

بررسی سابقه تماس با کلامیدیا پنومونیه در ابتلا به انفارکتوس حاد میوکارد

دکتر عدالت حسینیان^۱، دکتر شهرام حبیب زاده^۲، دکتر سعید صادقیه اهری^۳، دکتر اکبر مختار پور^۴

^۱ نویسنده مسئول: استادیار بیماری های قلب و عروق گروه داخلی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل E-mail: behzadhosein3@yahoo.com
^۲ استادیار بیماری های عفونی مرکز تحقیقات بیماری های عفونی و گرمسیری شمال غرب ^۳ استادیار پزشکی اجتماعی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل
^۴ پزشک عمومی

چکیده

زمینه و هدف: آترواسکلروز عامل اصلی اختلالات عروقی بوده و از مشکلات اصلی کشورهای صنعتی به شمار می آید. در ایالات متحده از هر چهار نفر یک نفر از آترواسکلروز رنج می برد و عامل ۴۲٪ از کل مرگ و میرها می باشد. مرگ و میر ناشی از بیماری های مزمن مثل آترواسکلروز هم مرگ و میر ناشی از بیماری های عفونی رابطه معکوس با سطح درآمد و سواد افراد دارند. این موضوع انگیزه بررسی ارتباط بین عوامل محیطی دیگری نظیر بیماری های عفونی با روند آترواسکلروز شده است.

روش کار: این بررسی یک مطالعه مورد-شاهدی می باشد که در آن ۶۰ نفر بیمار و ۶۰ نفر شاهد بررسی شدند. تمام بیمارانی که در طی زمان مطالعه حاضر با تشخیص انفارکتوس حاد میوکارد در بخش مراقبت های ویژه بیمارستان بو علی بستری شده بودند انتخاب شده و اطلاعات آنها در پرسشنامه های محقق ساخته ثبت گردید. سپس نمونه خون آنها جهت اندازه گیری آنتی بادی IgG ضد کلامیدیا پنومونیه به روش ایمونواسی اخذ شد و نتیجه آن ثبت گردید. گروه شاهد بیمارستانی از بیماران بستری در بخش های دیگر همان بیمارستان که از نظر سن، جنس با گروه مورد تطبیق داده شده بودند انتخاب و نمونه خون آنها نیز از نظر IgG ضد کلامیدیا پنومونیه بررسی شد.

یافته ها: در این بررسی از هر گروه ۴۸ نفر (۸۰٪) مرد و ۱۲ نفر (۲۰٪) زن بودند محدوده سنی گروه بیمار و شاهد در حد ۳۵ تا ۸۰ سال بود که میانگین سنی گروه مورد ۵۸/۸۳ سال با انحراف معیار ۱۲/۰۶ و میانگین سنی گروه شاهد ۵۹/۰۸ سال به انحراف معیار ۱۱/۵۹ سال بود. تمامی افراد بیمار و گروه شاهد IgG ضد کلامیدیای مثبت (بالای ۵ U/ml) داشتند. میانگین IgG در دو گروه با استفاده از آزمون t مقایسه شد که با $P=0/۸۵$ اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود نداشت.

نتیجه گیری: در مطالعه حاضر تمامی بیماران گروه شاهد و مورد، IgG ضد کلامیدیا پنومونیه مثبت داشتند که ممکن است بخاطر شیوع بالای عفونت کلامیدیا پنومونیه در این منطقه به دلیل بردت هوا و تراکم بالای حضور افراد در فصول سرد سال باشد.

واژه های کلیدی: کلامیدیا پنومونیه، انفارکتوس میوکارد، آنتی بادی IgG

پذیرش: ۸۵/۹/۲۷

دریافت: ۸۴/۱۰/۳

مقدمه

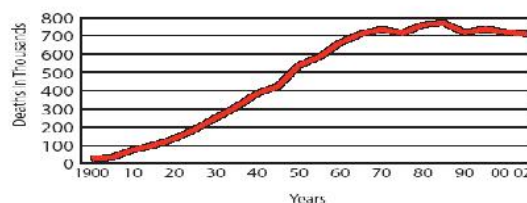
کشورهای صنعتی به شمار می آید. در ایالات متحده از هر چهار نفر یک نفر از آترواسکلروز رنج می برد و عامل ۴۲٪ از کل مرگ و میرها می باشد [۲]. در کشورهای در حال توسعه مثل هند نیز بالا رفتن استانداردهای زندگی و وضعیت اقتصادی اجتماعی، با افزایش عوامل خطر ایجاد کننده بیماری های قلبی

بیماری های Cardiovascular (قلبی-عروقی) عامل ۲۹٪ از کل مرگ و میرهای روی داده در سرتا سر جهان بوده و در مجموع علت دوم مرگ بعد از علل عفونی و انگلی به شمار می آیند [۱]. آترواسکلروز عامل اصلی حوادث عروقی بوده و از مشکلات اصلی

عروقی به تهدیدی جدی برای حیات مبدل می شوند [۳].

