



**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PEDIATRİ ANABİLİM DALI**

**WHEEZİNGLİ ÇOCUKLARDA MYCOPLASMA PNEUMONIAE,
CHLAMYDIA PNEUMONIAE, RESPIRATUVAR SİNSİTYAL VİRÜS
SIKLIĞININ ARAŞTIRILMASI**

**DR. Erkan HÜNER
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**SİVAS
2010**



**T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
PEDIATRİ ANABİLİM DALI**

**WHEEZİNGLİ COCUKLARDA MYCOPLASMA
PNEUMONIAE, CHLAMYDIA PNEUMONIAE,
RESPIRATUVAR SİNSİTYAL VİRÜS SIKLIĞININ
ARAŞTIRILMASI**

**DR. Erkan HÜNER
UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır**

**PROF. DR. Asım GÜLTEKİN
DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ**

**SİVAS
2010**

ONAY SAYFASI

Bu tez, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırlanmış ve jürimiz tarafından Pediatri Anabilim Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

İmza

Prof. Dr. Asım GÜLTEKİN (Üye)

Prof. Dr. Ömer CEVİT (Üye)

Yrd. Doç. Dr. Ali KAYA (Üye)

Bu tez, 04/11/2010 tarih ve 2010/7 sayılı Yönetim Kurulu Kararı ile belirlenen ve yukarıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Mehmet ŞENCAN

Tıp Fakültesi Dekanı

TEŞEKKÜR

Cumhuriyet üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim süresince; Katkı ve desteklerinden dolayı değerli Öğretim Üyelerimiz Sn. Prof. Dr. F.Dilara İÇAĞASIOĞLU'na, Sn. Prof. Dr. Asım GÜLTEKİN'e, Sn. Prof. Dr. Ömer CEVİT'e, Sn. Prof. Dr. Hayri B.TOKSOY'a, Sn. Yrd. Doç. Dr. Derya BÜYÜKKAYHAN'a, Sn. Yrd. Doç. Dr. Ali KAYA'ya teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Sn.Prof. Dr.M. Zahir BAKICI'ya, Başta Sn. Atıf GÜNEY olmak üzere tüm Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Çalışanlarına, İstatistik çalışmalarında yardımını esirgemeyen Biyoistatistik Anabilim Dalı hocalarından Sn.Yrd. Doç.Dr. Ziyet ÇINAR'a, birlikte çalışmaktan onur duyduğum mezun olmuş ve hala asistan olarak çalışan tüm arkadaşlarıma ve hemşire arkadaşlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Ve herşey için, doğduğum günden beri sevgi ve sıcaklıklarını her zaman yanımda hissettiğim, bana ait tüm güzel şeyleri borçlu olduğum, bugünlere gelmemde en büyük katkılara sahip, haklarını hiç bir zaman ödeyemeyeceğim, her zaman yanımda olan, yaşama umutla bağlanmış değerli aileme, saygı ve şükranlarımı sunarım.

Ve hayatımda olmasından gurur ve mutluluk duyduğum güneşim Ezgi ALTUNTAŞ'a...

Dr. Erkan HÜNER

ÖZET

Wheezingli Çocuklarda Mycoplasma Pneumoniae, Chlamydia Pneumoniae, Respiratuvar Sinsityal Virüs Sıklığının Araştırılması, Dr. Erkan HÜNER, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilimdalı, Sivas, 2010.

Wheezing, çocukluk çağında oldukça sık görülen bir bulgudur. Ekspirasyon esnasında daralan küçük bronş ve bronşiolardan, hava gecerken duyulan düdük benzeri sese wheezing ya da sibilan ses denir. Wheezing, klinik olarak aşağı hava yollarının darlığını göstermesi açısından önemlidir. Atipik bakteriler olan M. pneumoniae ve C. pneumoniae'nın, çocukluk çağındaki wheezing etyolojisinde önemli yeri olduğu belirtilmektedir. Bu konuda yapılan çalışmalar ise farklı sonuçlar vermektedir.

M. pneumoniae ve C. pneumoniae infeksiyonlarının çocukluk çağında görülen wheezing etyolojisindeki önemini belirlemek için, 2009-2010 Mart ayları arasında Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran, muayenesinde wheezing tespit edilen, 0-16 yaş arası, 32'si astım tanılı 70 hasta, M. pneumoniae, C. pneumoniae, Respiratuvar sinsityal virüs yönünden prospektif olarak incelendi. Çalışmaya kontrol grubu olarak 0-14 yaş arası, son uç ayda solunum yolu infeksiyonu geçirmemiş, 66 sağlıklı çocuk dahil edildi. Her iki patojen için de, IgM titresini ELISA yöntemi ile bakıldı. Serolojik tetkikler sonucunda, 14 olguda (%20,0) M. pneumoniae, 4 olguda (%5,7) C. pneumoniae, 5 olguda (7,1) Respiratuvar sinsityal virüs tespit edildi. Kontrol grubunda ise 2 olguda (%3) M. Pneumoniae bulundu. Wheezingli hasta grubumuzda, her üç patojen için antikor pozitifliği açısından, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak iki patojen için önemli bulundu. Çalışmamızın sonucunda, bölgemizde M. pneumoniae ve Respiratuvar sinsityal virüs infeksiyonu varlığı ile wheezing arasında bir ilişki bulundu. Dünyanın değişik yerlerinde yapılan araştırmalarda da, farklı sonuçlar elde edilmiştir. Atipik bakteriler ve Respiratuvar sinsityal virüs reaktif hava yolu hastalığı ile ilişkili bulgular olduğu gibi, herhangi bir ilişki saptamayanlar da olmuştur. Ancak yine

de, wheezingli hastalarda tedaviye yön vermesi açısından bu ajanlar etyolojide akılda tutulmalıdır.

Anahtar kelimeler: Wheezing, Mycoplasma pneumoniae, Clamidy Pneumoniae, Respiratuar Sinsityal Virüs

SUMMARY

Study of mycoplasma pneumoniae, chlamydia pneumoniae and respiratory syncytial virus infection frequencies at children with wheezing, Dr. Erkan HÜNER, Department of Pediatrics, Sivas, 2010.

Wheezing is a common finding which presents in childhood. The sound which occurs at the constricted small bronchi and the bronchioles during the air pass, called wheezing and sibilant sound. Wheezing is an important sign to show the constriction of the inferior airways. It is known that, atypical bacteria such as *M. Pneumoniae* and *C. Pneumoniae* has an significant role in Childhood wheezing etiology. However, studies about this subject shows different results.

Between 2009-2010 March, 70 patients (32 of them recently diagnosed asthma) at the age 0-16, who applied to Cumhuriyet University Faculty of Medicine, Academic Hospital, Paediatrics departments, has an examination finding wheezing, investigated for the role of *M. Pneumoniae*, respiratory syncytial virus and *C.pneumoniae* infections at the Childhood wheezing etiology. The control group consist of 66 healthy 0-14 age children who have not a lung infection for 3 months pass. IgM titrated by ELISA for both two pathogen. Serological tests showed that in 14 cases (%20) has an *M. Pneumoniae*, 4 cases (%5.7) *C. Pneumoniae*, 5 cases (%7.1) respiratory syncytial virus 2 cases of the control group has an *M. Pneumoniae*. 2 pathogens antibody positivity found statistically significant when compared with the control group. As a result of this study, a significant relation found between childhood wheezing and *M.pneumoniae* – respiratory syncytial virus infections at our area. Other studies around the world showed different results. As the some results showed a significant relation between atypical bacteria – respiratory syncytial virus and reactive airway disease, some results showed no relation. However, those pathogens should be considered when organising the treatment of patients with wheezing.

Key Words: Wheezing, mycoplasma pneumoniae, chlamydia pneumoniae, respiratory syncytial virus

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
ÖZET	ii
SUMMARY	iv
İÇİNDEKİLER	v
TABLolar DİZİNİ	vi
GENEL BİLGİLER	1
MATERYAL VE METOD	37
BULGULAR	38
TARTIŞMA	42
KAYNAKLAR	49

TABLolar DİZİNİ

Tablo I: 3 yaş altında wheezing ve çocukluk çağında astım için risk faktörleri.	3
Tablo II: İnsanda bulunan mollicutesler.....	9
Tablo III: Chlamydia türleri.....	20
Tablo IV: İnsanlarda hastalık oluşturan Chlamydia türlerinin ayırıcı özellikleri.....	21
Tablo V: Hasta grubunun ve kontrol grubunun astım ile ilişkisi.....	38
Tablo VI: Hasta ve kontrol grubunun disphe ile ilişkisi.....	39
Tablo VII: Hasta ve kontrol grubunun atopik bünye ile ilişkisi.....	39
Tablo VIII: Hasta ve kontrol grubunun ailesel atopi ile ilişkisi.....	40
Tablo IX: Hasta ve kontrol grubunun mycoplazma pnomonia ile ilişkisi	40
Tablo X: Hasta ve kontrol grubunun respiratuar sinsityal virüs ile ilişkisi.....	41
Tablo XI: Hasta ve kontrol grubunun clamidya pnomina ile ilişkisi.....	41

GENEL BİLGİLER

Solunum sesleri; solunumun derinliğinden, hava akımının hızından, hastanın pozisyonundan ve hava yollarındaki sıvı miktarından etkilenir. Hava yolunun çapı daraldıkça sesin şiddetinde artış olur. Ekstratorasik havayolları inspirasyon sırasında, intratorasik havayolları ise ekspirasyon sırasında daralır. Buna bağlı olarak solunum seslerinin özellikleri, solunumun evresine göre değişiklik gösterir (15).

Normal şartlarda sağlam bir çocuğun soluma sesi, 30-40cm'den daha uzakta duyulmaz. Bazı durumlarda ise solunum sesleri duyulabilir. Bunlardan biri de wheezingdir (16). İntratorasik havayolu tıkanıklığında, tıkanıklığın ilerisinde basınç azaldığından havayolunda kollapsa eğilim olur. Bunun sonucunda ekspirasyon esnasında daralan küçük bronş ve bronşiolardan hava geçerken duyulan düdük benzeri sese wheezing ya da sibilan ses denir. Bu daralma, astımdaki gibi enflamasyon ve havayolundaki düz kasların spazmına, akut bronşitteki gibi aşırı mukus üretimine veya dıştan basıya bağlı olabilir (17,18).

Sık görülmesinin altında patolojik nedenler yanında, çocukluk çağında solunum sisteminin farklı anatomik ve fizyolojik özellikleri de yatar. Bu farklı özellikler şu şekilde sıralanabilir; düz kas içeriğinin azlığı, bronşiyal mukus bezlerinin hiperplazisi, proksimal havayollarının boyutlarının küçüklüğüne bağlı azalmış filtrasyon ve obstruksiyona eğilim (16,17).

En sık wheezing nedenleri aşağıda sıralanmıştır:

1. Astım
2. Bronşiolit
3. Bronşit
4. Bronşektazi
5. Gastroözofageal reflü
6. Viral infeksiyonlar

7. Pnomoni

8. Amfizem

9. Alerjik reaksiyona neden olan böcek sokmaları, polen, kimyasal maddeler, toz ve besinler

10. İlaçlar

11. Akciğere yabancı madde inhalasyonu

12. Kalp yetmezliği

13. Dıştan bası yapan nedenler (vasküler ring, mediastinal lenfadenopati, mediastinal tümör veya kitle)

14. İçten bası yapan nedenler (bronşiyal kist, konjenital lobar amfizem, hemanjiom, sekestrasyon)

15. Bronkopulmoner displazi

16. Aspirasyon sendromları (15, 17).

1. ASTİM

Astım; hava yolu enflamasyonu, hava yolu obstruksiyonu ve hava yolu cevaplılığında artış ile karakterize kronik enflamatuvar bir hava yolu hastalığıdır (19,20). Astım allerjenler, atmosferik değişiklikler, iritan maddeler (parfümler, kimyasal maddeler, sigara dumanı, soğuk hava, hava kirliliği), infeksiyonlar, egzersiz ve emosyonel değişikliklerle ortaya çıkabilmektedir (21).

Solunum yollarının viral ve mikoplasmal infeksiyonları, bronşial astım için bir risk faktörüdür. Yapılan çalışmalarda, solunum yolu infeksiyonu nedeniyle hastanede tedavi gören hastalarda, sonraki yıllarda diğer çocuklara göre daha sık astım tanısı konduğu saptanmıştır. Her ne kadar viral infeksiyonların direkt olarak astımın başlamasına yol açtığına dair net bir kanıt olmasa da, hastalığın gelişmesine bir katkıda bulunduğu kabul edilir (20,22).

Tablo I: 3 yaş altında wheezing ve çocukluk çağında astım için risk faktörleri (22).

	□3 yaş wheezing	Astım
EKSOJEN		
Viral infeksiyonlar	+++	++
Düşük sosyoekonomik durum	++	+++
Pasif sigara içimi	+++	+++
Anne sütü alamama	++	-
Antijenlere maruz kalma	-	+++
ENDOJEN		
Başlangıçtaki akc. fonk.	++++	?
Başlangıçtaki solunum yolu reaktivitesi	-	++
İnfeksiyonlara immün cevap	+++	?
Atopi / Alerji	+	++++
Ailede astım öyküsü	-	++++
Cinsiyet	++	+++

Yapılan çalışmalarda, solunum yolu infeksiyonlarının astımı alevlendirdiği gösterilmiştir. Önceki yıllarda bakteriyal infeksiyonlar üzerinde durulurken, son çalışmalarla birlikte viral solunum yolu infeksiyonları ön plana çıkmıştır. Viral solunum yolu infeksiyonu ile wheezing gelişme riski çocuklarda daha fazladır (12).

Viruslar, antijenik olduğundan ve antikor cevabını başlatabildiğinden, solunum yolu viruslarının IgE antikor yapımını stimüle etmesi beklenen bir olaydır. Welliver ve arkadaşları RSV infeksiyonlu 79 çocuktan alınan nazal sekresyonlarda IgE antikor miktarını; wheezingle birlikte pnomoni ve bronşiolit klinik paternine sahip çocuklarda daha yüksek bulmuşlardır. Virus spesifik IgE antikorunun yüksekliği ile klinik patern ve hava yolu hastalığının görülüşü arasında kuvvetli bir ilişki saptanmıştır (23).

M.pneumoniae da, bronşiyal astım ve astmatik çocuklarda tekrarlayan wheezing ataklarının sık bir sebebidir. Solunum yolu virusları, bazofil mediator salınımını arttırarak ve havayolu epitel hasarı yaparak hava yolu cevaplılığında artışa ve bronşiyal obstruksiyon gelişimine yol açarlar (24).

İnfeksiyonların önlenmesi, ortaya çıkması halinde de uygun tedavisi astım ataklarının kontrolünde ön plana çıkmıştır (20).

2. BRONŞİOLİT

Akut bronşiolit, küçük havayollarının enflamasyonuyla seyreden, süt çocuklarında sıkça görülen bir alt solunum yolu hastalığıdır. İki yaşına geldiklerinde çocukların çoğu bu hastalıkla karşılaşmıştır, 1-3 ay arası bebeklerde ciddi klinik tablolara yol açabilir. Etyolojide en sık suçlanan ajanlar, viruslardır. RSV %50'den fazla vakadan sorumlu tutulur. Diğer ajanlar parainfluenza, adenovirus, diğer viruslar ve mycoplasma'dır (25). M.pneumoniae, bronşiolit vakalarının yaklaşık %5'inden sorumludur (26,27).

Klinik, önce bir üst solunum yolu infeksiyonu şeklinde başlar. Bu başlangıç semptomlarına, ateş eşlik edebilir. Ardından öksürük, dispne, solunum sıkıntısı gelir. Fizik muayenede en karakteristik bulgu wheezingdir. Burun kanadı solunumu, retraksiyonlar, oskültasyonda raller ve ekspiryum uzunluğu eşlik edebilir (25).

Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bronşiolit hikayesi olan çocuklarda sonraki yıllarda, aile hikayesine ve atopiye bağlanamayan wheezing atakları ve astım daha sık görülmüştür (28).

3. BRONŞİT

Bronşit, bronşların spesifik olmayan enflamasyonudur. Akut bronşit, genellikle viral bir infeksiyon sonrasında, özellikle öksürükle seyreden bir tablodur. Kış döneminde RSV sık bir nedendir. M. pneumoniae ve C. pneumoniae da akut bronşit vakalarında sorumlu tutulmuştur (3). Önce üst solunum yolu infeksiyonu bulgularıyla başlayan akut bronşit; 3-4 gün

sonrasında, produktif olan veya olmayan öksürük ile seyreder. Büyük çocuklarda öksürükle ortaya çıkan göğüs ağrısı görülebilir (25).

4. BRONŞEKTAZİ

Bronşektazi, bronşiyal ve peribronşiyal dokunun enflamatuvar hasarlanmasının eşlik ettiği, subsegmental hava yollarının genişlemesidir. Bu genişleme sonucunda etkilenen bronşlarda eksüdatif materyal birikimi olur.

