

Solunum Yolu İnfeksiyonlarında Yeni Bir Patojen: *Chlamydia pneumoniae*

Efsun Akbaş, Seyyal Rota

Giriş

Solunum yolu infeksiyonları kavramı, pratik hekimlikte oldukça sık karşılaşılan bir dizi klinik problemi ifade eder ki bunlar arasında en önemlisi kuşkusuz pnömonilerdir. ABD'de her yıl 500 000'den fazla erişkinin hastanelere başvurmasına neden olan pnömoniler, en sık ölüm nedenleri sıralamasında da altıncı gelmektedir (1,2). Kesin rakamlar verilememekle birlikte ülkemizde de pnömoniler önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Bugün tarihi olanaklarında kaydedilen teknolojik gelişmelere rağmen, pnömonilerin % 49'lara varan büyük bir kısmında etyoloji saptanamamaktadır. Son yıllarda, toplumda edinilmiş pnömonilerin nedeni olarak yeni yeni ajanların bulunmasıyla durum daha da karmaşık hale gelmiştir (2). Bu yeni profilde *Chlamydia pneumoniae* TWAR suşu oldukça önemli bir yere sahip görünmektedir (3-5).

1990 yılında ABD'de Fang ve arkadaşları (2) bir yıl boyunca inceledikleri 359 pnömoni olgusu ile 1960 yılından o güne dek yapılmış benzer çalışmaları karşılaştırmışlar, sonuçta toplumda edinilmiş pnömonilerin etyolojisinde son 10 yılda bazı değişimlerin oluştuğunu, *Legionella* spp. (% 7) ve *C.pneumoniae* TWAR (% 6) gibi etkenlerin etyolojik sıralamada ilk beşin içinde yer aldıklarını gözlemlemişlerdir. 1992 yılında yayımlanan bir başka çalışmada da Grayston (3) retrospektif olarak 200 pnömoni olgusunun çift serumlarını incelemiş ve olguların % 8'inde akut TWAR infeksiyonu bulgusu saptamıştır.

Mikroorganizmanın Özellikleri

1980'lerin ortalarına kadar *Chlamydia* genusu içinde çok önceden beri bilinmekte olan iki tür, *Chlamydia trachomatis* ve *Chlamydia psittaci* bulunmaktaydı. Daha 1985 yılında, yine Grayston ve arkadaşları (4)'nin bir çalışmasında akut solunum yolu infeksiyonlarından izole edilen TWAR ajanı *C.psittaci*'nin yeni bir alt türü olarak bildirilmiştir. Ancak zamanla TWAR suşunun "elemanter cisim"i üzerine yapılan ultrastrüktürel çalışmalar ve DNA analizleri sonucunda, mikroorganizmanın yeni bir *Chlamydia* türü olduğu anlaşılmış ve "*Chlamydia pneumoniae*, strain TWAR" olarak adlandırılmıştır (5). Bugün *C.pneumoniae* TWAR suşu artık yeni, üçüncü bir tür olarak genus içersinde yerini almıştır.

Bütün *Chlamydia*'lar gibi *C.pneumoniae* de obligat intraselüler bir parazittir. Metabolizması için gerekli yüksek enerji bileşiklerini sentezleyemediğinden dolayı konak hücrenin ADP ve ATP'sine gereksinim duyar. Bu nedenle, konak hücre içinde geçen bir gelişim siklusuna sahiptir. "Elemanter cisim" formunda duyarlı hücrelere atake ederler ve reseptöre bağımlı endositoz benzeri bir mekanizma ile hücre içine alınırlar. Konak hücre enerjisi depolarını kullanarak replike olurlar ve RNA yönünden oldukça zengin "retikülüt cisim"e transforme olurlar. Retikülüt cisimlerin "binary" füzyonla bölünmesi sonucunda sitoplazma içinde inklüzyonlar oluşur, ardından tekrar elemanter cisimlere dönüşerek hücreyi lizise uğratar ve salırlar (6,7).

