

T.C.  
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI ENSTİTÜSÜ

ULUSAL YETERLİLİK KURULU  
ÇOCUK SAĞLIĞI ENSTİTÜSÜ

**ÇOCUKLUK ÇAĞI PNÖMONİLERİNDE  
MYCOPLASMA PNEUMONİAE VE CHYLAMYDİA  
PNEUMONİAE SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

(Pediatrik İnfeksiyon Hastalıkları Yan Dal Uzmanlık Tezi)

**Uz.Dr. Ayper Somer**

83333

Tez Danışmanı: Prof.Dr. Nuran Salman

İSTANBUL-2000

İnfeksiyon hastalıkları konusundaki geniş bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, ilgi, destek ve yardımlarını gördüğüm tez danışmanım *Sayın Prof.Dr. Nuran Salman* ve *Hocam Sayın Prof.Dr. Işık Yalçın'a*,

Uzmanlık eğitimim süresince destek ve yardımlarını gördüğüm tüm değerli hocalarıma ve çalışma arkadaşlarıma,

Tezimin laboratuvar çalışmalarını yürüten ve bu konuda her türlü kolaylığı gösteren İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Viroloji ve Temel İmmunoloji Bilim Dalı Öğretim Üyelerinden *Sayın Prof.Dr.Gülden Yılmaz*, *Sayın Doç.Dr. Ali Ağaçfidan* ve *Sayın Dr. Mustafa Önel'e*,

Asistanlık ve Uzmanlık eğitimim süresince destek ve yardımlarını gördüğüm İ.Ü. Çocuk Sağlığı Enstitüsü Müdürü *Sayın Prof.Dr. Günay Saner* ile İ.Ü. İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı *Başkanı Sayın Prof.Dr. Talat Cantez'e*,

Tüm eğitimim süresince bana sonsuz manevi destek veren sevgili *anneme* ve *babama*,

Yardımlarından, sabrından ve gösterdiği özveriden dolayı eşim *Uz.Dr Selçuk Somer'e* ve annesinin saatlerce bilgisayar başında çalışmasını 2.5 yaşın verdiği olgunlukla karşılayan, canım oğlum *Berk'e*, sonsuz teşekkürlerimi ve saygılarımı sunuyorum.

**Uz.Dr.Ayper Somer**

## **KISALTMALAR**

<b>ATP</b>	: Adenozin trifosfat
<b>CIE</b>	: Counter immunoelectroforesis
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>DNA</b>	: Desoksiribonükleik asid
<b>EIA</b>	: Enzyme immunoassay
<b>ELISA</b>	: Enzyme-linked immunosorbent assay
<b>MIF</b>	: Microimmunofluorescence
<b>PCR</b>	: Polimeraz zincir reaksiyonu
<b>RNA</b>	: Ribonükleik asid
<b>RSV</b>	: Respiratuar sinsisyal virus

# İÇİNDEKİLER

	SAYFA
GİRİŞ	1
GENEL BİLGİLER	3
OLGULAR VE YÖNTEM	45
BULGULAR	49
TARTIŞMA	60
ÖZET	67
KAYNAKLAR	69

# GİRİŞ

Akut alt solunum yolu infeksiyonları, gelişmekte olan ülkelerde çocukluk çağının önemli morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre her yıl yaklaşık 4 milyon çocuk pnömoniden ölmektedir<sup>100</sup>.

Çocukluk çağında toplumdan kazanılmış pnömoni tedavisinde en önemli sorun, olguların büyük bir kısmında etken mikroorganizmanın saptanamamasıdır. Akciğer biyopsisi veya bronkoskopi gibi kesin sonuç veren invazif teknikler ağır hasta olgular dışında kullanılamaz. Virusların, *Mycoplasma* ve *Chlamydia* gibi pnömoni etkenlerinin izolasyonu zor, zaman alıcı ve pahalıdır<sup>16,50</sup>. Bu nedenle pnömoni olgularının tedavisinde kullanılmak üzere, yapılmış sınırlı sayıdaki klinik çalışmalara dayandırılan ve yaş gruplarına göre en olası ajanları kapsayan tedavi algoritmeleri oluşturulmuştur.

Pnömonide etken mikroorganizmalar, ufak çocuklarda solunum virusları ve *Streptococcus pneumoniae*, büyük çocuklarda ise *S.pneumoniae* ve *Mycoplasma pneumoniae*'dir<sup>22</sup>. Daha nadir patojenler arasında *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* tip b ve *Streptococcus pyogenes* yer almaktadır<sup>27,40</sup>.

Bu ajanların çeşitli toplumlardaki dağılımları farklılık göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde alt solunum yolu infeksiyonlarının nedeni sıklıkla viruslar (Respiratuar sinsisyel virus, parainfluenza virusu, influenza virusu ve adenovirus) ve *M.pneumoniae* iken gelişmekte olan ülkeler ile ilgili bilgiler sınırlıdır<sup>22,37</sup>.

*M.pneumoniae* infeksiyonları son 25 yılda giderek artan sıklıkta bildirilmektedir<sup>32</sup>. İnfeksiyon, özellikle sütçocukluğu döneminde %15-55 oranında asemptomatik seyretmektedir. Pnömoni ise olguların %3-10'unda gelişmektedir<sup>12</sup>. Çocukluk çağı

bakteriyel pnömoni olgularının %15-20'sinden *M.pneumoniae*'nin sorumlu olduğu bildirilmektedir<sup>32</sup>.

Zorunlu hücre içi parazitleri olan *Chlamydia*'lardan *Chlamydia trachomatis* ufak sütçocuklarında bilinen bir pnömoni nedenidir; bununla birlikte çocuklarda *Chlamydia pneumoniae* infeksiyonlarının sıklığı ve klinik bulguları hakkında yeterli çalışma yapılmamıştır. *C.pneumoniae* adolesan dönemindeki pnömonilerin %19'unda etken olarak bildirilmektedir<sup>14</sup>. Block ve arkadaşları<sup>6</sup> çalışmalarında toplumdan kazanılmış pnömoni olgularının yarısında *C.pneumoniae* ve *M.pneumoniae*'nin etken olduğunu saptamışlardır.

*C.pneumoniae* ve *M.pneumoniae* infeksiyonlarının tanısı oldukça zor konmaktadır. Mikroorganizmaların kültürde izolasyonu zordur. Tanı sıklıkla serolojik olarak konur. Son yıllarda polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yönteminin kullanıma girmesi ile bu iki patojenin çocukluk çağında sanıldığından daha sık infeksiyon etkeni olduğu belirlenmiştir.

Ülkemizde pnömoninin etyolojik değerlendirmesinde *M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae* rutin olarak araştırılan etkenler değildiler. Özellikle çocukluk çağında yapılmış sınırlı sayıda araştırma vardır. Bu çalışmada, toplumdan kazanılmış pnömoni tanısı ile hastaneye yatırılan olgularda *M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae* sıklığının araştırılması amaçlanmıştır. Ayrıca *M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae* saptanan olguların klinik, radyolojik ve laboratuvar özelliklerinin incelenmesi ve bu açıdan diğer pnömoni türlerinden ayırt edilemeyeceğinin belirlenmesi planlanmıştır.

# GENEL BİLGİLER

## PNÖMONİ

Alt solunum yolu infeksiyonları, çocukluk yaş grubunda özellikle kış aylarında hastaneye yatışın en önemli nedenlerinden biridir. Gelişmekte olan ülkelerde pnömoni 5 yaş altı çocukların ölüm nedenleri arasında birinci sırada olup tüm ölümlerin 1/4'üdür<sup>61</sup>. Sütçocukluğu döneminde pnömoni tanısı ile hastaneye yatırılan çocuklarda mortalite %1-10'dur. Hastanede yapılan bir diğer çalışmada ise yaşamın ilk 2 yılında pnömoninin infeksiyon hastalıklarının %13'ünü oluşturduğu saptanmıştır<sup>60</sup>.

Pnömoni deyimini akciğer dokusunun bir grup infeksiyöz ve noninfeksiyöz etkene karşı verdiği reaksiyonu tanımlamaktadır. Pnömoni, anatomik olarak lobar veya lobular, alveolar veya interstisyel olarak sınıflandırılabilir. Ancak tanı ve tedavi yaklaşımı açısından pnömonileri etken mikroorganizmalara göre sınıflandırmak daha doğrudur.

## MİKROBİYOLOJİ

Normal çocuklarda en sık rastlanan pnömoni etkenleri arasında respiratuar viruslar, *M.pneumoniae* ve bazı bakteriler gelmektedir. Bakteriyel pnömonili olguların büyük kısmı, viral pnömoniden ayırım yapılmadan ve etken bakteriyi belirleyecek tanısal yaklaşımlar uygulanmadan tedavi edilir ve tamamen düzelirler. Bununla birlikte viral pnömonilerin bakteriyel pnömonilerden daha sık olduğu da bilinmektedir<sup>56</sup>. Austrian<sup>2</sup>

tüm akut pnömoni olgularının 1/10 ile 1/3'ünden bakterilerin sorumlu olduklarını ileri sürmektedir. Finlandiya'da yapılan bir antijen-antikor çalışmasında hastaneye yatırılan ve akut alt solunum yolu infeksiyonu olan çocukların %45'inde bakteriyel veya mikst bakteriyel ve viral infeksiyon tanısı doğrulanmıştır<sup>81</sup>. 1069 gelişmekte olan ülke çocuğunda yapılan akciğer ponksiyon kültürlerinde en sık *S.pneumoniae*, *H.influenzae* ve *S.aureus* etken olarak üretilmiştir<sup>91</sup>.

Geçmişte olduğu gibi günümüzde de yenidoğan dönemi hariç tüm yaş gruplarında bakteriyel pnömoninin en sık nedeni *S.pneumoniae*'dir. İmmünizasyonun yüksek olduğu bölgelerde *H.influenzae*'ye bağlı pnömoni ve invazif hastalıklar nadirdir. Tablo 1'de yaşa göre, Tablo 2'de ise klinik tabloya göre olası patojenler izlenmektedir<sup>13</sup>.

## EPİDEMİYOLOJİ

Respiratuar virüslara bağlı pnömoniler epidemik olarak yayılım gösterirler. Respiratuar sinsisyal virus (RSV), influenza A ve B sıklıkla kış ortalarında epidemiler yaparken, adenovirüsler endemik olup daha çok Ekim-Mart ayları arasında infeksiyon yaparlar. Bakteriyel pnömoniler her mevsim görülebilir. Ancak infekte damlacıkların yayılımının daha kolay olduğu kış ve ilkbahar aylarında biraz daha siktir. Pnömoni insidansı ufak çocuklarda ve yaşlılarda en fazladır. Tüm pediatrik yaş gruplarında erkeklerde daha siktir<sup>61</sup>.



Tablo 1: Pediatrik Pulmoner İnfeksiyonlarda Etyolojik Patojenler.

Yaş	Bakteri	Diğer
Yenidoğan (<1 ay)	Grup B streptokoklar Gram-negatif basiller ( <i>E.coli</i> , <i>Klebsiella</i> ) nadir: anaeroblar nadir: <i>S.pneumoniae</i> nadir: Grup A streptokoklar nadir: <i>Chlamydia</i>	Respiratuar viruslar Enteroviruslar nadir: Herpes simpleks nadir: Sitomegalovirus nadir: Varicella nadir: <i>Mycobacterium</i> nadir: <i>Listeria</i>
Sütçocuğu (1-3 ay)	<i>Chlamydia</i> nadir: <i>S.aureus</i> nadir: Grup B streptokoklar nadir: <i>S.pneumoniae</i> nadir: Grup A streptokoklar	Respiratuar viruslar Enteroviruslar nadir: <i>Bordetella pertussis</i> nadir: Sitomegalovirus nadir: <i>Ureaplasma</i> nadir: <i>Pneumocystis carinii</i>
Küçük çocuk (3 ay-5 yaş)	<i>H.influenzae</i> <i>S.pneumoniae</i> nadir: <i>S.aureus</i> nadir: Grup A streptokoklar nadir: <i>Mycoplasma</i>	Respiratuar viruslar (özellikle RSV, nadir: parainfluenza, adenovirus, influenza, nadir: rhinovirus) nadir: <i>Mycobacterium</i>
Büyük çocuk (5-10 yaş)	<i>S.pneumoniae</i> <i>Mycoplasma</i> nadir: <i>S.aureus</i> nadir: Grup A streptokok nadir: <i>H.influenzae</i>	Respiratuar viruslar (influenza, adenovirus) <i>Mycobacterium</i>
Adolesan (>10 yaş)	<i>S.pneumoniae</i> <i>Mycoplasma</i> nadir: <i>S.aureus</i> nadir: Grup A streptokok nadir: <i>Klebsiella</i> nadir: <i>Neisseria meningitidis</i> nadir: <i>H.influenzae</i> nadir: <i>Legionella</i>	Respiratuar viruslar Nadir: <i>Mycobacterium</i>

**Tablo 2: Bazı Özel Klinik Durumlarda Pnömoni Etkenleri.**

<b>Klinik Tablo</b>	<b>Bakteri</b>	<b>Diğer</b>
Aspirasyon pnömonisi	Anaerobik bakteriler ( <i>Peptostreptococcus</i> , <i>Fusobacterium</i> , <i>Bacteroides melaninogenicus</i> )	Kimyasal
Hastane Kaynaklı Pnömoni	Gram-negatif basil ( <i>Klebsiella</i> , <i>E.coli</i> , <i>Proteus</i> , <i>Pseudomonas</i> ) Stafilokoklar	
Kistik Fibroz	<i>S.aureus</i> <i>Haemophilus influenzae</i> <i>Pseudomonas</i>	Viruslar <i>Aspergillus</i>
İmmun yetersizlik Hipogammaglobulinemi	<i>S.pneumoniae</i> <i>H.influenzae</i>	
Nötropeni veya Lökosit Disfonksiyonu	<i>S.pneumoniae</i> <i>S.aureus</i> Gram-negatif basil ( <i>Serratia</i> )	<i>Aspergillus</i> <i>Legionella</i>
Lenfosit Disfonksiyonu	<i>Mycobacterium tuberculosis</i> <i>Mycobacterium avium- intracellulare</i> <i>Legionella</i>	Mantar Virus <i>Nocardia</i> <i>Toxoplasma</i> <i>Pneumocystis carinii</i>
Hyper IgE	<i>S.aureus</i> <i>N.meningitidis</i>	
Orak Hücre Hastalığı	<i>S.pneumoniae</i> <i>Chlamydia</i>	Pulmoner infarktlar

## PATOGENEZ

İnfeksiyon etkenleri alt solunum yollarına hematogen yayılım veya trakeobronşial traktusdan inhalasyon veya aspirasyon yolu ile ulaşırlar<sup>61</sup>. Viruslardan farklı olarak bakterilerde damlacık infeksiyonu şeklinde yayılım nadirdir. Solunum patojenleri olan *S.pneumoniae*, *H.influenzae*, Grup A streptokoklar ve *S.aureus* üst solunum yollarının olağan konaklarıdır. Bakteriyel pnömonide en sık rastlanan mekanizma potansiyel patojen bakterilerin orofarenksden aspire edilmesidir.

Akciğer bazı mekanizmalarla bakteriyel infeksiyondan korunmuştur. Bunlar partiküllerin filtrasyonu, epiglottal refleks ile infekte salgıların aspirasyonunun önlenmesi, öksürük refleksi ile aspire edilen materyelin atılması, silyer hücreler ve mukus salgılanımı ile mikroorganizmanın yakalanıp atılmasıdır. Alveollere dek ulaşan mikroorganizmalar ise alveolar makrofajlar tarafından fagosite edilir<sup>61</sup>. İnfeksiyon etkenlerinin eliminasyonu IgG ve IgA aracılığı ile artar; ayrıca kompleman, antiproteazlar, lizozimler ve fibronektin de savunmada görev alır<sup>76</sup>.

Savunma mekanizmasını bozan durumlarda akciğerde infeksiyon riski artar. Endotrakeal veya trakeostomi tüpleri nosokomial infeksiyon riskini artırır. İlaçlar, mukosilyer klirensi bozar veya öksürük refleksini azaltabilir. Benzer şekilde gaz inhalasyonu, viral veya mikoplazma infeksiyonu sonrası gelişen silyer hasarda da infeksiyon riski artmaktadır. Konjestif kalp yetersizliği, nefrotik sendrom veya diğer nedenlere bağlı pulmoner ödem varlığında alveolde sıvı birikimi alveolar defans mekanizmalarını bozar. İmmunolojik yetersizlikler özellikle IgG2 ve IgG4 eksikliklerinde tekrarlayan pulmoner infeksiyonlar gelişmektedir<sup>13</sup>.

*S.pneumoniae*'ye bağlı pnömoni alt solunum yolu mukozasında akut inflamasyon ve hiperemi, ödem sıvısının eksüdasyonu, fibrin depolanması ve alveollerin nötrofillerle infiltrasyonu ile başlar (kırmızı hepatizasyon). Daha sonra fibrin depolanması ve makrofaj aktivitesi belirgin hal alır (beyaz hepatizasyon). Alveollerdeki eksüdasyon enzimatik olarak sindirilir, absorbe edilir veya öksürükle ortadan kaldırılır. Sonuçta rezolüsyon meydana gelir ve akciğer morfolojik ve fizyolojik olarak normale döner. Buna karşın pnömoni *S.aureus* veya *Klebsiella pneumoniae*'ye bağlı ise iyileşme yerine doku harabiyeti ve multipl ufak abse oluşumları siktir.

Poliklinik hastalarının yaklaşık yarısında, hospitalize edilen olguların ise %25-75'inde bakteriyel pnömoni öncesinde viral infeksiyonlar vardır<sup>26,98</sup>. Dolayısı ile viral ve bakteriyel pnömoni ayırımı yapmak viral infeksiyon sonrası bakteriyel pnömoni geçiren çocuklarda önemli olmayabilir. Silyer hücrelerin virus ile infeksiyonu ve takiben harabiyeti veya virusa bağlı sitopatik etki veya virusla infekte hücrelerin konak defans mekanizması ile lizisi sonucu silyer aktivite bozulur. Ek olarak, epitel hücrelerinde sıvı elektrolit dengesinde bozulma sonucu mukus sekresyonunda artış da sekresyonların aspirasyonunu arttırır. İnfluenza virus infeksiyonunu takiben pnömokok veya stafilokok pnömonisinin görülmesi sürpriz değildir.

## **KLİNİK BULGULAR**

Pnömoni semptom ve bulguları hastanın yaşına, hastalığın ağırlığına ve infeksiyon etkenine bağlıdır. Ufak çocuklarda kooperasyon zorluğu nedeniyle ve ayrıca göğüs duvarının ince olması ve üst solunum yolu seslerinin duyulması nedeni ile oskültasyon zordur. Minimal oskültasyon bulguları varlığında grafide yaygın infiltrasyonları saptamak

veya yoğun oskültasyon bulgularının varlığında normal grafi ile karşılaşmak ender değildir. Ufak sütçocuklarında bulgular nonspesifiktir ve fizik muayene bulguları siliktir. Minimal hastalığı olan veya üst solunum yolu infeksiyonu bulguları olan hastalarda pnömoninin radyolojik bulguları saptanabilir. Büyük çocuklarda olguların çoğu hafiftir ve akciğer grafisi çekilmeden pnömoni saptanamaz<sup>61</sup>.

Çocuklarda pnömoni semptom ve bulguları 5 farklı grupta toplanabilir; İnfeksiyonun nonspesifik bulguları ve toksisite, alt solunum yolu infeksiyonuna ait genel bulgular, pnömoni bulguları, plevral sıvı bulguları ve ekstrapulmoner hastalık bulguları.