Etyolojisi:

Kistik fibroz

Konjenital bronşektazi

Kronik akciğer hastalığı

İmmün yetmezlikler

Yabancı madde aspirasyonu

Primer siliyer diskinezi

Konjenital kalp hastalığı

Büyük bronkopulmoner lenfadenopatiler (genellikle tüberkuloza bağlı)

Sarkoidozis

Neoplaziler

Akciğer absesi

Astım

Hastalığın patolojisinde, hasar önce siliyer epitelin kaybıyla başlar. Sonrasında elastik doku kaybı ve duvarda kalınlaşma gelişir. Sağ orta lob, alt lobların bazalleri ve üst lobun linguler kısmı en sık tutulan bölgelerdir. Kliniğinde, öksürük ön plandadır.

Dinlemekle her türlü ral duyulabilir. Wheezing de bu seslere dahildir. Tanısında altın standart bronkografi iken, son yıllarda yerini non invaziv bir yöntem olan tomografiye bırakmıştır (29).

Tedavisi altta yatan nedene yöneliktir. Pseudomonas infeksiyonunun sık görüldüğü akılda tutulmalıdır. İnfeksiyon varsa tedavisi, mukosilyer temizlik, postural drenaj ve gereğinde cerrahi tedavi uygulanır (30).

5. GASTROÖZOFAGEAL REFLÜ

Mide içeriğinin özefagusa reflüsü, özellikle hayatın ilk yılında sıkça görülür ve nadiren semptom verir. İlk bir ay içerisinde belirtileri görülen reflü sonraki iki yıl içinde %80 hastada kendiliğinden kaybolur. Reflünün daha nadir görülen ikinci tipinde, belirtiler genellikle süt çocukluğu döneminden sonra başlar ve kalıcı olması daha muhtemeldir. Tanısında radyografi ve pH ölçümü kullanılır. Aspire edilen materyal bronşiyal mukozanın enflamatuvar değişikliğine ve bronş düz kaslarının spazmına neden olur. Bu nedenle ortaya çıkan hava yolu daralması sonucunda, wheezing ve raller duyulur (31,32).

6. VİRAL İNFEKSİYONLAR

Çocukluk çağında sıkça görülen solunum yollarının viral patojenleri, wheezingle seyreden klinik tablolara sebep olurlar. Bu patojenler içinde en sık görüleni RSV'dir. Parainfluenza Tip 3, adenovirus, influenza, rhinovirus ve enterovirus görülen diğer patojenlerdir (17,33).

7. PNOMONİ

Pnomoni, akciğerlerin çeşitli infeksiyöz ve noninfeksiyöz etkenlere karşı geliştirdiği reaksiyondur. Gelişmiş ülkelerde yapılan çalışmalarda, pnomonilerde en sık etkenler; başta Streptococcus pneumoniae olmak üzere, M. pneumoniae ve RSV olarak bulunmuştur (34,35). Klinik özellikler etkene, hastanın yaşına, immün sistemin durumuna ve hava yollarındaki obstruksiyonun derecesine göre değişiklik gösterir. Dinlemekle her türlü ral duyulabilmekle birlikte, özellikle RSV, M. pneumoniae ve C.pneumoniae'nın etken olduğu pnomonilerde wheezinge daha sık rastlanır (36).

8. AMFİZEM

Amfizem, alveolar septaların hasarı sonucu meydana gelen hava yolu genişlemesidir. Lokalize veya generalize olabilir. Havalanma artışı tabloya eşlik eder.

Havalanma artışı çeşitli nedenlere bağlı olabilir. Hasarlı akciğer dokusunun işini yüklenmek için kompensatuar havalanma artışı ve tıkanmaya sekonder olarak ortaya çıkan obstruktif havalanma artışı olabilir. Amfizemin diğer tipleri konjenital lobar amfizem, bülloz amfizem, α -1 antitripsin eksikliğinde görülen amfizem ve subkutanöz amfizem olarak sıralanabilir (37).

9. ALLERJENLER VE İLAÇLAR

Allerjik reaksiyona neden olan her türlü uyaran (böcek sokmaları, polenler, kimyasal maddeler, toz ve besinler) ve ilacın meydana getirdiği tablo içerisinde, hava yollarının daralmasına bağlı olarak solunum sıkıntısı ve wheezing görülebilir (17).

10. YABANCI MADDE ASPİRASYONU

Hava yolu pasajını engelleyen yabancı maddelerin meydana getirdiği belirtiler; yabancı maddenin yapısına, tıkanıklığın yerine ve derecesine bağlıdır. Trakeal ve bronşiyal yabancı maddeler, yaptıkları tıkanıklığın derecesine göre çeşitli şiddetlerde wheezing ve diğer rallerin duyulmasına neden olurlar (38,39).

11. BASI YAPAN NEDENLER

Dıştan bası yapan nedenler (vasküler ring, dilate pulmoner arter, mediastinal lenfadenopati, mediastinal tümör veya kitle) ve içten bası yapan nedenler (bronşiyal kist, konjenital lobar amfizem, hemanjiom, sekestrasyon) hava yollarında çeşitli derecelerde darlık yaparak wheezinge neden olabilir (17,15).

12. BRONKOPULMONER DİSPLAZİ

Bronkopulmoner displazi; genellikle solunum problemlerinden dolayı uzun süre entübe olan, mekanik ventilasyon uygulanan ve yüksek oranda oksijen uygulanan yenidoğan hastalarda ortaya çıkan kronik bir hastalıktır. Bu

hastaların çoğu prematüredir ve doğumdan hemen sonra ciddi solunum problemleri yaşarlar.

Teknolojinin gelişimiyle birlikte, bu hastaların yaşam oranları artmıştır, ancak bronkopulmoner displazi gibi sekel oranları da artmıştır. Bu tabloda her türlü patolojik sesin duyulması yanında wheezing de duyulabilir (40,41).

13. ASPİRASYON SENDROMLARI

Aspirasyona bağlı tablolar çok farklı nedenlere bağlı olabilir. Anatomik anomalilere (stenozlar, fistüller) bağlı olarak veya çeşitli sıvıların (su, kostik madde vb.) aspirasyonundan dolayı meydana gelebilir. Tedavi nedene yöneliktir. Bu tabloların hepsinde, wheezing duyulabildiği gibi diğer patolojik solunum sesleri de duyulabilir (42).

MYCOPLASMA PNEUMONIAE

Mycoplasmalar, doğada serbest yaşayabilen en küçük mikroorganizmalardır, Doksaniki tipi saptanmış olup, bunlardan 16'sı insanlarda bulunur. *M. pneumoniae*, *Mycoplasma hominis* ve *Ureoplasma urealyticum* insanlarda başlıca hastalık nedeni olan mycoplasmalardır. İnsanda hastalık yapan ana patojen *M. pneumoniae*'dir (43,44).

M. pneumoniae, Mollicutes sınıfının ve Mycoplasmataceae ailesinin bir üyesidir. Büyümek için sterole gereksinimi vardır (45,46,47).

Bugün insanları infekte eden, onbeş *Mycoplasma* ve bir *Ureoplasma* cinsi mikroorganizma vardır. Bunlar tablo II'de sıralanmıştır (43).

a . EPİDEMİYOLOJİ

M. pneumoniae infeksiyonları; tüm dünyada yaygındır, geniş topluluklarda endemik olarak görülebilir, ancak 4-7 yılda bir epidemiler yapar. Ufak topluluklarda ise infeksiyon sporadik olup, düzenli olmayan aralıklarla salgınlar yapabilir.

İnfeksiyonlar, genellikle yıl boyu herhangi bir dönemde görülebilir. Foy ve arkadaşları Seattle'da 11 yıllık bir sürede *M. pneumoniae* infeksiyonunun; mevsimsel, kültürel ve serolojik bulgularını kaydederek yaptıkları bir

çalışmada, mevsimsel ve yıllık bir fark saptamamışlardır (44). *M. pneumoniae*'nin bunun dışında bir de küçük bölgelerde görülen, yavaş gelişen epidemik paterni vardır. Epidemiler, 4-7 yılda bir gerçekleşir, genelde sonbaharda başlar ve 12-30 ay devam eder (4,48,49).

Tablo II: İnsanda bulunan mollicutesler(43)

Mikroorganizma	Kolonize olduğu veya infekte ettiği bölge
<i>Mycoplasma salivarum</i>	Orofarinks
<i>Mycoplasma orale</i>	Orofarinks
<i>Mycoplasma buccale</i>	Orofarinks
<i>Mycoplasma faucium</i>	Orofarinks
<i>Mycoplasma lipophilum</i>	Orofarinks
<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	Orofarinks, akciğer, plevral sıvı, bronkoalveolar lavaj sıvısı
<i>Mycoplasma genitalium</i>	Orofarinks, genital bölge
<i>Mycoplasma hominis</i>	Alt genital yollar, orofarinks
<i>Mycoplasma fermentas</i>	Alt genital yollar, solunum yolu
<i>Mycoplasma primatum</i>	Genital yollar (dişi uretrası)
<i>Mycoplasma spermatophilum</i>	Serviks-sperm
<i>Mycoplasma pirum</i>	Periferik kan-lenfositler (sekonder)
<i>Mycoplasma penetrans</i>	Genital yollar
<i>Ureoplasma urealyticum</i>	Genital yol, orofarinks, plasenta, bronkoalveolar lavaj sıvısı
<i>Acholeplasma laidlawi</i>	Orofarinks
<i>Acholeplasma oculi</i>	Amniotik sıvı (sekonder)

b. İNSİDANS

Son zamanlara kadar, *M. pneumoniae* infeksiyonlarının genel toplumda sık olmadığı düşünülmüştür. Ordu, okul gibi kapalı topluluklarda *M. pneumoniae* pnomonilerinin görülmesiyle ilk çalışmalar başlatılmıştır (50,51). Son 25 yılda, sivil popülasyonda, *M. pneumoniae* infeksiyon ve hastalığını gösteren geniş çalışmalar yapılmıştır (43,52).

Çocukluk çağında yıllık insidansla ilgili yapılan çalışmalarda, farklı oranlar bulunmuştur. Syracuse'da bir çocuk evinden alınan örneklerde, insidans sadece %5 olarak bulunmuştur. Bununla birlikte Fernald'ın sistemik izleme yaptığı bir çalışmada, yıllık infeksiyon oranının %12 civarında olduğu gösterilmiştir (24). Monto tarafından yapılan bir çalışmada, yıllık infeksiyon oranı %5.3 olarak bulunmuş, en yüksek oran 5-9 yaş grubunda saptanmıştır (%8.8). Yaşla birlikte antikor titresinin artmaya eğilimli olduğu gösterilmiş, bu durum büyük çocuklarda reinfeksiyonu düşürmüştür (49).

M. pneumoniae ile oluşan hastalık insidansı; mikroorganizmanın, toplumdaki endemik ve epidemik prevalansı ile yaşa bağlıdır. Üç ile onbeş yaş arası çocuklardaki, toplumdaki kazanılan pnemonilerin %7-30'undan sorumludur. İnfeksiyonun, 3 yaşından önce görülmesi nadirdir. Geniş toplumlarda her 4-7 yılda bir epidemiler yapar (53). Semptomatik ve asemptomatik infeksiyon oranları, yapılan çalışmalarda farklılık göstermektedir; asemptomatik infeksiyon oranı %15-55 arasında değişmektedir (51). İnfeksiyonların sadece 1/30'unun pnemoni klinik bulgusu verdiği saptanmıştır. Altı ayın altındaki bebeklerde, infeksiyonun çok nadir olarak görülmesi anneden geçen antikorlara bağlanmıştır (4).

c. İNKUBASYON PERİYODU VE BULAŞICILIK

İnfeksiyonun tek bilinen kaynağı insanlardır. M. pneumoniae infeksiyonunun, büyük olasılıkla semptomatik bir kişiden, yakın temasla kaynaklandığı ve damlacık yoluyla bulaştığı varsayılmaktadır (3). Çeşitli çalışmalarda bildirilen inkubasyon periyodu, 1-3 hafta arasında değişmektedir. M. pneumoniae'nın sebep olduğu hastalıkların, toplumda yayılımı çoğunlukla yavaştır, nadiren hızlı yayılan salgınlar oluşur (53).

d. CİNSİYET

M. pneumoniae ile oluşan hastalık insidansında, cinsler arasında küçük bir farklılık vardır. Çocukluk çağında M. pneumoniae ile oluşan hastalık insidansı erkeklerde daha yüksektir (48).

e. PATOGENEZ VE PATOLOJİ

M. pneumoniae infeksiyonu; bu ajanla infekte kişinin solunum yolu sekresyonlarının, solunum yolu ile bulaşması sonucu oluşur. Yayılma, küçük aerosol partikülleri veya büyük sekresyon damlalarının nazofarinksin epitelyal yüzeyiyle ve alt solunum yolu epiteliyle teması sonucu olur. Epidemiyolojik veriler infeksiyonun geçişi için, yakın ve hatta uzun süreli kişisel ilişki gerektiğini göstermektedir.

İnfeksiyon ajanının kazanılmasından sonra, mukoz membran yüzeyinde ekstrasellüler olarak çoğalma başlar. İnkubasyon periyodu 4 gün ile 3 hafta arasında değişmektedir. Hastada meydana gelen humoral ve hücrel immun yanıtın kalitesi ve derecesi hem hastalık belirtilerinden hem de hastalığa karşı koruyuculuktan sorumlu tutulmuştur. İnfeksiyonun başlangıç semptomları; başağrısı, kırgınlık, ateş, boğaz ağrısı ve oksürüktür (53).

Klinik semptomların başlangıcından sonra, solunum yolu sekresyonlarında M. pneumoniae konsantrasyonu pik yapar, 1 hafta kadar maksimum seviyede kalır, daha sonra 4-6 hafta ya da daha uzun süre devam eder. M. pneumoniae ile oluşan hastalıklardaki bulgu ve semptomlar, organizmanın solunum yollarından vucuda yayılma olasılığını göstermektedir; bu yayılma sonucu döküntü, artrit, hemolitik anemi, menenjit, perikardit gibi klinik tablolar olaya eklenebilir. Çoğu araştırmacı sistemik klinik bulguları, solunum yolu infeksiyonuna bağlı immünolojik yanıtı bağlamakta; generalize M. pneumoniae infeksiyonu ihtimalini benimsememektedir. 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 elde edilmiştir (54).

M. pneumoniae infeksiyonunda, hasar primer olarak solunum yolu mukoza yüzeyinin epitelyal kısmındadır. Bronş, bronşiol ve alveol yüzeyinde gözlenen bu hasar, çocuklarda klinik semptomları oluşturur. Mukozal deskuamasyon ve ülserasyon nedeniyle lümen; fibrin, mononükleer hücreler ve

notrofiller iceren eksudaya ek olarak çok miktarda yıkım ürünü içerir. Alveolar boşluklar da benzer eksuda ve ödem ile doludur. Bronş, bronşiol ve alveol duvarları ödem ve makrofaj, lenfosit, plazma hücresi ve eritrosit içeren infiltrasyon nedeniyle kalınlaşmıştır. Ödem ve hücrel infiltrasyon, intertisyel boşluklara ilerler. Akciğerin makroskopik incelemesinde kanama ve konjesyon alanları gözlenir. Plevra fibrinoz eksüda kısımları içerir, plevral sıvı oluşabilir. Pnömonik bölgeler yama şeklinde ya da yaygın olabilir (10).

f. İMMUNOLOJİ

Mycoplasmalar, immün sistemin değişik komponentlerini aktive edebilirler. T ve B lenfositlerin aktivatorü olabildikleri gibi, makrofajları in vitro olarak stimüle ettikleri, granulosit-makrofaj stimule edici faktor ve interferon gibi birçok sitokini indükleyebildikleri gösterilmiştir. Polimorfonükleer lökosit ve pulmoner makrofajların da, infeksiyonun sınırlandırılmasında rolü olmasına karşılık, diğer bakterilerde olduğu gibi hücre ölümü ile sonuçlanması zordur (48).

