

## رابطه شیوع سرمی مثبت سیتومگالو ویروس و سکنه حاد قلبی

نویسندگان:

دکتر حمید رضا هنرمند<sup>۱</sup>، حبیب ذره دار<sup>۲</sup>، دکتر مرتضی رهبر طارم‌سری<sup>۳</sup>، دکتر فردین میر بلوک<sup>۴</sup>

۱- دانشگاه علوم پزشکی گیلان، دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات سلولی و ملکولی

۲- دانشگاه آزاد، واحد لاهیجان، دانشکده علوم، دپارتمان میکروبیولوژی

۳- دانشگاه علوم پزشکی گیلان، بیمارستان رازی، دپارتمان پزشکی قانونی

۴- دانشگاه علوم پزشکی گیلان، بیمارستان دکتر حشمت گروه بیماری‌های قلب و عروق

### چکیده

**زمینه و هدف:** در سالهای اخیر نقش برخی از عفونتهای مزمن و پایدار باکتریایی و ویروسی که بطور مستقیم و یا غیر مستقیم در تکوین آترواسکلروز شریان‌های کرونری که مهمترین عامل بروز سکنه حاد قلبی است دخالت دارند، مطالعه شده است. در این مطالعه نقش عفونت مزمن و پایدار سیتو مگالو ویروس بعنوان یک عامل خطر ساز بروز بعدی سکنه حاد قلبی، بر اساس تعیین تفاوت شیوع سرمی مثبت آن در بیماران و افراد شاهد، بررسی شده است.

**روش کار:** این مطالعه از نوع توصیفی بوده که تعداد ۱۰۰ نفر بیمار و ۷۶ نفر شاهد همزمان توسط کیت تجاری الیزای کمی اختصاصی سیتو مگالو ویروس برای تعیین تیتراژ آنتی بادی‌های دسته IgG مورد آزمایش قرار گرفتند و نتایج حاصله توسط آزمون آماری کای-اسکویر تجزیه و تحلیل شد.

**یافته‌ها:** شیوع سرمی آنتی بادی سیتومگالو ویروس در ۸۲ درصد از بیماران با میانگین تیتراژ RU/ml ۱۲۳/۸ مثبت و در ۱۸ درصد از آنها با میانگین RU/ml ۱۵/۲ منفی بود. آزمون آماری نشان داد که شیوع سرمی مثبت سیتومگالو ویروس با موارد بروز سکنه حاد قلبی ارتباط معنی دار دارد ( $P=0.004$ ).

**نتیجه گیری:** با توجه به نتایج این مطالعه، سابقه یک عفونت سیتو مگالو ویروسی مزمن و یا پایدار را در کنار سایر عوامل شناخته شده می‌توان یک عامل خطر برای بروز بعدی سکنه حاد قلبی تلقی نمود.

**واژگان کلیدی:** سیتومگالو ویروس، شیوع سرمی، سکنه حاد قلبی

**مقدمه**

سکته حاد قلبی یکی از شایع ترین عوامل ایجاد ناتوانی و مرگ و میر در بیشتر جوامع انسانی است که در اغلب موارد به دلیل انسداد شریانهای کرونری قلب توسط خون لخته شده اتفاق می افتد و در سالهای اخیر به مهمترین مشکل سلامتی در اغلب ممالک دنیا تبدیل شده است (۱). آترواسکلروز شریانهای کرونری قلب شایع ترین علت حملات حاد قلبی است (۱-۲) که علل شناخته شده زیادی دارد از جمله: چاقی، دیابت، تنش های روحی، مصرف سیگار، فشار خون بالا، چربی خون بالا، التهاب مزمن و بالاخره عفونت مزمن (۳). بیماریهای قلبی - عروقی آنچنان اهمیت پیدا کرده اند که مطالعه عوامل مستعد کننده و زمینه ساز آن، تعیین افراد در معرض خطر و عوامل خطر ساز و نیز تشخیص عوامل سبب ساز آن، موضوع تحقیقات گسترده و متعدد در نیم قرن اخیر بوده است. بی گمان شناخت عوامل مزبور، در کنترل حملات حاد قلبی موثر خواهد بود (۱-۳). در سالهای اخیر فرضیه التهابی بودن روند آترواسکلروز قوت گرفته است. مطالعات متعدد نشان داده اند که التهاب، در روند تکوین آترواسکلروز نقش مهمی دارد (۴) ولی عوامل سبب ساز تشدید این التهاب هنوز بطور کامل شناسایی نشده اند اما عوامل عفونت زا ممکن است یک دسته از این محرکها باشند (۵و۶). یک عفونت باکتریایی یا ویروسی بویژه اگر طولانی و مزمن گردد، می تواند روند التهاب