شایع ترین علت بیماری های قلبی، آترواسکلروز است که یک بیماری التهابی عروق بوده و عوامل متعددی دارد که نقش چهار عامل دیابت، هیپرتانسیون، هیپرلیپیدمی و مصرف سیگار ثابت شده است [۴]. اما در بعضی از افراد مبتلا به آترواسکلروز عوامل خطر شناخته شده ای مثل سیگار کشیدن و رژیم تغذیه ای پرخطر فقدان ورزش، هیپرکلسترولمی، هیپرتانسیون، دیابت و عوامل ژنتیکی دیده نمی شوند و مهمتر آنکه علی رغم کوشش های فراوان در کاستن از فاکتورهای خطر متابولیک منحنی روند کاهش دو دهه ای در میزان مرگ و میر ناشی از بیماری های قلبی عروقی در دنیای صنعتی غرب به حالت پلاتو رسیده است (منحنی مسطح شده است) [۵] (نمودار ۱).

Deaths From Diseases of the Heart
United States: 1900-2002



Note: See Glossary on page 58 for an explanation of "Diseases of the Heart." Total cardiovascular disease data are not available for much of the period covered by this chart.

Source: CDC/NCHS.

نمودار ۱. مرگ و میر ناشی از بیماری های قلبی در ایالات متحده از سال ۱۹۰۰-۲۰۰۲

بر خلاف هندوستان، در آمریکا هم مرگ و میر ناشی از بیماری های مزمن مثل آترواسکلروز هم مرگ و میر ناشی از بیماری های عفونی رابطه معکوس با سطح درآمد و سواد فرد دارند. این موضوع باعث ایجاد علاقه در بررسی ارتباط بین عوامل محیطی دیگری نظیر بیماری های عفونی با روند آترواسکلروز شده است [۵].

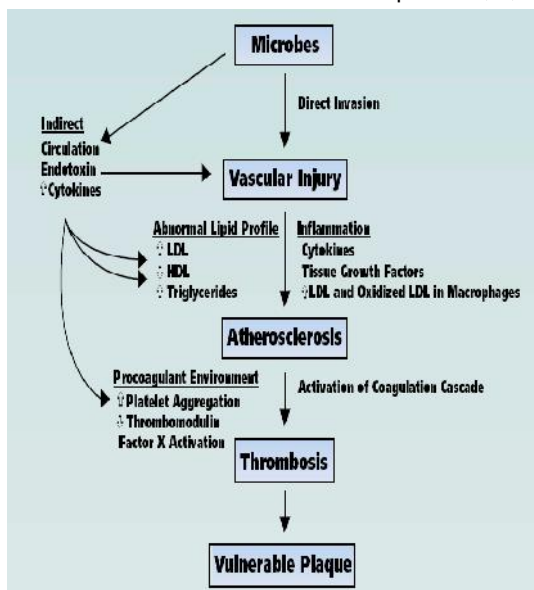
موارد ذکر شده به جمع آوری شواهد اپیدمیولوژیک و آزمایشگاهی منجر گردید و در نهایت ارتباط یک بیماری غیر واگیر دیگر با عفونت مورد توجه قرار گرفت [۶]. در این میان میکرو ارگانسیم هایی مثل:

کلامیدیا پنومونیه، ویروس سیتو مگال، عوامل باکتریال عفونت های دهان مثل: استرپتوکوک سانجیوس Streptococcus Sanguis و پورفیرومونا ژینژیوالیس Porphyromonas Gingivalis و هلیکوباکتر پیلوری ویروس های هرپس سیمپلکس ۱ و ۲ مورد شک قرار گرفتند [۷].