C.pneumoniae'nin hücre kültürü izolasyonlarından yapılan incelemelerde, hücre içindeki yaşam siklusları esnasında oluştu-

dukları elemanter cisimlerin armut biçiminde olduğu ve geniş bir periplazmik alana sahip oldukları saptanmıştır. Bu yapı diğer *Chlamydia* türlerinin yoğun, yuvarlak ve çok dar periplazmik alana sahip elemanter cisimlerinden tamamen farklıdır (5,7,8) (Tablo 1). Öte yandan genetik incelemeler *C.pneumoniae* ve diğer iki *Chlamydia* türü arasındaki DNA yakınlığının % 10'dan az olduğunu gösterirken TWAR izolatları arasındaki DNA homolojisi % 94'ün üzerinde bulunmuştur. *C.pneumoniae* suşları arasında "restriction endonuclease" paternleri de benzer olup diğer türlerden kolayca ayırt edilebilirler. Bir diğer ayırıcı özellik ise *C.pneumoniae* izolatlarının plazmid DNA'sı içermemeleridir (5,8). *C.pneumoniae* TWAR suşu serolojik olarak da farklıdır. Majör dış membran proteinleri (MOMPs) immünojenik ve antijenik olarak diğer iki türünden daha az kompleksir. İmmünoreaktif proteinlerden sadece 68 kDa protein TWAR için spesifik görünmektedir (3).

Daha önce de söz edildiği gibi TWAR izolatları, önceleri *C.psittaci*'nin alt türü sanılmaktaydı. Bugün bu türler konak tercihlerinin farklı olmasıyla da ayırt edilmiş bulunuyor. *C.psittaci* için kanatlılar ve aşağı memeliler konak iken *C.pneumoniae*, sadece insanda patojendir ve doğal kaynak insandır (3,8). *C.pneumoniae* ile diğer türler arasındaki ayırıcı özellikler Tablo 1'de özetlenmiştir.

C.pneumoniae türü içinde bugüne dek tek bir suş saptanmış olup TWAR olarak da geçmektedir. TWAR adlandırması laboratuvar da ilk izole edilen iki suşun (TW-183 ve AR-39) laboratuvar kodundan türetilmiştir. AR-39 1983'te Washington Üniversitesi öğrencilerinde, farenci türü olguların boğaz sürüntülerinden izole edilmiştir. TW-183 ise çok daha önce, 1965'te Taiwan'da trahoma benzer hastalığı olan bir çocuğun gözünden izole edilmiştir ve çok ilginç olarak bu ilk ve tek konjunktival izolat olmuştur (7).

Epidemiyoloji

Çeşitli çalışmalar toplumda edinilmiş pnömonilerin % 6-12'sinden TWAR ajanının sorumlu olduğunu göstermektedir. Ancak yaşa bağımlı atak hızı toplumdaki topluma değişmektedir. Gelişmiş ülkelerde 5 yaşın altındaki çocuklarda TWAR infeksiyonları nadir iken, gelişmekte olan ülkelerde serolojik çalışmalara dayalı veriler aynı yaş grubunda % 6 kadar önemli oranlarda olduğunu ortaya koymaktadır. Genç olarak ise TWAR pnömonilerinin ileri yaşlarda arttığını gözlemek mümkündür (3,5,7). Hastalığın (semptomatik veya asemptomatik) geçirildiğine dair kanıt olarak spesifik IgG antikorlarının araştırıldığı kapsamlı bir çalışmada 7 ülkenin erişkin yaş grubunda ortalama % 50 oranında pozitiflik saptanmıştır; bu oran Kanada'da yaklaşık % 40 iken Taiwan ve Panama'da % 60'ın üzerinde bulunmuştur. İnfeksiyondan sonra antikorların ortalama iki yılda kaybolması beklendiğinden, TWAR antikor prevalansının % 50 gibi yüksek bir oranda bulunması, birçok kişinin yaşamı boyunca birden fazla TWAR infeksiyonu geçirdiğini düşündürmektedir (8,11). TWAR infeksiyonlarının popülasyon insidansında bir periyodisite de vardır. Bu ABD'de 4 yıl, Danimarka'da ise 6 yılda bir belirgin pikler şeklinde gözlenmektedir (7).