مزمن را در بدن آغاز نماید (۷). اغلب عفونت های مزمن میکروبی (باکتریایی و ویروسی) زمینه ساز تحریک یک روند التهابی مزمن و طولانی در بدن هستند و التهاب مزمن از عوامل شناخته شده محرک آترواسکلروز است (۸). طی سه دهه اخیر مطالعات متعددی در مورد نقش و دخالت عفونت ها در بروز آترواسکلروز صورت گرفته است. ویروس سیتومگال (CMV) یک هرپس ویروس و یک عامل عفونت زای مهم انسانی است که در بزرگسالان عفونت های شایع بوجود می آورد (۹). شیوع سرمی آن در بزرگسالان در نقاط مختلف دنیا بطور متوسط حدود ۵۰ درصد برآورد شده است (۱۰). عفونت سیتومگالی مثل اغلب عفونت های هرپسی در بدن برای تمام عمر باقی می ماند و بویژه در افرادی که ضعف و یا نقص سیستم ایمنی دارند بصورت دوره ای دوباره فعال می شود (۱۱). عواقب عفونت های ناشی از این ویروس در چند مطالعه دیگر بررسی شده است (۱۲، ۱۳، ۱۴). سیتومگالوویروس بطور عمده در لنفوسیت و مونوسیت ها عفونت مزمن ایجاد می کند و می تواند سلولهای اپی تلیال، فیبروبلاستها و ماکروفاژها را نیز آلوده می کند (۱۱ و ۱۵). مطالعات تجربی نشان دادند که عفونت مرغ ها با هرپس ویروس پرندگان، ضایعات آترواسکلروزی در شریانهای کرونری بوجود می آورد (۱۶). بعلاوه این ویروس می تواند دیواره رگ های خونی انسان را مبتلا کند و موجب اختلال عملکردی شود و آترواسکلروز

ایجاد کند (۱۷). بعضی از مطالعات اپیدمیولوژی، یک ارتباط قوی و معنی دار بین بیماری شریانه‌های تاجی قلب و عفونت سیتومگال و ویروس گزارش نموده اند (۱۸-۲۳) و در یک مطالعه میزان خطر ابتلا به بیماری شریان کرونری در افرادی که سابقه قبلی عفونت سیتومگالوویروسی داشتند دو برابر اعلام شد (۲۴). در چند مطالعه دیگر ارتباط معنی دار یافت نشد (۲۵ و ۲۶). بیشتر این مطالعات در جمعیت‌های خاصی از بیماران ( بعنوان مثال بعد از پیوند قلب و یا آنژیوگرافی و آنژیوپلاستی) صورت گرفته است و بنابراین خطر بیماری ثانویه قلب مطالعه شده است (۲۳ و ۲۴). بنظر می رسد که تنها بعضی از افراد مبتلا به عفونت سیتومگالوویروس، مستعد ابتلا به عوارض آتروژنیک هستند و اصولا مستعد بودن یک فرد مبتلا به اثرات آتروژنیک ویروس سیتومگال، تا حدودی به توانایی میزبان در مهار فعالیت التهابی ناشی از عفونت ویروس مزبور بستگی دارد (۱۱ و ۱۲). چند مطالعه بافت شناسی نیز وجود ویروس سیتومگال در شریانهای آترواسکلروتیک را گزارش نموده اند (۲۷ و ۲۸). این مطالعه به منظور تعیین نقش عفونت مزمن و پایدار سیتو مگالو ویروس بعنوان یک عامل خطر ساز بروز بعدی سکته حاد قلبی، انجام گرفته است.