İnfeksiyon ve toksisitenin nonspesifik bulguları, ateş, başağrısı, halsizlik, gastrointestinal bulgular, huzursuzluk, titremedir. Alt solunum yolu infeksiyonu bulguları ise taşipne, dispne, öksürük, balgam çıkarma, burun kanadı solunumudur. Taşipne pnömoni için önemli bir bulgu olduğuna göre normal kişilerdeki sınır bilinmelidir. Pnömonide taşipne sınırı 1-11 ay arası 50 üzeri, 1-4 yaş arası 40, 5 yaş üstü için 30'dur<sup>62</sup>.

Koruyucu pozisyon ve abdominal ağrı diğer pnömoni bulgularıdır. Ağrı nedeniyle hasta tutulan akciğer alanına doğru yatar. Yutulan havaya bağlı gastrik dilatasyon ve abdominal distansiyon görülebilir. Karaciğer sağ diafragma tarafından itilir veya konjestif kalp yetmezliği sonucu büyür. Ufak çocukta pnömoni bulguları belirsiz olabilir. Perküsyon ufak sütçocuklarında veya büyük çocukta özellikle pnömoni yama tarzında ise değersizdir. Perküsyonda matite çocuklarda pnömoniden çok plevral sıvı varlığında alınır. Oskültasyon bulguları arasında raller vardır ama büyük çocuklara göre daha az olguda duyulur. Büyük çocuklardaki anormal bulgular arasında perküsyonda matite, palpasyon ile taktil ve vokal fremitusda azalma, solunum seslerinde azalma ve tutulan alanlarda

duyulan raller vardır. İnterkostal çekilmeler, aksesuar kasların kullanımın gerektirecek kadar önemli akciğer tutulumunun olduğunu gösterir.

Plevra irritasyonu, göğüs ağrısı ile birlikte olup ciddi olabilir ve göğüs hareketlerini kısıtlayabilir. Tutulan akciğer alanında friksiyon sesi alınabilir. Efüzyon ilerledikçe dispne artar, ancak plevral ağrı azalır. Plevral ağrı inflamasyon alanında mevcuttur. Eğer tutulum diafragmayı da içine alırsa ağrı posterior ve lateral boyuna da ulaşır. Karın ağrısı akut apandisiti düşündürecek kadar şiddetli olabilir. Sağ üst lobağdaki plevral irritasyon meningismusa neden olur. Bu inflamasyon olmadan gelişen bir meningeal irritasyon bulgusudur. Ekstrapulmoner infeksiyon bulguları ise deri ve yumuşak doku abseleri, otitis media, sinüzit, menenjit olup bakteriyel pnömoni ile birlikte olabilir.

*Respiratuar* virüslara bağılı olarak gelişen viral pnömonilerden birkaç gün önce üst solunum yolu infeksiyonu bulguları vardır<sup>56</sup>. Ailenin diğere fertleri de sıklıkla benzer semptomlar ile hastadırlar. Hastalarda nazal dolgunluk, hareket azlığı, iştahsızlık, ateş, öksürük ve solunum sıkıntısı olabilir. Viral pnömonide en önemli bulgular taşipne ile birlikte olan taşikardi, göğüste çekilmeler (interkostal, subkostal, suprasternal), burun kanadı solunumu ve hırıltıdır. Hastada apne episodları, tekrarlayan öksürük atakları ve siyanoz olabilir. Taşipne ve oral alımın azalmasına bağılı olarak çocuklar dehidratedirler. Oskültasyonda raller, azalmış solunum sesleri ve wheezing duyulabilir.

RSV, 2 yaş altındaki çocuklarda alt solunum yolu infeksiyonlarının en sık nedenidir. RSV hastalığı genellikle üst solunum yolu semptomları ile başlar ve takiben hafif ateş yükselmesi, giderek şiddetlenen öksürük, wheezing ve raller ile devam eder. Parainfluenza virüsları, 2 yaş altında RSV kadar sık alt solunum yolu infeksiyonu

nedenidirler. Parainfluenza 1 ve 2 sıklıkla krup (laringotrakeobronşit) nedenidir, ancak bu olgularda pnömoni de krupa eşlik edebilir. Parainfluenza tip 3 ise RSV benzeri ağır bir pnömoni tablosu yapabilir.<sup>56</sup>

İnfluenza virusları sütçocukları ve ufak çocuklarda pnömoninin üçüncü nedeni, daha büyük çocuklarda ise önemli nedenleri arasındadır. İnfluenza pnömonileri diğer viruslara oranla daha hızlı ve ağır seyirli alt solunum yolu hastalığına neden olurlar. Semptomlar başlangıçta yüksek ateş, öksürük, farenjit, baş ağrısı ve myalji şeklindedir; hızla pnömoniyeye ilerler. İnfluenza virusu solunum epitelini harap ederek sekonder bakteriyel infeksiyonlara zemin hazırlar<sup>13</sup>.

Çocukluk çağında adenovirus infeksiyonları genellikle yüksek ateşle seyretmesine rağmen üst solunum yolları ile sınırlıdır. Çocukluk çağı pnömonilerinde %7 oranında adenovirus etken olarak saptanmıştır<sup>13</sup>. Adenovirus tip 3, 7, 11 ve 21 çocuklarda yaşamı tehdit eden pnömoni yaparlar ve iyileşen olgularda bronşiolitis obliterans gelişir.

## TANI

Bakteriyel pnömoninin kesin tanısı için etken patojenin akciğer dokusunda gösterilmesi gerekmektedir. Burada sorun üst solunum yolları florası ile kontamine olmamış materyel eldesindedir. Balgam, nazofarengal aspirat, ve hatta bronkoskopi materyelleri değişik derecelerde flora ile kontamine edilmiştir. Kontaminasyon sorununun olmadığı materyeller transtrakeal aspiratlar, torasik iğne aspiratları, plevral sıvı, kan kültürleri ve çift lümenli kateter ile elde edilen bronşial lavaj sıvısıdır<sup>61</sup>.

Kan kültürleri özgül bakteriyolojik tanıyı koydurabilir. Pnömonokokal pnömoni olgularının çoğunda bakteriyemi de vardır. Çocuklarda bir çalışmada 2 yaş altında %8

olguda pnömoni ile birlikte bakteriyemi saptanmıştır<sup>96</sup>. Fleksibl bronkoskopi ve bronkoalveolar lavajın kullanıma girmesi pnömoninin mikrobiyolojik tanısında yardımcı olmuştur. Bu teknik bronş ve akciğer patolojilerini direkt görme olanağını sağlar, endobronşiyal tıkanıklığı saptamada, mukus veya mukopürülan sekresyonları görüp aspire etmede yardımcı olur.

Plevral alanda sıvı varsa torasentez yapılmalıdır. Tümör veya tüberküloz şüphesinde plevral biyopsi de yapılmalıdır. Akciğer ponksiyonu ileri derecede hasta olan ve antibiyotik tedavisi açısından etyolojik ajanın saptanmasının önemli olduğu hallerde, pnömoni ile komplike olmuş bir hastalık şüphesinde veya normal konak defans mekanizmalarını bozan bir hastalık varlığında yapılır. Açık veya kapalı akciğer biyopsisi doku tanısının şart olduğu hallerde önerilir.

Sekresyon ve vücut sıvılarında bakteriyel antijenlerin tespiti, presipitin reaksiyonu, counter immunoelectroforesis (CIE), lateks aglutinasyonu ve enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) ile olasıdır. Antijen tayini özellikle önceden antibiyotik kullanımında faydalıdır. CIE nazofarengeal sekresyonlarda pnömokokal pnömonili hastaları taşıyıcılardan ayırmada önemlidir. İdrarda *S.pneumoniae* ve *H.influenzae* tip b antijeni tayini hızlı tanıda önemlidir. Ancak bu tekniklerin spesifitesi ve sensitivitesi sorgulanmalıdır. Yine *S.pneumoniae*'nin serum ve kanda PCR ile tayini de kullanılmaktadır.

Virus pnömonilerinde kesin tanı için solunum yollarından elde edilen örnekte virus izolasyonu gerekmektedir. Çocuklar üst solunum yollarında virusları asemptomatik olarak taşımadıklarından pnömonili bir olguda solunum yolları sekresyonlarından virus izolasyonu bu virus ile infeksiyon bulgusu olarak kabul edilmektedir<sup>61</sup>. Viruslar kültür ile



izole edilebileceği gibi floresan antikor testi, ELISA ve desoksiribonükleik asid (DNA) problemleri gibi hızlı yöntemler ile de saptanabilirler. Hızlı tanı yöntemleri ile saptanabilen viral antijenler RSV, parainfluenza, influenza ve adenoviruslardır. Viral pnömonide etkenin serolojik tanısı da olasıdır. Bunun için akut ve konvalesan dönemde alınan serum örneklerinde titre artışının gösterilmesi gerekmektedir. Bu tanı yöntemi zor, yavaş ve klinik olarak kullanışlı değildir. Çünkü çoğunlukla serolojik tanı kesinleştiğinde viral infeksiyon da sonuçlanmış olmaktadır<sup>56</sup>.

Nonspesifik laboratuvar bulguları olan lökosit sayısında artış ( $>15\ 000/\text{mm}^3$ ), artmış eritrosit sedimentasyon hızı veya C-reaktif protein (CRP) artışı pnömoni tanısında yardımcıdır<sup>70</sup>. Eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP tayinleri viral ile bakteriyel ayırımında pek yardımcı olmaz<sup>82</sup>. Viral pnömonili çocuklarda periferik kanda lökosit sayısı normal veya hafif artmıştır ( $<20\ 000/\text{mm}^3$ ) ve lenfosit hakimiyeti vardır. Akut faz reaktanları (eritrosit sedimentasyon hızı veya CRP) normal veya hafif artmıştır.

## AKCİĞER GRAFİSİ

Pnömoni tanısı klinik bulgular ile konursa da akciğer grafisi tanı için şarttır. Düz grafilere ek olarak tomografi ve bilgisayarlı tomografi daha fazla ayrıntı, kalsifikasyon, kavite saptanması açısından gereklidir. Ufak çocuklarda röntgen bulguları ile klinik korele değildir. Klinik bulguların yokluğunda belirgin pnömoni akciğer grafisinde saptanabilir. Radyolojik bulgular klinik iyileşmeden haftalar hatta aylar sonra bile sebat edebilir<sup>22</sup>.

Hastalığın bitiminde pnömoninin düzeldiğini, altta yatan bir hastalık (yabancı cisim, konjenital malformasyon, veya kalıcı atelettazi gibi) olmadığını göstermek amacı

ile mutlaka çekilmelidir. Bunun için zaman kesin değildir, ancak yaklaşık 4 ile 6 hafta sonra çekilebilir<sup>13</sup>.

Pnömonide bazı radyolojik bulgular etken patojen hakkında bilgi vermektedir. Plevral efüzyon varlığında viral infeksiyon en son olasılıktır. Ateş, taşipne ile birlikte lobar veya segmental konsolidasyonlar *S.pneumoniae* veya *H.influenzae*'yi akla getirmelidir. Yaygın, yama tarzında infiltrasyonlar veya perihiler tutulum daha çok viral veya *Mycoplasma* pnömonisinde görülür. Bu olgularda sıklıkla hiperinflasyon da vardır. Son olarak pnömatosel veya abse varlığı *S.aureus*'u veya daha ender olarak Gram-negatif basilleri akla getirmelidir. Ancak bu genellemelerin her zaman doğru olmadığı da unutulmamalıdır. Örneğin plevral sıvı *S.aureus*'da olabileceği gibi *H.influenzae*, *M.tuberculosis* ve *M.pneumoniae* veya respiratuar virüslarda da görülebilir. Viral pnömonilerde dağınık, intersitisyel, peribronşiyal ve perihiler infiltrasyonlar vardır. Hiperinflasyon siktir. Multipl subsegmental atelektaziler de görülebilir. Atelektaziler özellikle sağ üst ve orta loblardadır. Adenovirus pnömonileri lobar infiltrasyon ve plevral reaksiyon yapabilir. Ufak çocuklardaki *Chlamydia* pnömonilerinde ise bilateral interstisyel infiltrasyonlar görülür ve viral pnömoniden ayırt edilemez<sup>61</sup>.

## AYIRICI TANI

Akciğer grafisinde pulmoner infiltratları olan veya klinik olarak pnömoni bulguları olan çocuklarda ayırıcı tanıda atelektazi unutulmamalıdır. Hastanın yaşı pnömoni ile ayırıcı tanıya giren hastalıkları da belirlemektedir (Tablo 3)<sup>13</sup>.

**Tablo 3: Çocuklarda Değişik Yaş Gruplarına Göre Pnömoni ile Ayırıcı Tanıya****Giren Noninfeksiyöz Nedenler.****Yenidoğan Pnömonisi**

Respiratuar distres sendromu (Hyalen membran hastalığı)  
 Yenidoğanın geçici taşipnesi  
 Mekonyum aspirasyonu  
 Pnömotoraks  
 Konjenital kalp hastalığı  
 Timik gölge  
 Konjenital anomaliler (Diafragma hernisi)  
 Kistik adenomatoid malformasyon  
 Segmental bronşektazi  
 Sekonder baskı yapan bronkojenik kist

**Çocukluk Çağı Pnömonisi**

Segmental atelektazi yapan hiperreaktif havayolu hastalığı  
 Aspirasyon  
 Yabancı cisim  
 Gastrik içerik  
 Boğulma  
 Kistik fibroz  
 İmmotil silia sendromu  
 Konjenital pulmoner anomaliler (sekestrasyon)  
 Hipersensitivite hastalıkları  
 İlaça bağlı pnömonit  
 Neoplazi (Hodgkin, lösemi, neuroblastoma)  
 Pulmoner emboli ve infarktüs  
 Sarkoidoz  
 Pulmoner ödem  
 Erişkin tipi solunum sıkıntısı sendromu  
 Konjestif kalp yetersizliği  
 AIDS  
 Pulmoner kollajen vasküler hastalıklar

## TEDAVİ

Bakteriyel pnömoni şüphesinde tedavi hemen başlatılmalıdır. İnisyel tedavi balgam veya trakeal aspiratın Gram boyası ile incelenmesi sonucuna göre yönlendirilebilir. Eğer örnek alınmazsa farklı yaş gruplarındaki solunum yolu patojenlerinin sıklığına göre inisyel tedavi belirlenir (Tablo 1).

Çocuğun tedavisinin optimal olması için hospitalizasyon gerekli olup olmadığının kararını hekim verir. Hafif orta ağırlıkta bir çok hasta çocuk ayaktan tedavi edilebilir. Hospitalizasyon gerektiren olgular ciddi hasta olanlar, toksik tabloda olanlar, ileri derecede pulmoner disfonksiyonu olanlar ve ailesi yeterli tedaviyi ve suportif bakımı sağlayamayacak olanlardır. Yaşamın ilk bir yılındaki çocuklarda özel dikkat gerekir çünkü bunlarda solunum hastalığı bulguları belirsiz olabilir ve hastalık hızla ilerleyebilir.

**Yenidoğan Dönemi:** Yenidoğanlar immün yetersizlik olgusu gibi değerlendirilmelidir. İnisyel tedavi Gram-pozitif kokları özellikle Grup B streptokokları ve Gram-negatifleri kapsmalıdır. Tedavide penisilin (sıklıkla ampisilin) ve bir aminoglikozid veya 3.kuşak sefalosporin kullanımı önerilmektedir. Stafilokokal infeksiyon şüphesi varsa penisilinaza dirençli penisilinler seçilmelidir. Tedavi süresi etkene bağlıdır. Grup B streptokok veya Gram-negatif enterik basillere bağlı pnömonilerde 7 ile 10 gün, *S.aureus* pnömonisinde ise 3-6 hafta süre ile tedavi önerilir<sup>61</sup>.

**1 ay-10 yaş arası çocuklarda pnömoni tedavisi:** Bu yaş grubundaki pnömoni olgularının büyük kısmında etken solunum viruslarıdır. Dolayısıyla inisyel klinik bulgular viral infeksiyon ile uyumlu ise ve çocuk yakın olarak izlenebilecekse antibiyotik tedavisi kültür sonuçları çıkana dek ertelenebilir. Bu yaş grubunda en sık etkenler *S.pneumoniae* ve *H.influenzae*'dir. Amoksisilin hafif hastalıkta uygun bir tedavi seçeneğidir. Çocuk orta

derecede veya ağır hasta ise *S.pneumoniae* ve beta laktamaz yapan *H.influenzae*'ya etkili antibiyotikler yani sefalosporinler (sefuroksim, seftriakson, sefotaksim, seftazidim) veya kloramfenikol parenteral olarak kullanılmalıdır. Stafilokokal hastalık ile uyumlu bulgular mevcut ise parenteral penisiline dirençli penisilin kullanılmalıdır. Okul çağı çocuklarında tedavi *S.pneumoniae* ve *M.pneumoniae*'yi kapsamalıdır. Eritromisin veya yeni makrolidlerden azitromisin, klaritromisin kullanılabilir<sup>61</sup>.

**10 yaş üzerindeki olgularda tedavi:** Bu yaş grubunda *S.pneumoniae* ve *M.pneumoniae* tedavi edilen major patojenlerdir. Okul çağı çocuğundaki tedavi bu dönemde de geçerlidir.

#### **Özgül Patojenlerde Kemoterapi:**

**Pnömonokokal pnömoni:** *S.pneumoniae* pnömonisinde ilk seçenek penisilin G'dir. Hafif-orta hastalıkta oral penisilin yeterlidir. Toksik görünümdeki çocuklar, altta yatan hastalığı olanlar veya komplikasyonlu olgular (abse, ampiyem) daha yüksek doku ve serum antibakteriyel aktivitesi gerektiğinden parenteral kullanım önerilir.

Penisilin G'ye dirençli *S.pneumoniae* suşları giderek artmaktadır. Hafif-orta olgularda tedavi değişikliği önerilmez. Ama ciddi pnömonilerde yüksek doz penisilin G parenteral veya sefotaksim veya seftriakson intravenöz kullanımı önerilir. Ama uygun tedavi kültür ve duyarlılık sonuçları gelince ayarlanmalıdır. Çoğul dirençli suşların tedavisinde vankomisin kullanılmalıdır. Tedavi süresi klinik yanıtı göre değişir. Ama en az ateşin düşmesinden 3 gün sonraya dek sürdürülmelidir. Radyolojik ve klinik bulgularda belirgin düzelme içinse 5 ile 7 gün tedavi yeterlidir<sup>61</sup>.

**H.influenzae:** Hafif-orta derecedeki hastalıkta amoksisilin uygundur. Beta-laktamaz pozitif suşlar giderek arttığından 2'inci kuşak (sefuroksim) veya 3'üncü kuşak

(seftriakson, sefotaksim) sefalosporinler veya kloramfenikol ciddi hasta olgularda kullanılır. Tedavi süresi, hafif-orta hastalıkta en az 7 gün veya ateş düştükten sonra en az 3 gün olmalıdır. Ciddi hastalıkta tedavi süresi 2-3 haftadır.

**Stafilokokal pnömoni:** Stafilokokal pnömoni düşünüldüğünde penisilinaza dirençli penisilin kullanılmalıdır. Toplumda metisiline dirençli *S.aerues* oranı düşük ise de şüphe halinde vankomisin kullanılmalıdır. Hızla ampiyem, pnömosel ve abse gelişimi olabilir. Hastalar yakın izlenmelidir. Antibiyotikler parenteral olarak 2-3 hafta verilmeli, daha sonra oral preparat 1 ile 3 hafta kullanılmalıdır.

