

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TEKRARLAYAN HIŞILTILI SÜT ÇOCUKLARINDA
MYCOPLASMA PNEUMONIAE VE CLAMIDIA
PNEUMONIAE ETKENLERİNİN SIKLIĞI VE ATOPİ
İLİŞKİSİ

Dr. Gülçin BOZAN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR

2016

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

TEKRARLAYAN HIŞILTILI SÜT ÇOCUKLARINDA
MYCOPLASMA PNEUMONIAE VE CLAMIDIA
PNEUMONIAE ETKENLERİNİN SIKLIĞI VE ATOPİ
İLİŞKİSİ

Dr. Gülçin BOZAN

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Koray HARMANCI

ESKİŞEHİR

2016

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.

ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Gülçin BOZAN’a ait “Tekrarlayan Hışılıtlı Süt Çocuklarında Mycoplasma Pneumoniae ve Chlamidia Pneumoniae Etkenlerinin Sıklığı ve Atopi İlişkisi” adlı çalışma jürimiz Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı’nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih: 09/08/2016

Jüri Başkanı

Prof.Dr. Abdülkadir KOÇAK

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Prof.Dr. Koray HARMANCI

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye

Doç.Dr. Sinan Sarı

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu’nun
Tarih ve Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Alparslan BİRDANE

Rektor Yardımcısı

Dekan Vekili

TEŞEKKÜR

Tezimin her aşamasında büyük bir sabır ile bana yardımcı olan Sayın Hocam Prof. Dr. Koray HARMANCI'ya, değerli görüşlerinden yararlandığım sayın hocalarım Prof. Dr. Ener Çağrı DİNLEYİCİ, Prof. Dr. Tercan US'a sonsuz teşekkürler.



ÖZET

Bozan, G. Tekrarlayan hışıltılı süt çocuklarında *Mycoplasma Pneumoniae* ve *Chlamydia Pneumoniae* etkenlerinin sıklığı ve atopi ilişkisi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir 2016. Hışıltılı çocuklarda; etyolojide en sık neden solunum yolu enfeksiyonlarıdır. Solunum yolu virüsleri (özellikle RSV) ve *Chlamydia Pneumonia* ve *Mycoplasma Pneumonia* gibi bazı bakteriler insanlarda alt solunum yollarına ulaştıklarında doku hasarı ve enflamasyonu başlatarak geçici hava yolu aşırı duyarlılığına ve hışıltıya neden olabilmektedir. Atipik etkenlerin astım ile ilişkisi olduğu gösterilmiş ve niteliği sıklıkla tartışma konusu olmuştur. Erken çocukluk döneminde de astımın ilk bulgusu da çoğunlukla hışıltıdır. En az bir hışıltı atağı veya tekrarlayan hışıltısı olan çocuklarda astım riskini saptamak için major ve minör kriterler düzenlenerek astım prediktif indeks (API) oluşturulmuştur. Tekrarlayan hışıltısı olan süt çocuklarında atopi ile atipik bakteri enfeksiyonlarının ilişkisini araştırmak amacıyla; 2 yaş altı kriterlerimize uygun 58'i erkek 32' si kız hasta çalışmaya alındı. Yapılan değerlendirmelerin sonucunda 56 hastada (%62.2) API pozitif, 34 hasta da (%37.8) negatif olarak değerlendirildi. Hastalardan alınan kan örneklerinde *M. Pneumonia* ve *C. Pneumoniae* için ELISA ve PCR yöntemi ile enfeksiyon varlığı araştırıldı. Her iki enfeksiyonun incelenmesi sonucunda hayatın ilk yılına göre, 2. yılında (12-24 ay arası) anlamlı derecede daha fazla enfeksiyon saptandı. Ancak hastaların her iki enfeksiyonun varlığı ve API pozitifliği yönünden karşılaştırması yapıldığında istatistiksel olarak herhangi bir anlamlı sonuca ulaşamadı. Sonuç olarak; API bağımsız olarak 0-2 yaş grubundaki hışıltılı çocuklarda subgrup analizi yapıldığında özellikle 1-2 yaş aralığında bu etkenlerin varlığı istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Bu gruptaki hışıltılı çocuklarda; bu iki mikroorganizmanın varlığı akılda tutulmalıdır. Her iki enfeksiyon ajanı için de hayatın 2. yılında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu ve bu hastaların tekrarlayan hışıltı atakları geliştirebileceğini saptadık.

Anahtar Kelimeler: Hışıltı, *Mycoplasma Pneumoniae*, *Chlamydia Pneumoniae*, API (Astım Prediktif İndeks)

ABSTRACT

Bozan G. Infants with recurrent wheezing prevalence and atopy association of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* infections. Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases in Medicine Thesis, Eskişehir , 2016. In wheezy children; the etiology of respiratory tract infections are the most common cause. Respiratory viruses (particularly RSV) and *Chlamydia Pneumonia* and *Mycoplasma Pneumonia* as some bacteria temporary airway launching the underlying tissue damage and inflammation when they get into the respiratory tract in humans can cause hypersensitivity and wheezing. Atypical infections have been shown to be associated with asthma and nature has been often the subject of debate. The first symptoms of asthma in early childhood is often wheeze. At least one wheezing episode or recurrent wheezing with asthma risk in children to determine the major and minor criteria for organizing asthma predictive index (API) was created. Recurrent wheeze and atopy in infants in order to investigate the relationship between atypical bacterial infections; 2 years of age in accordance with our criteria 58 male 32 female patients have enrolled in the study. As a result of evaluation in 56 patients (62.2%) API positive in 34 patients (37.8%) were assessed as negative. In blood samples taken from patients ELISA and PCR for *M. Pneumonia* and *C. Pneumoniae* the presence of infection with it was investigated. According to both infections at the examination of the first year of life, in year 2 (12-24 months) were significantly more infections. However, when both patients, the infection and the comparison made in terms of positivity AP could not reach any statistically significant results. As a result; API is independently performed subgroup analysis in children with wheezing in the 0-2 age group, especially in the presence of these factors was statistically significant in the 1-2 age range. wheezy children in this group; The presence of these two microorganisms should be kept in mind. Both infection agent is also a statistically significant increase in life and 2. years we found that these patients can develop recurrent wheezing.

Key Words: Wheezing, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, API
(Asthma Predictive Index)

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	x
TABLolar DİZİNİ	xi
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Hışıltı Tanımı	4
2.2. Ayırıcı Tanı	5
2.3. Hışıltı Fenotipleri	6
2.3.1. Erken Geçici Hışıltı	9
2.3.2. Nonatopik Hışıltı	9
2.3.3. Atopik (Ig E Aracılıklı) Hışıltı	10
2.3.4. Epizodik Hışıltı	11
2.3.5. Çoklu Tetikleyicili Hışıltı	11
2.4. Hışıltı Fenotiplerinin Uzun Dönem Sonuçları	11

	Sayfa
2.5. Çocuklarda Hışılı Gelişimi İçin Risk Faktörleri	12
2.5.1. Cinsiyet	12
2.5.2. Yaş	13
2.5.3. Atopi	13
2.5.4. Ailesel Atopi ve Atopik Hastalık	14
2.5.5. Sigara	14
2.5.6. Anne Sütü ile Beslenme	14
2.5.7. Sosyoekonomik Düzey	15
2.5.8. Total Serum Ig E Düzeyi	15
2.5.9. Kalabalık Ortamda Yaşama	16
2.5.10. Düşük Doğum Ağırlığı	17
2.6. Astım İçin Risk Faktörleri	17
2.7. Atopi	19
2.8. Hışılı Ağırlık Skorlaması ve Astım Prediktif İndeksiyle Prognoz	20
2.9. Mycoplasma Pneumoniae	20
2.9.1. Epidemiyoloji	21
2.9.2. İnsidans	21
2.9.3. İnkubasyon Periyodu ve Bulaşıcılık	22
2.9.4. Patogenez ve Patoloji	22
2.9.5. Klinik	23
2.9.6. Tanı	24
2.9.7. Tedavi	26
2.10. Chlamydia Pneumoniae	27
2.10.1. Genel Özellikler	27
2.10.2. Patogenez	31
2.10.3 Klinik Bulgular	31
2.10.4. Tanı	33
2.10.5. Tedavi	33