با وجود مطالعات موجود در این زمینه هنوز این سؤال که آیا همراهی اجزای مربوط به میکروارگانسیم های ذکر شده در پلاک های آترواسکلروز پدیده ای تصادفی است و یا نقش فعال در تشکیل پلاک دارد بخوبی معلوم نشده است [۵].

میکروب ها ممکن است بصورت مستقیم یا غیر مستقیم جدار عروق را مورد حمله قرار دهند و مثلاً با آزادسازی اندوتوکسین یا لیپوپلی ساکاریدها به داخل جریان خون باعث آسیب به اندوتلیال عروق شوند. از طرفی پاسخ های سیستمیک به عفونت مثل آزادسازی سایتوکین ها ممکن است باعث تغییر در پروفایل چربی ها شده و محیط عروقی را مستعد انعقاد سازد و به تشکیل روند ترومبوس یا پلاک های آترواسکلروتیک بیانجامد [۸] (شکل ۱).

این مطالعه به منظور بررسی نقش تماس بیماران مبتلا به انفارکتوس میو کارد با میکروب کلامیدیا پنومونیه انجام گردید.



روش کار

این یک مطالعه مورد-شاهدی می باشد که در آن ۶۰ نفر بیمار و ۶۰ نفر شاهد بررسی شدند. تمام بیمارانی که در طی زمان مطالعه حاضر با تشخیص انفارکتوس حاد میوکارد در بخش مراقبت های ویژه بیمارستان بو علی بستری و تشخیص آنها از طریق علایم بالینی، E.C.G، افزایش سطح آنزیم های قلبی به اثبات می رسید انتخاب شده و اطلاعات آنها در پرسشنامه های محقق ساخته ثبت گردید. سپس نمونه خون آنها جهت اندازه گیری آنتی بادی IgG ضد کلامیدیا پنومونیه به روش ایمونواسی اخذ شد و نتیجه آن ثبت گردید. گروه شاهد بیمارستانی از بیماران بستری در بخش های دیگر همان بیمارستان که از نظر سن، جنس با گروه مورد تطبیق داده شده بودند و در ضمن بیماری شناخته شده قلبی-عروقی و علایم الکترو کاردیوگرافیک به نفع بیماری قلبی و پنومونی نداشتند انتخاب و نمونه خون آنها نیز از نظر IgG ضد کلامیدیا پنومونیه بررسی شد. بر اساس توصیه شرکت سازنده تیتراهای پنج واحد در لیتر و بالاتر مثبت تلقی شدند.

یافته ها

۶۰ نفر بیمار و ۶۰ نفر شاهد بررسی شدند که از هر کدام ۴۸ نفر (۸۰٪) مرد و ۱۲ نفر (۲۰٪) زن بودند محدوده سنی گروه بیمار و شاهد در حد ۳۵ تا ۸۰ سال بود که میانگین سنی گروه مورد ۵۸/۸۳ سال با انحراف معیار ۱۲/۰۶ و میانگین سنی گروه شاهد ۵۹/۰۸ سال به انحراف معیار ۱۱/۵۹ سال بود. تمامی افراد بیمار و گروه شاهد IgG ضد کلامیدیا مثبت (بالای ۵ U/ml) داشتند. میانگین IgG در گروه مورد ۴۰/۲۰ با انحراف معیار ۲۸/۱۵ و میانگین IgG در گروه شاهد ۳۹/۲۵ با انحراف معیار ۲۹/۹۹ بود (جدول ۱).

جدول ۱. میانگین انحراف معیار سن و IgG در دو گروه شاهد و مورد			
P value	شاهد ها (تعداد ۶۰ نفر)	مورد ها (تعداد ۶۰ نفر)	
p>۰/۰۵	۵۹/۰۸±	۵۸/۸۳±۱۲/۰۶	میانگین سن±
			انحراف معیار
p>۰/۰۵	۳۹/۲۵±	۴۰/۰۲±	میانگین IgG±
			انحراف معیار

میانگین IgG در دو گروه با استفاده از آزمون t مقایسه شد که با P=۰/۸۵ اختلاف معنی داری بین دو گروه وجود نداشت. همچنین میانگین سنی دو گروه با استفاده از آزمون t مقایسه شد که اختلاف معنی داری بین دو گروه از نظر سنی وجود نداشت. میزان OR برای تیتراهای بالای ۱۰، ۲۰ و ۵۰ U/ml به ترتیب عبارت بود از:

$$OR=۱/۱۶ \text{ CI} : ۰/۳۹۴-۳/۴۴۴$$

$$OR=۱/۳۵ \text{ CI} : ۰/۶۳۱-۲/۸۹۴$$

$$OR=۱/۰۸ \text{ CI} : ۰/۴۹۳-۲/۳۸۳$$

در هر سه میزان فاصله اطمینان در بر گیرنده عدد یک بود و لذا اختلاف معنی داری بین دو گروه از نظر مواجه با عفونت کلامیدیا پنومونیه وجود نداشت.