M. pneumoniae infeksiyonu seyrinde, birçok antikor türü ortaya çıkar. Bunlardan bazıları notralizan antikorlar iken bazıları da otoantikorlardır. Otoantikorlar başlıca beyin, düz kas, kardiyolipin antijenlerine ve akciğerlere karşı oluşan otoaglutininlerdir. Otoaglutininlerin en iyi bilinenleri, soğuk izohemaglutininlerdir. Soğuk aglutininler, eritrositlerin yüzeyindeki I antijenine karşı gelişen IgM türü antikorlardır; infeksiyonun erken döneminde (7-10 gün) ortaya çıkarlar, infeksiyonun 2-3. haftasında pik yaparlar ve 2-3 ay boyunca saptanabilirler. Bu antikorların infeksiyon patogeneziindeki rolleri henüz tam olarak bilinmemektedir. Sitolizde ve infeksiyonun alevlenmesinde rol oynayabilir veya hücrelerdeki mycoplasma reseptörünü bloke ederek hücreden hücreye yayılımı önleyebilirler. Serumda soğuk aglutinin pozitif pnömonilerin büyük çoğunluğu *M. pneumoniae* infeksiyonuna bağlıdır. *M. pneumoniae* pnömonili olguların % 75'inde soğuk aglutinin pozitifdir. Soğuk aglutinin pozitifliği, pnömoni dışı *M. pneumoniae* infeksiyonlarında daha düşük olarak saptanmaktadır. Epstein-Barr virus, sitomegalovirus ve bazı başka viral hastalıklar ile lenfomada da soğuk aglutininler saptanabilir. Hastaların sıklıkla

geliştirdikleri bir diğer antikor da streptokokların MG antijenine karşı oluşan antikordur (48,34).

M. pneumoniae infeksiyonundan sonra spesifik bir antikor cevabı oluşur. İmmunofloresan, kompleman fiksasyon, indirekt hemaglutinasyon, büyüme inhibisyonu, mikoplasmasidal antikor testi, ELISA, radio-immunoassay ve radioimmunopresipitasyon testleri ile bu antikorlar saptanabilir. Kompleman fikse eden antikorlar, M. pneumoniae infeksiyonunun 2-3. haftasında ortaya çıkarlar ve 2-3 ay boyunca saptanabilirler. İmmunofloresan ve ELISA yöntemi ile saptanan antikorlar da, kompleman fikse eden antikorlar ile benzer bir patern gösterirler. Büyüme inhibisyonu ile saptanan antikorlar, kompleman fikse eden antikora göre daha uzun süre saptanabilirler. Başlangıç serum immün cevabı IgM, IgG ve IgA antikorlarını kapsar.

Hastalık ve iyileşme döneminden sonra spesifik antikorlar IgG antikorlarıdır, ancak IgM antikorları aylarca hatta yıllarca yüksek düzeyde kalabilirler. Çocuklardaki antikor düzeyi erişkinlere göre daha düşüktür. İnfeksiyondan sonra spesifik antikorlar, respiratuar sekresyonlarda da bulunur ve sonraki infeksiyonlara karşı korumada önemlidir, ancak immunokompetan kişilerde M. pneumoniae ile tekrar infeksiyon geliştiği bilinmektedir (55).

Astım ve atopik dermatitli hastaların serumlarında, M. pneumoniae spesifik IgE antikorları saptanabilir (48).

g. KLİNİK

M. pneumoniae'nın sebep olduğu klinik tablolar şöyle sıralanabilir; pnömoni, pnömoni dışı solunum yolu hastalıkları (üst solunum yolu infeksiyonu, larenjit, nazofarenjit, otitis media, sinüzit, akut bronşit, krup, bronşiolit, infeksiyöz astım, kronik obstruktif akciğer hastalığı), enanem, ekzanem, gastrointestinal bulgular, artrit, kardiyak, hematolojik ve nörolojik hastalıklardır (48,56).

Pnomoni:

Pnömoni, *M. pneumoniae* infeksiyonunun en önemli klinik tablosudur. Toplumda pnömoni olgularının %10-20'sini oluşturur. En sık görüldüğü yaş grubu 5-14 yaştır.

Hastalığın erken semptomları; ateş, halsizlik ve baş ağrısıdır. Öksürük bu belirtilerden sonra yaklaşık 3-5 gün içinde ortaya çıkar. Tedavi edilmemiş hastalarda, klinik seyir değişkenlik göstermekle beraber; 2. haftada öksürük şiddetlenir ve 3-4. haftalarda tüm semptomlar yavaş yavaş kaybolur. Öksürük başlangıçta nonproduktif iken giderek produktif hale gelir. Öksürük devam ettikçe hastada parasternal göğüs ağrısı gelişir, ancak plevral göğüs ağrısı nadirdir. Diğer semptomlar arasında titreme, boğaz ağrısı, ses kısıklığı, myalji, döküntü, kusma ve ishal sayılabilir. Burun akıntısı sık görülen bir semptom değildir, sıklıkla küçük çocuklarda görülür (48,57).

Fizik muayenede, hastanın genel durumu iyidir, farenks hiperemiktir. Dinlemek ile raller, ronküsler, wheezing ve daha az sıklıkta bronşiyal solunum duyulabilir; bununla birlikte şiddetli produktif öksürüğü olan, akciğer grafisinde anormal bulguları olan hastalarda bile dinleme bulgusu olmayabilir (48).

M. pneumoniae'ya bağlı pnomonilerin radyolojik bulguları non spesifiklerdir. *M. pneumoniae* pnomonileri, radyolojik olarak interstisyel veya bronkopnomonik olarak tanımlanır. Hastaların %75'inde sıklıkla tek bir lobda merkezi daha radyopak infiltrasyonlar, %33'ünde ise hiler lenfadenopati görülür. Lober pnömoni nadiren görülür. Belirgin plevral sıvı sık görülmez, ancak belirgin plevral effüzyonu olan hastalarda, hastalık daha ağır ve uzun seyreder (53).

Hastalarda total lokosit sayısı ve formülü genellikle normaldir, eritrosit sedimentasyon hızı artmıştır. Serum soğuk aglutininleri ve streptokok MG antijenine karşı antikorlar saptanabilir. Hastalığın 2-3. haftasında direkt coombs testi pozitifliği ile birlikte hafif hemoliz sıkça görülen bir durumdur. Ağır hemoliz, trombositopeni ve koagülasyon bozuklukları nadirdir (53).

Pnomoni dışı solunum yolu hastalıkları:

Soğuk algınlığı ve üst solunum yolu infeksiyonları: Soğuk algınlığı nadiren görülür, farenjit eşlik etmez, hafif ateş ve nazal semptomlar bulunur. Üst solunum yolu infeksiyonları ise çocuklar ve genç erişkinlerde *M. pneumoniae* infeksiyonlarının sıklıkla tek bulgusu olarak ortaya çıkar (51,52). Üst solunum yolu infeksiyonlu çocuklarda yapılan çalışmalarda *M. pneumoniae*, hastaların %2-5'inde saptanmıştır (52).

Farenjit ve nazofarenjit: Major bulgu olarak nadiren görülür ancak pnomonilere sıklıkla eşlik eder (53).

Otitis media ve buloz mirenjit: *M. pneumoniae*'nin otitis media etyolojisindeki rolü açık değildir. Otitis medialis çocuklarda serolojik olarak %12 oranında saptanmış ancak kültürde üretilmemiştir. Buloz mirenjit, doğal *M. Pneumoniae* infeksiyonlarının seyri sırasında görülebilmektedir (58).

Sinuzit: *M. pneumoniae* infeksiyonlarında nadir olarak görülebilmektedir (53).

Akut bronşit: *M. pneumoniae* infeksiyonlarının sık rastlanan bir tablosudur. Ateş, öksürük ve ronkusler ile karakterizedir. Akut bronşit olgularının %10-20'sinde etken *M. pneumoniae*'dir (51).

Krup: Çok nadir olarak görülür, hafif seyirli olup ayırt edici bir özelliği yoktur (53).

Bronşiolit ve infeksiyöz astım: Bronşiolit olgularının yaklaşık %5'inden *M. pneumoniae* sorumludur. Bronşiyal astım ve astmatik çocuklardaki tekrarlayan wheezing ataklarının da göreceli sık bir sebebidir. *M. pneumoniae* pnomonileri sırasında da wheezing oluşmaktadır (9,55).

M. pneumoniae, solunum sistemi dışında da bazı klinik tablo ve komplikasyonlara yol açabilir. Bunlar; nörolojik bulgular (meningoensefalit, ensefalit, transvers myelit, kranyal nöropati, poliomyelit benzeri sendrom, psikoz, serebral infarkt, Gullian-Barre sendromu), kardiyak bulgular (perikardit, myokardit, tam kalp bloku, konjestif kalp yetersizliği, myokard infarktüsü),

gastrointestinal bulgular (karaciğer yetersizliği, pankreatit), hematolojik bulgular (otoimmün hemolitik anemi, kemik iliği baskılanması, trombositopeni, yaygın damar içi pıhtılaşması), kas-iskelet sistemi bulguları (myalji, artralji, artrit), genitouriner sistem bulguları (glomerulonefrit, tübülointerstisyel nefrit, tübüloovaryan abse) ve immünolojik bulgular (hücrel immünite baskılanması, notrofil kemotaksisinde baskılanma) olarak sayılabilir (55).

h.TANI

M. pneumoniae infeksiyonlarının çocuklarda sık görülen, bakteriyal (özellikle Streptococcus pneumoniae, Haemophilus influenza, Mycobacterium tuberculosis), viral (özellikle influenza, parainfluenza, adenovirus), fungal (Histoplasma capsulatum, Coccidioides immitis) ve chlamydia infeksiyonları ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Klinik belirtiler ve radyolojik bulgular benzer olduğundan, hastanın immünolojik durumu, çevre, yaş, inkübasyon periyodu ve mevsim ayırıcı tanıda önemlidir.

Sağlıklı çocukların pnömonilerinde (özellikle 3 yaş üstünde) M. pneumoniae sık rastlanan bir etkidir. Nezle bulgularının olmaması, M. pneumoniae pnömonilerini diğer viral etkenlerden ayırmakta yardımcı olmaktadır. Lökosit sayısında ve periferik yaymada çomak oranında belirgin bir artış olmaması, M. pneumoniae infeksiyonu için önemlidir. Ekzantem ve Stevens-Johnson Sendromu, M. pneumoniae infeksiyonundan şüphe ettirirken; hemolitik anemi, eklem bulguları, nörolojik bulgular gibi nonrespiratuar bulguların görülmesi kuvvetle M. pneumoniae infeksiyonunu düşündürmelidir. M. pneumoniae'nın pulmoner bulguları her zaman belirgin olmadığı için sıra dışı akut ve subakut bir olguda (aseptik menenjit, hepatit, pankreatit, perikardit, myokardit, ekzantem, enantem ve artrit gibi) etyolojik ajan olarak M. pneumoniae'yı da düşünmek ve akciğer grafisi, kültür ve seroloji ile tanıya gitmek gerekir (4).

Spesifik tanı:

Kültür: M. pneumoniae, yavaş üreyen bir mikroorganizmadır. Besiyerinde, M. pneumoniae kolonileri 5-14 gün sonunda görülmeye başlar

(57). Modifiye SP4 ortamında üreme, diğer yöntemlerden daha sağlıklı olarak agar immunofloresan yöntemiyle sağlanabilir (48). En iyi koşullarda bile kültürle izolasyon 2-3 haftayı bulur; bu durum, infeksiyonun erken döneminde mikroorganizmayı saptayıp, tedaviyi yönlendirmeye yardımcı olacak tanısal yöntemlere gereksinim olduğunu gösterir (57).

Serum soğuk aglutininleri: Soğuk aglutininler ile tanı, özellikle *M. pneumoniae*'nin alt solunum yollarında etken olduğu durumlarda değerlidir. *M. pneumoniae*'nin etken olduğu pnomonili olgularda yapılan çalışmalarda; serum soğuk aglutininleri, %50-90 olguda 1:32'ye eşit veya daha yüksek titrede pozitif bulunmuştur (50). Yoğun lobar tutulumlu hastalarda hemen daima pozitif titreler saptanır. Adenoviruslara bağlı pnomonilerin de %18'inde serum soğuk aglutininleri pozitif olarak saptanır (48).

Spesifik antikor tayini: İmmunofloresan, presipitasyon, büyüme inhibisyonu, indirekt hemaglutinasyon, mikoplasmasidal antikor, kompleman fiksasyon, ELISA, adherans inhibisyonu, radioimmunopresipitasyon, radioimmunoassay *M. Pneumoniae* tanısında serum antikorlarını ölçmek için kullanılabilirler. Tek yüksek titreler (>1:256) genellikle yakın geçmişteki infeksiyonu belirler, nadiren kesin *M. Pneumoniae* infeksiyonunu gösterir. *M. pneumoniae* infeksiyonları, uzun bir inkubasyon dönemini takiben oluşur ve antikor oluşumu akut hastalık sırasında anlamlı düzeylere erişir. Akut dönemde 5-7 gün ara ile alınan serum örneklerinde, antikor titresinde 4 kat artış saptanırsa tanı kesinleşir (27,48,49,59).

ELISA: ELISA ile IgM, IgG ve IgA tipi antikorlar saptanır. *M. Pneumoniae* infeksiyonu sırasında; IgM, hastaların yaklaşık %80'inde 1. haftada pozitifleşmekte ve 10-30. günlerde en yüksek düzeylere ulaşmaktadır. Spesifik IgM'in tespitinde, ELISA yönteminin duyarlılığı %90.5 ve özgüllüğü de %93.2 olarak saptanmıştır (60).

Direkt antijen tayini (DNA Probe Testi): I125 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. Pediatrik popülasyonda sensitivite %76.7, spesifite % 91.7 olarak belirlenmiştir (61). Polimeraz zincir reaksiyonunda (PCR); incelenen materyallerde eser miktarda bulunan nükleik asitlerin, yapay olarak çoğaltılıp hibridizasyon teknikleri ile saptanması amaçlanır. Aşırı duyarlılık nedeni ile yalancı pozitifliğe açık bir yöntemdir (62).

1. TEDAVİ

M. pneumoniae infeksiyonlarının hızlı laboratuvar tanısı için geliştirilen yöntemlere rağmen, infeksiyonun tedavisi halen çoğunlukla ampirik olmaktadır. *M. pneumoniae* ile ilişkili üst solunum yolu infeksiyonları tedavi gerektirmez. Bu infeksiyonların, *M. pneumoniae* ile ilişkili olduğu çoğu zaman belirlenemez. *M. pneumoniae*'ya bağlı pnömoniler de, kendini sınırlayan ve hayatı tehdit etmeyen özelliktedir. Ancak etkin antibiyotik tedavisi ile hastalığın süresi belirgin olarak kısalır (57).

M. pneumoniae'nın hücre duvarı olmadığı için, beta-laktam antibiyotiklere dirençlidir. Eritromisin, klaritromisin, azitromisin ve tetrasiklinlere invitro olarak duyarlıdır, bu antibiyotikler hastalığın süresini kısaltmada oldukça etkilidirler. Tetrasiklinin *M. pneumoniae*'ya karşı oldukça etkili olmasına rağmen, küçük çocuklarda gelişmekte olan kemik ve dişler üzerindeki yan etkileri nedeniyle kullanımı kısıtlıdır (57). Pediatrik toplum kaynaklı pnömoni olgularını içeren iki çok merkezli çalışmada, eritromisin ile klaritromisin veya azitromisin eşdeğer etkinlik göstermiştir.

Yeni makrolidler, *M. pneumoniae*'nın solunum yollarından eradikasyonunda daha etkili ve güvenli bulunmuştur. Klaritromisin 15 mg/kg/gün 10 gün veya azitromisin 1.gün 10 mg/kg/gün, 2-5. günler arasında 5 mg/kg/gün tedavisi, olguların %100'ünde *M. pneumoniae*'nin eradikasyonunu sağlamıştır (53).

CHLAMYDIA PNEUMONIAE

a.GENEL ÖZELLİKLERİ

Chlamydiales takımında incelenen Chlamydiaceae ailesine aittir. Metabolik enerji üretimi sağlayan mekanizmalardan yoksun olmaları ve

buna bağlı olarak ATP oluşturamamaları nedeniyle, zorunlu hücre ici yaşama uyum sağlamış ve bu özelliklerine bakılarak, uzun yıllar viruslar arasında incelenmiş, gram negatif, prokaryotik mikroorganizmalardır. Chlamydia ları viruslardan ayıran en önemli özellikler; hem RNA hem de DNA icermeleri, ortadan ikiye bölünerek çoğalmaları, ribozom icermeleri, ayrıca çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlı olmalarıdır. Yapısal olarak gram negatif bakterilerinkine benzeyen, lipopolisakkarit ve çeşitli membran proteinlerinden oluşmuş bir iç ve dış membranları vardır (63,64,65).

Chlamydia lar; *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia psittaci*, *Chlamydia pneumoniae* ve *Chlamydia pecorum* olmak üzere dört tür altında incelenirler. *C. pecorum* dışındaki türlerin hepsi insanlarda hastalık oluştururlar. *Chlamydia* türleri arasında *C. trachomatis*, yol ağtığı trahom ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar nedeniyle üzerinde en çok çalışılan tür olmuştur. Trahom biyovarı, okülogenital hastalık ile ilişkili olup 12 köken içermektedir. Lenfograduloma biyovarı ise birbirinden farklı 3 kökene (L1, L2, L3) sahiptir. Chlamydia ların dış membran proteinlerini kodlayan *Omp1* geni üzerinde yapılan nükleotid sekans analizleri ve PCR yöntemleri ile bazı minör varyantlar da elde edilebilmiştir. Üçüncü biyovar olan fare pnomoni etkeni ise insanlarda hastalığa neden olmaz. *C. psittaci*'nin başta kuşlar olmak üzere, insan dışı konaklarda hastalık yapan birçok kökeni bulunmaktadır (64,65,66). *Chlamydia* türlerine ilişkin özellikler tablo III'de gösterilmiştir (5).