Viral pnömoni tedavisinde genel yaklaşım suportif bakımdır. Bunun için hidrasyon, oksijenasyon ve hastanın monitorizasyonu gerekmektedir. Akciğerin fizik tedavisi, sekresyonların aspirasyonu, ateş kontrolü de önemlidir. Dekstrometorfan veya kodein kullanımı öksürük refleksini baskıladığından kontendikedir ve yalnızca uykuyu bölen persistan öksürüğü olan olgularda önerilir. Solunum yetersizliği gelişen olgularda mekanik ventilasyon gerekebilir.

Spesifik antiviral tedavi ağır hasta çocuklarda ve immun yetersizliği olan olgularda kullanılmaktadır. Ribavirin inhalasyonları ağır RSV pnömonilerinde, amantadine ise influenza A infeksiyonlarında kullanılmaktadır. Temas halinde influenza A infeksiyonu gelişimini önlediği, duyarlı kişilerde koruyuculuk sağladığı ve infeksiyon varlığında tedavi edici özelliği olduğu gösterilmiştir<sup>61</sup>.

## **PROGNOZ**

Viral pnömonili olguların büyük kısmı sekelsiz ve kısa sürede iyileşmektedir. Bununla birlikte özellikle 6 haftadan küçük çocuklarda veya konjenital kalp hastalığı,

immun yetersizlik gibi hastalığı olan olgularda RSV'ye bağlı ağır yaşamı tehdit eden infeksiyonlar görülmektedir. Ek olarak adenovirus, fatal akut fulminan pnömoni veya bronşiolitis obliterans ile birlikte olan kronik akciğer hastalığına neden olabilir. Viral pnömoninin uzun süreli komplikasyonları iyi bilinmemektedir. Ancak adenovirus, influenza ve kızamık pnömonisi sonrası kronik akciğer hastalığı gelişim bildirilmektedir<sup>56</sup>.

Sıklıkla pnömoni tedavisinin sonunda çekilen akciğer grafisinde düzelme saptanamaz. Olguların %80'inde 3-4 haftada %100'ünde ise 3 ayda normal akciğer grafisi elde edilmektedir<sup>61</sup>. Tedavinin başlangıcından 2-3 gün sonra yanıt olmaması komplikasyon olasılığını akla getirmelidir. Plevral efüzyon, ampiyem, abse gelişimi, pnömosel varlığı ek cerrahi tedavi veya antibiyotik değişikliği ve tedavi süresinin uzatılmasını gerektirir. Tekrarlayan veya uzayan pnömoni olgularında bronkoskopi ve ileri radyolojik tetkikler önerilir.

Komplike olmamış pnömokok pnömonisinde mortalite %1'in altındadır. Uygun antibiyotik tedavisi sonrası akciğer morfolojisi ve fizyolojisi normale döner. Fibrotoraks nadirdir. Tüm çocuklarda pleural kalınlaşma olur ama bu akciğerin büyümesine ve fonksiyonlarına etkisizdir. *S.aureus* veya *H.influenzae*'ya bağlı ampiyemli yaygın hastalıktan sonra bile çocukta akciğer normal büyür ve gelişebilir. Ölümler hala görülür ancak bu daha çok altta yatan hastalık nedeniyledir<sup>61</sup>.

## **MYCOPLASMA PNEUMONIAE PNÖMONİSİ**

Mikoplazmalar doğada serbest yaşayan en küçük mikroorganizmalardır. 100'den fazla tipi saptanmıştır. Bunlardan 16'sı insanlarda normal florada bulunurlar; *M.pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* ve *Ureaplasma urealyticum* hastalık nedenidir<sup>97</sup>.

Yunanca ve latince, "mycoplasma" jenerik adındaki "myco", miselli, filamentöz özelliğini, "plasma" şekil değiştirebilmesini, pleomorfizmni gösterir<sup>12</sup>.

*M.pneumoniae* Mollicutes sınıfının ve Mycoplasmataceae ailesinin bir üyesidir. Büyümek için sterole gereksinimi vardır. Tüm mollicutes sınıfı gibi hücre duvarı yoktur<sup>7,10,12,18,99</sup>.

### **EPİDEMİYOLOJİ**

*M.pneumoniae* infeksiyonları tüm dünyada yaygındır. Akut, kısa süreli epidemiler yapan solunum yolu patojenlerinin aksine *M.pneumoniae* infeksiyonu geniş topluluklarda endemiktir. Ancak 4-7 yılda bir epidemiler yapar. Ufak topluluklarda ise infeksiyon sporadik olup düzenli olmayan aralıklarla salgınlar yapabilir. İnfeksiyonlar genellikle yıl boyu görülür. Foy ve arkadaşları<sup>12</sup> Seattle'da 11 yıllık bir sürede *M.pneumoniae* infeksiyonunun her mevsim, kültürel ve serolojik bulgularını kaydederek yaptıkları bir çalışmada mevsimsel ve yıllık bir fark saptamamışlardır. Diğer çalışmalarda endemik patern de aynı bulguları vermiştir<sup>72</sup>. *M.pneumoniae*'nin bunun dışında bir de küçük bölgelerde görülen, sıklık ve yavaş gelişen epidemik paterni vardır. Epidemiler 4-7 yıllık aralıklarla gerçekleşir. Genellikle sonbaharda başlar, 12-30 ay persiste eder<sup>7,18,23</sup>.



### İnsidans:

Son zamanlara kadar *M.pneumoniae* infeksiyonlarının genel toplumda sık olmadığı düşünülmüştür. Ordu ve okul gibi kapalı topluluklarda *M.pneumoniae* pnömonilerinin görülmesiyle ilk çalışmalar başlatılmıştır<sup>9,88</sup>. Son 25 yılda, sivil topluluklarda *M.pneumoniae* infeksiyon ve hastalığını gösteren geniş çalışmalar yapılmıştır<sup>1,27,31,33,37,53,97</sup>.

Çalışmaların çoğu ufak çocuk popülasyonunda yılda %20-30 gibi bir infeksiyon insidansını düşündürmektedir. Erken yaşlarda saptanan antikorların *M.pneumoniae*'ya spesifik olmaması, birçok çapraz reaksiyon veren antijen olması mümkündür<sup>34</sup>. Syracuse'da bir çocuk evinden alınan örneklerde insidans sadece %5 olarak bulunmuştur. Bununla birlikte Fernald'm<sup>27</sup> sistemik izleme yaptığı bir çalışma yıllık infeksiyon oranının %12 civarında olduğunu göstermiştir. En yüksek oran 5-9 yaş grubunda saptanmıştır (%8.8). Yaşla birlikte antikor titresinin artmaya eğilimli olduğu gösterilmiştir. Bu durum büyük çocuklarda reinfeksiyonu düşündürmektedir<sup>23,27</sup>.

*M.pneumoniae* ile oluşan hastalık insidansı, mikroorganizmanın toplumdaki endemik ve epidemik prevalansı ile yaşa bağlıdır. Foy ve arkadaşları<sup>12</sup> tarafından endemik-epidemik periyodlar ve yaşa bağlı insidans gösterilmiştir. En fazla epidemik atak oranı 14/1000 çocukla 5-9 yaş grubunda, en fazla endemik atak oranı 4/1000 ile aynı yaş grubunda görülmüştür. 10-14 yaş arası çocuklar endemik ve epidemik periyodlarda 2'inci en sık atak oranına sahiptirler<sup>12</sup>. Semptomatik-aseptomatik infeksiyon oranları çalışmalara göre farklılık göstermektedir<sup>7</sup>. Aseptomatik infeksiyon oranı %15-55 arasında verilmektedir<sup>3,31,88</sup>. İnfeksiyonların sadece 1/30'unun pnömoni olarak görüldüğü saptanmıştır<sup>9</sup>.

### **İnkübasyon peryodu ve bulaşıcılık:**

Çeşitli çalışmalarda bildirilen inkübasyon peryodu 1-3 hafta arasında değişmektedir<sup>20,31,84</sup>. Kızamık ve influenza gibi diğer solunum yolu infeksiyonlarının aksine *M.pneumoniae*'nin sebep olduğu hastalıklar, hem yatılı okul, kışla gibi kapalı topluluklarda, hem de açık topluluklarda yavaş bulaşır. Diğer solunum yolu infeksiyonlarının aileye girişi, tüm hassas bireylerin primer olgudan infeksiyonu alması ile sonuçlanırken, *M.pneumoniae*'nin yayılması için 3 ya da 4 pasaj gerekir. Foy ve arkadaşları<sup>31</sup> ailelerdeki sekonder infeksiyon oranlarının çocuklar için %64, erişkinler için %17 olduğunu göstermişlerdir. Ailelerdeki bulaşma akut fazda olur ve asemptomatik kişilerden bulaşma bildirilmemiştir<sup>12</sup>.

### **Cinsiyet:**

*M.pneumoniae* ile oluşan hastalıkların insidansında cinsler arasında küçük bir farklılık vardır<sup>7</sup>. Erişkin yaş grubunda erkeklere göre kadınlarda *M.pneumoniae* pnömonisi oranının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Fakat çocuklarda *M.pneumoniae* oranı erkeklerde daha yüksektir<sup>53</sup>. Ayrıca erkek çocuklarda daha ciddi bir semptomatoloji dikkati çekmektedir.

## **PATOGENEZ VE PATOLOJİ**

**İnfeksiyon bulgularının gelişimi:** *M.pneumoniae* infeksiyonu, bu ajanla infekte bir kişinin solunum yolu sekresyonlarının, solunum sistemi yolu ile bulaşması sonucu oluşur. Yayılma, küçük aerosol partikülleri ya da büyük sekresyon damlalarının nazofarenksin epitelyal yüzeyi ile ve alt solunum yolu epiteliyle teması sonucu olur. Epidemiyolojik

veriler infeksiyon geçişi için yakın ve hatta uzun süreli kişisel ilişki gerektiğini göstermektedir. İnfeksiyon ajanının kazanılmasından sonra, çoğalma müköz membran yüzeyinde ekstrasellüler olarak meydana gelir. 4 gün ile 3 hafta arasında değişen inkübasyon periyodu muhtemelen orijinal inokulumun büyüklüğüne bağlıdır.

Solunum yolu infeksiyonunun derecesi inkübasyon periyodu süresince artar ve klinik olarak infeksiyonun görülmesinden 2-8 gün önce solunum yolu sekresyonlarında organizma atılmaya başlar. İnfeksiyonun başlangıç semptomları başağrısı, kırgınlık, ateş, boğaz ağrısı ve öksürüğü kapsar; alt solunum yolu hastalığı bulguları 3 günde ortaya çıkar<sup>84</sup>.

Klinik semptomların başlangıcından sonra, solunum yolu sekresyonlarında *M.pneumoniae* konsantrasyonu pik yapar, 1 hafta maksimum düzeyde kalır, daha sonra 4-6 hafta ya da daha uzun süre persiste eder. *M.pneumoniae* ile oluşan hastalıklardaki bulgu ve semptomlar organizmanın solunum yollarından vücuda yayılma olasılığını düşündürmektedir (menenjit, artrit, hemolitik anemi, döküntü, perikardit). Çoğu araştırmacı generalize *M.pneumoniae* infeksiyonu olasılığını benimsememektedir. Sistemik klinik bulgular solunum yolu infeksiyonuna bağlı immunolojik yanıtla bağlanmaktadır. Bununla birlikte organizmanın, kan ve diğer yayılım bölgelerinde gösterildiğine ilişkin yayınlar vardır. *M.pneumoniae* kan, perikard sıvısı, orta kulak sıvısı, veziküler deri lezyonları, plevral sıvı, böbrek beyin ve beyin omurilik sıvısından (BOS) elde edilmiştir<sup>54,77</sup>.

**Patoloji:** *M.pneumoniae* infeksiyonunda primer hasar solunum yolu mukoza yüzeyinin epitelyal kısmındadır. Bu hasar bronş, bronşiol ve alveol yüzeyinde gözlenir ve çocuklarda klinik semptomları oluşturur. Spesifik destrüksiyon bronş ve bronşiyollerin silyalı epitelindedir. Mukozal deskuamasyon ve ülserasyon nedeniyle lumen fibrin,

mononükleer hücreler ve nötrofiller içeren eksüdaya ek olarak çok miktarda yıkım ürünü içerir. Alveolar boşluklar benzer eksüda ve ödem ile doludur. Bronş ve bronşiyol duvarları ödem ve makrofaj, lenfosit ve plazma hücresi içeren infiltrasyon nedeni ile kalınlaşmıştır. Alveol duvarları da kalınlaşmıştır ve lenfosit, mononükleer hücreler ve eritrosit içerir. Septal kapillerlerde dilatasyon vardır. Ödem ve selüler infiltrasyon boşluklara ilerler. Akciğerin makroskopik incelemesinde kanama ve konjesyon alanları gözlenir. Plevra fibrinöz eksüda kısımları içerir, plevral sıvı bulunabilir. Pnömonik bölgeler yamalar şeklinde ya da yaygın olabilir<sup>66</sup>.

### **İmmunolojik bulgular:**

**Spesifik antikor yapımı:** *M.pneumoniae* infeksiyonundan sonra spesifik bir serum antikor yanıtı oluşur. Bu bir çok serolojik testle ölçülebilir: İmmunofloresans, kompleman fiksasyon, indirekt hemaglutinasyon, presipitasyon, büyüme inhibisyonu, mikoplazmasidal antikor testi, ELISA, radyoimmunoassay, adherence inhibition assay ve radyo immunopresipitasyon testi gibi<sup>92,95</sup>. Kompleman fikse eden antikorlar, *M.pneumoniae* infeksiyonunun erken döneminde oluşur, 1 ayda pik titreye ulaşır, sonra yavaşça değişken bir zaman periyodunda azalır. Floresan boyanan antikorlar ve ELISA ile saptananlar kompleman fikse eden antikorlara benzer patern gösterir. Büyümeyi inhibe eden antikorlar daha geç görülürler (2-3 hafta sonra), daha geç pik yaparlar ve kompleman fikse eden antikordardan daha uzun süre persiste ederler. Başlangıç serum immun yanıtı spesifik IgM, IgG ve IgA antikorlarını kapsar. Klinik hastalık ve nekahat döneminden sonra, spesifik antikorlar IgG serum fraksiyonundadır, ancak IgM antikorunu, infeksiyondan aylar hatta yıllar sonra belirgin derecelerde persiste edebilir. Antikor titresi çocuklarda büyüklere göre daha düşüktür<sup>27</sup>. Çocuklardaki asemptomatik infeksiyonlar

ölçülebilir serum antikor cevabıyla ilişkili olmayabilir. *M.pneumoniae*-spesifik IgE antikorları astım ve/veya atopik dermatitli hastaların serumlarında saptanmıştır.

**Spesifik hücresel bağışıklık:** Fernald ve arkadaşları<sup>27</sup> önceden *M.pneumoniae* ile infekte olmuş erişkinlerde, in vitro kültür yapıldığında *M.pneumoniae*'nin varlığında lenfositlerde blast transformasyonu oluştuğunu göstermiştir. Yaşa bağlı çalışmalarda 4 yaşın altındaki önceden infeksiyon geçirmiş çocuklardan sadece birinde lenfosit stimülasyonu ile ölçülebilen spesifik hücresel bağışıklık bulgusu kaydedilmiştir<sup>27</sup>. Aksine, 4 yaşından büyük çocukların %60'ı ve erişkin grubun %87'sinde spesifik lenfosit stimülasyonu görülmüştür. Bu çalışma spesifik hücreye bağımlı bağışıklığın yaşla arttığını ve tekrarlayan infeksiyonlara bağlı olduğunu düşündürmektedir. *M.pneumoniae* ile infekte gönüllülerde organizmanın varlığında kemotaksi yapan lökositler, interferon alfa yanıtı saptanmıştır<sup>79</sup>.

**Nonspesifik yanıtlar:** *M.pneumoniae* ile infeksiyon sırasında değişik antijenlere karşı antikorlar oluşur<sup>92</sup>. Bu antikorların en iyi bilineni soğuk aglütininer olup *M.pneumoniae* pnömonisinin tanısında kullanılmışlardır. Soğuk aglütininer, eritrositlerin I antijenine karşı oluşur. *M.pneumoniae* pnömonili hastaların %75'inde serumda soğuk aglütininer saptanmıştır. Pnömoni dışı *M.pneumoniae* infeksiyonlarında oluşumları daha azdır<sup>10</sup>.

*M.pneumoniae*'li hastalar non-hemolitik streptokokların MG yapısına karşı da antikor geliştirirler. *M.pneumoniae* infeksiyonlu hastaların serumlarında saptanan diğer heterolog antikorlar düz kas, mitotik spindle apparatus, beyin, akciğer, karaciğer ve Wasserman kardiyolipin antijene karşıdır. Ayrıca serumda trombosit agregasyon tekniği ile immun kompleksler, son olarak pnömonili çoğu hastada dolaşan immun kompleksler

gösterilmiştir. *M.pneumoniae* infeksiyonunda serumda romatoid faktörün varlığı kaydedilmiştir.

#### **Hastalık oluşumunun olası mekanizmaları:**

*M.pneumoniae*'nin yaptığı solunum yolu infeksiyonunun patogenezi açıklamak için bir çok çalışma yapılmıştır. *M.pneumoniae* infeksiyonları sütçocukları, çocuklar, adolesanlar ve genç erişkinlerde yüksek prevalans gösterir; fakat daha yaşlı hastalarla kıyaslandığında sütçocukları ve küçük çocuklarda hafif seyrederek. Son çalışmalar daha yaşlı hastalarda reinfeksiyon ve buna bağlı değişik derecelerde immunolojik yanıt nedeniyle hastalığın daha ciddi seyrettiğini düşündürmektedir.

Organ kültürleri ve hayvan çalışmaları primer infeksiyon bölgesinde (solunum epiteli) organizma-hücre temasının sonucunda gelişen hasarı göstermektedir<sup>19,64</sup>. Organizmanın hücreye bağlanması hücrelerdeki nöraminik asit reseptörlerini kullanarak olur. Lipman ve arkadaşları<sup>64</sup> organizma ve hücrenin yakın ilişkisinin spesifik hasar materyelinin hücreye transportuna izin verdiğini göstermiştir. Bu maddenin tam bilinmemesine rağmen, hidrojen peroksit olduğu düşünülmektedir. Hücre kültürlerinde, *M.pneumoniae* konak hücrenin katalaz aktivitesini inhibe eder. Bu katalaz aktivite inhibisyonu mikroorganizma tarafından hidrojen peroksitin toksisitesini artırır.

Foy ve arkadaşları<sup>31</sup> kompleman fikse eden antikorların pnömoniden sonra 2-9 yıl yüksek kaldığını, fakat hafif infeksiyonlardan sonra ikinci yıldan itibaren hızla düştüğünü göstermişlerdir. Reinfeksiyona karşı koruma daha önce pnömoni geçirenlerde, hafif infeksiyon geçirenlere göre daha yüksektir.

## KLİNİK BULGULAR

*M.pneumoniae* çeşitli klinik tablolara yol açabilir. Bunlar pnömoni, pnömoni dışı solunum yolu hastalıkları (üst solunum yolu infeksiyonu, larenjit ve nazofarenjit, otitis media ve büllöz hemorajik mirenjit, sinüzit, akut bronşit, krup, bronşiyolit ve infeksiyöz astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı), ekzantem ve enantem, kardiyak, hematolojik, gastrointestinal bulgular, artrit, nörolojik hastalıklardır<sup>7,11,17,55</sup>.