### روش کار

این تحقیق از نوع توصیفی بوده و نمونه‌گیری در بیمارستان دکتر حشمت شهرستان رشت انجام

شد. مقدار ۰/۵ میلی‌لیتر سرم مازاد بیمارانی که با تشخیص سکته قلبی (تشخیص توسط پزشک معالج پس از انجام معاینات بالینی و الکتروکاردیوگرافی) در بخش‌های مختلف بیمارستان بستری شده بودند. نمونه به یک میکروتیوپ ۱/۵ میلی‌لیتری انتقال داده شد. پرسشنامه به طریق مصاحبه با همراهان، بیمار تکمیل شد. نمونه سرم‌ها در فریزر در دمای  $20^{\circ}\text{C}$  - نگه‌داری شدند و پس از رسیدن به تعداد مورد نظر، همگی با حفظ زنجیره سرما به پایگاه تحقیق انتقال داده شدند. نمونه‌گیری از افراد شاهد ۷۰ نفر در یک آزمایشگاه تشخیص طبی رشت انجام شد. افراد بالای ۴۰ سال که سابقه سکته قلبی نداشته و برای انجام آزمایشات کنترل دوره‌ای مراجعه می‌نمودند انتخاب می شدند و، پس از کسب موافقت شفاهی آنها ضمن پر کردن پرسشنامه، مقدار ۰/۵ میلی‌لیتر از سرم آنها در یک میکروتیوپ جداگانه انتقال داده می شد. سرم‌های افراد شاهد نیز پس از رسیدن به تعداد مورد نظر، با حفظ زنجیره سرما به پایگاه تحقیق ذکر شده انتقال داده شدند. برای اندازه‌گیری تیترا آنتی بادی اختصاصی نوع IgG ضد مایکوپلازما پنومونیه در نمونه سرم بیماران و افراد شاهد، از یک کیت تجاری معتبر با نام آنتی سیتو مگالو ویروس ساخت شرکت یورو ایمیون<sup>۱</sup> کشور آلمان استفاده شد. تمام مراحل اجرایی الیزا، طبق دستور العمل کارخانه سازنده اجرا شد. در

1 - EUROIMMUNE

این مطالعه برای بررسی رابطه معنا داری بین متغیرها با شیوع سرمی، از آزمون آماری کای اسکوار استفاده گردید (با در نظر گرفتن حدود اطمینان ۹۵ در صد، درجه آزادی ۱ و سطح معناداری ۰/۰۵).

#### یافته ها

در گروه بیماران ۲۵ نفر (۲۵ درصد) زن و ۷۵ نفر (۷۵ درصد) مرد بودند. ۵۵ درصد از بیماران شهری و ۴۵ درصد از آنها روستایی بودند. ۱/۳ درصد از بیماران سنین زیر ۴۰ سال داشتند، ۱۷/۳ درصد از آنها در گروه سنی ۴۰-۴۹ بودند و ۸۱/۴ درصد از آنها نیز بالای ۵۰ سال داشتند. همچنین ۱۷ نفر (۱۷ درصد) پیشه‌ور و کاسب، ۶ نفر راننده، ۱۸ نفر کشاورز، ۴ نفر کارگر، ۲۵ نفر خانه دار، ۲۵ نفر بازنشسته و بیکار، و ۵ نفر کارمند بودند. گروه شاهد از نظر سن،

جنس، و شغل متناسب انتخاب شده بودند. ۸۲ نفر از ۱۰۰ بیمار (۸۲ درصد) الیزای اختصاصی IgG-CMV مثبت داشتند. میانگین متوسط تیتراژ سرمی آنتی بادی اختصاصی IgG-CMV در بیمارانی که الیزای مثبت داشتند برابر RU/ML ۱۲۳/۸ و در بیمارانی که الیزای منفی داشتند برابر RU/ML ۱۵/۲ بود. در گروه بیمار ۲۸ درصد افراد سابقه نزدیک بیماری ریوی، ۲۳ درصد سابقه نزدیک بیماری حاد تب دار، ۴۴ درصد سابقه قلبی بیماری مزمن قلبی و ۲۹ درصد سابقه قلبی پر فشاری خون داشتند و ۳۴ درصد از بیماران نیز عادت به مصرف سیگار داشتند. رابطه آماری این متغیرها با آزمون الیزا در جدول شماره ۱ خلاصه شده است. و بالاخره رابطه بین شیوع سرمی مثبت سیتو مگالو ویروس و سکتة حاد قلبی که یافته اصلی این مطالعه است معنادار بود ( $P=0/004$ ).