TWAR infeksiyonları dünyanın birçok yerinde endemik olup epidemiler de rapor edilmiştir. Geçmişte bazı salgınlar pozitif kompleman fiksasyon (CF) testi sonuçları temel alınarak

Tablo 1. *Chlamydia* Türlerinin Morfolojik, Klinik ve Epidemiyolojik Karakterleri (3,5)

Karakteristikler	Türler		
	<i>C.pneumoniae</i> (TWAR)	<i>C.psittaci</i>	<i>C.trachomatis</i> trachoma/LGV
Doğal konaklar	İnsan	Kuşlar, aşağı memeliler	İnsan
TWAR' a göre DNA homolojisi	94-100	< 10	< 5
DNA %G+C mol.	40	41	41/42
Plazmid	Yok	Var (nadiren yok)	Var
Serovar sayısı	1	Bilinmiyor	15/3
Elementer cisim morfolojisi	Armut şeklinde	Yuvarlak	Yuvarlak
İnküzyonda glikojen	Yok	Yok	Var
Folat biyosentezi	Yok	Yok	Var
Sülfonamid duyarlılığı	Yok	Yok	Var
Maymunda foliküler konjunktivit	Yapmaz	Yapmaz	Yapar/Yapmaz
Türe spesifik antijen içeren MOMP	Var	Var	Yok
Önemli klinik patolojiler	Pnömoni Bronşit	Pnömoni Nedeni bilinmeyen ateş	Trahom Seksüel geçişli hastalık
Pnömonilerin yıllık tahmini insidansı	Binlerce (200-300 bin)	150-200 kadar (CDC raporlarına göre)	10-15 bin (infantlarda)

C.psittaci'ye atfedilmişti; bugün CF testinin özgül bir test olmayışı ve bu salgınların hiçbirinde kuşlarla temas öyküsü kaydedilmeyişinden hareketle, söz konusu salgınların TWAR ajanıyla meydana gelmiş olabilecekleri düşünülmektedir (3,5,7,8,10).

Bulaşma yolu iyi tanımlanamamış olmakla birlikte *C.pneumoniae* infeksiyonları respiratuar sekresyonlarla, aerosol yoldan yayılır. İnkübasyon periyodunun uzunluğu veya yayılmanın büyük olasılıkla sık olmayışı dolayısıyla kişiden kişiye geçiş intervali yaklaşık 30 gündür ve 3 aya kadar uzayabilir. Çocuklarda antikorların bulunmayışı ve erişkin erkeklerde kadınlardan daha yüksek oranda antikor prevalansının gözlenmiş olması, aile içi geçişin, birçok viral ve mikoplazmaya bağlı solunum yolu infeksiyonlarının aksine, TWAR ajanının bulaşması için önemli olmadığını, ev dışındaki ortamların geçiş için daha önemli olduğunu göstermektedir (3,5,8). Nozokomiyal geçişe dair kanıtlar tartışmalıdır. Nozokomiyal TWAR pnömonisi olduğu düşünülen birçok hasta bildirilmiş olmakla birlikte bunların TWAR ajanını hastanede almadıkları, kondi akciğerlerinde latent olarak bulunan etkenin reaktivasyonu ile tablonun geliştiği kanısı yaygındır. Çünkü *C.pneumoniae*'nin dış ortam şartlarına aşırı duyarlı olması yüzünden vücut dışında hemen inaktive olacağı ve inkübasyon süresi-

nin uzun olması nedeniyle olgu kümülasyonu sağlanamayacağı ve yatan hastalar arasında yayılma olamayacağı ileri sürülmektedir (7).

Bir kişide, TWAR ajanının infeksiyözitesinde rol oynayan faktörlerin neler olduğu henüz bilinmemektedir. TWAR infeksiyonlarını takiben gelişen immünite de koruyucu değildir; bu nedenle endojen ve ekzojen reinfeksiyonlar gelişebilir (5,11,13).