### **Pnömoni:**

Pnömoni *M.pneumoniae* infeksiyonunun en önemli klinik tablosudur. Bu ajan tüm pnömoni olgularının %10-20'sinden sorumludur<sup>33</sup>. En yüksek insidans 5-14 yaş arası çocuklardadır. Japonya'da yapılan bir çalışmada *M.pneumoniae*'nin neden olduğu alt solunum yolu hastalıklarının en sık 4 yaşında görüldüğü bildirilmektedir<sup>75</sup>.

**Semptom ve bulgular:** Çok sayıda çalışmada *M.pneumoniae* infeksiyonlarındaki semptom ve bulguların sıklığı gösterilmiştir<sup>7,12,18,32,34,72,74</sup>. Tablo 4'de erişkin ve çocuklarda rastlanan klinik bulguların sıklığı görülmektedir<sup>12</sup>.

**Tablo 4: *M.pneumoniae* İnfeksiyonlarında Klinik Bulgu ve Semptomların Görülme Sıklığı.**

Bulgular	Sıklık (%)
<b>Semptomlar</b>	
Ateş	96-100
Öksürük	93-100
Halsizlik	74-89
Baş ağrısı	60-84
Balgam çıkarma	50-75
Titreme	58-78
Boğaz ağrısı	53-71
Göğüs ağrısı	42-69
Nazal semptomlar	29-69
Myalji	45
<b>Bulgular</b>	
Raller, wheezing	80-84
Farengal eritem	12-73
Servikal adenopati	18-27

*M.pneumoniae* pnömonisinde ana bulgular ateş ve öksürüktür. Hastalığın başlangıcı sinsidir, fakat kırgınlık, ateş, baş ağrısı bu dönemde görülür. Öksürük hastalığın başlangıcından 3-5 gün sonra başlar, başlangıçta prodüktif değildir. Yapılan çalışmalarda maksimal vücut sıcaklığının %77-100 oranında 38.9°C'dan yüksek olduğu gösterilmiştir. Copps ve arkadaşları<sup>20</sup> hastaların %58'inin vücut sıcaklığını 39.4°C'den yüksek saptamışlardır, sadece %4 hastada 40.6°C'nin üzerinde ateş saptamışlardır.

Baş ağrısı çeşitli araştırmalarda değişen oranlarda bildirilmiştir. Titreme ve balgam çıkarma %50 oranında görülmektedir. Nezle *M.pneumoniae* pnömonisinde sık bir semptom değildir, varlığında başka bir etyolojik ajan düşünülmelidir. Fakat yapılan



çalışmalarda küçük çocuklarda nezlenin prodüktif öksürüğe oranla daha sık olduğu bulunmuştur. Ses kısıklığı, kulak ağrısı, boğaz ağrısı, göğüs ağrısı, gastrointestinal bulgular hastaların %25'inde görülür. Döküntü %6 ve %11 oranında bildirilmiştir<sup>20,33</sup>.

En sık oskültasyon bulgusu kuru rallerdir. Ekspiryum sırasında müzikal raller de duyulabilir. Raller 2 hafta persiste eder, 1 ay ya da daha uzun sürmesi nadir değildir. Akciğer grafisindeki anormal bulgulara rağmen, hastalarda dinleme bulgusu olmayabilir<sup>17</sup>.

*M.pneumoniae* infeksiyonlu 108 çocuk ile yapılan geniş bir çalışmada %40 hastada akut hastalıkla birlikte wheezing oluşmuştur<sup>86</sup>. Bu çalışmadaki çocuklar akut hastalıktan 3 yıl sonra değerlendirildiklerinde, kontrol grubuna göre akciğer fonksiyonları belirgin olarak düşük bulunmuştur. Az sayıda bildiri, küçük çocuklarda *M.pneumoniae* pnömonisi tanımlamaktadır<sup>31,78</sup>.

*M.pneumoniae* infeksiyonlarında ciddi ve yaygın pulmoner hastalıklar oluşabilmektedir<sup>29,75</sup>. Massif lobar pnömoni, plevral efüzyon görülebilir<sup>29,75</sup>.

**Akciğer grafisi:** Primer atipik pnömoninin radyolojik paterni değişkendir, fakat bilateral, difüz, retiküler infiltrasyon genel bulgudur<sup>18</sup>. Çalışmalar difüz interstisyel tutulumun *M.pneumoniae* infeksiyonlarında nadir olduğunu, daha çok virus, mantar, klamidya infeksiyonlarında görüldüğünü göstermektedir<sup>7,17,80</sup>. *M.pneumoniae* infeksiyonlarında rastlanan radyografik bulgular 4 grupta toplanabilir<sup>8</sup>:

- 1) Bronkopnömoni (sıklıkla tek bir lobda), 2) Çizgisel atelektazi, 3) Nodüler infiltrasyon,
- 4) Hiler adenopati

**Nonspesifik laboratuvar bulguları:** Total lökosit sayısı genellikle normaldir<sup>20,72,82</sup>.

Periferik yaymada çomak artışı *M.pneumoniae* pnömonisinde beklenmez. Eritrosit sedimentasyon hızı tüm olgularda artmıştır<sup>20</sup>. Sifiliz için serolojik testler yanlış pozitif

sonuç verebilir, serum soğuk aglütinineri ve streptokok MG antijenine karşı antikorlar görülebilir<sup>9,10</sup>. Direkt Coombs testi çoğunlukla pozitifdir, serum IgM değerleri yükselmiştir. İdrar tetkikleri normaldir<sup>7,23</sup>.

#### **Pnömoni dışı solunum yolu hastalıkları:**

**Soğuk algınlığı ve üst solunum yolu infeksiyonları:** Soğuk algınlığı *M.pneumoniae*'nin nadir olarak neden olduğu, farenjitin eşlik etmediği, hafif ateş ve nazal semptomlar tablosudur. Üst solunum yolu infeksiyonları ise çocuklar ve genç erişkinlerde *M.pneumoniae* infeksiyonlarının sıklıkla tek bulgusu olarak ortaya çıkmaktadır<sup>27,31,72,88</sup>. Üst solunum yolu infeksiyonlu çocuklarda yapılan çalışmalarda viruslar ve diğer ajanlar etken olarak görülürken, *M.pneumoniae* hastaların %2-5'inde saptanmıştır<sup>27</sup>.

**Farenjit ve nazofarenjit:** *M.pneumoniae* pnömonili hastaların yarısında farenjit görülmekle birlikte major bulgu değildir. Jensen ve arkadaşları<sup>53</sup> *M.pneumoniae* ile infekte çocuklarda farenjit ve otitis medianın sık görüldüğünü saptamışlardır. 715 farenjitli çocuk ve adolesan ile yapılan bir çalışmada %36.8'inin A grubu streptokok ile, %3.1'inin ise *M.pneumoniae* ile infekte olduğu saptanmıştır<sup>36</sup>.

**Otitis media ve büllöz hemorajik mirenjit:** *M.pneumoniae*'nin çocuklarda, otitis mediada etyolojik ajan olarak rolü açık değildir. Otitis mediyalı çocukların %12'sinde serolojik olarak *M.pneumoniae* saptanmıştır fakat üretilenmemiştir. Gönüllülerde yapılan bir çalışmada 52 denegin 13'ünde mirenjit gelişmiştir<sup>84</sup>. Büllöz mirenjit doğal *M.pneumoniae* infeksiyonlarında da görülebilmektedir<sup>31</sup>.

**Sinüzit:** *M.pneumoniae* infeksiyonlarında nadir olarak görülmektedir.

**Akut bronşit:** Ateş, öksürük, ronkuslar ile karakterize olan akut bronşit *M.pneumoniae* infeksiyonlarının sık rastlanan bir tablosudur. Akut bronşit olgularının %10-20'sinde etken *M.pneumoniae*'dir<sup>88</sup>.

**Krup:** *M.pneumoniae* infeksiyonları çok nadir olarak krup tablosuna yol açar. Oluştığında hafif seyreder ve ayırt edici bir özelliği yoktur.

**Bronşiyolit ve infeksiyöz astım:** Bronşiyolit olgularının yaklaşık %5'inden *M.pneumoniae* sorumludur. bu oran çeşitli çalışmalarda farklı olarak verilmektedir<sup>7</sup>. *M.pneumoniae* aynı zamanda bronşiyal astım ve astmatik çocuklardaki tekrarlayan wheezing ataklarının da göreceli olarak sık bir nedenidir<sup>32,86,90</sup>. *M.pneumoniae* pnömonileri sırasında da wheezing oluşmaktadır<sup>67</sup>.

**Diğer:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile *M.pneumoniae* infeksiyonlarının ilişkisi bildirilmiştir<sup>71</sup>.

**Karma infeksiyonlar:** *M.pneumoniae* infeksiyonları ile ilgili çalışmalarda, kültür ve seroloji bulguları ile diğer infeksiyon ajanlarının da aynı anda veya ardışık olarak bulunduğu saptanmıştır<sup>3,36,72</sup>. Fakat ajanların birbirleri üzerine sinerjistik ya da antagonistik rolleri üzerine bulgu yoktur. Bakteriyel infeksiyonlarda çapraz reaksiyon sonucu *M.pneumoniae* kompleman fikse eden antikorlarda artış olabilmektedir<sup>57</sup>.

**Tekrarlayan hastalık:** Çeşitli araştırmalar rekürren *M.pneumoniae* infeksiyonlarının oldukça sık olduğunu göstermektedir. Tekrarlayan infeksiyonlar pnömoni gibi ciddi hastalıklarla ilişkilidir.

Tablo 5'de *M.pneumoniae*'nin neden olduğu klinik tablolar görülmektedir<sup>32</sup>.

**Tablo 5: *M.pneumoniae*'nin Neden Olduğu Klinik Tablolar.**

<b>Respiratuar</b>	<b>Nonrespiratuar</b>
Pnömoni	Nörolojik
Farenjit	Meningoensefalit, Ensefalit,
Otitis media	Transvers myelit, Kranyal nöropati
Büllöz mirenjit	Poliomyelit-like sendrom, Psikoz
Sinüzit	Serebral infarkt, Guillian-Barré sendromu
Laringotrakeobronşit	Kardiyak
Bronşiolit	Perikardit, Myokardit, Tam kalp blok
Nonspesifik üst solunum yolu infeksiyonu	Konjestif kalp yetersizliği
	Myokard infarktüsü
	Gastrointestinal
	Karaciğer yetersizliği, Pankreatit
	Hematolojik
	Otoimmün hemolitik anemi,
	Kemik iliği baskılanması, Trombositopeni
	Yaygın damar içi pıhtılaşması
	Kas-iskelet sistemi
	Myalji, Artralji, Artrit
	Genitoüriner
	Glomerülonefrit, Tubulointerstisyel nefrit,
	Tubuloovaryan abse
	İmmunolojik
	Hücrel immunitenin baskılanması,
	Nötrofil kemotaksisinde baskılanma

## TANI

### Ayırıcı tanı:

*M.pneumoniae* infeksiyonlarının çocuklarda sık görülen, viral (adenovirus, parainfluenza, influenza), bakteriyel (*S.pneumoniae*, *H.influenzae*, *M.tuberculosis*), fungal (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*) ve *Chlamydia* infeksiyonları ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Klinik belirtiler ve radyoloji benzer olduğundan hastanın immunolojik durumu, çevre, yaş, inkübasyon periyodu ve mevsim ayırıcı tanıda önemlidir.

Sağlıklı çocukların pnömonilerinde (özellikle 3 yaş üzerinde) *M.pneumoniae* sık bir etkidir. Nezle bulgularının olmaması *M.pneumoniae* pnömonilerini diğer viral etkenlerden ayırmakta yardımcı olmaktadır. Lökosit sayısında ve periferik yaymada çomak oranında belirgin artış olmaması *M.pneumoniae* infeksiyonu için önemlidir. Ekzantem ve Stevens-Johnson sendromu *M.pneumoniae*'den şüphe ettirirken, hemolitik anemi, eklem bulguları ve nörolojik bulguların pnömoni ile birlikte görülmesi kuvvetle *M.pneumoniae* infeksiyonunu düşündürmektedir.

*M.pneumoniae*'nin pulmoner bulguları her zaman belirgin olmadığı için sıra dışı akut veya subakut bir olguda (aseptik menenjit veya diğer nörolojik hastalıklar, ekzantem, enantem, hepatit, pankreatit, perikardit ve/veya myokardit ve artritli hastalarda) etyolojik ajan olarak *M.pneumoniae*'yi da düşünmek ve akciğer grafisi, kültür, seroloji ile tanıya yönelmek gerekir<sup>18</sup>.

### Spesifik tanı:

**Serum soğuk aglütinineri:** Soğuk aglütininerle tanı özellikle *M.pneumoniae*'nin alt solunum yollarında etken olduğu durumlarda değerlidir<sup>34</sup>. Pnömoni olgularıyla yapılan bir

çok çalışmada, *M.pneumoniae* infeksiyonlu hastalarda serum soğuk aglütinineri %50-90 olguda 1:32'ye eşit veya daha yüksek titrelerde pozitif bulunmuştur<sup>9,10,17,34,74</sup>. Genelde soğuk aglütinin yanıtı pulmoner tutulumun ciddiyetiyle direkt ilişkilidir. Yoğun lobar tutulumlu hastalarda hemen daima pozitif titreler (>1:32) saptanır. Pozitif soğuk aglütinin titreleri adenoviral pnömonilerin de %18'inde görülür<sup>7,34</sup>. Soğuk aglütinineri gösteren hızlı ve kullanışlı bir tarama testi de vardır<sup>41</sup>.

**Spesifik antikor tayini:** İmmunofluoresans, büyüme inhibisyonu, indirekt hemagglütinasyon, presipitasyon, mikoplazmasidal antikor, kompleman fiksasyon, ELISA, adherans inhibisyonu, radioimmünopresipitasyon, radioimmunoassay *M.pneumoniae* tanısında serum antikorlarını ölçmek için kullanılabilirler. Bu antikorlarda oluşan dört kat artış akut *M.pneumoniae* infeksiyonunu gösterir. Tek yüksek titreler (>1:256) genellikle yakın geçmişteki infeksiyonu belirlerken, nadiren kesin *M.pneumoniae* infeksiyonunu gösterir. *M.pneumoniae* infeksiyonları uzun bir inkübasyon periyodunu takiben oluşur ve antikor oluşumu akut hastalık sırasında anlamlı düzeylere ulaşır. Titredeki 4 kat artış akut dönemde 5-7 gün ara ile alınan serumlarda saptanırsa tanı kesinleşir<sup>7,17,23,51</sup>.

**Direkt antijen tayini (DNA Probe Testi):** I<sup>125</sup> ile işaretlenmiş *M.pneumoniae*'nin ribozomal ribonükleik aside (RNA) homolog, komplemanter DNA'yı kullanan, türe özel probe (Gen-Probe) ile boğaz sürüntüsü örneğinden direkt olarak tanı konabileceği gösterilmiştir<sup>47,59</sup>. Pediatrik popülasyonda sensitivite %76.7 spesifite %91.7 olarak belirlenmiştir. Yapılan çalışmalar, DNA probe testinin sensitivitesinin yükseltildiği zaman pediatri kliniklerinde hızlı tanı için kullanılabileceğini göstermiştir<sup>59</sup>. PCR hızlı bir tanı yöntemi olarak kullanılabilir<sup>23,68</sup>.

**Kültür:** *M.pneumoniae* yavaş büyüyen bir mikroorganizma olduğu için kültürde üreme süresi 1 haftadan uzun olmaktadır. Bu durum rutin çalışmalarda kültürün tanınabilirliğini azaltmaktadır. Modifiye SP-4 ortamında üreme diğer yöntemlerden daha sağlıklı olarak agar immuno fluoresans yöntemiyle sağlanabilir<sup>7</sup>.

**Mikropartikül aglütinasyon ve “Antibody-capture Enzyme Immunoassay (MAG, ELA-EIA):** Son çalışmalarda *M.pneumoniae* infeksiyonlarının erken tanısında EIA olarak tanımlanan yöntemler oldukça yararlı görülmektedir. Akut infeksiyonda bakteriyel ajana karşı yükselen spesifik IgM ve IgG ölçümlerine dayanan testlerdir<sup>23,68</sup>.

**Lateks Aglütinasyon Yöntemi:** Kompleman fiksasyon yöntemi ile karşılaştırıldığında spesifik değeri yüksek, duyarlı bir testtir.

**İndirekt Hemaglütinasyon testi:** Kompleman fiksasyon testine göre daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Kompleman fiksasyonu >1:8 titrede, indirekt hemaglütinasyon >1:20 titrede anlamlı sayılmaktadır.

## TEDAVİ

Genellikle *M.pneumoniae* hastalığı hafif seyirlidir, hospitalizasyon nadiren gerekmektedir. *M.pneumoniae* eritromisin, klaritromisin, azitromisin ve tetrasiklinlere in vitro olarak duyarlıdır. Hücre duvarı olmadığından sefalosporinlere ve penisilin grubu antibiyotiklere çok dirençlidir. Eritromisin, klaritromisin, azitromisin ve tetrasiklinler hastalığın süresini kısaltmada oldukça etkilidirler. Pediatrik toplum kaynaklı pnömoni olgularını içeren iki çok merkezli çalışmada eritromisin ile klaritromisin veya azitromisin eş değer etkinlik göstermiştir. Yeni makrolidler *M.pneumoniae*'nin solunum yollarından

eradikasyonunda daha etkili ve daha güvenilir bulunmuştur. Klaritromisin (15mg/kg/gün, 2 doz, 10 gün) veya azitromisin (10 mg/kg/gün 1.gün ve 5 mg/kg/gün 2-5 günler arasında) tedavisi olguların %100'ünde *M.pneumoniae*'nin eradikasyonunu sağlamıştır<sup>12</sup>.

## **KOMPLİKASYON VE PROGNOZ**

Komplikasyonlar nadirdir. *M.pneumoniae*'ye bağlı nonrespiratuar tablolar bakterinin direkt etkisinden çok otoimmün olaylara bağlanmaktadır. Hastalarda genellikle tam iyileşme sağlanır. Fatal infeksiyonlar son derece nadirdir<sup>12</sup>.





## CHLAMYDIA PNEUMONIAE İNFEKSİYONLARI

*Chlamydiae*'ler zorunlu intrasellüler bakterilerdir. Bu genusda yer alan bakteriler DNA ve RNA içerirler, kendilerine ait ribozomları ve hücre duvarları vardır. Ancak ATP sentezleyemezler ve bu nedenle enerji açısından parazittirler. Tüm tipleri ortak lipopolisakkarid yapısı içerirler. *Chlamydia*'ların kendilerine özgü iki farklı yaşam şekli vardır. Bu mikroorganizmanın konak hücreyi infekte eden, metabolik olarak inaktif şekline "elementer cisimcik", hücre içinde gelişim gösteren, inklüzyon oluşturan, infeksiyöz olmayan ve metabolik olarak aktif şekline "retiküler cisimcik" adı verilir. Elementer cisimcik yaklaşık 200-400 nm çapında olup konak hücrelerin yüzeyine elektrostatik bağlanma ile veya özgül reseptör proteinleri aracılığı ile bağlanır ve endositoz ile hücre içine alınırlar. Endositozdan 9-12 saat sonra elementer cisimcik retiküler cisme dönüşür ve türe özgü intrasitoplazmik inklüzyonları oluşturur. 36 saat sonra retiküler cisimcik tekrar elementer cisme dönüşür. 48-72 saat süren toplam yaşam süresinin sonunda sitoliz veya tüm inklüzyon cisimciğinin hücreye zarar vermeden eksositozu meydana gelir. Bu süreç türden türe değişmekle birlikte *Chlamydia*'lar için temelde benzerdir<sup>44</sup>.