بحث

تمامی بیماران گروه شاهد و مورد مطالعه، در این تحقیق IgG ضد کلامیدیا پنومونیه مثبت داشتند و تفاوتی در میانگین سطوح آنتی بادی ها وجود نداشت. کلامیدیا پنومونیه از پاتوژن های مهم ایجاد کننده ی بیماری های تنفسی است، این باکتری از پلاک های آتروماتو موجود در شریان های کرونری کاروتید جدا شده است [۹].

در مطالعات متعددی که بر روی نمونه های حاصل از اتوپسی یا آترکتومی- اندارترکتومی و یا جراحی عروق انجام شده از ۱۰ تا ۱۰۰٪ نمونه های بافت های آترواسکلروتیک شواهد پاتوبیولوژیکی از وجود باکتری در پلاک بصورت رنگ آمیزی ایمونوسیتو کمیکال مثبت (در رنگ آمیزی با آنتی بادی مونوکلونال اختصاصی) و یا PCR مثبت بوده اند [۱۰].

مطالعات متعددی در مورد میزان مثبت بودن نمونه های سرمی مبتلایان به انفارکتوس میوکارد از نظر آنتی بادی های ضد کلامیدیا پنومونیه صورت گرفته و نتایج متناقضی بدست آمده است در مطالعه ی آینده نگر دانش و همکاران که همراه با یک متا آنالیز منتشر شده است در ۵۰۲ بیمار مبتلا به بیماری کرونری با ۱۰۰۵ نفر شاهد تیترا IgA برای

جدید در مطالعه ای که توسط گریستون در سیاتل انجام شده است. در هر سال ۹٪ بچه های ۵-۹ ساله و ۶٪ افراد ۱۰ تا ۱۴ ساله آلوده می شوند.

یافته های بررسی شیوع نیز نشان می دهند که تقریباً همه افراد در زمان حیات به آن مبتلا می شوند و البته احتمال عفونت های مجدد نیز وجود دارد. اما میزان بالای تیتر آنتی بادی مثبت در مردان بالای ۲۰ سال در مقایسه با زنان ممکن است منعکس کننده بالاتر بودن میزان بروز بیماری های آترواسکروتیک در مردان باشد [۱۴].

با این استدلال ها بود که اولین فرضیه ها برای همراهی آترواسکلروز با عفونت کلامیدیایی در ۱۹۸۸ توسط سایکو داده شد و او نشان داد بیماران مبتلا به بیماری های کرونری در مقایسه با سایر افراد جامعه احتمال بیشتری برای دارا بودن آنتی بادی علیه کلامیدیا پنومونیه هستند [۱۵].

گرچه روش MIF بعنوان حساس ترین روش تشخیصی برای بررسی سابقه عفونت بکار می رود ولی شواهدی در دست نیست که بتواند عفونت های قبلی را از موارد عفونت مزمن افتراق دهد. در مطالعه ای که ریدکر و همکاران در بوستون انجام دادند ۱۵ هزار نفر بصورت کوهورت بررسی شدند و تیتر IgG علیه کلامیدیا پنومونیه در آنها اندازه گیری شد. در طی پیگیری ۱۲ ساله بعدی ۳۴۳ نفر از این افراد دچار اولین حمله MI شدند.

در این افراد شیوع آنتی بادی IgG علیه کلامیدیا (تیتر ۱/۱۶ یا بیشتر) ۶۸٪ بود که بطور تقریبی با میزان مشاهده شده در مردان میان سال آمریکایی برابر بود. ارزیابی خطر بر اساس IgG نشان داد که میزان مثبت بودن IgG صرف نظر از سطوح آن در بیماران و گروه شاهد تقریباً برابر است و برای تیتر ۱/۱۶، ۶۹/۴٪ افراد مورد و ۶۷/۴٪ افراد گروه شاهد دارای آنتی بادی مثبت بودند.