Klinik Belirti ve Bulgular

Bugüne kadar yapılan bütün çalışmalarında TWAR etkeninin en yaygın klinik manifestasyonlarının pnömoni ve sonra bronşit olduğu gözlenmiştir. Ayrıca değişen oranlarda diğer akut solunum yolu infeksiyonları da bildirilmiştir (3,4,8,12).

C.pneumoniae TWAR suşunun neden olduğu pnömoni tablosu, viral ve mikoplazma etyolojili "atipik pnömoni"lere benzer ve klinik gözlem ve bulgularla, bu etkenlerin neden oldukları pnömonilerden ayırt edilemez. Ancak çoğu kez TWAR pnömonisi ve bronşitin ilk klinik yakınması boğazda hassasiyetle birlikte ses kısıklığıdır ki özellikle ses kısıklığı diğer atipik pnömonilerde oldukça düşük oranda görülmektedir (8). Başlangıçta pulmoner tutulum bulguları olmaksızın bir üst solunum yolu infeksiyonu (ÜSYİ) gibi ortaya çıkan tablo, bifazik bir karakter izler; önce ÜSYİ bulguları spontan olarak geriler ve ardından günler veya haftalar içinde pnömoni tablosu ortaya çıkar. Ateş genelde ÜSYİ döneminde yüksek, pnömonik evrede normaldir. Bazen hastalık akut bir pulmoner tutulumla başlar; olgular çok kez yaşlı erişkinler olup altta yatan bir kronik obstrüktif akciğer hastalığı veya kardiyak yetmezlik gibi öncül problemler vardır. İnfeksiyonun gidişi ağır olabilir, ateş sıklıkla yüksektir ve ölümle sonuçlanabilir. Araştırmalar yaşlılardaki TWAR infeksiyonlarının genelde reinfeksiyon tipinde olduğunu göstermektedir (1,3,5,8).

TWAR bronşitleri sıklıkla sinsi başlangıçlıdır; farenjitten önce veya birlikte ortaya çıkar. Bazen erken dönemde tanınmamış bir pnömoni geçirilebilir. Genç erişkinlerde bronşitlerin % 4'ü TWAR ajanına bağlı görünmektedir (5,8). İzole TWAR farenjitleri ise % 1-8 arasında değişen oranlarda bildirilmiştir (8,12). Sinüzit, bir TWAR pnömonisinin ya başlangıç komponentidir ya da geç komplikasyonudur. TWAR ajanına bağlı primer sinüzit ise % 5 oranında görülmektedir (3,4).

C.pneumoniae kronik veya latent infeksiyonlara da neden olabilmektedir. Japonya'da bildirilen bir olguda 18 günlük makrolid antibiyotik uygulamasını da kapsayan multipl antibiyotik kürlerine rağmen *C.pneumoniae* kültürlerde persistan olarak pozitif kalmıştır. *C.trachomatis*'in uygun antibiyotik tedavisine rağmen cradice edilemeyen kronik infeksiyonları iyi bilindiğinden böyle bir bulgu *C.pneumoniae* için sürpriz olmamıştır (7). Öte yandan birçok çalışmada "nedeni bilinmeyen ateş" ve "influenza benzeri hastalık" tabloları-

Tablo 2. *C.pneumoniae* TWAR infeksiyonlarında Serolojik Göstergeler (7)

Antikor	İlk İnfeksiyon	Akut Dönem Tanı Kriterleri	Reinfeksiyon
IgM	2-4 hafta	≥ 1/16 olup titrenin 4 kat artması veya	Görülmez veya düşük titrede
IgG	6-8 hafta	≥ 1/16 olup titrenin 4 kat artması veya	1-3 haftada yükselir; sıklıkla ≥ 1/512
CF	2-3 hafta	IgM ≥ 1/16 ve IgG ≥ 1/512 ≥ 1/64 olup titrenin 4 kat artması	Görülmez veya düşük titrede

nın TWAR infeksiyonu ile ilgili olabileceğine dair kanıtlar elde edilmiştir. Birkaç olguda da endokardit, myokardit, bazı koroner arter hastalıkları ve sarkoidozun serolojik olarak TWAR infeksiyonu ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak yazarlar bu ilişkilerin kanıtlanmaya gereksinimi olduğu düşüncesindedirler (5,7,8,11).