جدول ۱: رابطه متغیرهای مطالعه شده با شیوع سرمی سیتومگالو ویروس در گروه بیماران

ویژگی ها متغیرها	در صد موارد مثبت در بین موارد دارای الیزای مثبت	در صد موارد منفی در بین موارد دارای الیزای مثبت	P value	رابطه معنی داری با شیوع سرمی مثبت سیتومگالو ویروس
سابقه نزدیک بیماری ریوی	۳۴/۱	۶۵/۹	۰/۶۰۳	ندارد
سابقه نزدیک بیماری حاد تب دار	۲۳	۰/۸	۰/۵۹۵	ندارد
وجود بیماری مزمن قلبی	۴۳/۹	۶۶/۱	۰/۹۶۸	ندارد
وجود پر فشاری خون	۳۵/۴	۶۴/۶	۰/۱۲۴	ندارد
اعتیاد به سیگار	۴۲/۲	۵۷/۸	۰/۴۴۸	ندارد

**بحث**

در بعضی از مطالعات سرواییدمیولوژیکی دیگر، آنتی بادیهای مختلف IgG, IgA, IgM بطور همزمان اندازه گیری شدند (۲۸) از آنجائیکه ایمونوگلوبولین کلاس IgG شاخص بهتری برای تعیین عفونت مزمن و سابقه قبلی ابتلا به عفونت سیتومگالوویروسی است (۱۳)، مطالعه ما بر مبنای سنجش و ارزیابی آن پایه ریزی شد. تجزیه و تحلیل آماری نتایج حاصله در این مطالعه با در نظر گرفتن ویژگیهای دموگرافیکی و متغیرهای مورد نظر در قیاس با اطلاعات مشابه در گروه شاهد معلوم نمود که شیوع سرمی مثبت سیتومگالوویروس با جنسیت، سن، شغل، مکان زندگی در شهر یا روستا رابطه معنی دار ندارد و نیز با سوابق نزدیک بیماریهای ریوی، حاد تب دار، مزمن قلبی، فشار خون بالا، و همچنین با عادت به مصرف سیگار رابطه معنی داری دیده نشد. بنابراین این عوامل خطر ساز شناخته شده حملات حاد قلبی، با سابقه عفونت سیتومگالوویروس رابطه و وابستگی مستقیم ندارند ولی دخالت برخی از آنها در بروز حملات حاد قلبی غیر قابل انکار بوده و در بسیاری از مطالعات و نیز در همین مطالعه تایید شده است (۳-۱). در مطالعه ما بین سابقه قبلی بیماری مزمن قلبی، مزمن ریوی و عادت به مصرف سیگار با بروز بعدی سکتة حاد قلبی رابطه معنی داری دیده ولی بین سابقه فشار خون بالا با بروز بعدی سکتة قلبی رابطه معنی دار دیده نشد. نتایج مطالعه ما با یافته چند

مطالعه دیگر از جمله با مطالعه ریدکر<sup>۱</sup> و همکارانش که در سال ۱۹۹۸ یک مطالعه سرواییدمیولوژیکی گذشته نگر انجام دادند، همخوانی دارند (۱۳). در مطالعه زوهو<sup>۲</sup> و همکاران ارتباط عفونت قبلی سیتومگالوویروس با تکوین آترواسکلروز در تعدادی از بیماران که تحت عمل جراحی قلب قرار گرفته بودند بررسی شد و معلوم شد که سابقه قبلی عفونت سیتومگالوویروسی می تواند یک عامل خطر ساز و مستعد کننده ایجاد تنگی شریانهای کرونری در نظر گرفته شود (۲۴). با توجه به این نکته که آترواسکلروز مهم ترین و شایع ترین عامل سبب ساز بروز سکتة حاد قلبی است، یافته های مطالعات ذکر شده در بالا و یافته های این مطالعه و نیز مطالعه نیرو<sup>۳</sup> و همکارانش که تیترا سرمی آنتی بادی اختصاصی سیتومگالوویروسی را در ارتباط با برخی از پارامترهای خونی در بیماران مبتلا به آترواسکلروز بررسی نمودند و نشان دادند که یک عفونت سیتومگالوویروسی می تواند برخی عوارض پیش انعقادی بوجود آورد (۲۷)، تأییدی دیگر بر این نکته است که عفونت های سیتومگالوویروسی، زمینه ساز لخته شدن خون در عروق آترواسکلروزی بویژه در عروق کرونری می باشند. در مطالعه دانش<sup>۴</sup> و همکاران که از نوع مطالعه موردی بود، رابطه معنی دار بین سابقه عفونت سیتومگالوویروسی و