*Chlamydiae* genusunda 4 organizma vardır: *Chlamydia psittaci*, *C.pneumoniae* (TWAR suşu), *C.trachomatis* ve *Chlamydia pecorum*<sup>44</sup>. *C.psittaci* infekte kuşlarla temas sonrası insanda interstisyel pnömoni tablosu ile karakterize psittakoz hastalığına neden olur. *C.trachomatis* gelişmekte olan ülkelerde hala en önemli körlük neden olan trahomanın etkenidir. Bazı serotipleri cinsel temasla geçen lenfogranüloma venerum hastalığına, bazı serotipleri erkeklerde epididimit ve üretrit, kadınlarda ise servisit ve

salpenjite neden olur. Ayrıca yenidoğanda pnömoni ve konjunktivit etkenidir. *C.pecorum* köpek ve ineklerde infeksiyon etkeni olup insanlarda henüz patojen olarak izole edilmemiştir.

*C.pneumoniae* ise sütçocuklarında ve çocuklarda alt solunum yolu infeksiyonlarında giderek daha sık izole edilen bir patojendir. *C.pneumoniae*'nin ilk izolatları 1960'lı yıllarda trahoma çalışmaları sırasında saptandı. Daha sonraki yıllarda yapılan serolojik çalışmalar sonucu 1978'de Finlandiya'da okul çocukları arasındaki bir pnömoni epidemisinde bu mikroorganizmanın sorumlu olduğu gösterildi. Grayston ve arkadaşları<sup>39</sup> ilk iki izolatın adı olan TW-183 ve AR-39'dan ötürü bu mikroorganizmaya *C.psittaci*'nin TWAR suşu olarak adlandırıldı. 1986'da akut solunum yolu hastalığı olan kolej öğrencilerinin solunum yollarından izole edildi. 1989'da TWAR yeni bir *Chlamydia* türü olarak kabul edilerek *C.pneumoniae* adı verildi.

## EPİDEMİYOLOJİ

*C.pneumoniae* primer olarak insana özgü bir patojendir. Hayvansal kaynak bugüne dek saptanamamıştır. Etken büyük olasılıkla infekte damlacıklar yoluyla geçmektedir. İnfeksiyon yayılımı sıklıkla aile fertleri arasında, kırlar gibi kapalı topluluklarda görülmektedir.

Adolesan dönemde *C.pneumoniae* seroprevalansı %30-45'e ulaşmakta olup bu durum infeksiyonun sıklıkla belirsiz olduğunu düşündürmektedir<sup>5,89</sup>. *C.pneumoniae* infeksiyonuna bağlı toplum kaynaklı pnömoni insidansı yaş gruplarına ve coğrafi özelliklere bağlı olarak çeşitli çalışmalarda %6 ile 19 arasında değişmektedir<sup>6,14,28,30,38,52,87</sup>.

Çocukluk çağı alt solunum yolu infeksiyonlarında *C.pneumoniae* insidansı ise %0 ile %18 arasındadır<sup>6,30,52,87,101</sup>. Bu çalışmaların büyük kısmında tanı serolojik olarak konmuştur. Seattle ve İskandinavya'da 5 yaş altındaki çocuklarda infeksiyon nadir iken<sup>38</sup> Filipinli çocuklarda yapılan bir çalışmada alt solunum yolu infeksiyonu geçiren 5 yaş altındaki çocuklarda *C.pneumoniae* antikor pozitifliği %10 civarında bulunmuştur<sup>87</sup>. Brooklyn'de kültüre dayalı bir çalışmada alt solunum yolu infeksiyonu tanısı alan 5 yaş altındaki çocuklarda *C.pneumoniae* sıklığı %9 iken bu oran 5 ile 16 yaş arasında %19'a çıkmaktadır<sup>14</sup>. Çocuklarda kültür ve serolojiyi birlikte kullanan çalışmalarda bu iki tanı yöntemi arasında zayıf korelasyon saptanmıştır.

Yakın zamanda yapılan kültüre dayalı bir çalışmada 3-12 yaş arası çocuklarda toplum kaynaklı pnömonilerde *C.pneumoniae* infeksiyon sıklığının %14, *M.pneumoniae* sıklığının ise %22 olduğu gösterilmiştir<sup>6</sup>. Altı yaş altındaki çocuklarda *C.pneumoniae* infeksiyon sıklığı %15, 6 yaş üzerinde ise %18'dir. *C.pneumoniae* çocukluk çağında toplum kaynaklı atipik pnömoni olgularının %10-20'sinden, akut bronşit olgularının %10'undan ve farenjit olgularının %5-10'undan sorumludur<sup>45</sup>. Bugüne dek yapılan çalışmalarda *C.pneumoniae*'ye bağlı akut infeksiyonun mevsimsel değişkenliği saptanmamıştır. *C.pneumoniae* her yaşta bireyi etkilemektedir<sup>44</sup>. İnfeksiyon sonrası kültür pozitifliğinin uzun süre devam ettiği bildirilmektedir<sup>14,42</sup>. Asemptomatik taşıyıcılık çocuklarda ve erişkinlerde %2-5 oranında görülmektedir<sup>24,49</sup>. Asemptomatik taşıyıcılığın *C.pneumoniae* epidemiyolojisindeki rolü bilinmemektedir; ancak bu kişilerin hastalığın yayılımı açısından rezervuar olabilecekleri düşünülmektedir<sup>44</sup>.

## KLİNİK BULGULAR

Akut *C.pneumoniae* infeksiyonların büyük kısmı asemptomatik veya hafif infeksiyon şeklindedir. Finlandiya’da askerler arasında meydana gelen bir epidemi sırasında *C.pneumoniae* infeksiyonlarının sadece %10’unun klinik olarak belirgin atipik pnömoni şeklinde olduğu saptanmıştır<sup>58</sup>. *M.pneumoniae* ve *S.pneumoniae* başta olmak üzere diğer etkenler ile koinfeksiyon sıktır. Bir çalışmada *C.pneumoniae* ile infekte çocukların %20’si *M.pneumoniae* ile de koinfekte bulunmuştur<sup>6</sup>.

*C.pneumoniae* hastalıklarının en iyi bilinen formu pnömoni ve bronşit tablosudur<sup>58</sup>. Hastanın yaşı, klinik yanıtı etkilemektedir. Erişkinlerde en sık rastlanan klinik sendromlar alt solunum yolu hastalığı, pnömoni ve bronşittir. Bu durum çocuklar için de geçerlidir. *C.pneumoniae* bronşit ve pnömonisi semptomların yavaş başladığı subakut bir hastalık olup uygun tedavi yapılmadığı takdirde günler veya haftalar sürebilen bir tablodur. Primer farenjit, sinüzit, otit tek başına veya pnömoni ile birlikte görülebilir<sup>6</sup>.

*C.pneumoniae*’ye bağlı üst solunum yolu infeksiyonları sıklıkla bifaziktir. Önce boğaz ağrısı ile başlar. Bu dönemde ayrıca rinit, sinüzit ve larenjitte olabilir. Serolojik olarak *C.pneumoniae* tanısı alarak hospitalize edilen olguların %87’si subfebrildir. %25’inde bronşit tablosu varken %51’inde baş ağrısı ve %55’inde myalji ve artralji saptanmıştır. Klinik olarak infeksiyon seyri *M.pneumoniae* veya influenza virus pnömonilerine benzer<sup>40</sup>.

Öksürük *C.pneumoniae* infeksiyonları için en önemli bulgudur. Erişkin hastalar bu durumu “yaşamımın en kötü öksürüğü”, “öksürmekten uyuyamıyorum” şeklinde tarif ederler. Öksürük 1-2 kadar sürebilir ve sıklıkla nonproduktiftir. *C.pneumoniae*

infeksiyonunun inkübasyon peryodu 2-3 haftadır. Akciğer grafisi bulgularının düzelmesi 1-2 ayı bulur. Pnömoni genellikle atipik pnömoni tablosu şeklindedir. Yani hastada hafif orta derecede ateş, halsizlik, başağrısı, öksürük, konstitüsyonel semptomlar ve farenjit bulguları vardır. Hafif semptomları olan olgularda bile ronkus ve raller oskültasyonda duyulabilir. Pnömonit akciğer grafisinde varsa bu sıklıkla konsolidasyonsuz, subsegmental, tek lezyon şeklindedir<sup>28</sup>.

*C.pneumoniae* infeksiyonları sıklıkla hafif seyirli ve komplikasyonsuzdur. Hospitalizasyon gerektirmez. Ancak bazı çalışmalarda çocuk ve erişkinlerde ağır pulmoner lezyonlar, bilateral hastalık, plörit ve plevral efüzyon bildirilmektedir<sup>40</sup>.

***C.pneumoniae* ve astım:** *C.pneumoniae* astım için tetikleyici bir faktördür. Astım atağı ile başvuran 5-15 yaş arası çocukların %11'inde kültürde *C.pneumoniae* üremesi saptanmıştır<sup>24</sup>. Kültür pozitif astımlı olguların %86'sında anti-*C.pneumoniae* IgE saptanırken wheezingi olmayan çocukların sadece %9'unda bu antikor pozitif bulunmuştur<sup>25</sup>. Bu durum *C.pneumoniae* infeksiyonları sırasında görülen bronşial reaktivitenin IgE aracılığı ile olduğunu düşündürmektedir. Farede yapılan çalışmalar steroid kullanımının *C.pneumoniae* infeksiyonlarını reaktive ettiğini göstermektedir. Ayrıca kistik fibrozlu hastalarda pulmoner alevlenmelere neden olmaktadır.

***C.pneumoniae* ve Kalp:** Yakın tarihli çalışmalarda kaza sonucu ölen genç erkeklerin otopsilerinde koroner arterdeki aterosklerotik plaklarında *C.pneumoniae*'nin varlığı gösterilmiştir. Arada etyolojik bir ilişki olup olmadığı kesin değildir. Bir varsayıma göre zaten var olan aterosklerotik plaklar *C.pneumoniae* ve bazı viruslar için yerleşim yeri görevini görmektedir<sup>28</sup>.

## TANI

*C.pneumoniae*'nin neden olduğu infeksiyonları başta *M.pneumoniae* olmak üzere diğer solunum yolu patojenlerinin neden olduğu tablolardan ayırt etmek olası değildir<sup>6,14,38</sup>. Oskültasyonda raller ve hatta wheezing duyulabilir. Akciğer grafisi genellikle hastanın klinik görünümü ile kıyaslanmayacak kadar kötü olabilir ve sıklıkla hafif veya yaygın tutulum veya lobar infiltratlar, az miktarda plevral sıvı saptanabilir.

*C.pneumoniae* infeksiyonu sırasında CRP'de artış olabilir, benzer şekilde sedimentasyon da artmış olabilir ve lökositoz görülebilir.

*C.pneumoniae* infeksiyonlarının özgül tanısı organizmanın doku kültürlerinde izolasyonu ve seroloji temeline dayanmaktadır. *C.pneumoniae* cycloheximide ile işlem görmüş HEp-2 ve HL hücrelerinde üretilebilir. Kültür için en uygun yer posterior nazofarenkstir<sup>6</sup>. Organizma balgam, boğaz kültürleri, bronkoalveolar lavaj sıvısı ve plevral kültürden de üretilebilir. Ancak bu materyeller az sayıda laboratuarda çalışabilmektedir<sup>44</sup>.

Elementer cisimciklerin klinik örneklerde direkt olarak fluoresan antikor boyama yöntemi ile gösterilmesi olasıdır; ancak sensitivite ve spesifitesi azdır. Bazı örneklerde *Chlamydia* antijeninin EIA yöntemi ile tayini de yine sensitivitesi az olan bir yöntemdir. Kullanımda olan tüm EIA kitleri *C.pneumoniae* ile birlikte *C.trachomatis*'i de göstermektedirler; çünkü türe özgü monoklonal antikorlar kullanılmaktadır. PCR yöntemi ile *C.pneumoniae* tayini olasıdır.

Serolojik tanı microimmunofluorescence (MIF) veya kompleman fiksasyon testleri ile yapılmaktadır. Kompleman fiksasyon testi türe özgü olup lenfoganüloma

venerum ve psittakoz tanısında da kullanılmaktadır. Okülojenital *C.trachomatis* enfeksiyonu olan bireylerin büyük kısmında kompleman fikse eden antikorlar tayin edilememektedir<sup>46</sup>. *C.pneumoniae* enfeksiyonu tanısı ile hastaneye yatırılan olgularda da sensitivitesi değişken bulunmuştur. *C.pneumoniae* enfeksiyonunun serolojik tanısı için MIF testi kullanılarak kriterler oluşturulmuştur<sup>38</sup> (Tablo 6). Buna göre akut enfeksiyon tanısı IgG titresinde 4 kat veya daha fazla artış olması veya  $\geq 1:16$  tek bir IgM titresine veya  $\geq 1:512$  üzerinde tek bir IgG titresine ile konmaktadır.

**Tablo 6: *C.pneumoniae* Enfeksiyonlarının Serolojik Tanısında MIF Test Sonuçlarının Yorumlanması.**

Akut enfeksiyon	-4 kat ve üzerinde antikor titre artışı -IgM $\geq 1:16$ -IgM $\geq 1:512$
Geçirilmiş enfeksiyon	-IgG $\geq 1:16$ ve $\leq 1:512$

Daha sonraki yıllarda, primer enfeksiyondaki antikor paterninin reinfeksiyondan farklı olduğu ileri sürülmüştür. İnisyel enfeksiyonda IgM yanıtı hastalığın başlangıcından 3 hafta sonra, IgG yanıtı ise 6 ile 8 hafta sonra oluşmaktadır. Reinfeksiyonda ise IgM yanıtı olmaz ve IgG yanıtı ise 1 ile 2 hafta daha erken oluşur<sup>38</sup>. Bu kriterler daha çok erişkinde yapılan çalışma sonuçlarına göre oluşturulmuştur. Ancak serolojik kriterler ile kültür sonuçları arasında uyumsuzluk bildirilmektedir. *C.pneumoniae* enfeksiyonu konusunda pnömonili ve astımlı çocuklarda yapılan çalışmalar kültür ile kanıtlanmış enfeksiyonu olan

çocukların %50'sinden fazlasında MIF antikollarının saptanamayacak düzeyde olduğunu göstermektedir.

## TEDAVİ

*C.pneumoniae* infeksiyonlarının tedavisinde optimal doz ve süre kesin olarak bilinmemektedir. Tedavi çalışmalarının büyük kısmında tanı seroloji ile konulduğundan mikrobiyolojik etkinlik saptanamamıştır. İki haftanın üzerinde tedavi tercih edilmektedir; çünkü 2 haftalık eritromisin ve 30 günlük tetrasiklin veya doksisisiklin tedavilerini takiben semptomların tekrarı ve persiste eden kültür pozitifliği saptanmıştır<sup>45</sup>.

Tetrasiklinler, eritromisin, yeni makrolidler (azitromisin ve klaritromisin) ve kinolonlar in vitro olarak *C.pneumoniae*'ya etkilidirler. *C.psittaci* gibi *C.pneumoniae*'de sulfonamidlere yüksek derecede dirençlidir<sup>43</sup>. Son tedavi çalışmalarına göre eritromisin (40 mg/kg/gün, 2 doz, oral 10 gün), klaritromisin (15 mg/kg/gün, 2 doz oral 10 gün) ve azitromisin (10 mg/kg/gün 1.gün ve 5 mg/kg/gün 2-5 günler arası) pnömonili çocukların %80'inde *C.pneumoniae*'yi nazofarenksten eradike etmede etkili bulunmuştur<sup>6</sup>.



## OLGULAR VE YÖNTEM

Çalışma, İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Pediatrik İnfeksiyon Hastalıkları Servisi'nde Ocak 1996-Aralık 1998 tarihleri arasında prospektif olarak gerçekleştirildi.

### **Olgular:**

Pediatrik İnfeksiyon Hastalıkları Servisi'ne toplumdaki kazanılmış pnömoni tanısı ile yatırılan 2 ay-15 yaş arası 140 hasta çalışmaya alındı. Pnömoni tanısı klinik semptom ve bulgular (dispne, öksürük, burun kanadı solunumu veya nonspesifik bulgular ateş, letarji gibi) ve pnömoni ile uyumlu akciğer grafisi bulguları varlığında kondu. Toplumdan kazanılmış pnömoni ise son 1 ay içinde hastaneye yatırılmamış bir olguda hastaneye yatış öncesi gelişen pnömoni olarak tanımlandı.

Nosokomiyal pnömoni, kronik akciğer hastalığı, bilinen immun yetersizliği veya malignitesi olan olgular ve çalışmaya alınmadan önceki 72 saatte antibiyotik kullanan olgular çalışma dışı bırakıldı. Her olgunun ailesine çalışma hakkında bilgi verildi ve onay alındı.

### **Klinik ve laboratuvar izlem:**

Başvuru sırasında ayrıntılı anamnez alınarak yakınmalar, yakınmaların süresi, öz ve soy geçmiş araştırıldı. Vital bulgular (vücut ısısı, nabız, kan basıncı, solunum sayısı), ve anormal fizik muayene bulguları kaydedildi. Olguların hepsinde ilk muayeneyi izleyerek tam kan sayımı, serum biyokimyası (glukoz, üre, elektrolit, kalsiyum ve serum transaminazları), sedimentasyon, CRP değerleri tayin edildi. Akciğer grafisi çekildi ve 5 tüberkülin ünitesi ile PPD deri testi yapıldı.

Pnömoninin etyolojik ajanını belirlemek amacı ile başvuru sırasında tüm olgulardan ateşli dönemde hemokültür ve varsa balgam kültürü alındı. 3 yaşın altındaki olgularda nazofarengeal örnek alınarak indirekt immunofluoresan yöntemi ile RSV antijen tayini yapıldı.

Başvuru sırasında ve konvalesan dönemde (3-4 hafta) olgulardan serum örneği alınarak *M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae* IgM ve IgG tayinleri yapıldı. Tüm örnekler çift kontrollü olarak çalışıldı.

Hastalar yatırılarak çeşitli antibiyotikler ile tedavi edildi. Gereğinde oksijen tedavisi, bronkodilatatör tedavi uygulandı. İzlem sırasında gereğinde biyokimyasal tetkikler tekrar edildi. Hastalar taburcu olmadan önce veya tedavinin 7-10'uncu günleri arasında kontrol tam kan sayımı, sedimentasyon ve CRP tayini yapıldı. Hastanede yatış sırasında hastanın tedaviye yanıtı, vital bulgular, klinik bulgu ve semptomlar değerlendirildi. Hastalar daha sonra Pediatrik İnfeksiyon Hastahkları Polikliniği'nde izlendiler.

## YÖNTEM

*M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae* spesifik IgM ve IgG antikorlarının tayini İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Viroloji ve Temel İmmunoloji Bilim Dalı'nda Prof.Dr. Gülden Yılmaz ve Doç.Dr.Ali Ağaçfıdan'ın denetiminde çalışıldı.

***M.pneumoniae* antikorlarının tayini:** *M.pneumoniae* spesifik IgM ve IgG tayinleri ELISA yöntemi ile SERION ELISA "classic *Mycoplasma pneumoniae* IgM, IgG/quant" kiti kullanılarak yapıldı.