Laboratuvar Tanısı

TWAR infeksiyonları tanısında rutin laboratuvar fazla önemli değildir. İlginç olarak periferik kanda lökosit sayısı genelde normal iken eritrosit sedimentasyon hızı artmıştır (3,7).

Radyolojik olarak ise diğer atipik pnömonilerden ayırt edilemezler (1,4). Tanı asıl olarak mikroorganizmanın izolasyonu ve serolojik prosedürlere dayanır.

Mikroorganizmanın izolasyonu güçtür. Hücre kültürlerinde üreme süresi *C.trachomatis*'ten daha uzundur. İzolasyon için kullanılan en uygun ortamlar HeLa-229 hücre kültürü ve embriyonlu tavuk yumurtası sarı kesesidir. McCoy hücre kültürü ile ilgili çalışmalar başarılı değildir, hatta birçok TWAR izolatının HeLa-229 hücre kültürüne adaptasyonu bile birkaç embriyonlu yumurta pasajından sonra gerçekleşmektedir (5,8).

Boğaz sürüntüsü veya balgam örneği alınır alınmaz *Chlamydia* SPG veya 2SP transport besiyerine konmalıdır. Eğer 24 saat içinde inoküle edilecekse +4°C'de bekletilebilir. Daha uzun süre bekleyecekse yavaş dondurma tercih edilmeli ve örnekler -70°C'ye konulmadan önce 1-4 saat buzdolabında tutulmalıdır. Hücre kültüründe üremenin tanınması, inklüzyonları ayırt etmek için kullanılan fluoreseinle işaretlenmiş monoklonal antikorların geliştirilmesiyle önemli ölçüde kolaylaşmıştır (5,8,11)

İndirekt tanıda 2 serolojik test önem taşır: kompleman fiksasyon (CF) ve mikroimmünofluoresan test (mikro-IF veya MIF). CF testi özgül değildir. Tüm *Chlamydia* türleriyle ortak reaksiyon verir. Test için, *Chlamydia*'ların hücre duvarının ısıya dayanıklı lipopolisakarid yapısı antijen olarak kullanılır. CF testi ile primer infeksiyonun oldukça erken döneminden itibaren antikor düzeyi ölçülebildiğinden, TWAR pnömonisinden kuşku edildiği durumlarda klinik tanıya yardımcıdır (5,7,8,10).

MIF testi *C.pneumoniae* TWAR suşu için spesifik IgM ve IgG antikorlarının araştırılmasında kullanılır. MIF testi için antijen *C.pneumoniae* TW-183 izolatının elemanter cisiminden formalinle edilerek hazırlanmıştır (13). IgM antikorları infeksiyonun 2. haftasından itibaren saptanabilir. IgG antikorları ise 6-8. haftalarda ölçülebilir. Reinfeksiyonlarda CF antikorları ve IgM genellikle görülmez veya çok düşük titrelere kahrılır. IgG antikorları ise 1-2 hafta içinde ortaya çıkar ve hızla yüksek titrelere ulaşırlar (7) (Tablo 2). Primer infeksiyonda, MIF testi ile ölçülebilen antikorların yavaş gelişmesinden dolayı, titre artışı saptanmak istendiğinde nekahat serumları 3 haftadan önce alınmamalıdır (5). MIF testi ile antikor saptanması ve boğaz sürüntülerinden *C.pneumoniae* izolasyonu arasında bir korelasyon vardır. Antikor titrelere yüksek olan hastaların %85 inde boğaz kültürlerinden TWAR izole edilmiştir (2). IgM ve CF antikorları infeksiyondan 2-6 hafta sonra kaybolurlar, ancak IgG antikorları 2-3 yıl gibi uzun bir süre 1/64'den yüksek titrelere pozitif kalabilmektedir (5).

C.pneumoniae'nin polimeraz zincir reaksiyonu ile spesifik DNA identifikasyonu, proplar ve in situ hibridizasyon yöntemleri umut vericidir. Ancak henüz pratik kullanıma girmemiştir. Bugün en yaygın olarak serolojik testler kullanılmaktadır ve yapılan ça-

lışmalarla ilgili değerlendirmeler ağırlıklı olarak bu testlerin yorumuna dayanmaktadır (3).