1 - Ridker

2 - Zhou

3 - Niero

4 - Danesh

شیوع آترواسکلروز دیده نشد (۲۹). در مطالعه مزبور تعداد موارد مطالعه شده کم و حجم نمونه کوچک بود و نمی توان به نتایج مطالعه مزبور استناد قطعی نمود. بطور کلی برای یافتن یک ارتباط مستقل و تأیید شده بین عفونت سیتومگالوویروس با بیماری حاد عروق کرونری نیاز است مطالعات گذشته نگر بیشتر، با دقت زیادتر، در جمعیت های مختلف و نقاط جغرافیائی متعدد، طراحی شده و صورت گیرد (۸ و ۲۱). این نکته توسط هایدر<sup>۱</sup> و همکارانش (۲۰۰۲) که در مطالعه آنها شواهدی از ارتباط شیوع سرمی مثبت سیتومگالوویروس به عنوان افزایش دهنده خطر بروز بیماری قلبی - عروقی دیده نشد نیز مورد تأکید قرار گرفت (۳۰). موهلین<sup>۲</sup> و همکارانش در سال ۲۰۰۰ یک مطالعه سرولوژیکی بر روی ۹۸۵ بیمار که شواهد آنژیوگرافی مبتلا به بیماری عروق

کرونری را داشتند انجام دادند و این فرضیه را پیشنهاد نمودند که عفونت مزمن سیتومگالوویروسی، روند آترواسکلروز را محتمل تر و سریع تر می کند (۳۱) و مطالعه باسینکیویک<sup>۳</sup> و همکارانش نیز نتیجه مشابه مطالعه مزبور و هر دوی آنها نتیجه ای مشابه مطالعه ما داشتند (۳۲). با توجه به معنا دار شدن رابطه بین شیوع سرمی مثبت سیتومگالوویروس با سگته حاد قلبی، سابقه قبلی عفونت های پایدار سیتو مگالو ویروسی را می توان یکی از عوامل خطر چند گانه این بیماری تلقی نمود ولی نویسندگان این مقاله با نظر کونور<sup>۴</sup> و همکاران (۳۳) موافقتی که برای نیل به نتایج روشن تر و قطعی تر، انجام مطالعات متنوع و استفاده از شیوه های تشخیصی مختلف لازم است تا جنبه های مختلف این ارتباط پیچیده را روشن تر نماید.

1 -Haider  
2-Muhleseein

3 -Basinkevick  
4- connor

## منابع

- 1- Ross R. Atherosclerosis- an inflamatory disease. N Eng J Med 1999;34: 115-126
- 2- Lienomen M, Saikku P. Infection and atherosclerosis 2003;167: 215-222
- 3- Ridker PM. Cardiovascular disease in apparently healthy men. N Eng J Med 1997;336: 973-9
- 4- Danesh J, whincup P, walker M. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and meta analysis. BMJ 2000; 321: 199-204
- 5- Esh J, Cohins R, Pto R. Chronic infections and coronary heart disease. Lancet 1997; 350: 430-6
- 6- Roivainen M, Vilk- kahander M, palosvo T. Infection, inflammation and the risk of coronary heart disease. Circulation 2000 ; 101: 525-7
- 7- Kiechl S, Eyger G, Mary M. Chronic infections and the risk of carotid atherosclerosis, prospective results from a large population study. Circulation 2001;103: 1064-70
- 8- Ross R . Artherosclerosis is an inflamatory disease. Am Heart J 1999 ; 138: 419-420.
- 9- Zhn J, Quyyumi A, Norman JE, Csako G, Epstion SE. Cytomeglovirus in the pathogenesis of atherosclerosis: role of inflammation as reflected by elevated C- reactive protein levels 1999 ; 34 : 1738-1743
- 10- Bodurtha J, Adler SP, Nance WE. Seroepidemiology of cytomegalovirus and herpes simplex virus in twins and their families. Am J Epidemiol 1988;128: 268-76
- 11- Petersund NA. Herpesvirus infection: an overview of the clinical manifestations. scand J Infect Dis Suppl 1991; 80 : 15-20
- 12- Rothern hacher D, Hoftemester A. Bode G, wanner P, Koeng W, Brenner H. Cytomegalovirus infection and coronary heart disease: result of a case control study from Germany. J Infect Dis 1999 ; 179 : 690-2
- 13- Ridker PM, Hennekens Ch, Stamfer MJ. Prospective study of herpes virus, cytomegalovirus and risk of future myocardial infection. Circulation 1998 ;98: 279-99
- 14- Rothenbacher D, Brenner H, Merterns T. Prognostic value of interleukin-1 receptor antagonize gene polymorphism and cytomegalovirus seroprevalence in patients with coronary artery disease. BMC Cardiovasc Disord 2005 ; May: 5-10
- 15- Sweet C. The pathogenecity of cytomegalovirus. FEMS Microbiol Rev. 1999 ; 23: 457-482
- 16- Minick CR, Fabricant CG, Fabricant J, Litrenta MM. Athero- arteriosis Induced by infection with a herpesvirus. Am J pathol 1979 ; 96: 673-706
- 17- Van Dam Mieras MC, Bruggeman CA, Muller AD, Debie WH, Zwall RF. Induction of endothelial cell procoagulative activity by cytomegalovirus infection. thromb Res 1987; 47: 69-75
- 18- Melinick JL, pettrie BL, Dreesman GR . Cytomegalovirus antigen within human arterial smooth muscle cells. Lancet 1983; 2: 644-7
- 19- Adam E, Melinick JL, probst field JL. High levels of cytomegalovirus antibody in patients requiring vascular surgery for atherosclerosis. Lancet 1987; 2: 291-3
- 20- Grattan MT, Moreno- cabral CE, stames VA. Cytomegalovirus infection is associated with cardial allograft rejection and atherosclerosis. JAMA 1989; 261: 3561-6
- 21- Melinick JL, Adam E, Debakey ME. Cytomegalovirus and atherosclerosis . Eur Heart J 1994; 14 Supp k: 30-8
- 22- Sorlie PD, Adam E, Melinick SL. Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. J med virol 1994 ; 42: 33-7
- 23- Speir E, Moddli R, Huang ES. Potential role of human cytomegalovirus and p53 interaction in coronary restenosis. Science 1994 ; 256: 391-4