Tablo III: Chlamydia türleri

Tür	Biyovarlar	Bulaşma yolu	Doğal konak	İnsanda yaptığı hastalıklar
C. pecorum	Birçok	Aerosol, hayvanlarda cinsel	Domuz, geviş getiren hayvanlar, koala	Yok
C. psittaci	Bircok	Aerosol, hayvanlarda cinsel	Kuşlar, koyunlar, kediler vb.	Pnomoni, endokardit, düşükler
C. trachomatis	LGV (L1,L2,L3) Trahom (A,B,Ba,C) (B,Ba,D-K)	Cinsel El-goz teması, sinekler Cinsel,el-goz teması,neonat al	İnsanlar	Trahom Erişkinde ve çocukta okulogenital hast., yenidoğanda pnomoni
C. pneumoniae	TWAR	Aerosol	İnsanlar	Bronşit, pnomoni,koroner arter hast.?

Chlamydiaalar, taksonomik olarak esasen fenotipik özelliklerine göre sınıflandırılırlarsa da; ribozomal RNA sekansları, onları diğer bakterilerden farklı kılan özellikler sergiler. Ribozomal RNA sekans analizlerinin sonuçlarına göre, C. Psittaci turu icinde DNA homolojileri birbirleriyle %10-60, C. trachomatis ile %20 benzerlik gösteren dört farklı genetik grup saptanmıştır ve olasılıkla bu gruplar ileride farklı türler olarak karşımıza çıkacaklardır (63,64).

Tablo IV: İnsanlarda hastalık oluşturan Chlamydia türlerinin ayırıcı özellikleri

	C. trachomatis	C. psittaci	C. pneumoniae
İnklüzyon morfolojisi	Yuvarlak, vakuoler	Buyuk, değişken şekillerde, yoğun	Yuvarlak, yoğun
İnklüzyonda glikojen	Var	Yok	Yok
Elemanter cisim morfolojisi	Yuvarlak, dar	Yuvarlak, dar	Armut şeklinde veya yuvarlak, geniş
Sulfonamidlere duyarlılık	Duyarlı	Dirençli	Dirençli
Plazmid	Var	Var	Yok

C. trachomatis kökenleri birbirleriyle %100, ayrı bir tür olarak sınıflandırılması düşünülen fare pnömoni etkeni ile %30 benzerlik gösterirler. C. pneumoniae ise diğer iki tür ile %10'dan az benzeşmekte ve bugün için bilinen tek bir kökeni (TWAR) bulunmaktadır. İnsanlarda hastalık oluşturan Chlamydia türlerinin birbirlerinden ayrılmasında yararlanılan özellikler tablo IV'de sıralanmıştır. Chlamydia türlerinin hepsi ortak bir grup antijeni (lipopolisakarit=LPS) içerir ve kendilerine özgü bir gelişim döngüsü sergileyerek, yerleştikleri konak hücrenin sitoplazmasında çoğalırlar (63,64).

Yaşam döngüsü

Chlamydia'nın yaşam döngüsü, hücre dışı yapı olan 350 nm. çapındaki elemanter cismin (EC), duyarlı bir epitel hücreye tutunması ile başlar. Hücreye tutunmada rol oynayan adezinler ve onların reseptörleri kesin olarak tanımlanmış değildir. Ancak, yüzeyde bulunan ve heparin sülfat benzeri olan bir glikozaminoglikanın rolü olduğu düşünülmektedir. Tutunma işleminin ardından EC, endositoz ya da pinositoz yolu ile hücre içine alınarak, çevresi hücre membranından ibaret bir vakuol ile sınırlı ve inklüzyon cismi adı verilen yapı ortaya çıkar. Böylece, hücre içine alınan infeksiyöz partiküllerin hücreye ait lizozomlar ile füzyon oluşturmaları ve yıkıma uğramaları engellenmiş olur.

İnklüzyon içindeki EC'ler, daha sonra 800-1000 nm. Çapındaki retikuler cisimlere (RC) dönüşürler. RC'ler infeksiyöz değildirler ve bir süre sonra yeniden EC'lere dönüştürmeye başlarlar. Önce EC'den RC'ye, daha sonra da RC'den EC'ye gerçekleşen dönüşümlerde rol oynayan mekanizmalar kesin olarak bilinmemekle birlikte, hücre içindeki siklik adenozin monofosfat ile siklik guanozin monofosfatın rölatif konsantrasyonlarının rolü üzerinde durulmaktadır. Hücre içinde yeniden oluşan EC'lerin hücre dışına çıkışları ve hücrenin lizisi; inklüzyonların salıverilmesi ya da ekzositoz benzeri mekanizmalar ile olmakta ve EC'lerin yeni hücreleri infekte etmeleri ile infeksiyon yayılmaktadır (63,64,67).

C. psittaci makrofajlar gibi savunma hücreleri içinde üreyebilirken, aynı hücreler *C. trachomatis*'in trahom ve LGV biyovaryolarının üremelerini sınırlandırır. Polimorf nüveli lokositler, *C. trachomatis* ve *C. psittaci*'yi etkin bir şekilde ortadan kaldıracaklarsa da, az sayıda mikroorganizmanın canlılığını sürdürdürebilmesi ile kronik ya da persistan infeksiyonlar ortaya çıkabilir (64,66).

Chlamydia'lar ait genom, 660X106 dalton moleküler ağırlığındadır. Etkenin genomik yapısını inceleyen araştırmacıların *C. trachomatis*'in D serovarının genomu üzerinde yaptıkları analizlere göre; genomun 1043 baz çiftinden oluştuğu ve bazı metabolik işlevlerden (aminoasit sentezi, purin-pirimidin sentezi, anaerobik fermentasyon gibi) yoksun olduğu saptanmıştır. Aynı araştırmalarda, *C. trachomatis* ve *C. psittaci*'nin bazı kökenlerinin plazmid içerdikleri saptanmışsa da, bunların işlevlerine ilişkin bilgiler henüz yetersizdir (64,66,68).

C. pneumoniae, Chlamydia cinsinin üçüncü türü olarak tanımlanmıştır ve insanlarda en sık hastalık etkeni olan Chlamydia türüdür. Bu bakteri, en çok solunum yolu hastalıklarına neden olur ve toplumda edinilmiş pnomonilerin yaklaşık % 10'undan sorumludur. Ayrıca, son yıllarda ateroskleroz ve kalp hastalıklarında da rol oynadığı gösterilmiştir. *C. pneumoniae*'yi, *C. trachomatis* ve *C. psittaci*'den ayıran en önemli özellikler, aralarında <10 DNA homolojisi olması, farklı görünümde elemanter cisimlerinin bulunması, solunum yoluyla bulaşması ve hayvan rezervuarının olmamasıdır (69,70,71).

Chlamydia cinsi bakteriler arasında, insana adapte olmuş bir kokenin bulunabileceği iddiası, ilk olarak 1943 yılında, Joseph E. Smadel tarafından ortaya atılmıştır (72). *C. pneumoniae* ilk kez 1965 yılında; Taiwan'da, 1968 yılında da İran'da iki çocuğun konjunktivasından, embriyonlu yumurtada izole edilmiştir (71). Bu bakterilerin morfolojik özellikleri, 1971 yılında hücre kültürü yöntemlerinin kullanıma girmesi ile belirlenmiş, diğer Chlamydia türlerinden farklı oldukları anlaşılmış ve Taiwan'da izole edilen kökene TW-138 adı verilmiştir (70,71). Ancak daha sonra, bu iki kokenin konjunktivadan izole edilmiş olmalarına karşın, göz infeksiyonları ile ilişkili olmadıkları ve inklüzyon özelliklerinin, *C. psittaci*'ye benzemediği anlaşılmıştır (71). Bunun üzerine 1977 yılında, *C. psittaci*'ye benzeyen fakat onun tipik özelliklerine sahip olmayan bir kökenin neden olduğu bir pnomoni epidemisine ait serumlar, 1980'li yıllarda yeniden incelenmiş ve epidemiden TW-138 kökeninin sorumlu olduğu sonucuna varılmıştır (73). 1983 yılında bakteri ilk kez solunum yolundan izole edilmiş ve AR-39 olarak adlandırılmıştır. Bunun üzerine bu yeni patojene TW-138 ve AR-39'un birleştirilmesiyle, TWAR adı verilmiş bir süre bu isim kullanılmıştır. Bakteri 1989 yılında yeni bir Chlamydia turu olarak tanımlanmış ve *C. pneumoniae* şeklinde isimlendirilmiştir (71,74).

Etkenin mikrobiyolojik özellikleri

Chlamydiae, metabolik enerji üretme mekanizmaları olmayan, ATP sentezleyemeyen, gram negatif bakteriler olarak nitelendirilebilirler. Bu nedenle de zorunlu hücre içi parazitlerdir (63).

C. pneumoniae'lerin elemanter cisimleri, diğer türlerden farklı olarak armut şeklindedir ve periplazmik boşluğu çok geniştir (71). *C. pneumoniae*'nin hücre duvarı, diğer Chlamydia türlerinde olduğunda gibi, gram negatif bakterilerin hücre duvarına benzemekle birlikte; peptidoglikan içermez, ancak lipit içeriği fazladır. Ayrıca Chlamydiae'de penisilin bağlayan proteinler de vardır ve hücre duvarı sentezi üzerine etkili antimikrobiyaller, Chlamydiae'nin hücre duvarı sentezini inhibe ederler (63).

C. pneumoniae gram boyasıyla, gram negatif veya değişken özellik gösterir, ancak tanımlanmasında bu yöntem değer taşımaz. Bakterinin elemantar cisimleri giemsa ile mor, retikuler cisimleri ise mavi boyanırlar. Hücre içinde oluşturduğu inklüzyon cisimleri giemsa ile mor boyanır; ancak floresein ile işaretli monoklonal antikorlar ile boyama, daha özgül bir yöntem olduğundan, inklüzyonların gösterilmesi için tercih edilmektedir. İnküzyonlar glikojen içermediğinden lugol ile boyanmaz (63,75).

C. pneumoniae kökenleri arasındaki DNA homolojisi >%94 iken, bakterinin diğer *Chlamydia* türleri ile DNA homolojisi <%10'dur. Günümüze değin saptanmış tek serovarı bulunmaktadır (63,70,71).

C. pneumoniae, oda ısısına ve dondurarak saklanmaya, *C. trachomatis*'ten daha duyarlıdır. İnfektivitelerini, 600C de on dakika içerisinde kaybederler. Dondurularak (-50 ile -700C arasında) saklandıklarında uzun yıllar infektif kalabilirler, fakat hızlı dondurma sırasında infektivitelerinin yaklaşık %50'sini yitirirler. Eter ve fenol ile hızla inaktive olurlar. Hücre duvarı sentezi üzerine etkili antimikrobisidler, bakteri üzerinde *in vitro* etkili bulunmakla birlikte, klinik etkinlik göstermezler. Protein sentezini inhibe eden ilaçlar, *C. pneumoniae*'ya bağlı infeksiyonların sağaltımında en etkili antimikrobisidlerdir (63).

b. PİDEMİYOLOJİ

C. pneumoniae'nin halen bilinen tek rezervuarı insandır. Organizma, çevre ve üyelerde 15-30 saat canlılığını korur; ancak deride 15 dakikadan daha uzun süre yaşayamaz. Mikroorganizmanın bulaşmasında, insanlar arasında yakın temasın ve kontamine eşyaların rol oynadıkları öne sürülmektedir. Etkenin cinsel yolla bulaştığına ilişkin bir kanıt saptanmamıştır (76,77).

C. pneumoniae'nin asemptomatik infeksiyondan, bronşit ve pnömöniye kadar değişik solunum yolu hastalıklarında etken olduğu gösterilmiş, ayrıca ateroskleroz oluşumunda ve kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde de rol oynadığı kanıtlanmıştır (78).

Yapılan seroprevalans çalışmaları, infeksiyonun tüm toplumlarda çok yaygın olduğunu ve erişkin toplumundaki genel prevalansın yaklaşık %40-95 arasında değiştiğini ortaya koymaktadır (79,80).

Adolesan döneminde *C. pneumoniae* seroprevalansı, %30-45'e ulaşmakta olup bu durum infeksiyonun sıklıkla belirsiz olduğunu düşündürmektedir. Çocukluk çağı alt solunum yolu infeksiyonlarında, *C. pneumoniae* insidansı %0 ile %18 arasındadır (81,82).

Yakın zamanda yapılan kültüre dayalı bir çalışmada, toplum kaynaklı pnömonilerde; *C. pneumoniae* infeksiyonu sıklığının %14, *M. pneumoniae* sıklığının ise %22 olduğu gösterilmiştir (81). Altı yaş altı çocuklarda *C. pneumoniae* infeksiyon sıklığı %15, altı yaş üzerinde ise %18 bulunmuştur. *C. pneumoniae*, çocukluk çağında toplum kaynaklı atipik pnömoni olgularının %10-20'sinden, akut bronşit olgularının % 10'undan ve farenjit olgularının %5-10'undan sorumludur (83). Bugüne dek yapılan çalışmalarda, *C. pneumoniae*'ya bağlı infeksiyonun mevsimsel değişkenliği saptanmamıştır. *C. pneumoniae* her yaştan bireyi etkilemektedir. İnfeksiyon sonrası kültür pozitifliğinin uzun süre devam ettiği bildirilmektedir (84). Aseptomatik taşıyıcılık, çocuklarda ve erişkinlerde %2-5 oranında görülmektedir (85). Bu kişilerin, hastalığın yayılımı açısından rezervuar olabilecekleri düşünülmektedir. Yaş ilerledikçe antikor saptanma oranları yükselmekte ve genellikle okul çağındaki çocuklarda hızlı bir artış olmaktadır. Erişkin toplumunda, özellikle de ileri yaş grubunda, sık geçirilen reinfeksiyonlara bağlı olarak, antikor prevalansı en yüksek düzeylerine ulaşmaktadır (79,80,86). Küçük yaşlarda infeksiyon sıklığı açısından kız ve erkek cinsiyet arasında belirgin bir ayırım saptanmazken; erişkin yaş grubunda erkeklerde, kadınlara göre daha sık olduğu görülmektedir (80,86).

C. pneumoniae infeksiyonları, genellikle endemik özellik göstermekle birlikte, zaman zaman askeri birlikler ve aileler gibi kapalı topluluklarda epidemiler şeklinde ortaya çıkabilir (87,88).

c. PATOGENEZ

C. pneumoniae, mukoza epiteli hücrelerinin yanı sıra, monosit, makrofaj, endotel hücreleri ve düz kas hücrelerini de infekte eder. Bu da bakterinin, sistemik olarak yayılabileceğini düşündürmektedir. C. pneumoniae ile intratrakeal veya intranazal olarak inokule edilen tavşanlarda, ilk hafta içinde bronşiolit ve pnomoni bulgularının ortaya çıktığı görülmüştür. Ayrıca dalak, karaciğer ve aort dokusunda da, C. pneumoniae antijenine rastlanmıştır (89,90,91).

Ateroskleroz etyopatogenezinde kesin rolü kanıtlanmış olan C. pneumoniae'nın hangi mekanizma ile hasar oluşturduğu tam olarak bilinmemektedir; ancak bu konuda bazı teoriler bulunmaktadır (89).

d. KLİNİK BULGULAR

C. pneumoniae, primer olarak solunum yoluna yerleşen ve solunum yolu infeksiyonları yapan bir patojendir. Etkenin, tamamen sağlıklı görünen kişilerin nazofaringiyal sürüntü örneklerinden izole edilmiş olması ve epidemiler sırasında, serolojik olarak akut infeksiyon tanısı almış bazı kişilerde aşikar pnomonin ortaya çıkmaması, asemptomatik solunum yolu infeksiyonlarına neden olabileceğini ortaya koymaktadır (92,93). Akut C. pneumoniae infeksiyonlarının 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 pnomoni şeklinde olduğu saptanmıştır. 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 (81,94).