**ELISA test prensipleri:** Nonspesifik IgM antikorları (romatoid faktör) IgM tayininde yanlış pozitif sonuç verebileceğinden test öncesi serum örnekleri romatoid faktör adsorbantı ile muamele edilmiştir. Solid fazı oluşturan mikrotest plakları antijen ile kaplanmıştır. Hasta serumu plaklara eklendiğinde eğer ortamda bu antijene özgü antikor mevcut ise solid faza bağlanır. Bağlanmamış materyal yıkanarak ortamdan kaldırıldıktan sonra enzim (alkalin fosfataz) ile konjüğe edilmiş anti-human IgG veya IgM eklenir ve immun kompleks yapısı oluşturulur. Yıkama ile bağlanmamış konjügasyon yapıları ortamdan kaldırılır ve paranitrophenylphosphate sübstrat olarak eklenir. Bu sübstratın varlığında konjügasyon enzimi reaksiyona girerek sübstratın boyalı bir derivativesini oluşturur. Fotometrik olarak 405nm'de ölçülen renk yoğunluğu bağlanmış özgül antikor miktarını verir.

Bu testte IgM titresinin tek ölçümde 1:10'un üzerinde olması veya IgG titresinde 4 kat artışın saptanması akut *M.pneumoniae* infeksiyonu olarak değerlendirildi.

***C.pneumoniae* antikorları tayini:** *C.pneumoniae*'ya spesifik IgM ve IgG tayinleri MIF yöntemi ile "*Chlamydia pneumoniae* IgM ve IgG MIF" kiti (Savyon İsrail) kullanılarak araştırıldı.

**MIF testi prensipleri:** Bu test *C.pneumoniae*'ye karşı oluşan antikorları saptayan indirekt MIF yöntemidir. *Chlamydia* infeksiyonlarının serolojik tanısında "altın standart" olarak kabul edilen spesifitesi ve sensitivitesi yüksek bir testtir<sup>38,63</sup>.

*C.pneumoniae*'nin saflaştırılmış elementer cisimciği antijen olarak kullanılmıştır. Bu antijenler lam üzerindeki kuyucuklar üstüne fikse edilmiştir. Sulandırılmış hasta

serumları her bir sırada bulunan antijenler üzerine ayrı ayrı konur. İnkübasyonu takiben lam yıkanır ve bağlı olmayan serum komponentleri uzaklaştırılır.

İkinci adımda fluoresein ile konjuge (anti-human IgG, anti-human IgM) her bir kuyucuğa damlatılır. Tekrar enkübe edilip, lam yıkanır. Lam kurduktan sonra fluoresean mikroskopunda 500 büyütmede incelenir. Pozitif reaksiyonda koyu bir zeminde elementer cisimcikler elma yeşili parlaklığında görülür. Semi-kantitatif saptama için serumun tek dilüsyonu yeterlidir.

IgM tipi antikorların tayini için serum 1:20 oranında IgG tipi antikorların tayini için ise serum 1:64 oranında sulandırılır.

*C.pneumoniae* IgM antikor testinin 1:20'de pozitif olması veya IgG titresinin bir defada 1:256 üzerinde olması veya IgG titresinin akut ve konvalesan dönem değerlerinde 4 kat artış saptanması akut *C.pneumoniae* infeksiyonu tanısını koydurdu.

#### **İstatistiksel analiz:**

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmesinde "Student's t testi" ve "ki-kare" testi kullanıldı. Veriler SPSS for Windows 10.0 programı ile analiz edildi.  $p < 0.05$  değeri anlamlı olarak kabul edildi.

## BULGULAR

### Demografik Özellikler:

Ocak 1996-Aralık 1998 arasında Pediatrik İnfeksiyon Hastalıkları Servisi'ne toplumdandan kazanılmış pnömoni tanısı ile yatırılan 2 ay-15 yaş arası 140 olgu çalışma grubunu oluşturdu. Olguların 85'i erkek (%61) 55'i kız (%39) olup yaş ortalaması  $3.8 \pm 3.6$  yıl idi (medyan 2.5 yaş). Olguların %29.3'ü (41 olgu) 1 yaşın altında, %46.5'i (65 olgu) 2 yaşın altında, %17.1'i (24 olgu) 3-4 yaş arasında, %26.4'ü (37 olgu) 5-8 yaş arasında ve %10'u (14 olgu) 9-15 yaş arasında idi.

Pnömoni olgularının aylara göre dağılımı Şekil 1'de izlenmektedir. Buna göre Şubat, Mart ve Ekim ayları başta olmak üzere Sonbahar ve Kış aylarında olguların daha sık görüldüğü belirlendi.

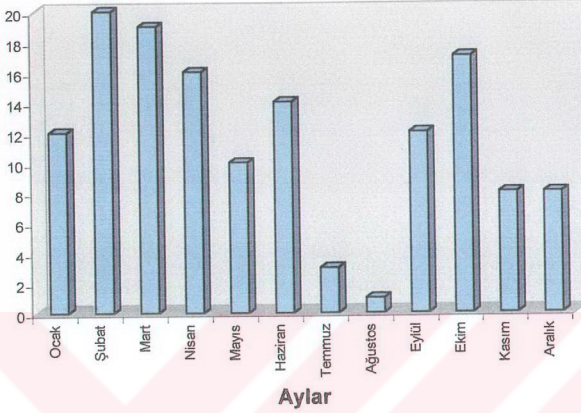
### Klinik Bulgular:

Başvuru öncesi yakınmaların süresi 1 ile 10 gün arasında değişmekteydi (Ortalama  $3.53 \pm 2.16$ ). Başvuru yakınmaları arasında öksürük 108 olgu (%77) ile ilk sırada yer almaktaydı (Tablo 7). Nefes darlığı (%56), ateş (%55) ve hırıltı (%30) öksürüğü izlemekteydi.

Anamnezde 24 olgunun (%17) astım tanısı ile izlenmekte olduğu öğrenildi. 12 olgu (%7) ise "Wheezy Infant" tanısı almıştı.

Fizik muayenede 80 olguda (%57) göğüste çekilmeler, 68 olguda (%49) burun kanadı solunumu, 32 olguda wheezing (%23), 32 olguda (%23) hepatomegali ve 30 olguda (%21) ateş saptandı (Tablo 8). Oskültasyon ile 91 olguda (%65) kreptan raller ve 67 olguda (%48) sibilan raller duyuldu.

**Şekil 1. Pnömoni olgularının aylara göre dağılımı.**



**Tablo 7: Olguların Başvuru Yakınmaları.**

Yakınmalar	Hasta sayısı (%)
Öksürtük	108 (77)
Nefes darlığı	79 (56)
Ateş	77 (55)
Hırıltı	42 (30)
Kusma	21 (15)
Balgam çıkarma	12 (9)
Burun akıntısı	10 (7)
İştahsızlık	9 (6)
Morarma	8 (5.7)
Döküntü	7 (5)
Huzursuzluk	6 (4)
Dalgınlık	6 (4)
Yan ağrısı	6 (4)
Karın ağrısı	3 (2)
Konvulsiyon geçirme	2 (1)

**Tablo 8. Pnömoni Olgularında Fizik Muayene Bulguları.**

Bulgular	Hasta sayısı (%)
Göğüs çekilmeleri	80 (57)
Burun kanadı solunumu	68 (49)
Wheezing	32 (23)
Hepatomegali	32 (23)
Lenfadenopati	16 (11)
Farenjit	11 (8)
Siyanoz	8 (6)
Ense sertliği	3 (2)
Dehidratasyon	3 (2)
Apne	2 (1)
Ateş (ortalama $\pm$ SD)	37.3 $\pm$ 0.9
Dağılım	(36-40)
Dakika solunum sayısı (ortalama $\pm$ SD)	39.6 $\pm$ 14.8
Dağılım	(13-80)
Nabız dakika sayısı (ortalama $\pm$ SD)	125 $\pm$ 21
Dağılım	(88-178)
Göğüs oskültasyon bulguları	
Krepitan raller	91 (65)
Ekspiryum uzunluğu	79 (56)
Sibilan raller	67 (48)
Solunum seslerinde azalma	23 (16)

**Laboratuvar Bulguları:**

Olguların başvuru sırasında yapılan tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP tetkikleri Tablo 9'da özetlenmiştir. Pnömoni olgularının 51'inde (%36.4) lökosit sayısı 12 000/mm<sup>3</sup>'ün üzerinde, 33'ünde (%24) 15 000/mm<sup>3</sup>'ün üzerinde ve 16'sında (%11.4) 18 000/mm<sup>3</sup>'ün üzerindedir. CRP değeri 10 mg/dl üzerinde olan olgu sayısı 19 (%13.6) idi. Eritrosit sedimentasyon hızı 20 mm/saat üzerinde olan olgu sayısı ise 66 (%47), 30 mm/saat üzerinde olan olgu sayısı 46 (%33) ve 40 mm/saat üzerinde olan olgu sayısı ise 37 (%26.4) idi.

**Tablo 9: Pnömoni Olgularının Başvuru Sırasındaki Laboratuvar Bulguları.**

Laboratuvar Tetkiki	Ortalama $\pm$ SD	Dağılım
Hematokrit (%)	34.5 $\pm$ 5.5	26-45
Lökosit ( $10^9/l$ )	11 700 $\pm$ 6035	3500-36 200
Nötrofil (%)	58.8 $\pm$ 20.1	10-96
Lenfosit (%)	37.1 $\pm$ 20.7	2-90
Eritrosit sedimentasyon hızı (mm/saat)	33.9 $\pm$ 31.5	0-130
CRP (mg/dl)	8.7 $\pm$ 19.9	0-167.9

Akciğer grafisi değerlendirmesinde 59 olguda (%42) tek lobu tutan infiltrasyon, 57 olguda (%41) birden fazla lobu tutan infiltrasyon, 16 olguda (%11) aerasyon artışı, 11 olguda (8) hiler infiltrasyon, 6 olguda (%4) plevral efüzyon ve 4 olguda (%3) pnömonit saptandı.

#### Seroloji Sonuçları:

Akut dönemde olguların tümünden serolojik değerlendirme için serum örneği alındı. Konvalesan dönem serum örneği ise sadece 124 olgudan alınabildi. On altı olgu kontrole gelmedi. Serolojik tetkikler sonucu 38 olguda (%27) akut *M.pneumoniae* infeksiyonu, 7 olguda (%5) akut *C.pneumoniae* infeksiyonu tanısı kondu. Olguların 2'sinde *M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae* infeksiyonu birlikteliği vardı. *M.pneumoniae* pnömonisi tanısı alan olgulardan 23'ünde (%16.4) IgM titreleri yüksekti, 15 olguda ise IgG titresinde 4 kat ve üzerinde artış saptanarak tanı kesinleşti. *C.pneumoniae* pnömonisi tanısı alan olgulardan 3'ünde inisyel serum IgM titreleri yüksekti, 4 olguda ise IgG titresindeki artış ile tanı kondu. 10 olguda inisyel serumda *M.pneumoniae* IgG düşük titrede pozitif saptandı. Daha sonra titre artışı görülmediğinden akut infeksiyon olarak değerlendirilmedi. Benzer şekilde 8 olguda inisyel serum örneğinde düşük titrede



*C.pneumoniae* IgG pozitifliği saptanarak daha sonra artış gözlenmediğinden geçirilmiş *C.pneumoniae* infeksiyonu olarak değerlendirildi.

#### **Etyolojiye Yönelik Diğer Sonuçlar:**

Alınan hemokültürlerden sadece 5'inde etken üretilbildi. Bu etkenler 3 olguda *S.aureus* ve 2 olguda *S.pneumoniae* idi. 21 olgudan balgam kültürü alınabildi ve 3 olguda *S.pneumoniae*, 2 olguda *H.influenzae* ve 1 olguda *S.aureus* saptandı. Plevral efüzyon saptanan 5 olgudan alınan örneklerden sadece birinde *S.aureus* üretilbildi. Elli altı olguda alınan nazofarengeal aspirat örneğinde RSV antijeni bakıldı ve 10 olguda pozitif sonuç alındı. *C.pneumoniae* pnömonisi tanısı alan 2 olguda *S.aureus* ile, *M.pneumoniae* pnömonisi tanısı alan 1 olguda ise *S.pneumoniae* ile koinfeksiyon saptandı.

Yapılan PPD, bilgisayarlı akciğer tomografisi ve aile taraması sonucu 4 olguda akciğer tüberkülozu tanısı kondu ve tedavi başlandı. Ayrıca 5 olguda pnömoni ile birlikte akut otitis media, 4 olguda maksiller sinüzit, 1 olguda ise pürülan menenjit saptandı.

Olgular penisilin grubu antibiyotikler (Penisilin kristalize, ampisilin veya ampisilin sulbaktam), 2'inci veya 3'üncü kuşak sefalosporinler (sefuroksim, sefotaksim veya seftriakson) ile tedavi edildi. *S.aureus* üremesi olan olgularda duyarlılığa göre nafsilin veya vankomisin tedavisi verildi. Hastaların hiç birinde yoğun bakım gereksinimi olmadı. Oksijen tedavisi, sıvı tedavisi ve gereğinde bronkodilatatör tedavisi uygulandı. *M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae* tanısı alan olgulara tanı kesinleştikten sonra 14 gün süre ile oral veya parenteral makrolid grubu antibiyotik (eritromisin veya klaritromisin) tedavisine geçildi. Olguların tümü tam iyileşme ile taburcu edildi.

### ***M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae* Olgularının Özellikleri:**

Demografik özellikler araştırıldığında *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae* ve diğer pnömoni olguları arasında cinsiyet açısından bir farklılık saptanmadı (Tablo 10). Yaş ortalamaları incelendiğinde ise 3 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı ( $p<0.05$ ). *M.pneumoniae* olgularının yaş ortalaması 5.3 yıl iken *C.pneumoniae* olgularının yaş ortalaması 1.5 yaş, diğer pnömoni olgularının yaş ortalaması ise 3.4 yaş idi. Benzer farklılık yaş dağılımında da saptandı (Tablo 10). *M.pneumoniae* olgularının %53'ü 5-8 yaşları arasında iken, *C.pneumoniae* olgularının %86'sı 4 yaş altında idi ( $p<0.05$ ).

*M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae* olgularının ve diğer pnömoni olgularının aylara göre görülme sıklığı araştırıldığında anlamlı bir fark olduğu saptandı ( $p<0.001$ ) (Şekil 2). *Mycoplasma* infeksiyonlarının özellikle Şubat ve Mart aylarında, diğer pnömoni olgularının ise Mayıs, Haziran ve Ekim aylarında görüldüğü saptandı. *Chlamydia* olguları ise Haziran ve Ekim aylarında sıklı.

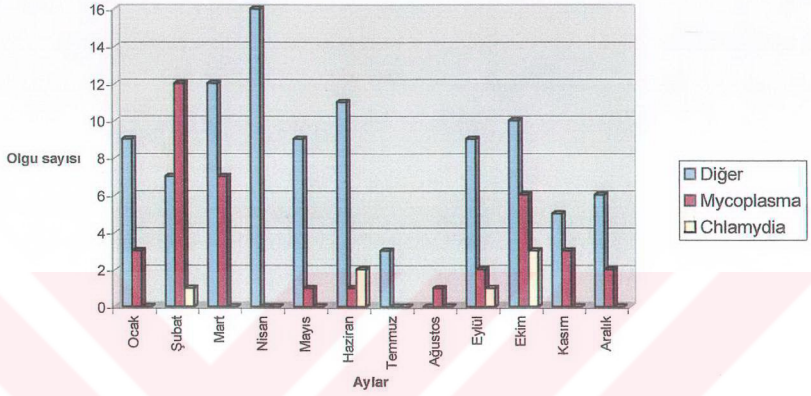
*M.pneumoniae*, *C.pneumoniae* ve diğer pnömoni olgularının geliş yakınmaları, klinik bulgu ve semptomları karşılaştırıldığında öksürük dışındaki semptomlar açısından gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (Tablo 11). Öksürük yakınmasının ise *M.pneumoniae* pnömonisinde diğer gruplara oranla daha sık görüldüğü belirlendi ( $p<0.05$ ). Fizik muayene bulguları karşılaştırıldığında genel olarak gruplar arasında bir fark saptanmazken burun kanadı solunumun diğer pnömoni grubunda anlamlı olarak daha fazla olduğu görüldü. Olgu sayısı az olmakla birlikte siyanozun *C.pneumoniae* pnömonisinde anlamlı olarak daha sık görüldüğü saptandı ( $p<0.001$ ). Dinleme bulguları tüm gruplarda benzer sıklıklarda idiler.

**Tablo 10: *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae* ve Diğer Pnömoni Olgularının Demografik Özelliklerinin Karşılaştırılması.**

	Diğer pnömoni olguları n=97 (%)	<i>M.pneumoniae</i> pnömonisi olguları n=38 (%)	<i>C.pneumoniae</i> pnömonisi olguları n=7 (%)	<i>p</i> değeri
Cins				
Erkek	60 (62)	23 (61)	3 (43)	0.789
Kız	37 (38)	15 (39)	4 (57)	
Yaş (yıl)*	3.4 ± 3.7	5.3 ± 3.1	1.5 ± 1.7	0.007
Yaş dağılımı				
<2 yıl	54 (56)	8 (21)	3 (43)	0.003
3-4 yıl	16 (16.5)	6 (16)	3 (43)	
5-8 yıl	17 (18)	20 (53)	1 (14)	
9-15 yıl	10 (10)	4 (10)	0	
Yakınmaların süresi (gün)*	3.6 ± 2.2	3.4 ± 2.2	3.8 ± 1.7	0.611
Yatış süresi (gün)*	9.8 ± 4.8	12.3 ± 5.9	9.8 ± 4.8	0.032

\*Ortalama ± SD

**Şekil 2. *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae* ve diğer pnömoni olgularının aylara göre dağılımı.**



**Tablo 11: *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae* ve Diğer Pnömoni Olgularının Geliş Yakınmalarının, Klinik Bulgu ve Semptomlarının Karşılaştırılması.**

	Diğer pnömoni olguları n=97 (%)	<i>M.pneumoniae</i> pnömonisi olguları n=38 (%)	<i>C.pneumoniae</i> pnömonisi olguları n=7 (%)	p değeri
<b>Geliş Yakınmaları</b>				
Öksürtük	73 (75)	31 (82)	4 (57)	0.035
Nefes darlığı	56 (58)	20 (53)	4 (57)	0.524
Ateş	54 (56)	20 (53)	4 (57)	0.472
Hırıltı	43 (44)	12 (32)	3 (43)	0.164
Balgam çıkarma	9 (9)	3 (8)	0	0.868
Burun akıntısı	6 (6)	3 (8)	1 (20)	0.657
Döküntü	3 (3)	4 (11)	0	0.268
<b>Bulgular</b>				
Ateş (°C)*	37.2 ± 0.9	37.5 ± 1.1	37.6 ± 1.4	0.294
Göğüs çekilmeleri	57 (59)	19 (50)	5 (71)	0.249
Burun kanadı solunumu	50 (52)	14 (37)	6 (86)	0.05
Wheezing	22 (23)	8 (21)	3 (43)	0.594
Hepatomegali	23 (24)	6 (17)	3 (43)	0.149
Lenfadenopati	10 (10)	6 (17)	0	0.573
Farenjit	9 (9)	2 (6)	0	0.770
Siyanoz	4 (4)	1 (3)	3 (60)	0.001
<b>Oskültasyon bulguları</b>				
Krepitan raller	59 (61)	29 (76)	4 (57)	0.311
Sibilan raller	49 (51)	18 (47)	1 (14)	0.165
Ekspiryum uzunluğu	56 (58)	22 (58)	3 (43)	0.222

\* Ortalama ± SD

Laboratuvar bulguları incelendiğinde sadece CRP değerleri açısından anlamlı bir fark olduğu belirlendi (Tablo 12). Diğer pnömoni grubunda CRP değerleri *M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae* pnömonilerinden anlamlı olarak daha yüksekti ( $p<0.05$ ).

