiyolojik bir çalışmada, 147 genç erişkinde, MIF yöntemi ile, CP'ye karşı antikor varlığı araştırılmış; 108'inde (%73) geçirilmiş, 19'unda (%13) yeni enfeksiyon lehine antikor pozitifliği elde edilmiş ve CP enfeksiyonunun serolojik tanısı için, daha objektif ve spesifik bir teste ihtiyaç olduğu düşünülmüştür [13]. Çalışmamızda, kontrol grubunda, benzer oranda anti-CP IgG pozitifliğinin saptanması, bu görüşü destekler niteliktedir. Ayrıca, ülkemizde, sağlıklı erişkinlerde, *Chlamydia pneumoniae* seroprevalansı %64.3 gibi yüksek oranda bulunmuştur [14].

Chlamydia pneumoniae enfeksiyonu ile sarkoidozis arasındaki olası ilişki, serolojik çalışmalar dışında, doğrudan mikroorganizmanın doğrudan gösterilmesi esasına dayanan doku çalışmaları ile de araştırılmıştır. Bu konuda yapılan ilk çalışmada, 33 sarkoidozisli ve 21 kontrolde polimeraz zincir tepkimesi (PCR; polymerase chain reaction) ile CP-DNA'sı varlığı gösterilememiştir [3]. Ardından, 20 sarkoidozis ve 17 kontrolde yürütülen başka bir çalışmada da, doku örneklerinin hiçbirinde PCR ile CP-DNA saptanmamıştır [4]. Bu sonuçlar, sarkoidozis patogenezinde, CP'nin doğrudan etkisi bulunması olasılığını dışlamaktadır. Çalışmamızda, sarkoidozis ve kontrol gruplarında CP ile temas oranları, IgG antikor pozitiflikleri ile araştırılmış, aralarında fark bulunmamıştır. Sarkoidozis etyopatogenezinde CP

enfeksiyonunun yerinin değerlendirilmesi için, seri IgG ve IgM antikor pozitifliklerinin araştırılmasına ve moleküler biyolojik çalışmalara ihtiyaç vardır.

Sarkoidozis ve *Helicobacter pylori* enfeksiyonu, granüloamatöz gastrit nedenleri arasındadır [6]. Yetmiş bir granüloamatöz gastritli hastanın kesin tanıların değerlendirildiği bir çalışmada multipl granülomların gösterildiği bir hasta sarkoidozis tanısı alırken, 64 (%92) biyopsi örneğinde HP saptanmıştır [7].

Literatürde, sarkoidozis ile HP enfeksiyonu arasındaki ilişki olasılığına dair serolojik çalışma yoktur. EIA yöntemi ile anti-*Helicobacter pylori* IgG antikorlarının araştırıldığı çalışmamızda, antikor düzeyleri, 17 sarkoidozisli (%52) ve 9 sağlıklı kontrolde (%53) yüksek bulunmuştur. HP enfeksiyon seroprevalansı, coğrafik alanlara, sosyoekonomik koşullara ve yaşa göre farklılık göstermektedir. İskandinav ülkelerinde %32.6 olarak bulunan oran, Singapur'da 65 yaş üzeri erişkinlerde %71'e kadar çıkmaktadır [15,16]. Ülkemizde de 1991 yılından beri yapılan prevalans çalışmalarında HP IgG antikor pozitifliği %13-61 arasında bulunmuş olup, antikor pozitifliğinin 40 yaşın üzerinde olanlarda, kadınlarda ve kırsal kesimde yaşayanlarda daha yüksek olduğu saptanmıştır [17-19]. HP enfeksiyonu ile gastrik-duodenal ülserler ve atrofik gastrit arasında güçlü ilişkiler gösterilmişken, ülser dışı dispepsilerde bu mikroorganizmanın rolü tartışmalıdır [16,20,21]. Çalışmamızda, hem sarkoidoz hem de kontrol grubunda saptanan yüksek oranlar, ülke prevalansımız ile uyumlu olması yanı sıra, olgulara gastrointestinal sistemle ilgili araştırma yapılmamasına bağlı olabilir.

Sonuç olarak; çalışmamızda, sarkoidozis ile *Chlamydia pneumoniae* ve *Helicobacter pylori* seropozitifliği arasında ilişki bulunmamıştır. Ancak, etiyolojisi bilinmeyen bir hastalık olan sarkoidozis ile CP ve/veya HP enfeksiyonları arasındaki ilişkileri dışlamadan önce, daha geniş serili ve daha uzun süreli, serum ve doku örneklemelerini içine alan çalışmalar yapılmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Ostergaard LJ, Andersen SB, Christiansen G, Andersen PL. Chlamydia pneumoniae. Ugeskr Laeger 1993; 155: 1837-41.
2. Laurila AL, Von Hertzen L, Saikku P. Chlamydia pneumoniae and chronic lung diseases. Scand J Infect Dis 1997; (Suppl) 104: 34-6.
3. Blasi F, Rizzato G, Gambacorta M et al. Failure to detect the presence of Chlamydia pneumoniae in sarcoid pathology specimens. Eur Respir J 1997; 10: 2609-11.
4. Mills GD, Allen RK, Timms P. Chlamydia pneumoniae DNA is not detectable within sarcoidosis tissue. Pathology 1998; 30: 295-8.
5. Puolakkainen M, Campbell LA, Kuo CC et al. Serological response to Chlamydia pneumoniae in patients with sarcoidosis. J Infect 1996; 33: 199-205.
6. Shapiro JL, Goldblum JR, Petras RE et al. Clinicopathologic study of 42 patients with granulomatous gastritis. Is there really an "idiopathic" granulomatous gastritis?. Am J Surg Pathol 1996; 20: 462-70.
7. Ectors NL, Dixon MF, Geboes KJ et al. Granulomatous gastritis: a