C. pneumoniae'ya bağlı üst solunum yolu infeksiyonları sıklıkla bifaziktir. Önce boğaz ağrısı ile başlar. Bu dönemde ayrıca rinit, sinüzit ve larenjit te 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 virüs pnömonilerine benzer (95). *C. pneumoniae* hastalıklarının en iyi bilinen formu pnömoni ve bronşit tablosudur. Hastanın yaşı; klinik yanıtı etkilemektedir, erişkinlerde en sık rastlanan klinik tablolar, alt solunum yolu hastalığı, pnömoni ve bronşittir. Bu durum çocuklar için de geçerlidir (81,94). *C. pneumoniae* pnömonisi, genellikle hafif seyirli olmakla birlikte, yaşlı kişilerde ve zeminde kronik hastalığı olanlarda daha ağır tablolar görülebilir; hatta ölümlü sonuçlanabilir (75,87). *C. pneumoniae* bronşit ve pnömonisi semptomların yavaş başladığı subakut bir hastalık olup, uygun tedavi yapılmadığı takdirde günler veya haftalar boyunca sürebilen bir tablodur. Primer farenjit, sinüzit, otit tek başına veya pnömoni ile birlikte görülebilir (81). Hastalık kapalı toplumlarda epidemiler şeklinde seyrederek ve genellikle endeks olguyu, 2-4 hafta içinde, çok sayıda yeni olgu izler (75). Ayrıca ilk belirtinin başlamasından, hastaneye başvuruncaya kadar geçen zaman, diğer pnömonilere göre daha uzundur (82). Bazı serilerde, hastaların tümünde veya büyük bölümünde yüksek ateş saptanırken, bazı çalışmalarda da *C. pneumoniae* pnömonilerinin, özellikle de reinfeksiyonların çoğunlukla afebril oldukları belirtilmektedir. Öksürük, anormal solunum sesleri, boğaz ağrısı ve farenjit, hastalarda en sık rastlanan belirti ve bulgular arasında sayılabilir.

Bunların yanısıra ses kısıklığı, baş ağrısı, rinit, göğüs ağrısı ve lenfadenopati, hastalığın daha az rastlanan diğer belirti ve bulgularıdır. Öksürük, *C. Pneumoniae* infeksiyonları için en önemli bulgudur. Öksürük, 1-2 hafta kadar sürebilir ve sıklıkla nonproduktiftir. *C. pneumoniae* infeksiyonunun inkubasyon süresi 2-3 haftadır. Hafif semptomları olan olgularda bile ronküs ve raller oskültasyonda duyulabilir (87,96).

C. pneumoniae pnömonisinin en dikkat çeken laboratuvar bulgusu, eritrosit sedimentasyon hızındaki, yaklaşık iki hafta kadar süren artıştır. Akciğer grafisinde pnömonik infiltrasyonlar vardır. Bu lezyonlar çoğu kez orta veya alt akciğer bölgelerinde yerleşmiş, 2-3 cm. çapında tek lezyonlar şeklinde olmakla birlikte, bazen segmental konsolidasyon da görülebilir. Uygun sağaltım gören

hastalarda akciğer lezyonlarının 12-30 gün içinde tamamen kaybolduğu gözlenmektedir (87).

C. pneumoniae infeksiyonları, sıklıkla hafif seyirli ve komplikasyonsuzdur; hospitalizasyon gerektirmez. Ancak bazı çalışmalarda çocuk ve erişkinlerde ağır pulmoner lezyonlar, bilateral hastalık, plorit ve plevral efüzyon bildirilmektedir (95).

C. pneumoniae wheezing, astmatik bronşit ve astım alevlenmelerinde de etken mikroorganizma olarak dikkati çekmektedir. İlk kez 1988 yılında C. Pneumoniae infeksiyonlarının, akut myokard enfarktüsü ve kronik koroner kalp hastalığı ile ilişkili olduğu görüşü ileri sürülmüş, daha sonra da geniş çaplı bir araştırma olan “Helsinki Kalp Çalışması” ile hem ilk çalışmayı destekleyen sonuçlar elde edilmiş, hem de bu ilişkinin, koroner kalp hastalığına zemin hazırlayan diğer risk faktörlerinden bağımsız olduğu ortaya konmuştur (5).

C. pneumoniae infeksiyonlarının; diyabetik nefropati, multipl skleroz, reaktif artrit, myokardit, sinüzit ve meningoensefalit ile ilişkili olabileceğine dair olgu sunumları da bulunmaktadır (5).

e. TANI

C. pneumoniae infeksiyonlarının tanısı, organizmanın izolasyonu, serolojik incelemeler ve nükleik asit araştırma yöntemlerine dayanmaktadır. İzolasyon için en uygun örnekler, nazofaringiyal sürüntüler ve bronkoalveolar lavaj sıvısıdır. Organizma ayrıca balgam ve plevral kültürden de üretilebilir. C. pneumoniae; HeLa 229, HL, NCI-H 292 ve Hep-2 hücrelerinde üretilebilir (6).

C. pneumoniae izolasyonunun güç olması nedeniyle, infeksiyon sırasında serolojik incelemelere daha sık başvurulmaktadır. Serolojik testler içinde mikroimmüno Floresans (MIF) testi, cinse özgül antijenleri içermeyen sadece türe özgü antijenleri kapsayan özgül ve duyarlı bir testtir. Primer infeksiyonda, hastalığın başlangıcından yaklaşık 3 hafta sonra IgM antikorları, 6-8 hafta sonra da IgA ve IgG antikorları ortaya çıkar. IgM'nin $\geq 1:16-1:32$, IgG'nin $\geq 1:512$ olması akut infeksiyon olarak değerlendirilir (5).

ELISA yöntemi de *C. pneumoniae* tanısında kullanılan yöntemlerdendir. Testin sensitivitesi yapılan çalışmalarda %70 ile %100 arasında değişmektedir. MIF ile karşılaştırmalı yapılan çalışmalarda sensitivite benzer bulunmuştur. Ancak testin spesifitesi daha düşüktür. Kültür ile karşılaştırıldığında %57 olarak bulunmuştur. Bazı araştırmacılar spesifiteyi arttırmak için ELISA ile pozitif çıkan örneklerin, direkt immünofloresan yöntemi ile incelenmesini önermişlerdir, ancak bu da maliyeti arttırmaktadır (97).

Seroloji ve kültür yöntemlerindeki güçlükler nedeniyle *C. pneumoniae*'nin solunum yolu materyallerinde PCR yöntemi ile elde edilmesi son yıllarda değer kazanmıştır (6). PCR, hastalığın erken ve hızlı tanımlanmasına olanak sağlar (5).

f. TEDAVİ

Eritromisin, tetrasiklin ve doksisisilin, in vitro olarak *C. pneumoniae*'ya etkili bulunmuş ve *C. pneumoniae* infeksiyonlarının sağaltımında ilk seçenek ilaç olarak tanımlanmışlardır (70,71). Daha sonra, klaritromisin ve azitromisin gibi yeni makrolidlerin de, bakteri üzerinde in vitro etkileri gösterilmiştir. Bu yeni makrolidler, hücre içi konsantrasyonlarının yüksek olması; eritromisin ve tetrasiklinlere göre daha iyi tolere edilmeleri nedeniyle, günümüzde, *C. pneumoniae* infeksiyonlarının sağaltımında daha çok tercih edilir hale gelmişlerdir (5).

Tetrasiklin ve eritromisin ile yapılan çalışmalarda, semptomların devamlılık gösterdiği veya sağaltım bittikten sonra hastalığın nüks ettiği bildirilmiştir (87). Bu nedenle bu ilaçların 10 gün-2 hafta gibi uzun süreler boyunca kullanılmaları önerilir (70,71). Son tedavi çalışmalarına göre klaritromisin (15mg/kg/gün, 2 doz oral 10 gün)ve azitromisin (10mg/kg/gün 1. gün ve 5mg/kg/gün 2-5. günler arası) pnömonili çocukların %80'inde *C. pneumoniae*'yi nazofarinksten eradike etmede etkili bulunmuştur (81).

Respiratuar Sinsityal Virüs

RSV tüm dünyada bebek ve süt çocuklarında görülen viral ASYE' nin en önde gelen etkenidir. DSÖ verilerine göre tüm dünyada yılda 64 milyon yeni

vaka ve yıllık 160000 ölümden sorumludur . Sadece Amerika Birleşik Devletlerinde (ABD) yılda 100000–125000 hastaneye yatışa ve her yıl 450’den fazla ölüme neden olmaktadır. RSV 2 yaş altındaki bebek ve süt çocuklarında pnömoni, bronşiyolit, trakeobronşit ve krup’un önemli nedeni iken büyük çocuk ve erişkinlerde üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) bulgularıyla kendini göstermektedir .Süt çocuklarının %50’si ilk RSV sezonunda ve geri kalanlar ise 2 yaşın sonuna kadar RSV ile enfekte olmaktadırlar. Hastalığın oluşturduğu bağışıklığın kalıcı olmaması nedeniyle tekrarlayan enfeksiyonlar sıkça görülmektedir. Ancak yine de sonraki enfeksiyonlar ilk enfeksiyonlara göre hafif seyretmektedir.

Enfeksiyon büyük partiküllü damlacıklar ve sekresyonlarla direkt temas sonucu bulaşır. Virüs sekresyonlarda 30 dakika, cansız nesnelere üzerinde ise 12 saatten fazla canlı kalabilir. Dezenfektanlara ve çevre şartlarına dayanıksızdır. RSV solunum yolunun silyalı epitelyum hücrelerini enfekte eder ve sinsitya oluşturarak yayılır.

Hücrel artıklar ve yangısal reaksiyon havayolu tıkanıklığına, hava tuzaklanmasına, lokalize atelettaziye, hışıltıya ve gaz değişiminde bozulmaya neden olur.

Hastalık kendi kendine sınırlanır. Hastalığın sonlanmasında hücrel ve humoral bağışık yanıtın rolü vardır. Ancak hışıltı ve bronş hiperreaktivitesi akut enfeksiyondan sonra 5–10 yıl devam edebilir. Erken yaşta geçirilen enfeksiyon hayatın ilerleyen dönemlerinde astım gelişimini kolaylaştırabilmektedir.

RSV’ ye karşı özgün bir tedavi yöntemi olmaması nedeniyle sıkça hafifletici tedavi yöntemleri kullanılmaktadır. Ciddi ASYE’ si olan hastalarda yardımcı solunum yöntemleri tedavi seçeneği olarak kullanılabilir.

Profilaksi şiddetli enfeksiyonun kontrol altına alınması amacıyla kullanılmaktadır. Bu amaçla poliklonal RSV–intravenöz immünglobulin (RSV–IVIg [RespiGam]) ve monoklonal antikorlar (Palivizumab) kullanılmaktadır. Profilaktik antikor tedavisi yüksek maliyet nedeniyle sadece yüksek riskli hastalar için önerilmektedir.

EPİDEMİYOLOJİ

RSV salgınları ılıman iklimlerde sonbahar sonu, kış ve ilkbahar başında (kasım-nisan) görülür. Hastalığın zirve dönemi aralık, ocak ve şubat aylarıdır. Salgının başlangıç ve bitiş dönemi arasında 22 haftalık süre vardır. Ancak RSV sezonu başlangıç ve bitiş tarihleri arasında 15 haftalık değişkenlikler gösterebilmekte ve kuzeyde yaşayan toplumlarda daha uzun sürebilmektedir.

ABD'deki süt çocuklarının en az %50'si ilk yıllarında, geri kalanları da 2. yıllarının sonunda RSV ile enfekte olurlar. Anneden geçen antikorlar nedeniyle ilk 2 aydaki enfeksiyonlar nadirdir. Ancak 2. aydan sonra enfeksiyon oranları artar ve 3-4. aylarda tepe noktaya ulaşır.

Geçirilen enfeksiyonun oluşturduğu bağışıklık kalıcı ve sağlam değildir. Bu sebeple tekrarlayan enfeksiyonlar siktir. Ancak tekrarlayan enfeksiyonların sıklığı ve ASYE olma oranı yaşla azalır.

Risk Faktörleri

En ciddi RSV enfeksiyonları süt çocuklarında görülür. İlk enfeksiyon en sık olarak bronşiyolit ve/veya pnömoni olarak sonuçlanır. Yaklaşık olarak çocukluk çağındaki bronşiyolit olgularının %80'inden ve süt çocuğu pnömonilerinin %50'sinden RSV sorumludur.

ABD'de yaklaşık olarak %0,1-1 hastaneye yatış oranı bildirilmektedir. Shay ve ark.'nın 1980-1996 yılları arasında yaptıkları çalışmaya göre hastaneye yatış oranları %12,9'dan %31,2'ye yükselmiştir. Bunun sebebinin aynı dönemde nabız oksimetre kullanımının yaygınlaşmasına bağlı olduğu düşünülmektedir.

Belli başlı bazı faktörler süt çocuklarındaki RSV' ye bağlı enfeksiyon ihtimalini arttırır:

Nisan ve eylül ayları arasında doğum

Kreş veya yurtlarda kalmak

Kalabalık yaşam koşulları

Okula giden kardeşin varlığı

Prematürite

Sigara dumanına maruziyet

Düşük sosyoekonomik düzey.

Ciddi Enfeksiyon İçin Risk Faktörleri

Birçok faktör ciddi RSV enfeksiyonu ile ilişkilidir:

Prematürite (gestasyon haftası < 36 Hafta)

Kronik akciğer hastalığı (Bronkopulmoner displazi (BPD), Kistik fibroz.)

Doğumsal kalp hastalığı varlığı

İmmün yetersizlik olması (kemoterapi, organ transplantasyonu, HIV enfeksiyonu gibi.) .

Sağlıklı bebek ve süt çocuklarında birçok faktör ciddi enfeksiyon riskini arttırır

Düşük sosyoekonomik düzey

Kreş ve yurtlarda kalmak

Hava kirliliğine maruz kalmak

Pasif sigara içiciliği

FİZYOPATOLOJİ

RSV; Paramyxoviridae ailesinden, insan metapnömovirüsün de içinde olduğu Pneumovirus alt grubundan (genus) bir solunum yolu virüsüdür. Parainfluenza (1,2,3), kızamık ve kabakulak virüsleri ile yakından ilişkilidir. Zarflı ve orta büyüklükte (120-300 nm), tek ve negatif zincirli, segmentsiz bir ribonükleik asit (RNA) virüsüdür. RNA 10 majör mRNA molekülü ve 11 protein kodlar. Bunlar; yapısal yüzey proteinleri olan F, G, SH (küçük hidrofobik, 1A proteini), yine yapısal matriks proteinleri olan M, M2 (22k), nükleokapsid ile birlikte olan yapısal nükleoprotein (N), fosfoprotein (P), polimeraz (L) ve yapısal olmayan NS1 ve NS2 proteinleridir . RSV RNA'sının

influenza ve rotavirüslerin aksine segmentsiz oluşu diğer virüslerle karışım (reassortment) yapmaması açısından önemlidir.

İmmün Yanıt

RSV' ye karşı immün yanıt yaşa göre değişkenlik gösterir. RSV' ye karşı immünite hem hümorale hem de hücresele karakterlidir. Hem hücresele hem de hümorale immünite virüsün eliminasyonunda önemlidir. Genellikle primer ve ilk enfeksiyonlar erken yaşlarda (bebeklikte) daha ciddi hastalık tabloları şeklinde (ASYE; akut bronşiyolit ve pnömoni şeklinde) oluşur.

RSV enfeksiyonunda immünite kısa süreli ve tam olmayıp tekrarlayan enfeksiyonlar yaşam boyunca sıktır. Ama özellikle büyük çocuk ve erişkinlerdeki tekrarlayan enfeksiyonlar genellikle daha az şiddetlidir ve gelişen enfeksiyonlar daha çok ÜSYE karakterindedir.

Serum antikorları akciğer hastalığını önleyebilir, ama lokal antikorlar az oranda ise serum antikorları yeterli oranda olsa bile ÜSYE gelişimini önlemeyebilir. RSV'ye konak yanıtı özellikle bir yaş altında geçici ve tam değildir. Bu bebekler primer enfeksiyondan sonra tekrarlayan enfeksiyonlara çok duyarlıdır.

Sağlıklı erişkinlerde bile RSV enfeksiyonu sonrası zayıf bir koruyucu immün yanıt gelişir. Etkili serum antikorları ancak birkaç enfeksiyon sonrası gelişebilir. Serum nötralizan antikorları koruyucu özelliktedir. Serumdaki 1/200 – 1/400 üstü titredeki nötralizan antikor düzeyi kişiyi ASYE'den korur .

Günümüzde özellikle BPD'li bebeklere RSV mevsiminde yüksek titrede RSV-IVIg ve anti-RSV nötralizan antikor (Palivizumab, Synagis) profilaktik olarak verilmekte olup bu antikorlar bebeği RSV enfeksiyonundan korumaktadır. Anti-RSV nötralizan poliklonal antikorun 25–30 µg/ml ve üzerindeki serum konsantrasyonu koruyucudur.

Profilaksi verilen bebeklerde RSV enfeksiyonunun daha az görülmesi bu antikorların koruyucu olduğu görüşünü doğrulamaktadır. Enfeksiyon sonrası lokal nazal antikor gelişir ancak uzun süreli koruma sağlamaz. Bu nedenle erişkinler ömür boyunca semptomatik RSV nedenli ÜSYE geçirirler. Eğer

serum antikor konsantrasyonu yeterli konsantrasyonda ise ASYE'ye karşı koruyucudur. Transplental antikorlar çocuğu tam korumaz ancak enfeksiyon riski ve şiddetini düşürür .