Tedavi

C.pneumoniae infeksiyonlarının antibiyotik tedavisi ile ilgili kontrollü çalışmalar yapılmamıştır. Tedavi için öneriler laboratuvar duyarlılık testleri ve diğer *Chlamydia* infeksiyonlarının tedavisinden yola çıkılarak yapılmaktadır.

Diğer *Chlamydia*'lar için olduğu gibi TWAR ajanı için de, tetrasiklin, doksisisiklin ve eritromisin etkili görünmektedir. Penisilin, ampisilin ve sülfonamidler etkisizdir. Fluorokinolonlar ise düşük oranda etkilidirler (5,7,8).

Çoğu sağlıklı erişkinde TWAR pnömonisi hastaneye yatırılmayı gerektirmez. Bununla birlikte antibiyotik tedavisi uygun doz ve yeterli süre boyunca verilmezse semptomlar uzar, halsizlik ve öksürük bazen aylarca sürer. Bu nedenle bazı yazarlarca tedavide yoğun ve uzun süreli (en az 2-3 hafta) antibiyotik uygulanması önerilmektedir. Eğer semptomlar hala devam ediyorsa, mikroorganizmanın tam olarak eradike edilemediği akla gelmeli ve tedaviye ikinci bir kür ile devam edilmelidir (7).

Kaynaklar

1. Donowitz GR, Mandell GL. Acute pneumonia. In: Mandell GL, Douglas GR, Bennett JE, eds. *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 3rd ed. New York: Churchill-Livingston, 1990: 540-55
2. Fang GD, Fine M, Orloff J, et al. New and emerging etiologies for community-acquired pneumonia with implications for therapy: a prospective multicenter study of 359 cases. *Medicine* 1990; 69: 307-16
3. Grayston JT. Chlamydia pneumoniae, strain TWAR pneumonia. *Annu Rev Med* 1992; 43: 317-23
4. Grayston JT, Kuo CC, Wang SP, Altman J. A new Chlamydia psittaci strain, TWAR, isolated in acute respiratory tract infections. *N Engl J Med* 1985; 315: 161-8
5. Grayston JT. Chlamydia pneumoniae, strain TWAR. *Chest* 1989; 95: 664-9
6. Schachter J. Chlamydiae. In: Balows A, Hausler WJ, Herrmann KL, Isenberg HD, Shadomy HJ, eds. *Manual of Clinical Microbiology*. 5th ed. Washington DC: American Society for Microbiology, 1991: 1045-53
7. Thom DH, Grayston JT. Infections with Chlamydia pneumoniae strain TWAR. *Clin Chest Med* 1991; 12: 245-55
8. Grayston JT, Campbell LA, Kuo CC, Mordhorst CH, Suikku P, Thom DH, Wang SP. A new respiratory tract pathogen: Chlamydia pneumoniae strain TWAR. *J Infect Dis* 1990; 161: 618-25
9. Marrie TJ, Grayston JT, Wang SP, Kuo CC. Pneumonia associated with the TWAR strain of Chlamydia. *Ann Intern Med* 1987; 106: 507-11
10. Persson K, Trcharne J. Diagnosis of infection caused by Chlamydia pneumoniae (strain TWAR) in patients with "ornithosis" in Southern Sweden 1981-1987. *Scand J Infect Dis* 1989; 21: 675-9
11. Hyman CL, Augenbraun MH, Roblin PM, Schachter J, Hammerschlag MR. Asymptomatic respiratory tract infection with Chlamydia pneumoniae TWAR. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 2082-3
12. Huovinen P, Lahtonen R, Ziegler T, et al. Pharyngitis in adults: the presence and coexistence of viruses and bacterial organisms. *Ann Intern Med* 1989; 110: 612-6
13. Kanamoto Y, Ouchi K, Mizui M, Ushio M, Usui T. Prevalence of antibody to Chlamydia pneumoniae TWAR in Japan. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 816-8