در مطالعه مذکور خطر نسبی (RR) برای تاثیر کلامیدیا در بروز MI در تیتر های ۱/۱۶ و ۱/۳۲ و ۱/۱۲۸ و ۱/۲۵۶ به ترتیب ۱/۱ و ۱/۱ و ۱/۱ و ۱/۸ و

۴۴٪ نفر از گروه موارد ۳۳٪ از افراد گروه شاهد مثبت بوده است نسبت شانس برای این خطر ۱/۸ بدست آمده که با فاصله ی اطمینان ۲/۴-۱/۴ همراه بوده و لذا علی رغم همراهی با بیماری کرونری دارای قدرت پیشگویی چندان بالائی نبوده است از این رو مؤلف تفاوت عمده ای در نتایج IgG و IgA در میزان نسبت شانس پیدا نکرده است [۱۱].

در مطالعات اولیه گزارش های که دلالت بر همخوانی مثبت بین افزایش تیتر آنتی بادی علیه کلامیدیا و شدت یا بروز بیماری های قلبی عروقی داشتند بر گزارش های دال بر همخوانی منفی ارجحیت داشتند، ولی گزارش های اخیر بر پاسخ های دو پهلو و مشکوک دلالت دارند. یکی از نکات مهم آن است که فقدان یک تست میکروایمونو فلورسانس استاندارد و نیز متغیر بودن تیترهای Cut-Off در مثبت تلقی نمودن تست باعث شده است که گزارش های محققین مختلف باهم همخوانی پیدا نکند [۱۲] و مطالعه حاضر نیز از این قاعده مستثنی نیست.

مشکلات موجود در تفسیر نتایج تست های سرولوژی انجام شده در مورد کلامیدیا پنومونیه و روش های مختلف تعیین وجود آنتی بادی باعث شده است که تحقیقات دارای نقاط cut-off متفاوت، روش های اندازه گیری گوناگون و نیز زمان نمونه گیری منحصر به فرد در نمونه ها باشند.

در مطالعه شوماخر و همکاران با بررسی ۱۹۷ بیمار مبتلا به بیماری کرونری قلب CHD با میانگین سنی ۵۵ سال، تفاوت در شیوع آنتی بادی ها در بین افراد سالم و مبتلایان به CHD در مورد آنتی بادی های ضد لیپوپلی ساکاریدی باکتری معنی دار بود در حالی که این تفاوت در مورد آنتی بادی های ضد پروتئین های غشای خارجی باکتری صادق نبود [۱۳].

از طرفی مطالعات اپیدمیولوژیک نشان دهنده نمای نامعمول از عفونت کلامیدیا پنومونیه هستند که حکایت از انتشار عمومی آن در سرتاسر جهان دارد و اکثر افراد قبل از ۲۰ سالگی به آن مبتلا می شوند و بعلاوه عفونت های مجدد هم شایع است. میزان بروز عفونت

بود که هیچکدام ارزش آماری معنی داری نداشتند. در مطالعه مذکور ارتباطی بین CRP با تیتراژ IgG بدست نیامد و مطالعه نتیجه گرفت که تماس قبلی با کلامیدیا احتمالاً اثر مهمی بصورت التهاب مزمن نداشته و فرضیه تاثیر تماس با کلامیدیا به عنوان یک عامل خطر برای MI را زیر سوال برد [۱۶].

دیویدسون و همکاران در یک بررسی نشان دادند که نمونه های اتوپسی عروقی از نظر بافت شناسی، ایمونوسیتو کمیستری یا PCR مثبت برای کلامیدیا با سرولوژی رابطه دارد بطوریکه از ۶۰ مورد بررسی شده در اتوپسی ۳۷٪ از آنها حاوی میکروارگانیزم بودند که از این تعداد ۸۴٪ از آنها دارای IgG مثبت و ۵۷٪ دارای IgA مثبت و ۵٪ دارای IgM مثبت بودند در مجموع ۹۴/۹٪ از آنها دارای یکی از آنتی بادی ها مذکور بودند، در حالیکه مجموع موارد مثبت از نظر آنتی بادی در افرادی که فاقد کلامیدیا در آتروم عروق بودند تنها ۵۴/۹٪ بود.