Bulaşma

RSV, enfekte solunum salgılarına temas yoluyla bulaşır. Büyük partiküllü damlacık yoluyla, direkt temasla veya virüsle kontamine salyaya temasla bulaşabilir.

Virüs bulaşmasında çevre kontaminasyonunun rolü çok net olmasa da virüs objelerin yüzeyinde saatlerce (nazal sekresyonlarda 30 dakika, objelerde 6–12 saat) canlılığını koruyabilir ve enfekte bebeklerin odasındaki objelerden üretilebilir. RSV enfeksiyonu için virüsün burun veya göze bulaşması, ağız yoluyla alımdan daha etkilidir. Kuluçka dönemi 2–8 (ortalama 5) gün olup, sadece solunum yolunda hastalık yapar. Virüs, semptomların başlamasından birkaç gün önce solunum salgılarında saptanabilir, bu saçılma genellikle 3–7 gün, hafif enfeksiyonu olan bebeklerde 14 gün, 6 aydan küçük ciddi enfeksiyonu olan bebeklerde 3 hafta, bağışıklık yetersizliği olan bireylerde ise aylarca sürebilir.

TANI

Belirti ve Bulgular

RSV enfeksiyonu çocukluk çağında en sık burun akıntısı, öksürük ve ateş ile karakterize ÜSYE şeklinde görülür. Virüs aynı zamanda krup, otitis media, bronşiyolit ve pnömoniye yol açar. Bronşiyolit ve pnömoni olgularında hastaneye yatış en sıktır .

Radyografide havalanma artışı, yaygın interstisyel tutulum, peribronşiyal kalınlaşma ve kendiliğinden düzelen segmental atelektazi görülebilir (29).

RSV' ye bağlı olarak nonadrenerjik nonkolinerjik sinir sisteminden (NANCe) substans P ve diğer modölatörlerin salınımının inflamatuvar olayı başlattığı bildirilmiştir.

Laboratuvar Tanı Testleri

Başlıca tanı yöntemi nazofaringeal sekresyonda virüsün saptanmasına dayanır. Bu testler bebeklerde erişkinlere göre daha duyarlıdır. Çünkü bebeklerde virüs saçılması daha uzun ve yoğundur.

Kültür

Viral kültür diğer yöntemlere göre altın standart yöntem olup, yüksek oranda hassas ve özgüdür. Ancak kullanımı pratik değildir. Çünkü RSV çok hassas olup taşıma ve kültür ortamında hızla etkisizleşir. Yavaş ürer ve bu süre beş günü geçebilir. Viral kültür çabuk sonuç vermemesi, tecrübeli bir ekip ve iyi bir laboratuvara gereksinim duyulması nedeniyle dezavantajlar taşımaktadır.

Antijen Saptama

Bebeklerde en sık olarak immünofloresan testi, enzim immunoassay ve enzim linked immünosorbent assay (ELISA) yöntemleri kullanılır. Hassasiyet %75–94 arasındadır. Erişkinde ise nazofaringeal yıkama suyunda viral titre daha az yoğun olduğundan hassasiyet biraz daha düşüktür.

Seroloji

Bebeklerde hassasiyeti yüksek testlerin varlığından dolayı yaygın olarak kullanılmamaktadır. Ancak erişkinde akut enfeksiyonda RSV spesifik IgM yüksekliği ve akut konvelasan dönemde IgG’de yükselme tanı koydurucudur.

TEDAVİ

RSV’ ye bağlı ASYE tedavisinde etkinliği tüm dünyaca kabul edilen destekleyici solunum yolu bakımı, hidrasyonun sağlanması ve oksijen verilmesidir. Tedavide bronkodilatatörler, epinefrin ve steroidlerin kullanımı konusunda farklı yaklaşımlar ve sonuçlar mevcuttur. Rahat bir solunum için burnun açık kalması çok önemlidir. Gerektiğinde serum fizyolojik ile yıkama ve aspirasyon yapılarak burun pasajının açıklığı sağlanmalı, baş 30° ekstansiyonda ve oturur pozisyon verilmelidir. Solunum sayısının 60/dakikanın üzerinde olması, solunum sıkıntısı belirtilerinin olması, beslenme sırasında oksijen verilmesine rağmen oksijen saturasyonunun (SaO2) < %90 olması, kusma ve

iştahsızlık nedeniyle oral alımın ve hidrasyonun bozulması durumlarında intravenöz sıvı tedavisine geçilmelidir. Nemlendirilmiş oksijen, nazal kanül (maksimum 2 lt/dakika) veya yüz maskesiyle (minimum 4 lt/dk) uygulanabilir.

MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada; 2009-2010 Mart ayları arasında, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniğine başvuran; muayenesinde wheezing tespit edilen, 0-16 yaş arası 70 hasta *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, Respiratuar Sinsityal Virus infeksiyonu yönünden prospektif olarak incelendi. Çalışmaya kontrol grubu olarak; 0-16 yaş arası, son üç ayda solunum yolu infeksiyonu geçirmemiş sağlıklı çocuk dahil edildi. Wheezing ile başvuran hastaların başvuru esnasında şikayeti ve ayrıntılı anamnezi alındı, fizik muayenesi yapıldı.

Wheezingli olgular, önceden astım tanısı olup olmamasına göre iki ana gruba ayrıldı. Ayrıca bu olgular; öksürük, dispne, hırıltı, egzama, tekrarlayan atak, atopik bünye, önceden allerjik rinit ve ailede atopi varlığı açısından gruplandırılarak irdelendi. *M. pneumoniae* antikorlarının tayini: *M. pneumoniae* spesifik IgM tayini, ELISA yöntemi ile Anti-Mycoplasma pneumoniae ELISA IgM (EUROIMMUN) kiti kullanılarak yapıldı.

C. pneumoniae antikorlarının tayini: *C. pneumoniae* spesifik IgM tayini, ELISA yöntemi ile Anti-Chlamydia pneumoniae ELISA IgM (EUROIMMUN) kiti kullanılarak yapıldı.

Test prensipleri: *M. pneumoniae* ve *C. pneumoniae* için, spesifik IgM tayini ELISA yöntemi ile aynı prensiplerle çalışıldı. Hasta örnekleri 1:101 oranında, içerisinde IgG ve romatoid faktör absorbant içeren sample buffer ile dilue edildi. Oda ısısında, 10 dakika inkübe edildikten sonra, bu karışımdan ve dilue edilmeksizin kalibrator, negatif ve pozitif kontrollerden 100'er μ l; antijen ile kaplı plakların her bir çukurcuğuna eklendi. Oda ısısında 30 dakika inkübe edildi. Yıkama tamponu ile üçer defa otomatik yıkama cihazında yıkandı, 100 μ l enzim peroksidaz ile konjuge edilmiş anti-human IgM eklendi. Otuz dakika oda ısısında, inkubasyon sonrası yıkama işlemi tekrarlandı; 100 μ l kromojen substrat eklenip, 15 dakika oda ısısında, karanlıkta inkübe edildikten sonra, 100 μ l stop solusyonu ilave edilip, fotometrik olarak 450 nm'de okuma işlemi yapıldı.

BULGULAR

İstatistiksel yöntem çalışmamızın verileri SPSS(Verd. 14.0) programına yüklenerek verilerin değerlendirilmesinde khi-kare testi, fisher kesin khi-kare testi kullanılmıştır.

Verilerimiz tablolarda birey sayısı ve yüzdesi şeklinde belirtilip yanılma düzeyi 0.05 olarak alınmıştır.

Hasta 70 çocuğun medyan yaşı 3.95 ± 3.57 kontrol grubu medyan yaşı 4.89 ± 2.5 olarak bulunmuş, yaş yönünden gruplar arasında farklılık önemsizdir. ($t=1.77$ $p=0.135$: $p>0.05$)

Hasta grubundaki bireylerin 29'u kız (%41.4) 41 erkek (%58.6), kontrol grubundaki bireylerin 29'u kız (%43.3) 38'i erkek (%56.7) olarak bulunmuş cinsiyet yönünden gruplar arası farklılık önemsizdir. ($X^2=0.05$: $P=0.826$: $p>0.05$)

Hasta grubundaki bireylerin %100'de öksürük görülürken kontrol grubundaki bireylerin hiçbirinde öksürük görülmemiştir.

Hasta grubundaki bireylerin %100'de hırıltı görülürken kontrol grubundaki bireylerin hiçbirinde hırıltı görülmemiştir.

Hasta grubundaki bireylerin 32'de (%45.7) astım öyküsü görülürken 38'de (%54.3) astım öyküsü görülmemiştir.

Tablo V: Hasta grubunun ve kontrol grubunun astım ile ilişkisi

Gruplar		Astım Öyküsü		Toplam
		var	yok	var
hasta	Sayı	32	38	70
	% yüzde	45,7	54,3	100
kontrol	Sayı	1	66	67
	% yüzde	1,5	98,5	100
Toplam	Sayı	33	104	137
	% yüzde	24,1	75,9	100

$X^2=36,1$ $p=0,001$ $p< 0,05$ önemli

Hasta grubundaki bireylerin 32'de (%87.1) dispne görülürken 38'de (%12.9) dispne görülmemiştir.

Tablo VI: Hasta ve kontrol grubunun disphe ile ilişkisi

Gruplar		Disphe		Total
		var	yok	var
hasta	Sayı	61	9	70
	% gruplar	87,1%	12,9%	100,0%
kontrol	Sayı	0	67	67
	% gruplar	,0%	100,0%	100,0%
Total	Sayı	61	76	137
	% gruplar	44,5%	55,5%	100,0%

$X^2=105,24$ $p=0,001$ $p< 0,05$ önemli

Hasta grubundaki bireylerin 25'de (%35.7) atopik bünye görülürken 45'de (%64.3) atopik bünye görülmemiştir.

Tablo VII: Hasta ve kontrol grubunun atopik bünye ile ilişkisi

gruplar		Atopik Bünye		Total
		var	yok	var
hasta	Sayı	25	45	70
	% gruplar	35,7%	64,3%	100,0%
kontrol	Sayı	0	67	67
	% gruplar	,0%	100,0%	100,0%
Total	Sayı	25	112	137
	% gruplar	18,2%	81,8%	100,0%

$X^2=29,27$ $p=0,001$ $p< 0,05$ önemli

Her iki gruptaki bireyler ailesel atopi yönünden karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur, hasta grubunda 11(%15.7) ailesel atopi saptanırken kontrol grubunda ailesel atopi saptanmamıştır.

Tablo VIII: Hasta ve kontrol grubunun ailesel atopi ile ilişkisi

gruplar		Ailesel Atopi		Total
		var	yok	var
hasta	Sayı	11	59	70
	% gruplar	15,7%	84,3%	100,0%
kontrol	Sayı	0	67	67
	% gruplar	,0%	100,0%	100,0%
Total	Sayı	11	126	137
	% gruplar	8,0%	92,0%	100,0%

$X^2=11.44$ $p=0,001$ $p< 0,05$ önemli

Her iki gruptaki bireyler mycoplazma pnoumonia yönünden karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur, hasta grubunda 14'de(%10) mycoplazma pnoumonia saptanırken kontrol grubunda 2'de (%3) olarak saptanmıştır.

Tablo IX: Hasta ve kontrol grubunun mycoplazma pnoumonia ile ilişkisi

gruplar		Mycoplazma Pnomonia		Total
		pozitif	negatif	pozitif
hasta	Sayı	14	56	70
	% gruplar	20,0%	80,0%	100,0%
kontrol	Sayı	2	65	67
	% gruplar	3,0%	97,0%	100,0%
Total	Sayı	16	121	137
	% gruplar	11,7%	88,3%	100,0%

$X^2=9,60$ $p=0,002$ $p< 0,05$ önemli

Her iki gruptaki bireyler Respiratuar sinsityal virüs yönünden karşılaştırıldığında farklılık önemli bulunmuştur, hasta grubunda 5(%7.1) ailesel atopi saptanırken kontrol grubunda Respiratuar sinsityal virüs saptanmamıştır.

Tablo X: Hasta ve kontrol grubunun respiratuar sinsityal virüs ile ilişkisi

gruplar		Respiratuar Sinsityal virüs		Total
		pozitif	negatif	pozitif
hasta	Sayı	5	65	70
	% gruplar	7,1%	92,9%	100,0%
kontrol	Sayı	0	67	67
	% gruplar	,0%	100,0%	100,0%
Total	Sayı	5	132	137
	% gruplar	3,6%	96,4%	100,0%

P=0.036 p< 0,05 önemli

Her iki gruptaki bireyler Clamidy pnoumonia yönünden karşılaştırıldığında farklılık önemsiz bulunmuştur, hasta grubunda 4(%5.7) Clamidy pnoumonia saptanırken kontrol grubunda saptanmamıştır.

Tablo XI: Hasta ve kontrol grubunun clamidya ponomina ile ilişkisi

gruplar		Clamidy Pnomonia		Total
		pozitif	negatif	pozitif
hasta	Sayı	4	66	70
	% gruplar	5,7%	94,3%	100,0%
kontrol	Sayı	0	67	67
	% gruplar	,0%	100,0%	100,0%
Total	Sayı	4	133	137
	% gruplar	2,9%	97,1%	100

P=0,120 p> 0,05 önemsiz

TARTIŞMA

Wheezing, çocukluk çağında oldukça sık görülen bir bulgudur. Wheezing neden olan sebepler arasında infeksiyonlar önemli yer tutmaktadır. *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae*, Respiratuar sinsityal virüs de wheezing neden olan infeksiyonlar içerisinde önemli yer tutmaktadır. *M. pneumoniae* infeksiyonları, 3-15 yaş arasında daha sık görülür. Üç yaşından önce görülmesi nadirdir (53). Altı ayın altındaki bebeklerde infeksiyonun çok nadir olarak görülmesi, anneden geçen antikorlara bağlanmıştır (4). *M. pneumoniae*, pik insidansını okul çocukluğu döneminde yapar. Özellikle 5-9 yaşları arasındaki çocuklarda, alt solunum yolu infeksiyonu yapan başlıca etmenlerdendir. Çocukluk çağı alt solunum yolu infeksiyonlarında, *C. pneumoniae* insidansı %0 ile %18 arasında olduğu bildirilmiştir. (81,82). Yakın zamanda yapılan kültüre dayalı bir çalışmada, toplum kaynaklı pnomonilerde; *C. pneumoniae* infeksiyon sıklığı altı yaş altı çocuklarda %15, altı yaş üzerinde ise %18 bulunmuştur (83). Yine 1998'de Al Rashed ve arkadaşlarının 14 yaş altındaki 511 hastada yaptıkları çalışmada, *M. pneumoniae* infeksiyonlu hastaların % 60'ının yaşı >5 yaş olarak bulunmuştur (98). 1999 yılındaki başka bir çalışmada ise 1104 hasta 3 yıl boyunca taranmış ve *C. pneumoniae* infeksiyonu, *M. pneumoniae* ile yaş açısından karşılaştırıldığında daha düşük yaşlarda olduğu görülmüştür (99).

Bizim çalışmamızda da, *M. pneumoniae* infeksiyonlu hastaların %87,5'unun, *C. pneumoniae* infeksiyonlu hastaların %77,7'sinin yaşı ≥ 5 yaş olarak bulunmuştur. Her iki etkenin antikor pozitifliği, yaş grupları açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak önemli bulundu($p>0.05$).

M. pneumoniae ile oluşan hastalık insidansında, cinsler açısından karşılaştırıldığında küçük bir farklılık vardır. Çocukluk çağında *M. pneumoniae* ile oluşan hastalık insidansı erkeklerde daha yüksektir (48). *C. pneumoniae* için ise küçük yaşlarda infeksiyon sıklığı açısından kız ve erkek cinsiyet arasında belirgin bir fark yokken, erişkin yaş grubunda erkeklerde, kadınlara göre daha sık olduğu görülmektedir (80,86).

Bizim çalışmamızda, wheezingli olgularda her üç etken için cinsiyet açısından bir fark görülmedi. Yapılan epidemiyolojik ve klinik çalışmalar, çocuklarda özellikle hayatın ilk yıllarında ortaya çıkan wheezing ataklarının viral infeksiyonlarla (RSV, adenovirus, parainfluenza 1,2,3, influenza A ve B, rhinovirus) ilişkili olduğunu göstermiştir (100,101). Yine çalışmalarda non viral patojenler olan *M. pneumoniae* ve *C. pneumoniae* infeksiyonları, wheezing atakları ve astımın alevlenmesinden sorumlu tutulmuşlardır (102,103). Wheezing ataklarında ve astım alevlenmelerinde, *C. pneumoniae* ve *M. pneumoniae* %5 ile %30 arasında tetikleyici olarak suçlanmışlardır (104).