	Sayfa
2.11. Astım Etiyopatogenezinde Clamidy Pneumoniae ve Mycoplasma Pneumoniae ‘nın Rolünü Düşündüren Bulgular	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. Serum Örneklerinin Analizi	40
3.2. İstatistiksel Analiz	40
4. BULGULAR	41
5.TARTIŞMA	53
6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER	65
KAYNAKLAR	68

SİMGELER VE KISALTMALAR

API	Astım Prediktif İndeks
C. Pneumoniae	Clamidyia Pneumoniae
ELISA	Enzim Linked Immunosorbent Assey
EPR 3	Expert Panel Report 3
H. Pylori	Helicobakter Pylori
Hsp 60	Isı Şok Proteini 60
M. Pneumoniae	Mycoplasma Pneumoniae
PCR	Polymerase Chain Reaction (Polimeraz Zincir Reaksiyonu)
RSV	Respiratuar Sinsityal Virüs
TCRS	Tucson Children's Respiratory Study
Th-1	T Helper 1
Th-2	T Helper 2

ŞEKİLLER

Sayfa

2.1. Yaşlara göre hışılı prevelansı

8



TABLOLAR

	Sayfa
2.1. Çocukluk çağında hışıltı ayırıcı tanısı	7
2. 2. Modifiye astım öngörü indeksi (API)	19
2. 3. İnsanda bulunan mollicutesler	22
2.4. Chlamydia türleri	28
2.5. İnsanlarada hastalık oluşturan Chlamydia türleri ayırıcı özellikleri	29
4.1. Hastaların demografik özellikleri	41
4.2. Hastaların astım öyküsü, atopik dermatit, ÜSYE ve alerjik rinit dağılımı	42
4.3.Hastaların laboratuar tetkiklerine göre dağılımı	43
4.4.Hastaların inhalen ve gıda deri testi sonuçlarına göre dağılımı	44
4.5.Hastaların API, Mycoplasma Pneumoniae ve Chlamydia Pneumoniae IgM pozitif ve negatifliğine göre dağılımı	44
4.6.Hastaların demografik özellikleri ve atopi öyküsü ile API (+) ve API (-) liği karşılaştırılması	45
4.7.Hastaların laboratuar ve prick testi sonuçları ile API (+) ve API (-) liği karşılaştırılması	46
4.8.Hastaların demografik özellikleri ve atopi öyküsü ile M. Pneumoniae (+) ve M. Pneumoniae (-) liği karşılaştırılması	47
4.9.Hastaların laboratuar ve prick test sonuçları ile M. Pneumoniae (+) ve M. Pneumoniae (-) liği karşılaştırılması	48
4.10.Hastaların demografik özellikleri ve atopi öyküsü ile Cl. Pneumoniae (+) ve Cl. Pneumoniae (-) liği karşılaştırılması	49
4.11. Hastaların laboratuar ve prick test sonuçları ile Cl. Pneumoniae (+) ve M. Pneumoniae (-) liği karşılaştırılması	50
4.11. Hastaların Mycoplasma Pneumonia IgM (+) ve IgM(-) liği yönünden 6 aylık dönemlere göre karşılaştırılması	51

	Sayfa
4.13. Hastaların Chlamidya Pneumonia IgM (+) ve IgM(-) liği yönünden 6 aylık dönemlere göre karşılaştırılması	51
4.14. Hastaların Mycoplasma Pneumonia IgM (+) ve IgM(-) liği ve Astım Prediktif İndeks (+) ve (-) liği yönünden karşılaştırılması	52
4.15. Hastaların Chlamidya Pneumonia IgM (+) ve IgM(-) liği ve Astım Prediktif İndeks (+) ve (-) liği yönünden karşılaştırılması	52



1.GİRİŞ

Hışiltı (wheezing), daralmış hava yollarından geçen hava akımının bronşial duvarlarda türbülant akıma yol açması sonucu oluşan ve dinlemekle duyulan nonspesifik bir muayene bulgusudur. Çoğunlukla solunumun ekspiryum safhasında duyulmakla beraber klinik olarak ciddi olgularda hem ekspiryumda hem de inspiryumda duyulabilmektedir (1). Hışiltı erken çocukluk döneminde en sık hastaneye başvuru nedenlerinden biridir. Bir yaşından küçük çocukların %30'undan fazlasında; altı yaşından küçük çocukların ise yaklaşık %50'si en az bir hışiltı atağı yaşamaktadırlar (2,3). Sıklıkla alt solunum yolu enfeksiyonlarının veya hastalıklarının bir bulgusu olan hışiltı, çocukluk çağı astımının da ilk belirtilerindendir. Bu nedenle hışiltı ile başvuran bir çocukta bu bulgunun sadece geçirilmekte olan bir solunum yolu enfeksiyonunun bir göstergesi mi yoksa bir astım belirtisi mi olduğunu ayırt edebilmek özellikle tedavi yaklaşımı açısından büyük önem taşımaktadır (3). En az bir hışiltı atağı veya tekrarlayan hışiltısı olan çocuklarda astım riskini öngören indeks ilk defa Tucson Çocuklarda Solunum Çalışması (Tucson Children's Respiratory Study) ile sağlanmıştır. Bu çalışmadaki verilerden yola çıkarak Rodriges ve arkadaşları major ve minör kriterler belirleyerek astım öngörüsünde 'gevşek' ve 'katı' indeks öne sürmüşlerdir (4). Buna göre hayatının ilk üç yılında en az bir hışiltısı olan çocuklarda iki major kriterden birinin (atopik egzema, anne veya babada astım varlığı) veya üç minor kriterden ikisinin (soğuk algınlığı olmadan hışiltı, eozinofili, alerjik rinit) olması 'gevşek indeks'; bu kriterlerin tekrarlayan hışiltısı olan çocuklarda olması halinde de 'katı indeks' terimleri öne sürülmüştür. Üç yaşından küçük bir çocukta pozitif gevşek indeks varlığında 6-13 yaş arası astım riski 2.6-5.5 kat artarken; pozitif katı indeks varlığında risk 4.3-9.8 kat artmaktadır. Ancak bu öngörü indekslerinin negatif prediktif değerleri daha yüksek olup bu kriterleri karşılamayan çocukların 6-13 yaş arası astım olmama ihtimali daha yüksektir (yaklaşık %95)(4). Daha sonra Expert Panel Report 3 (EPR3) ile 2007 yılında bu kriterler yeni risk faktörlerine (inhalan alerjen duyarlılığı, besin alerjisi) göre yeniden düzenlenmiş ve 'modifiye astım öngörü indeksi' oluşturulmuştur. Atopi varlığı, anne veya babada astım olması ve okul öncesinde artmış hışiltı atakları yanında; hışiltı nedeni ile hastaneye yatış öyküsü olması (ağır hışiltı atağı geçirmek), sık hışiltı atağı geçirmek (ayda birden