در این مطالعه که نمونه های سرمی از یک تا ۲۶ سال قبل اخذ و فریز شده بود با انجام یک آنالیز مولتی واریانت با انجام تعدیل های لازم از نظر سن و کشیدن سیگار و فاصله زمانی مرگ از زمان اخذ نمونه، تیتراژهای بالای ۱/۱۲۸ و ۱/۲۵۶ به ترتیب با OR های ۳/۶۵ و ۹/۴۰ همراه بودند که پس از حذف عوامل خطر کم اهمیت تنها عامل موثر در میان فاکتورهای خطر در دوره پیش از مرگ عبارت بود از تیتراژ بالای IgG با میزان بالاتر از ۱/۲۵۶ و با نسبت شانس برابر با ۸/۰۱ و فاصله اطمینان ۲/۴۶ تا ۲۵/۹۹ که قویا با وجود کلامیدیا پنومونیه در آتروم همراهی داشت [۱۷].

هانس و همکاران از ۱۰۱۸ نفر IgG و IgA بر علیه ویروس هرپس سیمپلکس ۱، سایتومگالوویروس EBV، هموفیلوس آنفلانزا، کلامیدیا پنومونیه، مایکوپلاسما پنومونیه و هلیکوباکتر پیلوری و به همراه آن CRP را سنجیده و بیماران را به مدت تقریبی ۳/۱ سال پیگیری نمودند نتایج نشان داد که هرچه آنتی بادی بر علیه تعداد بیشتری از میکروب های ذکر شده مثبت باشد میزان مرگ و میر بالاتر می رود به این

ترتیب در افرادی که با صفر تا ۳ میکروب تماس داشتند hazard risk ratio، برای مرگ و میر ۳/۷٪ و در افرادی که با ۴-۵ میکروب تماس داشتند HRR ۷/۲٪ و در افرادی که با ۶-۷ میکروب در تماس بوده اند HRR، ۱۲/۶٪ افزایش داشت. افرادی که با بیشتر از ۵ پاتوژن مذکور در تماس بودند در محاسبه با افرادی که با کمتر از ۴ پاتوژن تماس داشتند دارای مرگ و میر قلبی بالاتری بودند (۱۸/۳ تا ۵/۱ CI: HRR = ۵/۱ و $p=۰/۰۰۲$) و CRP مثبت نقشی در پیشگویی نداشت در این مطالعه نتایج به شدت از تاثیر آنتی بادی های های ضد هرپس متاثر شده بود [۱۸].

در مطالعه حسین نوق و همکاران در رفسنجان میانگین IgG سرم در سه گروه ۲۹ نفره متشکل از مبتلایان به MI، بیماران مبتلا به ایسکمی و گروه شاهد به ترتیب ۳۷/۷ و ۱۱/۴ و ۳/۶ بوده و با $p<۰/۰۰۱$ تفاوت معنی داری در میان این سه وجود داشته است. در این مطالعه نیز همانند مطالعه حاضر تیتراژ بالای ۵ واحد در میلی لیتر مثبت تلقی شده و ارتباط بین سابقه ابتلا به کلامیدیا با سکت قلبی مثبت ارزیابی شده است. در مطالعه مذکور ۱۰۰٪ بیماران مبتلا به MI و ۶۵/۶٪ از مبتلایان به ایسکمی و ۳۱٪ از افراد گروه شاهد دارای تیتراژ بالای ۵ واحد در لیتر داشتند [۱۹].

نتیجه گیری

در مطالعه حاضر تمامی بیماران گروه شاهد و مورد، IgG ضد کلامیدیا پنومونیه مثبت داشتند که ممکن است بخاطر شیوع بالای عفونت کلامیدیا پنومونیه در این منطقه به دلیل برودت هوا و ازدحام جمعیت در فصول سرد سال باشد از بررسی کلی این مطالعه و بررسی متون چنین بر می آید که وجود کلامیدیا پنومونیه در پلاک های آتروماتو قطعی است اما اینکه چرا در بعضی از افراد مبتلا شده، علی رغم وجود سرولوژی مثبت این باکتری در پلاک ها رویت نمی شود احتمالاً با کمک دانش ایمونولوژیک قابل توجیه خواهد بود، به این ترتیب که تنها در بعضی از افراد ابتلا

به کلامیدیا پنومونیه باعث تشکیل پلاک های آتروماتو
این مطالعه با تسهیلات معاونت محترم پژوهشی
دانشگاه انجام شده است. بدین وسیله از تمامی کارکنان
این معاونت تشکر و قدر دانی به عمل می آید.