1980 yılındaki bir çalışmada, astımlı hastalarda *M. pneumoniae*'ya karşı oluşmuş IgE varlığı araştırılmış ve anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (105). Daha sonraki yıllarda da benzer çalışmalar yapılmış ve atipik bakterilere karşı oluşan IgE'nin hava yolu aşırı cevaplılığında rolü olduğu belirtilmiştir. Viral patojenler ve atipik bakterilerin; spesifik IgE yapımı, epitelyal hasar, granulosit bağımlı enflamasyon ve artmış mediyator salınımı gibi mekanizmalarla, hava yolu aşırı cevaplılığına yol açtığı ve astım etyolojisinde de önemli rolleri olduğu kabul edilmektedir (24,106).

C. pneumoniae'nin immun cevapta yaptığı bozukluk ile astım patolojisinde rol oynadığı, aynı zamanda kronik enflamasyona da sebep olduğu ileri sürülmüştür (107,108). Wheezing ile başvuran hastalarda; *C. pneumoniae* tespit edilenlerin, ileriki yıllarda kronik astım geliştirmeye daha yatkın olduğu belirtilmiştir (109). Wheezing ile gelen astımlı hastalarda, *C. pneumoniae* pozitifliğinin %45'lere kadar çıktığı belirtilmiştir (7). Yapılan bazı çalışmalarda *C. pneumoniae*'nin, astım alevlenmesinde ve wheezingde hava yolu reaksiyonuna sebep olmasının altında, anti-*C. pneumoniae* IgE üretiminin yattığı görüşü ileri sürülmektedir(110). Yapılan diğer çalışmalarda ise tam tersine *C.pneumoniae* ile hava yolu reaksiyonu arasında belirgin bir ilişki olmadığı ileri sürülmüştür (11,12,14).

M. pneumoniae ile wheezing gelişimi hakkında daha az sayıda yayın vardır. Bunun nedeni küçük çocuklarda, *M. pneumoniae* infeksiyonlarının viral

infeksiyonlara göre daha az görülmesidir. Buna karşın astımlı çocuklarda, *M. pneumoniae*'nin rolü daha iyi belirlenmiştir(9).

C. pneumoniae ise daha küçük yaşlarda infeksiyon yapması nedeniyle, çocukluk çağı astım alevlenmelerinde daha ön plana çıkmıştır. Ancak *C. pneumoniae* için de sadece wheezing ile ilişkisini irdeleyen çalışma sayısı azdır (1).

Seggev'in akut astım ataklı 95 erişkinde yaptığı çalışmada, ELISA testi ile %21 oranında *M. pneumoniae* spesifik IgM saptamıştır (9). Gil JC ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, astımlı çocuklarda wheezing epizodlarında %25 oranında *M. pneumoniae* infeksiyonu tespit edilmiştir (8). Esposito ve arkadaşlarının 2000 yılında yaptıkları çalışmada ise 2-14 yaş arasındaki 71 wheezingli çocuğun 16'sında (%22,5) *M. pneumoniae*; 11'inde (%15,5) *C. pneumoniae* serolojik olarak tespit edilmiştir. Aynı çalışmada 80 kontrol olgusunun 6'sında (%7,5) *M. pneumoniae*, 2'sinde (%2,5) *C. pneumoniae* tespit edilmiştir (1).

Bu yüksek insidans gösteren çalışmalar yanında; bazı çalışmalarda, insidanslar düşük bulunmuştur. 2005 yılında Schmidt SM ve arkadaşlarının 1211 çocuğu kapsayan prospektif çalışmasında, PCR-EIA kullanılarak *C. pneumoniae*'nin astım, alerjik rinit ve atopik egzemanın ortaya çıkışını tetiklemesindeki rolü araştırılmıştır. Sonuç olarak astım ve alerjik rinitte böyle bir tetikleme olmadığı, hatta çocukluk çağı astımı ve alerjik rinitinin ortaya çıkışı ile infeksiyon arasında ters ilişki olduğu ve *C. Pneumoniae* infeksiyonunun koruyucu bir faktör olduğu sonucuna varmışlardır (14).

R. Leaver ve arkadaşlarının Cape Town'da yaptıkları 39 astımlı ve 31 sağlıklı çocuğu içeren bir çalışmada; sadece bir hastada (%2,5) *M. pneumoniae* için pozitiflik tespit edilmiştir. Bu çalışmada, o bölgede *M. pneumoniae* ile astım arasında bir ilişki olmadığı sonucuna varılmıştır (11).

Bugüne dek yapılan çalışmalarda; *M. pneumoniae* infeksiyonu oranı, 5 yaş altındaki çocuklarda genel olarak düşük bulunmuştur. 1986'da Korppi ve arkadaşlarının 2 yaş altındaki wheezingli 127 çocuğu kapsayan, kompleman

fiksasyon yöntemi ile yaptıkları çalışmada, %56 oranında infeksiyon ajanı saptanmıştır. En sık RSV (%71) bulunurken, *M. pneumoniae*'ya sadece %4 oranında rastlanmıştır (13).

Mertsola'nın 1999'da yaptığı çalışmada, tekrarlayan wheezing atakları olan 1-6 yaş arasındaki 54 çocuğun 3 aylık izlemleri sonucunda, 115 wheezing atağının %45'inde infeksiyon ajanı saptanmıştır ve sadece %1,7'sinde immunoassay yöntemi ile *M. pneumoniae* tespit edilmiştir (10). Aynı yıl ciddi astım atağı ile hastaneye yatırılan 75 çocuğu içeren bir çalışmada, %46,9 oranıyla en sık rhinovirus izole edilmiştir. Bu çalışmada *C. pneumoniae* oranı %4,5; *M. pneumoniae* oranı ise %2,2 olarak bulunmuştur (12).

Bizim çalışmamızda, astım tanısı almamış grupta *C. pneumoniae* infeksiyonu varlığı 2 olguda (%6,25), astım tanılı grupta 2 olguda (%6,25); kontrol grubunda ise tespit edilmedi. Çalışma grubuna genel olarak bakıldığında, *C. Pneumoniae* pozitiflik oranı %5,7 olarak tespit edildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı ($p < 0.05$).

Astım tanısı almamış grupta *M. Pneumoniae* infeksiyonu varlığı 5 olguda (%7,1), astım tanılı grupta 9 olguda (%12,8) tespit edilmiş olup; kontrol grubunda 2 olguda(%3) infeksiyona rastlandı. Çalışma grubuna genel olarak bakıldığında, *M. pneumoniae* pozitiflik oranı %20,0 olarak tespit edildi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulundu($p > 0.05$).

Çalışma sonuçlarının birbirinden farklılığının temelinde, tanı yöntemlerinin farklılığı yatabilir. Birçok çalışmada serolojik testler kullanılmıştır. Serolojik testler ucuz, uygulanması kolay ve pratiktir. Ancak serolojik testlerin, özellikle *C. pneumoniae* için çapraz reaksiyon verebilmesi yalancı pozitifliğe sebep olabilmektedir. Kültür yönteminde ise üreme uzun sürmekte ve geçirilmiş infeksiyon tanısı konamamaktadır.

M. pneumoniae infeksiyonu tanısında; spesifik IgM-ELISA yönteminin, direkt izolasyon ve kompleman fiksasyon yöntemine göre daha etkin olduğu belirtilmektedir (9). Ancak *C. pneumoniae* için serolojinin sensitivitesi yüksek olmakla birlikte diğer yöntemlerle karşılaştırıldığında spesifitesi düşük

bulunmuştur. Diğer Chlamydia türleri ile de çapraz reaksiyon verebilmektedir (81,97).

Yaş gruplarına göre *M. pneumoniae* ve *C. pneumoniae* infeksiyon sıklığı irdelendiğinde, Esposito'nun çalışmasında; *M. pneumoniae* için 2-4 yaş arasında %10, ≥ 5 yaş için %38,7; *C. pneumoniae* için ise 2-4 yaş arasında %10, ≥ 5 yaş için %22,6 olarak tespit edilmiştir. Bu çalışmada 2-4 yaş arasında, her iki patojen için istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmezken, ≥ 5 yaş hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (1)($p>0.05$).

Bizim çalışmamızda; hasta grubu ile kontrol grubu, her üç patojen açısından yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında, anlamlı farklılık bulunmadı. 0-4 yaş arasında *M. pneumoniae* pozitifliği %2,4 iken, ≥ 5 yaş için %8,0 olarak saptandı. *C. Pneumoniae* için oranlar 2-4 yaşta %4,8, ≥ 5 yaş için ise %8,0 olarak tespit edildi. 2004'de yapılan 2-15 yaş arası çocukları içeren bir çalışmada; 119 astım tanılı hastanın, atak esnasında; %20'sinde *M. pneumoniae*, %3,4'ünde *C. pneumoniae* tespit edilirken; ilk wheezing atağı ile gelen 51 hastanın %50'sinde *M. pneumoniae*, % 4'ünde *C. pneumoniae* tespit edilmiştir (103). 2003 yılında Fransa'da 2-16 yaş arası 82 astımlı çocukta yapılan bir çalışmada, %38 oranında viruslar tespit edilirken (enterovirus %15,8; rhinovirus %12; RSV %7,3); *M. pneumoniae* %5 ve *C. pneumoniae* yine %5 oranında tespit edilmiştir. Atipik bakteriler açısından infeksiyon ve astım atağı arasında anlamlı farklılık tespit edilmezken; astım semptomlarının uzaması ile bu bakteriler arasında ilişki bulunmuştur (111). 2002 yılında infeksiyonların, astım alevlenmesi üzerine etkilerini araştıran bir çalışmada; astım nedeniyle hastaneye yatırılan 118 çocuğun %45'inde rhinovirus, %28'inde RSV tespit edilirken, *M. pneumoniae* ve *C. pneumoniae* pozitifliklerinin toplamı %5 olarak bulunmuştur. Astım alevlenmesi ve viruslar arasında ilişki saptanmışken, *M. pneumoniae* ve *C. pneumoniae* ile astım alevlenmesi arasında ilişki tespit edilmemiştir (112)($p<0.05$).

Yapılan çalışmalarda, ilk wheezing atağı nedeniyle hastanede tedavi gören hastalarda, sonraki yıllarda diğer çocuklara göre daha sık astım tanısı konduğu saptanmıştır. Her ne kadar viral infeksiyonların ve atipik bakterilerin,

direkt olarak astımın başlamasına yol açtığına dair net bir kanıt olmasa da, hastalığın gelişmesine bir katkıda bulunduğu kabul edilmektedir (20,22).

İnfeksiyon varlığı ile tekrarlayan wheezing atakları arasındaki ilişki irdelendiğinde, Esposito'nun araştırmasında; *M. pneumoniae* ve *C. Pneumoniae* enfeksiyonu saptanan hastalarda tekrarlayan wheezing atakları daha fazla görülmüştür (1). İnfeksiyon sonrasında wheezing ataklarının tekrarı ve astım gelişimi arasında ilişki olduğunu gösteren başka çalışmalar da vardır, 1998'de adolesanlarda yapılan bir çalışmada %12 oranında *C. pneumoniae* tespit edilmiştir. Bu hastaların yarısında ilk kez wheezing atağı görülmüştür. Sonraki izlemlerinde, ilk wheezing atağı geciren bu hastaların %60'ında astım gelişmiştir (109). Bizim çalışmamızda ise antikor bulunan ve bulunmayan hastalar, tekrarlayan wheezing atakları açısından karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p < 0.05$).

İnfeksiyon varlığı ve atopi arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Esposito'nun yaptığı çalışmada, enfeksiyon varlığı ile atopi arasında ilişki bulunmamıştır. Atopi varlığı, *M. pneumoniae* pozitif grupta %37,5; enfeksiyon negatif grupta %29,1; *C. pneumoniae* pozitif grupta %36,7; enfeksiyon negatif grupta %30 bulunmuştur (1). Ferrari ve arkadaşlarının 2002 yılında genç erişkinlerde yaptığı çalışmada, *C. pneumoniae* enfeksiyonu ile atopi arasında anlamlı ilişki bulunmuştur (113). Çalışmamızda, *M. pneumoniae* ve *C. pneumoniae* antikor pozitifliği ile atopi arasındaki ilişki araştırıldığında; wheezingli tüm hastalarda, enfeksiyon varlığı ile atopi arasında anlamlı ilişki saptanmadı. *M. pneumoniae* antikor pozitif wheezingli grupta atopi varlığı %42 bulunurken, antikor negatif wheezingli grupta %58 olarak bulundu. *C. pneumoniae* antikor pozitif grupta atopi varlığı tespit edilmedi. Wheezing neden olan hastalıkların etyolojileri, bölgeden bölgeye değişebilmektedir. Bazı bölgelerde virüsler daha ön plandayken, bazı bölgelerde ise atipik bakteriler de virüslerle birlikte ön plana çıkmıştır (109,111,112).

Atipik bakterilerin sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalarda da, farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu farklılığın temelinde, bölgesel faktörler suçlanmıştır. Toplumdan kazanılan enfeksiyonlar olduğu düşünüldüğünde;

düşük sosyoekonomik koşullar, kalabalık aile ve okul ortamı infeksiyon oranını arttırabilmektedir (114,115).

Sonuç olarak bizim bolgemizde, 0-16 yaş arasındaki çocuklarda, wheezing ile giden hastalıklar ve astım ataklarında, *M. pneumoniae* ve Respiratuar Sinsityal virüs infeksiyon oranları yüksek bulunmuştur. Ancak bu konuda daha fazla sayıda vaka ile daha geniş çaplı araştırmaların yapılmasının uygun olacağı kanısındayız.

KAYNAKLAR

1. Esposito S, Blasi F, Arosio C, Fioravanti L, Fagetti L, Droghetti R, et al. Importance of acute *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* infections in children with wheezing. *Eur Respir J* 2000; 16: 1142-6.
2. Martinez FD, Helms PJ. Types of asthma and wheezing. *Eur Respir J* 1998; 18: 113-32.
3. American Academy of Pediatrics. *Mycoplasma pneumoniae* Infections. In: Pickering LK, ed *Red Book 2003 Reports of the Committee on Infectious Diseases*. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003: 443-5.
4. Clyde WA. Clinical overview of typical *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Clin Infect Dis* 1993; 17 (Suppl 1): 32-6.
5. Ertem E, Gokengin D. Klamidya İnfeksiyonları. Topcu AW, Soyletir G, Doğanay M, edit. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt 2*, 2. baskı. Nobel Tıp Kitapevleri, 2002: 1411-27.
6. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC, eds. *Chlamydia pneumoniae*. *Diagnostic Microbiology*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 1264-5.
7. Kamesaki S, Suehiro Y, Shinomiya K, Matsushima H, Ouchi K. *Chlamydia pneumoniae* infections in children with asthma exacerbation. *Arerugi*. 1998 Jul; 47 (7): 667-73.
8. Gil JC, Mayagoitia BG, Paz MD. Isolation of *Mycoplasma pneumoniae* from asthmatic patients. *Ann Allergy* 1993; 70: 23-5.
9. 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.
10. Miller TC, Baman SI, Albers WH. Massive pericardial effusion due to *Mycoplasma hominis* in a newborn. *Am J Dis Child* 1982; 136: 271-2.

11. Leaver R, Weinberg EG. Is *Mycoplasma pneumoniae* a precipitating factor in acute severe asthma in children? *Sout Arf Med J* 1985; 68: 78-9.

12. Zorrati EM, Busse WW. The role of respiratory infections in airway responsiveness and the patogenesis of asthma. *Immun Allergy Clin North Am* 1990; 10/3: 449-61.

13. Korppi M, Halonen P, Kleemola M, Launiala K. Viral findings in children under the age of two years with expiratory difficulties. *Acta Pediatr Scand* 1986; 75: 457-64.

14. Schmidt SM, Muller CE, Wiersbitzky SK. Inverse association between *Chlamydia pneumoniae* respiratory tract infection and initiation of asthma or allergic rhinitis in children. *Pediatr Allergy Immunol*. 2005 Mar; 16(2): 137-44.

15. Hazinski TA. Tools for Diagnosis and Management of Respiratory Disorders. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ, eds. *Rudolph's Pediatrics*. 21th ed. United States of America: The McGraw-Hill Companies, 2002: 1910.

16. Aliksanyan V, Abaoğlu C. Anormal Solunum Tipleri. *Teşhiste Temel Bilgi*, 3.baskı. Filiz Kitapevi, 1988: 82-4.

17. Krawiec M, Lemanske RF. Wheezing in Infants. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2004: 1417-9.

18. Peter W, Heymann MD, Holliday T, Carper BS, Deborah D, Murphy RN, et al. Viral infections in relation to age, atopy, and season of admission among children hospitalized for wheezing. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 1999; 158: 785-90.

19. Export Panel Report. Guidelines for the diagnosis and management of asthma. US Department of Health and Human Services, Pub. No 91-3042, 1991.