fazla), eforla artan öksürük veya hışıltının olması da okul öncesi bir çocukta astım riskini artırmaktadır (5,6). İki yaş altında hışıltılı çocuklarda en sık enfeksiyon etkeni respiratuar sinsityal virüs (RSV) olup, geç sonbahar ve kış aylarında epidemilere yol açabilir ve akut bronşiolit olarak tanımlanır. Daha az sıklıkla parainfluenza virüs, influenza virüs, adenovirüs ve human metapnömovirüs de hastalığa neden olmaktadır. Mycoplasma, Chlamydia, Ureaplasma, ve Pneumocystis türleri de nadiren hışıltıya yol açan etkenlerdir (7,8). Hastalık genellikle hafif veya orta şiddette geçirilir. Hastalık semptomları iki-üç günde giderek artar, yedi-on gün içerisinde azalır, bazen öksürük siliyaların rejenerasyonuna kadar haftalarca devam edebilir. Çocukta ve ailede atopi ve alerji öyküsü, çocuğun solunum yollarının doğuştan dar olması ve pasif sigara içiciliği tekrarlayan hışıltı atakları gelişmesi için risk faktörleridir. Bu hastalar astım yönünden de değerlendirilmelidir (8,9). Akut bronşiolit ataklarının tetikleyicisi olarak; astım olanlarda alerjenler, çevresel faktörler ve enfeksiyonlar kabul edilirken; astım olmayanlarda enfeksiyon ön plandadır. Enfeksiyonlardan da RSV ve Rhinovirüs ön planda olmakla beraber son yıllarda özellikle atopili olanlarda tetikleyici mikroorganizma olarak Mycoplasma Pneumoniae ve Chlamydia Pneumoniae rol oynayabileceği belirtilmektedir (8,9).

Chlamydia Pneumoniae, çocukluk çağı toplum kökenli pnömonilerin %5-10'unu oluşturmaktadır. Hastalık subakut başlama eğilimindedir ve erken evrede Mycoplasma Pneumoniae ve influenzadan ayırt edilemez. Boğaz ağrısı, ses kısıklığı ve ateşi içeren üst solunum yolu semptomları kendini sınırlayabilir veya uzamış öksürük ve alt solunum yolu hastalığına dönüşebilir. Solunum yolu enfeksiyonu dışında Chlamydia Pneumoniae ile ilgili çok farklı klinik tablolar bildirilmektedir. Chlamydia Pneumoniae tanısında kültür (%1-20), PCR (%5-25) ve serolojik (%70-80) yöntemler uygulanır. Chlamydia Pneumoniae ile ilişkili komplikasyonlar nadirdir. Yapılan çalışmalarda çelişkili sonuçlar olmakla birlikte, aterosklerotik kalp hastalığı, Alzheimer hastalığı, astım, multipl skleroz ve Kawasaki hastalığı ile Chlamydia Pneumoniae arasında ilişki olabileceği belirtilmektedir (10,11).

Zaitso ve ark. (12) 2007 de yaptıkları çalışmada; Chlamydia Pneumoniae' nin süt çocuğu döneminde hışıltının önemli bir nedeni olduğu ve Chlamydia Pneumoniae enfeksiyonu sonrası hışıltı gelişen çocuklarda daha sıklıkla astım geliştiği

gösterilmiştir. Astımın önleminde terapötik bir hedef olarak Chlamidya Pneumoniae enfeksiyonunun erken tanısının önemli olduğu ifade edilmiştir .

Biscardi ve ark. (13) 2004 de yayınladıkları diğeri bir makalede de, Mycoplasma Pneumoniae enfeksiyonun, yatkınlığı olan çocuklarda astım gelişmesinde ve tekrarlayan hışıltı ataklarında tetikleyici bir rolü olduğunu göstermişlerdir.

Çalışmamızda; tekrarlayan hışıltısı olan 1-24 ay arası 90 hışıltılı hastada öykü ve laboratuvar tetkikleri ile astım prediktif indekslerini saptadık aynı hastalardan PCR ve ELISA yöntemi ile Mycoplasma Pneumoniae Ig M ve Chlamidya Pneumoniae Ig M çalışıldı. Hışıltı atağı geçiren süt çocuklarında atipik etkenlerin rolü olup olmadığını belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Hışılıtının Tanımı

Hışılıt bronş duvarlarında türbülant akım sonucu oluşan yüksek frekanslı müzikal bir sestir. Solunum yollarının izole veya farklı bölgelerinin daralması sonucunda, hastanın soluk verme çabası ile darlığın açılması sırasında hava akımının geçmekte olduğu geniş bronş duvarının ani titreşimi ile oluşan dinleme aleti ve/veya çıplak kulakla da duyulabilen bir sestir. Ekspiryumda atmosfer basıncına kıyasla toraks içi basınç yükselir. Bu nedenle toraks içinde bulunan hava yolları çökme eğilimindedir ve hışılıt oluşur. Hışılıt sadece çocukluk yaş grubunda değil her yaşta görülmektedir. Ancak küçük çocuklar birtakım faktörler sebebiyle hışılıta daha yatkındır. Periferik hava yolu direncinin yüksek olması, elastikiyet basıncının az olması, hava yollarının erken kapanması, kollateral ventilasyonun az olması, diyaframın çabuk yorulması, göğüs kafesinin stabil olmaması ve immun sistemin tam olarak olgunlaşmaması bu faktörlerden bilinenleridir (14). Akciğerlerde olan türbülant akım mukosilier klirens mekanizmaları ile birlikte inhale parçacıkların filtrasyonu kolaylaştırır. Bebeklerde proksimal havayolu çapı erişkinlere kıyasla belirgin olarak azalmış olduğundan daha az türbülant akım vardır. Bu durum parçacıkların daha az etkili filtrasyonu ve klirensine yatkınlık yaparak havayolu tıkanıklığına sebep olur. Poseuille kanununa göre alveollerdeki havanın akışı tanımlandığında, bir tüpten geçen havaya karşı olan direnç, tüpün yarıçapı ile dördüncü dereceden ters orantılıdır. Bu sebeple küçük havayollarının yarıçapını azaltan her türlü hastalık hava akımı direncindeki artışa bağlı olarak obstruksiyonda artmaya sebep olabilir (15). Süt çocuklarında periferik hava yolları orantısız bir şekilde dardır, bu nedenle obstruksiyon durumlarında hava akımı direnci çok daha fazla artar. Aynı zamanda hava yollarının açık kalmasını sağlayan elastinin eksik olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle negatif basınçla birlikte bronşlar daha kolay kollabe olur. Bu da, solunum işini arttırarak hışılıta neden olur (16). Özellikle iki yaşından sonra alveol sayısında ve küçük hava yollarının çapında hızlı bir artış görülür. Bu nedenle hışılıt, çocuk büyüdükçe azalan bir durumdur (14). Hışılıt, hastalarda tek bir atak şeklinde başlayıp bitebilir. Uzun süreli olabilir veya yineleyen ataklar şeklinde gelişebilir. Bu nedenle ‘hışılıtlı çocuk’ tanımlanırken hışılıtının üç

veya daha fazla atak şeklinde gelişmesi yineleyen hışıltı olarak tanımlanmaktadır (17). Hışıltılı çocuk terimi ise, hışıltısı bir aydan daha uzun süren ve/veya üç ya da daha fazla yineleyen çocuğu tanımlayan klinik bir tanı olup, birçok intrapulmoner ya da ekstrapulmoner nedenlerden dolayı gelişebilir (18). Hışıltı çocukluk çağının çok yaygın görülen bir solunum sistemi semptomudur. Tüm çocukların yaklaşık yarısı yaşamın ilk bir yılında en az bir kez hışıltı atağı geçirmekle birlikte, prevalans infantlarda en yüksek düzeye ulaşmaktadır. Hışıltılı ASYE'lerin çocuklar arasındaki prevalansı hayatın ilk bir yılında % 32 iken, hayatın ikinci yılında % 17.3 ve üçüncü yılında % 12 olacak şekilde azalmaktadır (19,20). Değişik çalışmalar bir yaşımdan küçük çocukların %10-15'inin, beş yaşımdan küçüklerin ise %25'inin en az bir kez hışıltı ile birlikte seyreden bir solunum yolu hastalığı geçirdiğini göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde, beş yaşımdan küçük çocuklarda hışıltının prevalansı %15-32 arasındadır (18). Hışıltı, ilk 1-2 ayda çok nadir izlenir ve bu dönemde hava yolu obstruksiyonunun, klinik bulgularının neden görülmediğı tam olarak anlaşılamamıştır. Fakat iki aylıktan sonra, hışıltı epizodlarının insidansı, belirgin olarak artar ve 2-5 yaş arasında pik yapar (21).