Radyolojik bulgular açısından değerlendirme yapıldığında tek lob tutulumunun her 3 grupta da benzer olduğu belirlendi. Birden fazla lob tutulumunun ise diğer pnömoni grubunda anlamlı olarak daha fazla olduğu saptandı. Hiler infiltrasyon ise *M.pneumoniae* grubunda biraz daha sık rastlanan bir bulgu idi (Tablo 12).

Çalışmaya alınan 140 olgudan 24'ü bronşiyal astım, 12'si "Wheezy Infant" tanıları ile izlenmekte idi. Astımlı olgulardan 10'unda *M.pneumoniae* pnömonisi, 2'sinde ise *M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae* koinfeksiyonu saptandı. Wheezy Infantların ise 2'sinde *M.pneumoniae* pnömonisi mevcuttu.

Tablo 12: *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae* ve Diğer Pnömoni Olgularının

Laboratuar ve Radyolojik Bulgularının Karşılaştırılması.

	Diğer pnömoni olguları n=97 (%)	<i>M.pneumoniae</i> pnömonisi olguları n=38 (%)	<i>C.pneumoniae</i> pnömonisi olguları n=7 (%)	p değeri
<b>Laboratuar bulguları</b>				
Lökosit sayısı (10 <sup>9</sup> /l)*	12 853± 6196	11 474 ± 6132	9120 ± 1443	0.329
≥ 12 000/mm <sup>3</sup>	35 (36)	16 (42)	2 (29)	0.09
≥ 15 000/mm <sup>3</sup>	23 (24)	12 (32)	1 (14)	0.501
≥ 18 000/mm <sup>3</sup>	13 (13)	3 (8)	0	0.656
Nötrofil oranı (%)*	57.4 ± 20.6	63.2 ± 16.0	43.2 ± 27.3	0.143
Lenfosit oranı (%)*	38.8 ± 21.0	31.8 ± 17.3	51.4 ± 27.5	0.205
Sedimentasyon (mm/saat)*	31.7 ± 30.0	39.8 ± 36.7	46.0 ± 12.8	0.416
≥ 20	47 (49)	16 (42)	4 (57)	0.840
≥ 30	31 (32)	12 (32)	4 (57)	0.560
≥ 40	23 (24)	12 (32)	3 (43)	0.631
CRP (mg/dl)*	44.8 ± 11.6	9.8 ± 19.0	1.2 ± 10.4	0.01
≥ 10 mg/dl	11 (11)	6 (16)	2 (29)	0.262
<b>Akciğer Grafisi</b>				
Tek lob tutulumu	39 (40)	20 (53)	1 (14)	0.138
Multipl lob tutulumu	42 (43)	10 (26)	6 (86)	0.01
Hiler infiltrasyon	5 (5)	6 (16)	1 (14)	0.045
Aerasyon artışı	7 (7)	8 (21)	1 (14)	0.09
Pnömonit	3 (3)	1 (3)	0	0.973
Efüzyon	5 (5)	1 (3)	0	0.145

\*Ortalama ± SD

## TARTIŞMA

Toplumdan kazanılmış pnömoni çocukluk çağında hastaneye yatışın en önemli nedenlerinden biridir. Hekimin karşısına çıkan en önemli sorun, etken patojeni belirleyemeden tedaviye başlama zorunluluğudur. Çocukluk çağı pnömonilerinin tedavisinde klasik olarak penisilin grubu antibiyotikler ve sefalosporinler kullanılır. Ancak bu antibiyotiklerin *M.pneumoniae* ve *Chlamydia* tedavisinde yerleri yoktur. Bu nedenle toplumda atipik patojenler olarak adlandırılan bu etkenlerin sıklığının belirlenmesi büyük önem taşımaktadır.

2 ay ile 15 yaş arası 140 çocukta yapılan bu çalışmada toplumdan kazanılmış pnömoni olgularında *M.pneumoniae* sıklığı %27 olarak saptanmıştır. Çocukluk çağı pnömoni olgularında yapılan çalışmalar daha çok ayaktan tedavi edilen olgular ile ilgili çalışmalardır. 1960'lı yıllarda çocuklarda fluoresan antikor testi ile yapılan bir çalışmada alt solunum yolu infeksiyonlarında *M.pneumoniae* insidansı %10 olarak bulunmuştur<sup>88</sup>. Daha sonraki yıllarda gerek tanı yöntemlerinin gelişmesi gerek patogeneze hakkında daha ayrıntılı bilgiler elde edilmesi ile *M.pneumoniae* infeksiyonlarının çocukluk çağında görülme sıklığı hakkındaki görüşler değişmiştir.

Yapılan çalışmalarda çocukluk çağında *M.pneumoniae* infeksiyonlarının toplumdan kazanılmış pnömonilerin %20-27'sini oluşturduğu saptanmıştır<sup>6,85</sup>. Claesson ve arkadaşları<sup>16</sup> toplumdan kazanılmış pnömoni tanısı alan 5-15 yaş arası çocuklarda hastaneye yatırılan olguların %15'inde, ayaktan tedavi edilen olguların %27'sinde *M.pneumoniae*'ye karşı antikor titresinde artış saptanmışlardır. Block ve arkadaşları<sup>6</sup> 3



ile 12 yaş arası toplumdan kazanılmış pnömoni olgularında *M.pneumoniae* sıklığını %27 olarak bildirmektedirler.

Hastanemizde poliklinikten atipik pnömoni tanısı ile izlenen 55 olguda yapılan kültür, seroloji ve PCR'a dayanan bir çalışmada *M.pneumoniae* %36.4 oranında etken olarak belirlenmiştir<sup>83</sup>. İstanbul'da hastanede yatan pnömoni olgularında yapılan bir çalışmada ise *M.pneumoniae* pnömonisi %12 olarak saptanmıştır<sup>21</sup>. Bu bulgular *M.pneumoniae* infeksiyonlarının poliklinik hastalarında yatan hastalara oranla daha fazla saptandığı şeklindeki veriler ile uyumludur<sup>6,16</sup>. Bununla birlikte Çokuğraş ve arkadaşları<sup>21</sup> çalışmalarında tek bir serumda ELISA yöntemi ile antikor tayini yaptıklarından bu değer düşük çıkmış olabilir.

*M.pneumoniae* pnömonisinde insidans hastanın yaşı ve immün durumuna göre değişmektedir. 3-4 yaş öncesi dönemde belirgin hastalık nadirdir. Ufak çocuklarda hafif veya subklinik infeksiyonlar görülür, reinfeksiyonlar sıktır. Hastalık pik insidansını okul çocukluğu döneminde yapar. 5-9 yaş arası çocuklarda tüm pnömonilerin %33'ü 9-15 yaş arasında ise %70'inden sorumludur. Alexander ve arkadaşları<sup>1</sup> 4 yaş altındaki olgularda *M.pneumoniae* görülme sıklığını %1 olarak bildirmişlerdir. Ancak daha küçük yaşlarda da olgular bildirilmektedir. Nagayama ve arkadaşları<sup>78</sup> *M.pneumoniae* infeksiyonlarının özellikle 4 yaş civarında pik yaptığını göstermişlerdir. Çalışmamızda *M.pneumoniae* pnömonisi saptanan olguların yaş ortalaması diğer pnömoni olgularından anlamlı olarak yüksek bulundu. Ayrıca hastaların %63'ü 5 yaş üzerindeki olgulardan oluşmakta idi. Ancak, 4 yaş altındaki olguların oranının %37 olması sütçocukluğu ve oyun çocukluğu döneminde *M.pneumoniae* infeksiyonlarının nadir olmadığını göstermektedir. Benzer şekilde Block ve arkadaşları<sup>6</sup> 3-4 yaş arası çocuklarda *M.pneumoniae* insidansını %23

olarak saptamışlardır. Bu değerler bu yaş grupları için daha önceki çalışmalarda bildirilen oranlardan çok fazladır<sup>12,32</sup>. Block ve arkadaşları<sup>6</sup> bu sonuçları, çalışmalarında kültür ve serolojinin yanı sıra kültürden 100 ile 1000 kez daha duyarlı olan PCR kullanmış olmalarına bağlamaktadırlar.

Çalışmamızın ikinci amacı, toplum kaynaklı pnömoni olgularında *C.pneumoniae* sıklığını saptamak idi. Bu çalışmada *C.pneumoniae* sıklığı %5 olarak belirlendi. Çocukluk çağı alt solunum yolu infeksiyonlarında *C.pneumoniae* insidansı %0 ile %18 arasındadır<sup>6,30,52,87</sup>. Bu çalışmaların büyük kısmında tanı serolojik olarak konmuştur. Block ve arkadaşları<sup>6</sup> 3 ile 12 yaş arası toplumdaki kazanılmış pnömoni olgularında *C.pneumoniae* infeksiyonunu %28 oranında saptamışlar ve bu olguların %13'ünde etken nazofarengeal kültür ile %18'inde MIF yöntemi ile serolojik olarak gösterilmiştir. Sudan'da yapılan bir çalışmada ise alt solunum yolu infeksiyonu olan 12 yaş altındaki çocuklarda *C.pneumoniae* sıklığı %3.6 olarak saptanmıştır<sup>48</sup>.

Bazı seroepidemiolojik çalışmalarda büyük çocuklarda *C.pneumoniae*'ya karşı antikorlar %36-42 olarak saptanmıştır<sup>8,40</sup>. Bununla birlikte bazı bölgelerde 5 yaş altındaki çocuklarda yapılan çalışmalarda antikorların nadiren varlığı gösterilmiştir<sup>87</sup>. Çalışmamızda *C.pneumoniae* pnömonisi tanısı alan 7 olgudan 6'sı 5 yaşın altında idi. Bu durum daha önceki çalışmalar ile çelişki oluşturmaktadır. Farklı kıtalarda yapılan serolojik çalışmalar 5 yaş altında *C.pneumoniae*'nin %2 ile 12, büyük çocuklarda %34-42 ve preadolesan ve adolesanlarda %56-64 sıklıkta olduğunu bildirmektedir<sup>73</sup>. Block ve arkadaşları<sup>6</sup> 3-4 yaş arası çocuklarda *C.pneumoniae* görülme sıklığını %23 olarak bildirmektedirler. Son olarak *C.pneumoniae* 19 günlük bir yenidoğanın boğaz kültüründe izole edilmiştir<sup>69</sup>.

Filipinli çocuklarda yapılan bir çalışmada ise alt solunum yolu infeksiyonu olan 12 ay altındaki çocuklarda *C.pneumoniae* sıklığı %3 olarak bulunmuştur.<sup>87</sup>

Çalışmamızda *M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae* infeksiyonunun saptanmasında serolojik yöntemler kullanılmıştır. Serolojik yöntemler daha ucuz, kolay ve pratiktir. Ancak yapılan çalışmalarda özellikle *C.pneumoniae* için seroloji ve kültür arasındaki korelasyonun zayıf olduğu gösterilmiştir<sup>6</sup>. *C.pneumoniae* serolojik tanısı için tek bir yüksek IgG titresinin yanıltıcı olduğu ve gerçek *C.pneumoniae* sıklığını yansıtmadığı ileri sürülmektedir. Yüksek titreler daha önceki infeksiyonu da yansıtabilmektedir. Çalışmamızda hiçbir olguda yüksek IgG titresini ile tanı konulmamıştır. Ancak PCR ve kültür gibi daha duyarlı yöntemler kullanılmadığı için çalışmamız *C.pneumoniae*'nin gerçek sıklığını yansıtamayacağı kanısındayız.

Çalışmamızın bir diğer amacı ise *M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae* infeksiyonlarını diğer pnömoni nedenlerinden ayırt edebilecek klinik, radyolojik veya laboratuvar bulgularının varlığını araştırmak idi. Yapılan çalışmalar epidemiyolojik, klinik ve radyolojik açıdan *M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae* infeksiyonlarının diğer pnömoni nedenlerinden ayırt edilmesinin mümkün olmadığını göstermektedir<sup>6,14,16,40</sup>. Bu çalışmada öksürük yakınmasının *M.pneumoniae* olgularında *C.pneumoniae* ve diğer pnömoni olgularına göre daha sık olduğu saptandı. Bunun dışındaki klinik bulgu ve semptomlar açısından gruplar arasında bir fark saptanmadı. Radyolojik açıdan ise birden fazla lob tutulumunun *M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae* olgularında anlamlı olarak daha az olduğu saptandı. Laboratuvar tetkiklerinden bakteriyel infeksiyonları diğer infeksiyon etkenlerinden ayırt etmekte kullanılan total lökosit sayısı, nötrofil sayısı ve eritrosit sedimentasyon hızı daha önce yapılan çalışmalarda olduğu gibi bu çalışmada da

*M.pneumoniae*, *C.pneumoniae* ve diğer pnömoni etkenlerinde benzer şekilde artmış olarak bulundu<sup>15,40,82</sup>. Farklı olarak bu çalışmada CRP, *M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae* olgularında diğer pnömoni olgularından anlamlı olarak daha düşük değerlerde saptandı.

Bu çalışmada 2 olguda *C.pneumoniae* ve *M.pneumoniae* koinfeksiyonu saptandı. Bu iki olguda da belirgin wheezing yakınması vardı ve klinik tablo diğer *M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae* olgularına göre daha ağırdı. *M.pneumoniae* ile başka ajanların birlikteliğinde infeksiyonların ağır seyrettiğine dair yayınlar vardır<sup>15,82</sup>. Bu serilerde sıklıkla solunum yolu virusları ve bakteriler bildirilmektedir. Hayvan deneylerinde de *M.pneumoniae* ile infekte olgularda *S.pneumoniae* varlığında ağır bakteriyemi ve pnömoni geliştiği saptanmıştır. Çocuklarda ikili infeksiyon olasılığı yaşla artış göstermektedir. Yine wheezingin *C.pneumoniae* ve *M.pneumoniae* ile koinfekte çocuklarda daha sık görüldüğü bilinmektedir. Erişkinlerde yapılan çalışmalar *C.pneumoniae* ile mikst infeksiyonun %1 ile %30 arasında bildirilmektedir<sup>4,65</sup>. Bir çalışmada *C.pneumoniae* ile infekte çocukların %20'si *M.pneumoniae* ile de koinfekte bulunmuştur<sup>6</sup>.

Çalışmamızda dikkat çekici bir diğer bulgu ise 24 bronşiyal astım olgudan 10'unda *M.pneumoniae* pnömonisi, 2'sinde ise *M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae* koinfeksiyonu saptanmasıdır. On iki wheezy infant tanısı ile izlenen olgunun ise 2'sinde *M.pneumoniae* pnömonisi mevcuttu. *M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae* infeksiyonlarında hastalığın klinik seyrini bir çok faktör etkilemektedir. Stempel ve arkadaşları<sup>94</sup> hastalığın ortaya çıkışında konak yanıtının önemli olduğunu göstermişler ve viral solunum yolu hastalıklarının seyri sırasında wheezing ile atopinin belirleyicisi olan IgE değerleri arasında bir korelasyon olduğunu saptamışlardır. *M.pneumoniae* ile wheezing gelişimi

hakkında az sayıda yayın vardır. Bunun nedeni ufak çocuklarda *M.pneumoniae* infeksiyonlarının viral infeksiyonlar göre daha az görülmesidir. Bununla birlikte bir çalışmada wheezingli çocuklarda *M.pneumoniae* infeksiyonu sıklığı %10 olarak bildirilmiştir<sup>78</sup>. Buna karşın astımlı çocuklarda *M.pneumoniae*'nin rolü daha iyi belirlenmiştir. Bir çalışmada astımlı çocuklarda wheezing epizodlarında %25 oranında *M.pneumoniae* ile infeksiyon gelişimi saptanmıştır<sup>35</sup>. *C.pneumoniae*'nin de çocuklarda wheezing nedeni olabileceği bazı klinik çalışmalar ile gösterilmiştir<sup>62</sup>. Emre ve arkadaşları<sup>24</sup> akut astım atağı ile başvuran 5-15 yaş arası çocukların %11'inde kültürde *C.pneumoniae* üremesi saptanmıştır. Kültür pozitif astımlı olguların %86'sında anti-*C.pneumoniae* IgE saptanırken wheezingli olmayan çocukların sadece %9'unda bu antikor pozitif bulunmuştur<sup>25</sup>. Bu durum *C.pneumoniae* infeksiyonları sırasında görülen bronşial reaktivitenin IgE aracılığı ile olduğunu düşündürmektedir.

Sonuç olarak, bu prospektif çalışmada radyolojik olarak kanıtlanmış toplumdaki kazanılmış pnömoni olgularının %30'unda *M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae*'nin etken olduğu gösterilmiştir. *M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae* infeksiyonlarının sanıldığı aksine ufak çocuklarda da görülebildiği saptanmıştır. *M.pneumoniae* sıklığı %27 olarak belirlenmiş ve olguların yarısından fazlasının 5 yaş üzerinde görüldüğü belirlenmiştir. *C.pneumoniae* infeksiyonu sıklığı ise bu çalışmada %5 olup olguların büyük kısmı 5 yaşından küçüktür. *M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae* infeksiyonlarının birbirleri ile veya başka bakteriyel etkenler ile bir arada olabileceği belirlenmiştir.

Son olarak, *M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae* infeksiyonlarını diğer bakteriyel ve viral pnömoni etkenlerinden ayırt etmede kullanılacak klinik, radyolojik ve laboratuvar bulguların olmadığı saptanmıştır. Bu infeksiyonların tanısı öncelikle bu etkenlerden şüphe

edilerek serolojik tetkiklerin ve eğer olanak varsa daha duyarlı olan kültür ve PCR gibi ileri tetkiklerin istenmesi ile konacaktır. Bu iki etkene bağılı infeksiyonların toplumdaki gerçek sıklığının belirlenmesi hiç şüphesiz bakteriyel pnömoninin ampirik tedavisinde değişikliklere neden olacaktır.



## ÖZET

Akut alt solunum yolu infeksiyonları ve özellikle pnömoni çocukluk çağında önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Pnömoni etkenleri arasında respiratuar viruslar, *Streptococcus pneumoniae* ve *Haemophilus influenzae* gibi bakteriler yer almaktadır. Son 25 yılda giderek artan oranlarda *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae*'de pnömoni etkeni olarak bildirilmektedir. Bu çalışmada çocukluk çağı toplumdan kazanılmış pnömoni olgularında *M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae* sıklığının araştırılması amaçlanmıştır.

Ocak 1996-Aralık 1998 tarihleri arasında İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Pediatrik İnfeksiyon Hastalıkları Servisi'ne pnömoni tanısı ile yatırılan 2 ay ile 15 yaş arası 140 olgu (85 erkek, 55 kız) çalışma grubunu oluşturdu. Pnömoni olgularından akut ve konvalesan dönemde serum örneği alınarak *M.pneumoniae* IgM ve IgG titresi ELISA yöntemi ile, *C.pneumoniae* IgM ve IgG titresi ise mikroiimmunofluoresan test yöntemi ile bakıldı.