20. Kuyucu S, Kalaycı O. Bronşial Astma İmmunopatolojisi. *Katkı Pediatri Dergisi* 1997; 18 (6): 697-704.
21. Pearlman DS, Lemanske RF. Asthma (Bronchial asthma): Principles of diagnosis and treatment. In: Bierman WC, Pearlman DS, Shapiro GG, Busse WW. Allergy, asthma and immunology from infancy to adulthood. Pennsylvania: WB Saunders Company, 1996.
22. Morgan WJ, Martinez FD. Risk factors for developing wheezing and asthma in childhood. *Ped Clin North Am* 1992; 39/6: 1185-203.
23. Welliver RC, Ogra PL. Respiratory syncytial virus-specific IgE antibody responses at the mucosal surface: predictive value for recurrent wheezing and suppression by ribavirin therapy. *Adv Exp Med Biol.* 1987; 216B: 1701-8.
24. Chanock RM. Mycoplasma infections of man. *N Eng J Med* 1965; 273: 1199-206, 1257-64.
25. Goodman D. Inflammatory Disorders of the Small Airways. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 17th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2004: 1414-7.
26. Broughton RA. Infections due to *Mycoplasma pneumoniae* in childhood. *Pediatr Infect Dis J* 1986; 5: 71-85.
27. Jacobs E. Serological diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infections: a critical review of current procedures. *Clin Infect Dis* 1993; 17 (Suppl 1): 79-82.
28. Denny FW, Collier AM, Henderson FW. The Epidemiology of Bronchiolitis. *Pediatr Res* 1977; 11: 234-6.
29. Lakser O. Bronchiectasis. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 17th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2004: 1436.

30. Hazinski TA. Bronchiectasis. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ, eds. *Rudolph's Pediatrics*. 21th ed. United States of America: The McGraw-Hill Companies, 2002: 1948-9.
31. Orenstein S, Peters J, Khan S, Youssef N, Hussain SZ. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2004:1222-4.
32. Rudolph CD. Gastroesophageal Reflux. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ, eds. *Rudolph's Pediatrics*. 21th ed. United States of America: The McGraw-Hill Companies, 2002: 1389-90.
33. Salman N. Respiratuar sinsisyal virus enfeksiyonu. Neyzi O, Ertuğrul T, edit. *Pediatric Cilt 1*. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2002: 557-8.
34. Tully JG. Laboratory diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Isr J Med Sci* 1981; 17(7): 644-7.
35. 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.
36. Burroughs M, Horga MA, Murrell T, Moscona A. Pneumonia. In: Gershon AA, Hotez PJ, Katz SL, eds. *Krugman's Infectious Diseases of children*. 11th ed. Philadelphia: Mosby, Inc, 2004: 510-5.
37. Boas S, Winnie GB. Emphysema and Overinflation. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2004: 1419-21.
38. Holinger LD. Foreign Bodies of the Airway. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2004: 1410-1.
39. Hazinski TA. Aspiration Syndromes. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ, eds. *Rudolph's Pediatrics*. 21th ed. United States of America: The McGraw-Hill Companies, 2002: 1987-8.

40. Lestrud S. Bronchopulmonary Dysplasia. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2004: 1466-7.
41. Hazinski TA. Bronchopulmonary Dysplasia. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ, eds. Rudolph's Pediatrics. 21th ed. United States of America: The McGraw-Hill Companies, 2002: 1964-6.
42. Colombo JL. Aspiration Syndromes. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2004: 1427-8.
43. Tully JG. Current status of the mollicute flora of humans. Clin Infect Dis 1993; 17 (Suppl 1): 2-9.
44. McMillan JA. Mycoplasma Infections. In: Rudolph CD, Rudolph AM, Hostetter MK, Lister G, Siegel NJ, eds. Rudolph's Pediatrics. 21th ed. United States of America: The McGraw-Hill Companies, 2002: 965-7.
45. Bove JM. Molecular features of mollicutes. Clin Infect Dis 1993; 17 (Suppl 1): 10-31.
46. Hu PC. Demonstration of antibodies to Mycoplasma pneumoniae attachment protein in human sera and respiratory secretions. Infect Immun 1983; 41: 437-9.
47. Watson HL, Zheng X, Cassell GH. Structural variations and phenotypic switching of Mycoplasma pneumoniae antigens. Clin Infect Dis 1993; 17 (Suppl 1): 183-6.
48. Broughton RA. Infections due to Mycoplasma pneumoniae in childhood. Pediatr Infect Dis J 1986; 5: 71-85.
49. Editorial. Mycoplasma pneumoniae . Lancet 1991; 337: 651-2.
50. Chanock RM, Mufson MA, Bloom HH, et al. Eaton agent pneumonia. JAMA 1961; 175: 213-20.

51. Saliba GS, Glezen WP, Chin TDY. *Mycoplasma pneumoniae* infection in a resident boys' home. *Am J Epidemiol* 1967; 86: 408-18.
52. Fernald GW, Collier AM, Clyde WA. Respiratory infections due to *Mycoplasma pneumoniae* in infants and children. *Pediatrics* 1975; 55: 327-35.
53. Powell DA. Mycoplasmal Infections. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2004: 990-2.
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. 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.
56. Cherry JD. Anemia and mucocutaneous lesions due to *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Clin Infect Dis* 1993; 17 (Suppl 1): 47-51.
57. Baum SG. Introduction to *Mycoplasma pneumoniae*. In: Mandell GL, Bennett JE, Mandell RD, eds. *Douglas and Bennett's Principles and Practices of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone fifth edition Volume 1.2000: 2015-27.
58. Foy HM, Grayston JT, Kenny GE. Epidemiology of *Mycoplasma pneumoniae* infection in families. *JAMA* 1966; 197: 859-66.
59. Clyde WA. *Mycoplasma pneumoniae* respiratory disease symposium: summation and significance. *Yale J Biol Med* 1983; 56: 523-7.
60. Ozturk R. Toplumda Edinilmiş Pnomoni: Tanı yöntemleri. In : Eraksoy H, Yenen OŞ, eds. *İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji* 2000. İstanbul : Nobel Tıp Kitapevleri 2000: 61-4.
61. 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.

62. Ieven M, Ursi D, Van Bever H, et al. Detection of *Mycoplasma pneumoniae* by two polymerase chain reactions and role of *Mycoplasma pneumoniae* in acute respiratory tract infections. *J Infect Dis* 1996; 173: 1445-52.

63. Brooks GF, Butel JS, Morse SA. Chlamydiae. In Jawetz, Melnick and Adelberg's *Medical Microbiology*. 21st ed. Stamford, Connecticut, Appleton and Lange, 1998: 310-8.

64. Jones RB, Battagier BE. Introduction to Chlamydial Diseases. In Mandell, Douglas and Bennett's *Principles and Practice of Infectious Diseases* (Eds: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R), 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000: 1986-9.

65. Ustacelebi Ş. Chlamydia'ların molekuler biyolojik özellikleri. 1. Ulusal Chlamydia Enfeksiyonları Sempozyumu Bildirileri. (Ed: Anđ O, Ağacfidan A) *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Yayını No: 23*, İstanbul, 1995: 2-9.

66. Ustacelebi Ş: Bacteriology and molecular biology of Chlamydia. FEMS Workshop on Human Chlamydial Infections. Program and Proceedings Book (Eds: Serter D, Ertem E, Dereli D) İzmir, May 12-16, 1997: 9-23.

67. Jones RB, Battagier BE. Chlamydia trochomatis (Trachoma, Perinatal Infections, Lymfograduloma Venerum and Other Genital Infections) in Mandell, Douglas and Bennett's *Principles and Practice of Infectious Diseases* (Eds: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R), 5th ed., Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000: 1989-2004.

68. Christiansen G, Pedersen L, Clausen JD, Birkelund S. Cell and molecular biology of Chlamydia. Proceedings of the Third Meeting of the European Society for Chlamydia Research (Ed: Stary A) Vienna, September 11-14, 1996:3-6.

69. Grayston JT, Kuo C-C, Campbell LA, Wang SP. Chlamydia pneumoniae sp. nov. for Chlamydia sp. strain TWAR. *Int J Syst Bacteriol* 1989; 39: 88-90.

70. Grayston JT, Campbell LA, Kuo C-C, et al. A new respiratory tract pathogen: *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR. *J Infect Dis* 1990; 161: 618-25.
71. Jackson LA, Grayston JT. *Chlamydia pneumoniae*. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Mandell, Douglas and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5th ed. Philadelphia, Churchill Livingstone, 2000: 2007-14.
72. Smadel JE. Atypical pneumonia and psittacosis. *J Clin Invest* 1943; 22: 57-65 In: Grayston JT, Campbell LA, Kuo C-C, et al. A new respiratory tract pathogen: *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR. *J Infect Dis* 1990; 161: 618-25.
73. Saikku P, Wang SP, Kleemola M, Brander E, Rusanen E, Grayston JT. An epidemic of mild pneumonia due to an unusual strain of *Chlamydia psittaci*. *J Infect Dis* 1985; 151: 832-9.
74. Neu N. *Chlamydial Diseases*. In: Burg FD, Ingelfinger JR, Polin RA, Gershon AA, eds. *Current Pediatric Therapy*. 17th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2002: 163-6.
75. Serter D. *Virus Riketsiya ve Klamidya Hastalıkları*. Nobel Tıp Kitapevi, İzmir, 1997: 9-23.
76. Falsey AR, Walsh EE. Transmission of *Chlamydia pneumoniae*. *J Infect Dis* 1993; 168: 493-6.
77. Li DK, Dailing JR, Wang SP, Grayston JT. Evidence that *Chlamydia pneumoniae*, strain TWAR is not sexually transmitted. *J Infect Dis* 1989; 160: 328-31.
78. Gupta S, Camm AJ. Chronic infection in the etiology of atherosclerosis the case for *Chlamydia pneumoniae*. *Clin Cardiol* 1997; 20: 829-36.
79. Kobayashi S. Prevalence of *Chlamydia pneumoniae* in Japan. *J Infect Dis* 1991; 163: 417-8.

80. Gencay M, Dereli D, Ertem E, et al. Prevalance of Chlamydia pneumoniae specific antibodies in different clinical situations and health subjects in İzmir, Turkey. *Eur J Epidemiol* 1998; 14: 505-9.
81. 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.
82. 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.
83. Hammerschlag MR. Chlamydial Infections. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2004: 994-5.
84. Chirgwin K, Roblin PM, Gelling M, et al. Infection with Chlamydia pneumoniae in Brooklyn. *J Infect Dis* 1991; 163: 757-61.
85. Hyman CL, Roplin PM, Gaydos CA, et al. Prevalence of asymptomatic nasopharyngeal carriage of Chlamydia pneumoniae in subjectively health adults: assessment by polymerase chain reaction-enzyme immunoassay and culture. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 1174-8.
86. Einarsson S, Sigurdsson HK, Magnusdottir S, Erlendsdottir H, Briem H, Gudmundsson S. Age specific prevalence of antibodies againts Chlamydia pneumoniae in Iceland. *Scand J Infect Dis* 1994; 26: 393-7.
87. Ekman MR, Grayston JT, Visakorpi R, Kleemola M, Kuo C-C, Saikku P. An epidemic of infections due to Chlamydia pneumoniae in military conscripts. *Clin Infect Dis* 1993; 17: 420-5.
88. Blasi F, Consentini R, Denti F, Allegra L. Two family outbreaks of Chlamydia pneumoniae infection. *Eur Respir J* 1994; 7: 102-4.
89. Leinonen M. Pathogenetic mechanisms and epidemiology of Chlamydia pneumoniae. *Eur Heart J* 1993; 14 (Suppl K): 57-61.

90. Moazed TC, Kuo C-C, Patton D, Grayston JT, Campbell LA. Experimental animal models of *Chlamydia pneumoniae* infection. *Am J Pathol* 1996; 148: 667-76.
91. Fong IW, Chiu B, Viira E, Fong MW, Jang D, Mahony J. Rabbit model for *Chlamydia pneumoniae* infection. *J Clin Microbiol* 1997; 35: 48-52.
92. Gnarpe J, Gnarpe H, Sundelof B. Endemic prevalence of *Chlamydia pneumoniae* in subjectively health persons. *Scand J Infect Dis* 1991; 23: 387-8.
93. Hyman CL, Augenbraun MH, Roblin PM, Schacter J, Hammerschlag M. Asymptomatic respiratory tract infection with *Chlamydia pneumoniae* TWAR. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 2082-3.
94. 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: 230-6.
95. Grayston JT. *Chlamydia pneumoniae* (TWAR) infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 675-85.
96. Thom D, Grayston JT, Wang S-P, Kuo C-C, Altman J. *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR, *Mycoplasma pneumoniae* and viral infections in acute respiratory disease in a university student health clinic population. *Am J Epidemiol* 1990; 132: 248-256.
97. Numazaki K, Sakamoto Y, Umetsu M, et al. Therapeutic effect of clarithromycin for respiratory tract infections in children caused by *Chlamydia pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents* 2000; 13: 219-22.
98. Esposito S, Principi N. Asthma in children: are chlamydia or mycoplasma involved? *Paediatr Drugs*. 2001; 3(3): 159-68.
99. Tipirneni P, Moore BS, Hyde JS, Schauf V. IgE antibodies to *Mycoplasma pneumoniae* in asthma and other atopic diseases. *Ann Allergy*. 1980 Jul; 45(1): 1-7.
100. Johnston SL. The role of viral and atypical bacterial pathogens in asthma pathogenesis. *Pediatr Pulmonol Suppl*. 1999; 18: 141-3.

- 101.Hahn DL, McDonald R. Can acute Chlamydia pneumoniae respiratory tract infection initiate chronic Asthma? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 1998 Oct; 81(4): 339-44.
- 102.Emre U, Sokolovskaya N, Roblin PM, Schachter J, Hammerschlag MR. Detection of anti-Chlamydia pneumoniae IgE in children with reactive airway disease. *J Infect Dis.* 1995 Jul; 172(1): 265-7.
- 103.Mandhane PJ, Greene JM, Cowan JO, Taylor DR, Sears MR. Sex Differences in Factors Associated with Childhood and Adolescent Onset Wheeze. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Apr 1; [Epub ahead of print]
- 104.Biscardi S, Lorrot M, Marc E, Moulin F, Boutonnat-Faucher B, Heilbronner C, et al. Mycoplasma pneumoniae and asthma in children. *Clin Infect Dis.* 2004 May 15; 38(10): 1341-6.
- 105.Thumerelle C, Deschildre A, Bouquillon C, Santos C, Sardet A, Scalbert M, et al. Role of viruses and atypical bacteria in exacerbations of asthma in hospitalized children: a prospective study in the Nord-Pas de Calais region (France). *Pediatr Pulmonol.* 2003 Feb; 35(2): 75-82.
- 106.Brouard J, Freymuth F, Toutain F, Bach N, Vabret A, Gouarin S, et al. Role of viral infections and Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae infections in asthma in infants and young children. Epidemiologic study of 118 children. *Arch Pediatr.* 2002 Aug; 9 Suppl 3: 365-71.
- 107.Buse WW. The relationship between viral infections and onset of allergic diseases and asthma. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 1-9.
- 108.Jebrak G, Brugiere O, Uffredi ML. Impact of Chlamydia pneumoniae infections on asthma. *Presse Med.* 2000 Sep 9; 29(25): 1425-31.
- 109.Al Rashed A. Role of Mycoplasma pneumoniae in acute respiratory-tract infections in Saudi paediatric patients. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology* 1998, Vol. 92, No. 5, 595-601.

110.Ouchi K, Komura H, Fujii M, Matsushima H, Maki T, Hasegawa K. Chlamydia pneumoniae infection and Mycoplasma pneumoniae infection in pediatric patients. Kansenshogaku Zasshi. 1999 Dec; 73(12): 1177-82.

111.Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE, et al. Risk factors for acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoke, IgE antibodies to inhalant allergens. Pediatrics 1993; 92: 535-40.

112.Newson RC, Strachan D, Archibald E, Emberlin J, Hardaker P, Collier C. Acute asthma epidemics, weather and pollen in England, 1987-1994. Eur Respir J 1998; 11: 694-701.

113.Ferrari M, Poli A, Olivieri M, Verlato G, Tardivo S, Nicolis M. Respiratory symptoms, asthma, atopy and Chlamydia pneumoniae IgG antibodies in a general population sample of young adults. Infection. 2002 Aug; 30(4): 203-7.

114.Bosnak M, Dikici B, Bosnak V, Dogru O, Ozkan I, Ceylan A, Haspolat K. Prevalence of Mycoplasma pneumoniae in children in Diyarbakir, the South-east of Turkey. Pediatr Int. 2002 Oct; 44(5): 510-2.

115.Usluer G, Colak H. Mycoplasma pneumoniae cultured from healthy population aged 8 to 16. Mikrobiyol Bul. 1987 Jul; 21(3): 206-11.