2.2. Ayırıcı Tanısı

Çocukluk çağında hışıltı, basit bir solunum yolu enfeksiyonundan karmaşık veya kronik hastalıklara kadar pek çok hastalığın işareti olabilir (Tablo 2.1). Yine de bu kadar çok sayıda hastalığı ayırt etmek çoğu zaman ayrıntılı ve hedefe yönelik bir öykü, kapsamlı bir sistemik muayene ve çok da karmaşık olmayan bazı laboratuvar yöntemleri ile mümkün olabilmektedir. Öyküde ayırıcı tanıya yönelik olarak özellikle sorgulanması gerekenler; hışıltının ne zaman başladığı, hışıltıyı tetikleyen veya hışıltıya neden olan durumlar olup olmadığı (enfeksiyon, efor, beslenme ve pozisyonla ilişki gibi), eşlik eden diğer semptomlar (kuru veya balgamlı öksürük, ateş, kusma, ishal, kilo alamama, iştahsızlık, gece terlemesi gibi), anne-baba arasında akrabalık veya kardeş ölüm öyküsünün olup olmadığıdır. Hışıltının daha önce verilen herhangi bir tedaviye (antibiyotik, bronkodilator, antireflü tedavisi gibi) cevap verip vermediğı de öyküde mutlaka sorgulanmalıdır. Fizik muayenede çocuğun gelişimi, kulak-burun-boğaz muayenesi, stridor, krepitan raller, ronkus (lokalize/ yaygın olup olmadığı), akciğerde havalanma farkının olup olmaması, üfürüm, çomak parmak

mutlaka dikkat edilmesi gereken bulgulardır. Çoğu hastada öykü ve fizik muayene hışıltı ayırıcı tanısında oldukça yönlendirici olabilmektedir. Örneğin hışıltı yakınmaları doğumdan itibaren ve sürekli olan bir çocukta yapısal / konjenital anomaliler daha ön planda düşünülürken, daha önceden tamamen sağlıklı olan bir çocukta ani gelişen solunum sıkıntısı ile birlikte hışıltı ve akciğerlerde ani havalanma farklılığı öncelikle yabancı cisim aspirasyonunu düşündürmelidir. Tekrarlayan hışıltı ataklarının yanında, büyüme gelişme geriliği, ishal yakınmaları olan ve anne ve babası arasında akrabalık veya kardeş ölüm öyküsü olan bir çocukta kistik fibrozis veya immun yetmezlik ayırıcı tanıda mutlaka düşünülmeli; tekrarlayan pürülan otit ve akciğer enfeksiyonu olan bir çocukta mutlaka tüberküloz temas öyküsü sorgulanmalıdır. Premature veya düşük doğum ağırlıklı, uzamış mekanik ventilasyon ve O₂ ihtiyacı olan hışıltılı bir bebek öncelikle bronkopulmoner displazi açısından değerlendirilmelidir. Hışıltısı olan bir çocukta iyi bir öykü ve fizik muayenenin yanında mutlaka iki yönlü akciğer grafisi, tam kan sayımı, kantitatif immunglobulin düzeyleri öncelikli olarak istenmeli; öykü, fizik muayene ve kliniğine göre ter testi, PPD, pH monitorizasyonu, ekokardiyografi veya daha ileri incelemeler (akciğer tomografisi ve bronkoskopi gibi) planlanmalıdır (4-7).

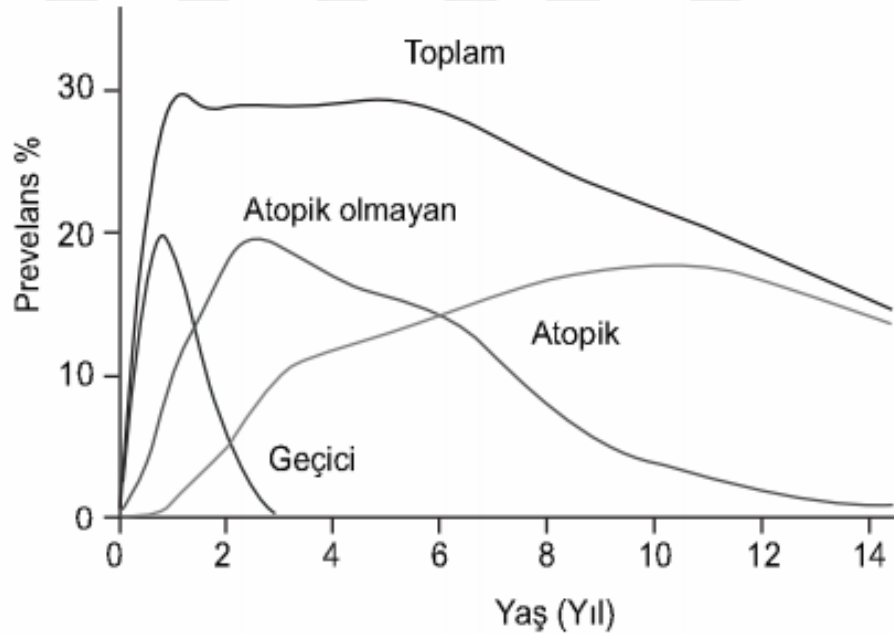
2.3 Hışıltı Fenotipleri

Çocukluk çağında yapılan geniş epidemiyolojik çalışmalar farklı hışıltı fenotiplerini ortaya koymuştur. Bu çalışmaların en önemlisi Tucson Çocuklarda Solunum Çalışması (Tucson Children's Respiratory Study) olup bu uzun soluklu çalışmada çocukların yaklaşık %50'sinin hayatlarının ilk altı yılında tekrarlayan hışıltı veya öksürük dönemi yaşadığı gösterilmiştir. Bu çalışmada çocuklar altı yaşında iken, o anki ve önceki hışıltı semptomlarına göre dört hışıltı grubuna ayrılmışlardır: 1) Hiç hışıltısı olmayan çocuklar, ilk altı yıl hiç hışıltı atağı geçirmemiş çocuklar; 2) Geçici hışıltılı çocuklar, hayatının ilk üç yılında en az bir alt solunum yolu enfeksiyonu ile birlikte hışıltı atağı geçiren ancak altı yaşında hışıltısı olmayan çocuklar; 3) Geç başlangıçlı hışıltılı çocuklar, hayatın ilk üç yılında hışıltısı olmayan ancak altı yaşında hışıltısı olan çocuklar; 4) Persistan hışıltılı çocuklar, üç yaşından önce en az bir hışıltı atağı olan ve altı yaşında da hışıltısı devam eden çocuklar.