- 24- Zhou YF, Lean MB, waclawiw MA. Association between prior cytomegalovirus infection and the risk of restenosis after coronary atherectomy. *N Engl J Med* 1996 ; 335: 624-30
- 25- Dummer S, Lee A, Breinig MK. Investigation of cytomegalovirus infection as a risk factor coronary of atherosclerosis in the explanted hearts of patients undergoing heart transplantation. *J Med virol* 1994 ; 44: 305-9
- 26- Adler SP, Har JK, Wang JB, Vetrovec GW. Prior infection with cytomegalovirus is not a major risk factor for angiographically demonstrated coronary artery atherosclerosis. *J Infect Dis* 1998 ; 177: 209-212
- 27- Nerio FJ, sorlin P, Comstock GW. cytomegalovirus infection, Lipoprotein and hypercoagulability. *Vass Biol* 1997;17: 1780-5
- 28- Rothenbacher D, Hoffmeister A, Bode G, Wamer P, Koeng W, Brenner H. Cytomegalovirus infection and coronary heart disease, Helicobacter pylori, dental disease, Chlamydia pneumonia, and cytomegalovirus with risk of cardiovascular disease: Results of a German case-control study. *J Infect Dis* 1999 ;179: 690-92
- 29- Danesh J. coronary heart disease, Helicobacter pylori, dental disease Chlamydia pneumonia, and cytomegalovirus meta analysis of prospective studies, *AM Heart J* 1999 ;138: 434-7
- 30- Haider AW, Wilson PW, Larson MG. The association of seropositivity to Helicobacter pylori, Chlamydia pneumonia, and cytomegalovirus with risk of cardiovascular disease: a prospective study. *J AM Coll Cardiol* 2002 ; 40 (8): 1408-13
- 31- Muhlestein JB, Horne BD, Carlquist JF . Cytomegalovirus seropositivity and C-reactive protein have independent and combined predictive value for morbidity in patients with angiographically demonstrated coronary artery disease. *Circulation* 2000,102(16): 197-23
- 32- Basinkovich AB, Shakhnorich RM, Murtynov VR. Role of Chlamydia, Mycoplasma and cytomegalovirus infection in the development of coronary artery disease. *Kardiologia* 2003 ;43(11): 49-53
- 33- Connor S, Tyjor C, Campbell LA, Epton S, Libby P. Potential infection etiologies of atherosclerosis, a multifactorial prospective. *Emerg Infect Dis* 2001;7: 780-88



This document was created with Win2PDF available at <http://www.daneprairie.com>.  
The unregistered version of Win2PDF is for evaluation or non-commercial use only.