- morphological and diagnostic approach. Histopathology 1993; 23: 55-61.
8. Sanaka M, Kuyama Y, Iwasaki M et al. No difference in seroprevalences of *Helicobacter pylori* infection between patients with pulmonary tuberculosis and those without. J Clin Gastroenterol 1998; 27: 331-4.
 9. Tsang KW, Lam SK, Lam WK et al. High seroprevalence of *Helicobacter pylori* in active bronchiectasis. Am J Respir Crit Care Med 1998; 158: 1047-51.
 10. Muszynski J, Dzierzanowska D, Sieminska J et al. Is *Helicobacter pylori* infection a real risk factor for gastric carcinoma? Scand J Gastroenterol 1995; 30: 647-51.
 11. Cassell GH. Infectious causes of chronic inflammatory diseases and cancer. Emerg Infect Dis 1998; 4: 475-87.
 12. Grayston JT. *Chlamydia pneumoniae*, strain TWAR. Chest 1989; 95: 664-9.
 13. Kern DG, Neill MA, Schachter J. A seroepidemiologic study of *Chlamydia pneumoniae* in Rhode Island. Evidence of serologic cross-reactivity. Chest 1993; 104: 208-13.
 14. Gencay M, Dereli D, Ertem E et al. Prevalance of *Chlamydia pneumoniae* specific antibodies in different clinical situations and healthy subjects in Izmir, Turkey. Eur J Epidemiol 1998; 14: 505-9.
 15. Regnstrom J, Jovinge S, Bavenholm P et al. *Helicobacter pylori* seropositivity is not associated with inflammatory parameters, lipid concentrations and degree of coronary artery disease. J Intern Med 1998; 243: 109-13.
 16. Fock KM. *Helicobacter pylori* infection-current status in Singapore. Ann Acad Med Singapore 1997; 26: 637-41.
 17. Turhanoğlu M, Göral V, Arıkan E et al. Çeşitli üst gastrointestinal sistem hastalıklarında *Helicobacter pylori* sıklığı. KLİMİK Derg 1992; 5:19.
 18. Karabiber N, Türet S, Ülker A, Onaran I. Normal populusyonda *Helicobacter pylori* antikor prevalansı. Doğa, Tr J Medical Sciences 1992; 16: 479-82.
 19. Kalkan A, Bulut V, Bahçecioğlu İH et al. Elazığ yöresinde *Helicobacter pylori* infeksiyon seroprevalansı. Türk Mikrobiyol Cem Derg 1997; 27: 28-32.
 20. Blaser MJ, Perez-Perez GI, Lindenbaum J et al. Association of infection due to *Helicobacter pylori* with specific upper gastrointestinal pathology. Rev Infect Dis 1991; (Suppl 8): S704-8.
 21. Tucci A, Poli L, Donati M et al. Value of serology for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: evaluation in patients attending endoscopy and in those with fundic atrophic gastritis. Ital J Gastroenterol 1996; 28: 371-76.

Başlık

C. JANTSCHITSCH, I. KINDAS

Bu sayıda yer verdiğimiz önemli bir meta-analiz çalışması, 30 yıldan uzun süredir hipertansiyon tedavisinde kullanılan beta-blokerlerin, yaşlı hipertansif hastalardaki etkilerini çok yönlü olarak ele alıyor. Yaşlı hastalarda hemodinamik olaylarla ilgili değişmelerin ayrıntılı olarak açıklandığı yazıda, antihipertansif ilaçların sadece kan basıncını düşürücü etkilerinin dikkate alınmasının sakıncalı olduğu, uygun yaklaşımın ilacın çok yönlü etkilerinin ile hastanın özgül fiziksel koşullarının arasındaki uyumun değerlendirilmesiyle belirlenebileceği vurgulanıyor. Yaşlılar, daha genç hastalarda ve miyokard enfarktüsü döneminde yararlılığı gösterilmiş olan beta-bloker sınıfı ilaçların, yaşlılarda birinci seçenek antihipertansif tedavi olarak önerilmemesi gerektiği sonucuna varıyorlar.

Tablo 1.- Meta-analize Dahil Edilen Çalışmalar

Yaşlılarda Diüretik Tedavisiyle İlgili Çalışmalar

Çalışma	Kaynak
Antihipertansif İlaçlarla İlgili Muharip İşleri Ortak Çalışması, ⁴ 1972	Kuramoto ve ark., ⁵ 1981
Avustralya Ulusal Kalp Vakfı, ⁶ 1981	Yaşlılarda Yüksek Kan Basıncı ile İlgili Avrupa Çalışma Grubu, ⁷ 1985
Yaşlılarda Sistolik	Pilot Çalışma, ¹⁰ 1989 Kan Basıncı Programı