Tablo 2.1. Çocukluk çağında hışıltı ayırıcı tanısı

Enfeksiyonlar	İmmun yetmezlikler
Viral Bakteriyel Anatomik Anomaliler Santral hava yolu anomalileri Larinks, trakea ve/veya bronşların malazisi Trakeoözefageal fistul Lümen dışı havayolu anomalileri Vasküler halka Mediastinal lenfadenopati veya kitle Özefageal yabancı cisim Lümen içi havayolu anomaliler Lümen içi kitle veya tümörler Kistik adenomatoid malformasyon Bronşial kist/akciğer kisti Konjenital lobar amfizem Pulmoner sekestrasyon Konjenital kalp hastalıkları (soldan sağa şant) Yabancı cisim	Mukosiliyer klerens bozuklukları Kistik fibrozis Primer siliyer diskinezi Bronşektazi Aspirasyon sendromları Gastroözefageal reflü Yutma disfonksiyonu Bronkopulmoner displazi Bronşiolitis obliterans Astım

Çalışmada çocukların %51.5'inin hiç hışıltısı olmayan çocuklar grubuna; %19.9'unun erken geçici hışıltılı; %15'inin geç başlangıçlı hışıltılı ve %13.7'sinin de persistan hışıltılı gruba girdiği görülmüştür. Fakat bu sınıflama çeşitli eleştirilere neden olmuştur ki bunların en önemlisi hışıltılı ataklarının başlama yaşının enfeksiyonlarla veya tetikleyicilerle karşılaşma yaşı ile olan ilişkisidir. Örneğin; ikisi ilerde astımlı olacak iki çocuktan biri erken yaşta kreşe başladığında; enfeksiyonlarla da erken karşılaşmaya başlayacağından; semptomları diğerine göre daha erken ortaya çıkacaktır. O yüzden Martinez ve ark. (4,5), persistan ve geç başlangıçlı grubun ayrı bir grupta toplanmasını ve ilerde çıkabilecek atopi durumlarına göre ikiye ayırmayı tercih etmeye başlamışlardır. Böylece fenotipler erken geçici hışıltı, nonatopik hışıltı olarak isimlendirilmeye başlanmıştır. Tucson çalışmasına göre hışıltı fenotiplerinin yaşlara göre seyri, bu fenotiplerin özellikleri ve fenotiplere göre akciğer fonksiyonu parametrelerindeki değişiklik Şekil 1' de verilmiştir.



2.1. Yaşlara göre hışıltı prevalansı.

*Martinez F, Godfrey S(Eds). Wheezing Disorders in the Preschool Child- Pathophysiology and Managment. London and New York.Martin Dunitz. 2003; 1-21.

2.3.1. Erken Geçici Hışılı

Süt çocukluğu döneminde hışılı olan çocukların büyük bir bölümü üç yaşından sonra hışılı atağı yaşamamaktadır. Hışılı fenotiplerinin çoğu bu gruba girmektedir. Erken geçici hışılı çocuklarda hayatın ilk üç yılında hışılı atakları olmakta ancak altı yaşında hışılı görülmemektedir. Bu fenotipin en önemli özellikleri ailede astım veya atopi öyküsünün olmaması, annenin gebeliği sırasında veya sonrasında sigara içmesi, prematüre doğum, kreşe veya günlük bakım evlerine gitmek ve kardeşlerinin olmasıdır. Bir yaşından önce (henüz hışılı atağı geçirmemişken) yapılan solunum fonksiyon testi ölçümlerine göre bu çocuklar doğduklarında hiç hışılı olmayanlara göre daha düşük akciğer fonksiyonlarına sahiptir. Bu özellik bu hastaların doğumda daha dar havayolları veya daha küçük akciğer kapasitelerine sahip olduklarını ve hayatın ilk yıllarında ortaya çıkan hışılının hava yollarında azalmış direnç veya artmış dinamik kompliyans gibi mekanik pulmoner özelliklerden kaynaklanabileceğini düşündürmüştür. Nitekim bu düşük akciğer fonksiyonlarının zamanla düzelme eğiliminde olduğu yapılan prospektif çalışmalarda gösterilmiştir (4). Geçici hışılı fenotipine sahip çocukların değerlendirildiği ‘ German Multicenter Allergy Study – Alman Çok Merkezli Alerji Çalışması’ nda yedi yaş civarında maksimum ekspiratuvar akımda hafif bir bozulma dışında solunum fonksiyon testlerinde belirgin bozulma olmadığı görülmüştür (5). Ancak bu fenotipe sahip çocukların akciğer fonksiyonları hiçbir zaman hiç hışılı olmayan çocukların akciğer fonksiyonlarına ulaşmamaktadır ve bu çocuklarda ileriki yaşlarda sigaraya maruz kaldıkları takdirde kronik obstruktif akciğer hastalıklarının daha kolay gelişebileceği düşünülmektedir (5).

2.3.2. Nonatopik Hışılı

Bu fenotipte genellikle viral alt solunum yolu enfeksiyonu ile tetiklenen hışılı atakları vardır. Geçirilen ilk ataktan çoğunlukla RSV enfeksiyonu sorumludur. Çocuklarda hayatın ilk üç yılında RSV ile tetiklenen hışılı ataklarının diğer faktörlerden bağımsız olarak ilk 10 yılda artmış hışılı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Ancak bu risk yaşla birlikte giderek azalmaktadır. Bu çocukların solunum yollarının viral enfeksiyonlara bağlı obstrükte olduğu düşünülmektedir. Geçici hışılı fenotipinden farklı olarak doğumda solunum fonksiyon testleri

normaldir ancak yaşla birlikte azalma gösterir. Ailede atopi veya astım öyküsü genellikle yoktur (4,5).

2.3.3. Atopik (IgE aracılı) Hışiltı

Bu fenotipte genellikle atopi, atopik egzema veya alerjik rinit öyküsü, anne veya babada astım öyküsü bulunmaktadır. Erken alerjik duyarlanmaya (ev tozu akarı, hamamböceği) genetik yatkınlık ve erkek cinsiyet risk faktörleri arasındadır. Bir yaşından önce yapılan solunum fonksiyon testleri ölçümlerine göre persistan hışiltılı çocuklar ile hiç hışiltısı olmayan çocukların solunum fonksiyon parametreleri birbirinden farklı değilken; altı yaşındaki ölçümlerinde persistan hışiltılı çocukların belirgin olarak düşük akciğer fonksiyonlarına sahip oldukları görülmüştür. Üstelik bu farklılık 11 yaşındaki ölçümlerde de devam etmektedir. Erken çocukluk çağıında farklı hışiltı fenotiplerini gösteren bir diğer çalışmada; 0-5 yaş arası 319 çocukta; hışiltı ve öksürük özellikleri, deri prick test sonuçları, akciğer fonksiyonları ve bronş aşırı duyarlılıklarına göre üç hışiltı ve iki öksürük fenotipini ortaya koyan bir İngiliz Doğum Kohort çalışması olan PIAMA (Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy) çalışmasıdır (22). Burada beş farklı hışiltı fenotipi tanımlanmış olup her birinin sekiz yaşındaki doktor tanıli astım prevelansı; hiç hışiltısı olmayan grupta %0.7; erken geçici hışiltılı grupta %3.6; orta başlangıçlı hışiltı grupta %18.3; geç başlangıçlı hışiltısı olan grupta %25.7 ve persistan hışiltısı olan grupta %32.9 bulunmuştur. Yine bir doğum kohort çalışması olan ALSPAC (Avon Longitudinal Study Of Parents and Children) çalışmasında da doğumdan yaklaşık yedi yaşa kadar takip edilen 5760 çocukta atopi prevelansı ve akciğer fonksiyonlarına göre altı hışiltı fenotipi tanımlanmıştır; 1) Hiç hışiltısı olmayan veya nadiren hışiltısı olan; 2) Erken geçici hışiltısı olan; 3) Uzamış erken hışiltısı olan; 4) Orta başlangıçlı hışiltısı olan, 5) Geç başlangıçlı hışiltısı olan, 6) Persistan hışiltısı olan (23). Avrupa Solunum Derneğinin Görev Raporunda 2008 yılında, okul öncesi çocuklarda bu bahsedilen hışiltı fenotiplerinin ancak geriye dönüp bakıldığında değerlendirebileceğini ve epidemiyolojik çalışmalarda faydalı olabileceğini ancak klinik pratikte kullanılmasının zor olduğunu öne sürerek farklı bir fenotip sınıflandırma önerisi getirmiştir; epizodik (viral) hışiltı ve çoklu tetikleyicili hışiltı (6).