تشکر و قدردانی

References

- 1- World Health Organization. The World Health Report 1997. Geneva: World Health Organization; 1997.
- 2- American Heart Association. 2001 heart and stroke statistical update. Dallas (TX): American Heart Association; 2000.
- 3- Reddy K, Yusuf S. Emerging epidemic of cardiovascular disease in developing countries. *Circulation* 1998; 97: 596-601.
- 4- Umesh NK, Monica BK, Christopher TB, Shelly KS, E. Magnus O, Sorin JB, et al. Michael Lincoff, Eric JT. Prevalence of Conventional Risk Factors in Patients With Coronary Heart Disease *JAMA* 2003; 290: 898-904.
- 5- Centers for Disease Control and Prevention. Health, United States, 1998. Hyattsville (MD): U.S. Dept. of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention; 1998.
- 6- Siobhán O'Connor, Christopher T, Lee A C, Stephen E, Peter L. Potential Infectious Etiologies of Atherosclerosis: A Multifactorial Perspective. *Emerging Infectious Diseases*. 7, No. 5, September-October 2001.
- 7-Mattila KJ, Valtonen VV, Nieminen MS, Asikainen S. Role of infection as a risk factor for atherosclerosis, myocardial infarction, and stroke. *Clin Infect Dis*. 1998 Mar; 26(3): 719-34.
- 8-Ignatius WF. Infections and their role in atherosclerotic vascular disease. *JADA*, vol.33 june 2002 p:75-125
- 9- Jackson LA, Campbell LA, Schmidt RA. Frequency of detection of Chlamydia pneumoniae in cardiovascular atheroma: Evaluation of the innocent bystander hypothesis. *Am J Pathol*. 1997; 150: 1785-90.
- 10- Lee AC, Cho-Chou Kuo, JT Grayston. Chlamydia pneumonia and Cardiovascular Disease *Emerging Infectious Diseases*. 1999 Dec; 4(4): 571-579.
- 11- Danesh J, Whincup P, Lewington S, Walker M. Chlamydia pneumonia IgA titres and coronary heart Disease: Prospective study and meta-analysis. *Eur Heart J*. 2003 May; 24 (9): 881.
- 12- Sandeep G. Chronic infection, Chlamydia and coronary heart disease-the story evolves. *Cardiology Rounds February 2002 Volume 6, Issue 2 Available on the Internet. www.cardiologyrounds.org*
- 13- Schumacher A, Lerkerod B, Seljeflot L, Sommervoll, Holme I, Otterstad JF. Chlamydia pneumonia Serology: importance of methodology in patients with coronary heart disease and healthy individuals. *J Clin Microbiol*. 2001 May; 39 (5): 1859-64.
- 14- J. Thomas Grayston Background and Current Knowledge of Chlamydia pneumonia and Atherosclerosis *J Infect Dis* 2000 Jun; 181(3): 402-10.
- 15- Saikku P, Leinonen M, Mattila K. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988 Oct 29; 2 (8616): 983-6.
- 16-Ridker PM, Kundsin RB, Stampfer MJ, Poulin S, Hennekens CH. Prospective study of Chlamydia pneumoniae IgG seropositiviy and risks of future myocardial infarction. *Circulation* 1999 Mar 9; 99(9): 1161-4.
- 17- Davidson M, Kuo CC, Middaugh JP, Campbell LA, Wang SP, Newman WP. Confirmed previous infection with Chlamydia pneumoniae (TWAR) and its presence in early coronary atherosclerosis. *Circulation*. 1998 Aug18; 98(7): 628-33.
- 18- Hans JR, Stefan BI, Christoph B, Gerd R, Gerd H, Wilfried P, et al. Impact of Viral and Bacterial Infectious Burden on Long-Term Prognosis in Patients With Coronary Artery Disease *Circulation* July 3, 2001P:25-31
- ۱۹- نوق حسین، کریمی مهران، جعفرزاده عبدا...، اسماعیلی ندیمی علی، احمدی کهنعلی جعفر، شیخ فتح الهی محمود. بررسی میزان آنتی بادی ضد کلامیدیا پنومونیه در بیماران با بیماری عروق کرونر. *مجله دانشگاه علوم پزشکی ایران*. سال ۱۲ شماره ۴۵، بهار ۸۴، صفحات ۲۰۱ تا ۲۰۷.