Olguların yaş ortalaması  $3.8 \pm 3.6$  yıl idi (medyan 2.5 yaş). Serolojik tetkikler sonucu 38 olguda (%27) akut *M.pneumoniae* infeksiyonu, 7 olguda (%5) akut *C.pneumoniae* infeksiyonu tanısı kondu. Olguların 2'sinde *M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae* infeksiyonu birlikteliği vardı. *M.pneumoniae* olgularının yaş ortalaması 5.3 yıl iken *C.pneumoniae* olgularının yaş ortalaması 1.5 yaş, diğer pnömoni olgularının yaş ortalaması ise 3.4 yaş idi ( $p<0.05$ ). Bu çalışmada öksürük yakınmasının *M.pneumoniae* olgularında *C.pneumoniae* ve diğer pnömoni olgularına göre daha sık olduğu saptandı. Bunun dışındaki klinik bulgu ve semptomlar açısından gruplar arasında

bir fark saptanmadı. Radyolojik açıdan ise birden fazla lob tutulumunun *M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae* olgularında anlamlı olarak daha az olduğu saptandı. Total lökosit sayısı, nötrofil sayısı ve eritrosit sedimentasyon hızı *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae* ve diğer pnömoni etkenlerinde benzer şekilde artmış olarak bulundu. C-reaktif protein ise *M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae* olgularında diğer pnömoni olgularından anlamlı olarak daha düşük değerlerde saptandı.

Sonuç olarak, bu çalışmada çocukluk çağı toplumdan kazanılmış pnömoni olgularının %30'unda *M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae*'nin etken olduğu gösterilmiştir. *M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae* infeksiyonlarının sanıldığı gibi aksine ufak çocuklarda da görülebildiği saptanmıştır. Bu iki etkene bağlı infeksiyonların toplumlardaki gerçek sıklığının belirlenmesinin bakteriyel pnömoninin ampirik tedavisinde değişikliklere neden olacağı sonucuna varılmıştır.



## KAYNAKLAR

1. Alexander ER, Foy HM, Kenny GE, et al. Pneumonia due to *Mycoplasma pneumoniae*. Its incidence in the membership of a co-operative medical group. N Eng J Med 1966; 275: 131-6.
2. Austrian R. Treatment of pneumonia. Mod Treat 1964; 1: 909-23.
3. Balassanian N, Robbins FC. *Mycoplasma pneumoniae* infection in families. N Eng J Med 1967; 277: 719-25.
4. Bates JH, Campbell GD, Barron A, et al. Microbial etiology of acute pneumonia in hospitalized patients. Chest 1992; 101: 1005-12.
5. Black SB, Grossman M, Cles L, et al. Serologic evidence of chlamydial infection in children. J Pediatr 1981; 98: 65-67.
6. Block S, Hedrick J, Hammerschlag MR, et al. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in pediatric community-acquired pneumonia: comparative efficacy and safety of clarithromycin vs. erythromycin ethylsuccinate. Pediatr Infect Dis J 1995; 14: 471-7.
7. Broughton RA. Infections due to *Mycoplasma pneumoniae* in childhood. Pediatr Infect Dis J 1986; 5: 71-85.
8. Carballal G, Mahony JB, Videla C, et al. Chlamydial antibodies in children with lower respiratory disease. Pediatr Infect Dis J 1992; 11: 68-71.
9. Chanock RM, Mufson MA, Bloom HH, et al. Eaton agent pneumonia. JAMA 1961; 175: 213-20.
10. Chanock RM. *Mycoplasma* infections of man. N Eng J Med 1965; 273: 1199-206, 1257-64.

11. Cherry JD. Anemia and mucocutaneous lesions due to *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Clin Infect Dis* 1993; 17 (Suppl 1): 47-51.
12. Cherry JD. *Mycoplasma* and *Ureaplasma* infections. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 3th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 1998: 2259-86.
13. Chin TW, Nussbaum E, Marks M. Bacterial Pneumonia. In: Hilman BC, ed. *Pediatric Respiratory Disease*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1993: 271-81.
14. Chirgwin K, Roblin PM, Gelling M, et al. Infection with *Chlamydia pneumoniae* in Brooklyn. *J Infect Dis* 1991; 163: 757-61.
15. Cimolai N, Wensley D, Seear M, et al. *Mycoplasma pneumoniae* as a cofactor in severe respiratory infections. *Clin Infect Dis* 1995; 21: 1182-5.
16. Claesson BA, Trollfors B, Brodin I, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in children based on antibody responses to bacterial and viral antigens. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 6: 756-62.
17. Clyde WA. *Mycoplasma pneumoniae* respiratory disease symposium: summation and significance. *Yale J Biol Med* 1983; 56: 523-7.
18. Clyde WA. Clinical overview of typical *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Clin Infect Dis* 1993; 17 (Suppl 1); 32-6.
19. Collier AM, Clyde WA, Denny FW. *Mycoplasma pneumoniae* in hamster tracheal organ culture: immunofluorescent and electron microscopic studies. *Proc Soc Exp Biol Med* 1971; 136: 569-73.

20. Copps SC, Allen VD, Suelmann S, et al. A community outbreak of *Mycoplasma pneumoniae*. JAMA 1968, 204: 123-8.
21. Çokuğraş H, Söylemez Y, Akçakaya N, et al. *Mycoplasma pneumoniae* pnömonili 20 olgunun özellikleri. Cerrahpaşa J Med 1995; 26: 144-7.
22. Denny FW. Acute lower respiratory tract infections in nonhospitalized children. J Pediatr 1986; 108: 635-46.
23. Editorial. *Mycoplasma pneumoniae*. Lancet 1991; 337: 651-2.
24. Emre U, Roblin PM, Gelling M, et al. The association of *Chlamydia pneumoniae* and reactive airway disease in children. Arch Pediatr Adolesc Med 1994; 148: 727-32.
25. Emre U, Sokolovskaya N, Roblin PM, et al. Detection of anti-*Chlamydia pneumoniae* IgE in children with reactive airway disease. J Infect Dis 1995; 172: 265-7.
26. Escobar JA, Dover AS, Duenas A et al. Etiology of respiratory tract infections in children in Cali, Colombia. Pediatrics 1976; 57: 123-30.
27. Fernald GW, Collier AM, Clyde WA. Respiratory infections due to *Mycoplasma pneumoniae* in infants and children. Pediatrics 1975; 55: 327-35.
28. File TM, Bartlett JG, Cassell GH, et al. The importance of *Chlamydia pneumoniae* as a pathogen: the 1996 consensus conference on *Chlamydia pneumoniae* infections. Infect Dis Clin Prac 1997; 6 (Suppl 2): S28.
29. Fine NL, Smith LR, Sheedy PF. Frequency of pleural effusions in mycoplasma and viral pneumonias. N Eng J Med 1970; 283: 790-3.

30. Forgie IM, O'Neill KP, Lloyd-Evans N, et al. Etiology of acute lower respiratory tract infections in Gambian children. II. Acute lower respiratory tract infection in children ages one to nine years presenting at the hospital. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 42-7.
31. Foy HM, Grayston JT, Kenny GE. Epidemiology of *Mycoplasma pneumoniae* infection in families. *JAMA* 1966; 197: 859-66.
32. Foy HM. Infections caused by *Mycoplasma pneumoniae* and possible carrier state in different populations of patients. *Clin Infect Dis* 1993; 17 (Suppl 1): 37-46.
33. Foy HM, Kenny GE, McMahan R, et al. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in an urban area. Five years of surveillance. *JAMA* 1970; 214: 1666-72.
34. George RB, Ziskind MM, Rasch JR, et al. *Mycoplasma* and adenovirus pneumonias. Comparison with other atypical pneumonias in a military population. *Ann Intern Med* 1966; 65: 931-42.
35. Gil JC, Mayagoitia BG, Paz MD. Isolation of *Mycoplasma pneumoniae* from asthmatic patients. *Ann Allergy* 1993; 70: 23-5.
36. Glezen WP, Clyde WA, Senior RJ. Group A streptococci, mycoplasmas, and viruses associated with acute pharyngitis. *JAMA* 1967; 202: 455-60.
37. Glezen WP, Denny FW. Epidemiology of acute lower respiratory disease in children. *N Engl J Med* 1973; 288: 498-505.
38. Grayston JT, Campbell LA, Kuo CC, et al. A new respiratory pathogen: *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR. *J Infect Dis* 1990; 161: 618-25.

39. Grayston JT, Kuo CC, Wang SP, et al. A new *Chlamydia psittaci* strain, TWAR, isolated in acute respiratory tract infections. *N Eng J Med* 1986; 315: 161-8.
40. Grayston JT. *Chlamydia pneumonia* (TWAR) infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 675-85.
41. Griffin JP. Rapid screening for cold agglutinins in pneumonia. *Ann Intern Med* 1969; 70: 701-5.
42. Hammerschlag MR, Chirgwin K, Roblin PM, et al. Persistent infection with *Chlamydia pneumoniae* following acute respiratory illness. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 178-82.
43. Hammerschlag MR. Antimicrobial susceptibility and therapy of infections caused by *Chlamydia pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* 1994; 38: 1873-8.
44. Hammerschlag MR. *Chlamydia pneumonia*. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1998: 2227-38.
45. Hammerschlag MR. *Chlamydia pneumoniae*. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 16<sup>th</sup> ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2000: 917-8.
46. Hammerschlag MR. Diagnosis of chlamydial infection in the pediatric population. *Immunol Invest* 1997; 26: 151.
47. Hata D, Kuze F, Mochizuki Y, et al. Evaluation of DNA probe test for rapid diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *J Pediatr* 1990; 116: 273-6.
48. Herrmann B, Salih MAM, Yousif BE, et al. Chlamydial etiology of acute lower respiratory tract infections in children in Sudan. *Acta Paediatr* 1994; 83: 169-72.

49. Hyman CL, Roblin PM, Gaydos CA, et al. Prevalence of asymptomatic nasopharyngeal carriage of *Chlamydia pneumoniae* in subjectively healthy adults: assessment by polymerase chain reaction-enzyme immunoassay and culture. Clin Infect Dis 1995; 20: 1174-8.
50. Isaacs D. Problems in determining the etiology of community-acquired childhood pneumonia. Pediatr Infect Dis J 1989; 8: 143-8.
51. Jacobs E. Serological diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infections: a critical review of current procedures. Clin Infect Dis 1993; 17 (Suppl 1): 79-82.
52. Jantos CA, Wienpahl B, Schiefer HG, et al. Infection with *Chlamydia pneumoniae* in infants and children with acute lower respiratory tract disease. Pediatr Infect Dis J 1995; 14:117-22.
53. Jensen KJ, Senterfit LB, Scully WE, et al. *Mycoplasma pneumoniae* infections in children. An epidemiologic appraisal in families treated with oxytetracycline. Am J Epidemiol 1967; 86: 419-32.
54. Kasahara I, Otsubo Y, Yanase T, et al. Isolation and characterization of *Mycoplasma pneumoniae* from cerebrospinal fluid of a patient with pneumonia and meningoencephalitis. J Infect Dis 1985; 152: 823-5.
55. Kenney RT, Li JS, Clyde WA, et al. Mycoplasmal pericarditis: evidence of invasive disease. Clin Infect Dis 1993; 17 (Suppl 1): 58-62.
56. Ketchum DG, Van Dyke RB. Viral pneumonia. In: Hilman BC, ed. Pediatric Respiratory Disease. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1993: 285-90.
57. Kleemola M, Kaythy H. Increase in titers of antibodies to *Mycoplasma pneumoniae* in patients with purulent meningitis. J Infect Dis 1982; 146: 284-8.

58. Kleemola M, Saikku P, Visakorpi R, et al. Epidemics of pneumonia caused by TWAR, a new *Chlamydia* organism, in military trainees in Finland. *J Infect Dis* 1988; 157: 230-36.
59. Kleemola SR, Karjalainen JE, Raty RKH. Rapid diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection: clinical evaluation of a commercial probe test. *J Infect Dis* 1990; 162: 70-5.
60. Klein JO, Schlesinger PC, Karasic RB. Management of the febrile infant three months of age or younger. *Pediatr Infect Dis J* 1984; 3: 75-9.
61. Klein JO. Bacterial pneumonias. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*. 4<sup>th</sup> ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1998: 273-84.
61. Korppi M, Leinonen M, Saikku P, et al. Chlamydial infection and reactive airway disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1995; 149: 341-2.
62. Korppi M. Physical signs in childhood pneumonia. *Pediatr Infect Dis J* 14: 405-6.
63. Leinonen M, Ekman MR, Syrjala H, et al. New approaches in the aetiological diagnosis of acute *Chlamydia pneumoniae* infections. In: Vaheri A, Tilton RC, Balows A, eds. *Rapid Method and Automation in Microbiology and Immunology*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 1991: 305-8.
64. Lipman RP, Clyde WA. The interrelationship of virulence, cytoadsorption and peroxide formation in *Mycoplasma pneumoniae*. *Proc Soc Exp Med Biol* 1969; 131: 1163-7.

65. Macfarlane JT, Colville A, Guinon A, et al. Prospective study of aetiology and outcome of adult lower-respiratory-tract infections in the community. *Lancet* 1993; 341: 511-4.
66. Maisel JC, Babbitt LH, John TJ. Fatal *Mycoplasma pneumoniae* infection with isolation of organisms from lung. *JAMA* 1967; 202: 287-90.
67. Mansel JK, Rosenow EC, Smith TF, et al. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Chest* 1989; 59: 639-46.
68. Marmion BP, Williamson J, Worswick DA, et al. Experience with newer techniques for the laboratory detection of *Mycoplasma pneumoniae* infection: Adelaide, 1978-1992. *Clin Infect Dis* 1993; 17 (Suppl 1): 90-9.
69. Matthews RS, Mohite A, Addy DP, et al. *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) in neonates. *Pediatr Infect Dis J* 1991; 10: 956-7.
70. McCarthy PL, Lembo PM, Fink UD, et al. Observation, history and physical examination is diagnostic of serious illnesses in febrile children less than 24 months. *J Pediatr* 1987; 110: 26-30.
71. McNamara MJ, Phillips IA, Williams OB. Viral and *Mycoplasma pneumoniae* infections in exacerbations of chronic lung disease. *Am Rev Respir Dis* 1969; 100: 19-24.
72. Mogabgab WJ. *Mycoplasma pneumoniae* and adenovirus respiratory illnesses in military and university personnel, 1959-1966. *Am Rev Respir Dis* 1968; 97: 345-58.



73. Montes M, Cilla G, Alcorta M, et al. High prevalence of *Chlamydia pneumoniae* infection in children and young adults in Spain: *Pediatr Infect Dis J* 1992; 11: 972-3.
74. Mufson MA, Manko MA, Kingston JR, et al. Eaton agent pneumonia: clinical features. *JAMA* 1961; 178: 369-74.
75. Mufson MA; Sanders V, Wood SC. Primary atypical pneumonia due to *Mycoplasma pneumoniae* (Eaton agent): report of a case with a residual pleural abnormality. *N Eng J Med* 1963; 268: 1109-11.
76. Murphy S, Florman AL. Lung defenses against infection: A clinical correlation. *Pediatrics* 1983; 72: 1-15.
77. Naftalin JM, Wellisch G, Kahana Z, et al. *Mycoplasma pneumoniae* septicemia. *JAMA* 1974; 228: 565.
78. Nagayama Y, Sakurai N, Yamamoto K, et al. Isolation of *Mycoplasma pneumoniae* from children with lower respiratory tract infections. *J Infect Dis* 1988; 157: 911-7.
79. Nakayama T, Urano T, Osano M, et al. Alpha interferon in the sera of patients infected with *Mycoplasma pneumoniae*. *J Infect Dis* 1986; 154: 904-6.
80. Nastro JA, Littner MR, Tashkin DP, et al. Diffuse, pulmonary, interstitial infiltrate and mycoplasmal pneumonia. *Am Rev Respir Dis* 1974; 110: 659-62.
81. Nohynek H, Eskola J, Laine E, et al. The causes of hospital-treated acute lower respiratory tract infection in children. *Am J Dis Child* 1991; 145: 618-22.

82. Nohynek H, Valkeila E, Leinonen M, et al. Erythrocyte sedimentation rate, white blood cell count and serum C-reactive protein in assessing etiologic diagnosis of acute lower respiratory infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 1995; 14: 484-90.
83. Oğuz F, Sidal M, Üntüvar E, et al. Çocukluk çağında atipik pnömonilerde *Mycoplasma pneumoniae* 'nin yeri. 43. Milli Pediatri Kongresi, 20-23 Eylül 1999, Ankara, Kongre Özet Kitabı, sayfa 76.
84. Rifkind D, Chanock R, Kravetz H. Ear involvement (myringitis) and primary atypical pneumonia following inoculation of volunteers with Eaton agent. *Am Rev Respir Dis* 1962; 85: 479-89.
85. Ruuskanen O, Nohynek H, Ziegler T, et al. Pneumonia in childhood: etiology and response to antibiotic therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992; 11: 217-23.
86. Sabato AR, Martin AJ, Marmion BP, et al. *Mycoplasma pneumoniae*: acute illness, antibiotics, and subsequent pulmonary function. *Arch Dis Child* 1984; 59: 1034-7.
87. Saikku P, Ruutu P, Leinonen M, et al. Acute lower-respiratory-tract infection associated with chlamydial TWAR antibody in Filipino children. *J Infect Dis* 1988; 158: 1095-7.
88. Saliba GS, Glezen WP, Chin TDY. *Mycoplasma pneumoniae* infection in a resident boys' home. *Am J Epidemiol* 1967; 86: 408-18.
89. San Joaquin VH, Rettig PJ, Newton JY, et al. Prevalence of chlamydial antibodies in children. *Am J Dis Child* 1982; 136: 425-7.

90. Seggev JS, Lis I, Siman-Tov R, et al. *Mycoplasma pneumoniae* is a frequent cause of exacerbation of bronchial asthma in adults. *Ann Allergy* 1986;57: 263-5.
91. Shann F. The management of pneumonia in children in developing countries. *Clin Infect Dis* 1995; 21 (Suppl 3): 218-25.
92. Simecka JW, Ross SE, Cassell GH, et al. Interactions of Mycoplasmas with B cells: antibody production and nonspecific effects. *Clin Infect Dis* 1993; 17 (Suppl 1): 176-82.
93. Smith CB, Friedewald WT, Chanock RM. Inactivated *Mycoplasma pneumoniae* vaccine. Evaluation in volunteers. *JAMA* 1967; 199: 353-8 (98).(M38)
94. Stempel DA, Clyde WA Jr, Henderson FW, et al. Serum IgE levels and the clinical expression of respiratory illnesses. *J Pediatr* 1980; 97: 185-90.
95. Taylor-Robinson D, Shirai A, Sobeslavsky O, et al. Serologic response to *Mycoplasma pneumoniae* infection. II. Significance of antibody measured by different techniques. *Am J Epidemiol* 1966; 84: 301-13.
96. Teele DW, Pelton SE, Grant JA, et al. Bacteremia in febrile children under 2 years of age: results of cultures of blood of 600 consecutive febrile children seen in a "walk-in" clinic. *J Pediatr* 1975; 87: 227-31.
97. Tully JG. Current status of the mollicute flora of humans. *Clin Infect Dis* 1993; 17 (Suppl 1): 2-9.
98. Turner RB, Lande AE, Chase P, et al. Pneumonia in pediatric out-patients: cause and clinical manifestations. *J Pediatr* 1987; 111: 194-200.
99. Watson HL, Zheng X, Cassell GH. Structural variations and phenotypic switching of mycoplasmal antigens. *Clin Infect Dis* 1993; 17 (Suppl 1): 183-6.

100. World Health Organization. The world health report: bridging the gaps: report of the Director General-Geneva: World Health Organization, 1995.
101. Yeung SM, McLeod K, Wang SP, et al. Lack of evidence of *Chlamydia pneumoniae* infection in infants with acute lower respiratory tract disease. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1993; 12: 850-3.