2.3.4. Epizodik Hışılı

Okul öncesi hışılı fenotipleri arasında en sık görülen olup genellikle viral solunum yolu enfeksiyonları (rinovirüs, respiratuvar sinsityal virüs, koronavirus, human metapnömovirus, parainfluenza virüs, adenovirus) ile tetiklenen ataklar vardır ve bu ataklar arasında çocuk tamamen sağlıklıdır. Atakların sıklığı ve şiddeti; ilk atağın şiddetine, atopi varlığına, prematüre olup olmamasına ve sigara maruziyetine bağlı olarak değişebilir. Özellikle RSV ve rinovirus enfeksiyonları persistan hışılı için artmış riskle ilişkili bulunmuştur. Ancak RSV ile yapılan çoğu çalışmada bu riskin 11 yaşında kaybolduğu ve artmış atopi riski ile ilişkisinin olmadığı gösterilmiştir. Bu konuda rinovirusle ilgili uzun dönem veriler yetersizdir. Epizodik hışılı çoğunlukla zaman içinde azalır ve altı yaş civarında hışılı artık görülmez, ancak bazen okul çağında da devam edebilir ve çoklu tetikleyicili hışılı fenotipine dönüşebilir (5,6).

2.3.5. Çoklu Tetikleyicili Hışılı

Okul öncesi çocuklarda hışılıyı en çok tetikleyen viral solunum yolu enfeksiyonları olsa da bazı çocuklarda diğer tetikleyiciler (sigara, allergen maruziyeti, ağlama, gülme, efor, duman gibi) hışılıya sebep olabilir. Bu fenotipte viral enfeksiyonlarla tetiklenen hışılı ataklarının yanında atak olmadığı zamanlarda da diğer tetikleyicilerle zaman zaman hışılı görülebilmektedir. Çoğu yazar okul öncesi çoklu tetikleyici hışılı olan çocukların kronik alerjik hava yolu enflamasyonunu yansıttığını ve böylelikle astım olarak sınıflandırılması gerektiğini düşünmektedirler. Bu hışılı fenotipi sınıflandırması diğer hışılı fenotiplerine göre klinik uygulamada daha pratik gibi görünse de asıl olarak semptomaya dayalı olup daha çok hışılının şiddetini gösteriyor gibi görünmektedir. Hışılı fenotiplerinden hangisinin klinik ve bilimsel olarak daha kullanışlı olduğuna yönelik henüz bir görüş birliği sağlanamamıştır (6,7).

2.4. Hışılı Fenotiplerinin Uzun Dönem Sonuçları

Uzun dönem çalışmalar persistan astımlı çocukları % 25'inin hışılı semptomlarının altı ay civarında; %75'inin de üç yaş civarında başladığını göstermektedir. Bununla birlikte iki yaşın altında akut hışılı nedeni ile hastaneye

yatan çocukların % 50'si beş yaş civarı, %70'i de 10 yaş civarında semptomsuz olmakta ancak adölesan döneminde hışıltının tekrar başlamaya eğilimli olmasından dolayı 17-20 yaşında bu oran %57'ye kadar çıkmaktadır. Süt çocukluğu döneminde sigaraya maruz kalma, erken dönemde aeroallerjenlerle duyarlanma ve erkek cinsiyet erken erişkinlik dönemine hışıltının tekrarlaması için başlıca risk faktörleridir (4-7).

2.5. Çocuklarda Hışıltı Gelişimi İçin Risk Faktörleri

Astımın etyolojisi oldukça karmaşık olup genetik, çevresel ve sosyoekonomik faktörleri içermektedir. Astımın en önemli iki özelliği olan bronş aşırı duyarlılığı ve serum total IgE düzeyi yüksekliğinin güçlü bir genetik komponentinin olduğu gösterilmiştir (24,25). Epidemiyolojik ve immünolojik çalışmalar aileler içinde astım hastalığı olan ailelerde astım prevelansının daha yüksek olduğunu, ikiz çalışmaları monozigotik ikizlerdeki astım uyumunun dizigotik ikizlere göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. Benzer bulgular IgE ve IgE ile ilişkili parametreler için de bildirilmiştir. Bu bulgular astımın genetik komponentini desteklemektedir, bununla beraber bu etkinin büyüklüğü henüz bilinmemektedir. Birkaç genom çalışması 22. kromozomun 16. bölgesinin, total ve spesifik IgE üretimi, havayolu aşırı duyarlılığı, astım semptomları gibi, çeşitli astımla ilgili faktörlerle ilişkisi olduğunu göstermiştir. Sonuçta, oldukça kompleks olan genetik faktörlerin astımın ortaya çıkmasında önemli bir neden olmakla birlikte, çevresel faktörler de hastalığın oluşmasını ve ortaya çıkmasını sağlayan farklı gelişim süreçlerini etkiliyor görünmektedir (20,26). İlk bir yaş içinde hışıltı gelişimi için diğer risk faktörleri arasında fetal beslenme, annenin gebelik sırasında sigara içmesi, düşük doğum ağırlığı, gebelik süresi, anne sütü ile beslenme süresi, alt solunum sistemi enfeksiyonları, ailenin büyüklüğü, anne yaşı ve hava kirliliği yer almaktadır. Sosyoekonomik durum, ırk ve etnik kökenin de erken dönemdeki hışıltı gelişimi ile arasında önemli bir ilişki bulunmaktadır (19,27-40).

2.5.1.Cinsiyet

Bronşiolit ve astımın erkek çocuklarda daha sık görüldüğü ve daha ciddi seyrettiği bildirilmektedir (K/E=1.3/3.3). Erkek çocuklarda solunum yolları çapının

akciğer hacmine oranının kızlara göre daha küçük olması hastalığın erkek çocuklarda daha çok görülmesinin bir nedeni olabilir. Adolesan ve erişkinlerde iki cins arasındaki böyle bir fark yoktur (27,39-43).

2.5.2.Yaş

Çocuğun yaşı, virüsün uyardığı hışıltı gelişimine zemin hazırlayan önemli bir faktör olabilir. Hendersan ve ark. (44), viral nedenli 396 hışıltı atağının % 51'inin 0-2 yaşta, özellikle 2-10 ayda ortaya çıktığını göstermiştir. Hışıltının başlangıç yaşının sonradan astım gelişimi ile ilgisi bulunmaktadır ve bu risk 12 aydan büyük çocuklarda daha küçük olanlara göre önemli derecede artmıştır

2.5.3. Atopi

Hayatın erken dönemlerindeki hışıltının tanımlanması güçtür ve bu yaş grubunda hışıltıyla seyreden hastalıklar ile allerjik risk faktörleri arasındaki ilişki açık değildir. Astımlı çocukların % 80'inden fazlasının bir veya birden fazla inhalan allerjene duyarlılığının olduğunun bilinmesine karşılık, aynı derecedeki güçlü ilişki hışıltılı infantlar için geçerli değildir. Bazı çalışmalarda 2 yaş altındaki hışıltı ataklarında, düşük bir prevelans ta olsa inhalan ve besin allerjenlerine duyarlılık saptanırken, diğerlerinde ise, özellikle enfeksiyona sekonder gelişen hışıltı atakları ile atopi arasında bir ilişki saptanamamıştır. Ama hışıltılı çocuklar heterojen bir grubu oluşturmaktadır, enfeksiyon ile ilişkili hışıltı atakları yaşamın sadece ilk bir ya da iki yılında görülürken, bazı hışıltı atakları erken çocukluk çağı astımı ile ilişkili olabilmektedir. Bunlar arasında astımlı olabilecek veya sonradan tekrarlayan hışıltı atakları için risk taşıyan infantların tanımlanması çoğu araştırmanın amacını oluşturmaktadır (19,20,45-47). Atopi yanında atopik hastalıkların da hışıltı atakları ile güçlü bir ilişkisi bulunmaktadır. Çocuğun egzema ve allerjik rinit öyküsünün hışıltı atağı kategorilerine göre farklı etkisi vardır ve bunlar erken başlangıçlı hışıltı ataklarından çok, geç başlangıçlı hışıltı atakları ve persistan hışıltı atakları için bir risk faktörüdür (30).

2.5.4. Ailesel Atopi ve Atopik Hastalık

Ailesel havayolu hastalığı öyküsü (allerjik rinit, astma, KOAH) tüm hışıltı kategorilerinde artmış risk ile birlikte. Hışıltı ataklarının gelişimi açısından annenin astım öyküsünün olmasının prediktivitesi, babanın astımının olmasına göre daha yüksektir. Maternal allerjik rinit geç başlangıçlı hışıltı atakları ile, maternal astım ve KOAH ise persistan hışıltı atakları ile ilişkilidir. Hışıltılı ASYE'si olan çocuklar arasında, annesi astımlı olanlarda tekrarlayan hışıltı atakları gelişme riski annesinde astım olmayanlara göre daha yüksektir. Benzer ilişki astım gelişme riski için de ve hatta daha çok geçerlidir. Ailede astım ya da allerjik rinit hastalığının olması çocuklarda astım gelişimi için çok güçlü bir risk faktörüdür (19,27,30,48).

2.5.4. Sigara

Pasif sigara içiminin astım prevelansı ve klinik ağırlığı üzerindeki olumsuz etkileri uzun yıllardır bilinmektedir. Pasif sigara içimine maruz kalmanın hem astım sıklığında hem de astımın şiddetindeki artma ile korele olduğu belirtilmektedir. Astım hastalığı ile sigara arasındaki bu ilişki, sigara ve hışıltı gelişimi arasında da geçerlidir. Annenin gebelikte sigara içmesi tüm hışıltı atağı kategorileri için güçlü bir risk faktörüdür. Çocuklardaki astım, kronik bronşit, tekrarlayan hışıltı ataklarının önemli bir bölümünün pasif sigara içimine bağlı olduğu bildirilmiştir. Ayrıca intrauterin tütün ürünlerine maruz kalmanın doğumdaki akciğer fonksiyonlarını azalttığı bildirilmektedir (19,27-30,33-34,39).

2.5.5. Anne Sütü İle Beslenme

Son yıllarda astım prevelansının, özellikle çocuklar arasında dramatik olarak artması nedeniyle, gerek çocuklardaki hışıltı atakları için, gerekse astım için risk faktörleri araştırılırken, bazı faktörlerin de bunlar için bir koruyucu özelliğinin olup olmadığı tartışılmaktadır. Anne sütü ile beslenme bunlar içinde en çok tartışılan konulardan biri olup bu konudaki çalışmaların sonuçları oldukça çelişkilidir, yine de çalışmaların çoğu anne sütü ile beslenmenin çocukları yaşamın erken dönemlerindeki bronşit, tekrarlayan ve persistan hışıltı gibi solunum sistemi hastalıklarına karşı koruyucu olduğu ancak astım için koruyucu olmadığını ortaya koymaktadır. İlk bir yaş içerisinde uzun süre anne sütü ile beslenmek, maternal astım ve çocukta atopi

varlığına bakmaksızın hışıltı ataklarını azaltmaktadır. Tekrarlayan ve persistan hışıltı ataklarının astım gelişimine olan eğilimleri nedeniyle benzer koruyucu etkilerin emzirme ile astım arasında da olması beklentisini de doğurmaktadır. Ancak böyle bir koruyucu etkinin varlığını gösteren çalışmaların sayısı pek fazla değildir. Anne sütü ile beslenmenin astım ve tekrarlayan hışıltı için olan koruyucu etkisinin, sigara içilen ev ortamında bulunan çocuklarda, sigara içilmeyen ortamlarda bulunanlara göre daha belirgindir. Anne sütüyle beslenmenin “erken başlangıçlı geçici hışıltı atakları” için koruyucu bir etkisi olduğunu, ancak “geç başlangıçlı hışıltı atakları” için orta dereceli bir risk faktörü olduğunu ileri süren yayınlar da bildirilmektedir (20,27,30,49).

2.5.6. Sosyoekonomik Düzey

Düşük bir sosyoekonomik düzeyin; sağlık durumunu kötü etkilediği gerçeğinin bilinmesine karşın astım, yüksek sosyoekonomik düzeylerde daha sık görülen az sayıdaki hastalıklardan bir tanesidir. Allerjik rinitin de yüksek sosyoekonomik düzey ile ilişkisinin olduğu bildirilmektedir. Ancak hışıltı ataklarının daha çok, maternal sigara içimi, kalabalık ev ortamı, düşük doğum ağırlığıyla ilişkili olan düşük sosyoekonomik düzey ile ilişkisi bulunmaktadır. Çocukluk çağı astımı ile düşük sosyoekonomik düzey arasındaki olasılığa odaklanan birkaç çalışma bulunmaktadır ve düşük sosyoekonomik düzey ağır astım prevalansını arttırabileceği ileri sürülmektedir. Düşük sosyoekonomik düzey çocuklarda, ev içindeki allerjen düzeyinden bağımsız olarak, akciğer fonksiyonlarındaki azalma için bir risk faktörüdür (26,34,35,37,38,40,50). Sosyoekonomik durumu kötü ailelerde anne sütü ile beslenme sıklığının az olmasının bronşiolit sıklığı ve şiddetini etkilediği düşünülmektedir. Çeşitli sosyoekonomik faktörün tekrarlayan hışıltı atağı bakımından daha yüksek bir risk faktörü taşıdığı saptanmıştır. Okul çağı kardeşi olanlarda, başka nedenle hastaneye yatanlarda, kalabalık şehirde yaşayanlarda veya kreşlerde bulunan süt çocuklarında atak geçirme oranı daha yüksektir (28,42,44,51).

2.5.7. Total Serum IgE Düzeyi

Serum IgE düzeylerinin astım gibi alerjik hastalığı olanlarda yüksek olduğu 1960’lı yıllarda yapılan çalışmalardan beri bildirilmektedir. IgE’nin allerji ile olan

ilişkisi çok iyi bilinmektedir ve serum IgE konsantrasyonu yüksek olan kişilere sıklıkla atopik olduğu söylenir. Ayrıca havayolunun aşırı duyarlılığının, atopik hastalık kliniği olmayan çocuklarda bile serum IgE düzeyi ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. Astım ve akut bronşiolit atakları arasındaki ilişki, bronşiolite bağlı hışıltının astımın ilk atağından ayrılabilmesinin güçlüğü, tekrarlayan hışıltı ataklarını gösterebilecek verilerin olmaması IgE'nin de bu ilişki içindeki yerini saptamaya yönelik çalışmalara yönlendirmiştir. Çocukluk çağındaki astım prevelansı ve deri testinde aeroallerjenlere karşı olan reaktivite ile yüksek serum IgE düzeyleri arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır. Bu olay astımlı kişilerin, astmatik havayollarındaki enflamatuvar olay neticesinde daha fazla gerçekleşen IgE üretimiyle açıklanmaktadır. Astımlı çocuklarda IgE %50-60 oranında yüksek olarak bulunabilmektedir; bununla beraber bazı astımlı çocuklarda da serum IgE düzeyi saptanabilmektedir. IgE'nin primer olarak allerjik hastalıklarda yüksek olması, ilk hışıltı atağındaki yüksek serum IgE düzeylerinin tekrarlayan hışıltı atakları için bir gösterge olabileceği fikrini doğurmuştur. Ayrıca, izlemde persistan hışıltı atakları geliştiği görülen infantlarda, erken dönemde aeroallerjenlere maruz kalmaları nedeniyle, henüz semptomlar ortaya çıkmadan önce bile serum IgE düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmektedir (52-54). Umbilikal kord kanında serum IgE düzeyi ile hışıltı atakları arasındaki ilişki araştırıldığında, total serum IgE düzeyi ile ASYE oranlarının ters olduğu, ancak bu kord serum IgE düzeylerinin yaşamın 3.yılındaki ASYE'ler için prediktif olduğu görülmüştür (20,55).

2.5.8. Kalabalık Ortamda Yaşama

İlk iki yaş içinde evde veya kreşlerde daha fazla sayıda çocukla birlikte yaşamak, sık hışıltı ataklarının gelişimi için önemli bir risk faktörüdür. Kalabalık ortamda yaşayan ve evde büyük kardeşleri olan süt çocukları, daha sık ve daha fazla viral yüke maruz kalmaları nedeniyle tekrarlayan hışıltı atakları için risk altındadırlar. Ancak çocuklar 11-13 yaşlarına ulaştığında bu ilişki tersine dönmektedir (56). Son üç on yıl içinde astım prevelansının dramatik olarak artması astımı çocukluk çağındaki en sık görülen kronik hastalıklarından biri yapmış ve erken çocukluk çağındaki enfeksiyonların sıklığının azalmasının bu durumdan kısmen sorumlu olabileceği ileri sürülmüştür. Bir çok allerjik hastalığın görülme

sıklığı, çocukluk çağındaki enfeksiyonların sıklığı ve enfeksiyonlara maruziyetin bir ölçüsü sayılan kardeş sayısı ile de ters orantılıdır. Çocukların yaşadığı ortamda yaşça daha büyük kardeşlerin olması ilk 2 yaş içindeki çocuklarda tekrarlayan hışıltı atakları için bir risk faktörü oluşturmakta, ancak 5-6 yaşlarından sonraki hışıltı atakları için koruyucu olup, erken çocukluk döneminde daha çok sayıda enfeksiyona maruz kalmalarını sağlayarak allerjik hastalık gelişimine karşı da korumaktadır (20,42,44,51,57).

2.5.10. Düşük Doğum Ağırlığı

Normal doğum ağırlığı olanlara göre düşük doğum ağırlığı (< 2500 gr) olan bebeklerde hışıltı atakları görülme riski daha fazladır. Prematüre veya düşük doğum ağırlığı olan kız hastalarda astım oranının, term veya normal doğum ağırlığı olan kız çocuklara göre daha yüksekken erkek çocuklarda böyle bir özellik gösterilememiştir. Çocuk ve erişkinlerde düşük doğum ağırlığı bozuk ekspiratuar zorlu akım göstergeleri ile ilişkilidir ve bu durumun neonatal solunum sistemi hastalıkları ve intrauterin sigara maruziyeti ile ilişkisi yoktur. Nedeninin düşük doğum ağırlığı ve prematüreliliğin, havayollarının büyümesi ve fonksiyonları üzerindeki olumsuz etkilerinin neden olduğu düşünülmektedir. Bazı çalışmalarda da prematüre doğumdan sonra mekanik ventilatör destek tedavisi gerektiren hastalarda ailede astım öyküsünün daha fazla olması nedeniyle, astımın prematüre çocuklardaki ağır solunum sistemi hastalıkları için bir predispozisyon yarattığı ileri sürülmüştür. (27,28,30,50,58,59).

2.6. Astım İçin Risk Faktörleri

Astımlı hastaların yaklaşık %80 inde ilk belirtiler tipik olarak 6 yaşından önce başlamaktadır. Erken çocukluk döneminde astımın ilk bulgusu da çoğunlukla hışıltıdır. En az bir hışıltı atağı veya tekrarlayan hışıltısı olan çocuklarda astım riskini öngörebilen bir klinik indeks geliştirilmesi ilk defa Tucson Çocuklarda Solunum Çalışması (Tucson Children's Respiratory Study) verileri sayesinde olmuştur. Bu çalışmadaki verilerden yola çıkarak Rodriguez ve ark. (4) major ve minör kriterler belirleyerek astım öngörüsünde 'gevşek' ve 'katı' indeks öne sürmüşler. Buna göre hayatının ilk üç yılında en az bir hışıltısı olan çocuklarda iki major kriterden birinin

(atopik egzema, anne veya babada astım varlığı) veya üç minor kriterden ikisinin (soğuk algınlığı olmadan hışıltı, eozinofili, alerjik rinit) olması ‘gevşek indeks’; bu kriterlerin tekrarlayan hışıltısı olan çocuklarda olması halinde de ‘katı indeks’ terimleri öne sürülmüştür. Üç yaşından küçük bir çocukta pozitif gevşek indeks varlığında 6-13 yaş arası astım riski 2.6-5.5 kat artarken; pozitif katı indeks varlığında risk 4.3-9.8 kat artmaktadır. Ancak bu öngörü indekslerinin negatif prediktif değerleri daha yüksek olup bu kriterleri karşılamayan çocukların 6-13 yaş arası astım olmama ihtimali daha yüksektir (yaklaşık %95). Daha sonra Expert Panel Report 3 (EPR3) ile 2007 yılında bu kriterler yeni risk faktörlerine (inhalan alerjen duyarlılığı, besin alerjisi) göre yeniden düzenlenmiş ve ‘Modifiye Astım Öngörü İndeksi’ oluşturulmuştur (Tablo 2.2). Atopi varlığı, anne veya babada astım olması ve okul öncesinde artmış hışıltı atakları yanında; hışıltı nedeni ile hastaneye yatış öyküsü olması (ağır hışıltı atağı geçirmek), sık hışıltı atağı geçirmek (ayda birden fazla), eforla artan öksürük veya hışıltının olması da okul öncesi bir çocukta astım riskini artırmaktadır. Astım gelişimi için diğer risk faktörleri erken çocukluk çağında bazı aeroalerjenlere, sigara veya hava kirleticilerine maruz kalmak, enfeksiyon, özellikle ebeveynleri alerjik olanlar için sezaryen ile doğum, gebelikte veya hayatın ilk bir yılında parasetamol kullanma, erkek cinsiyet ve genetik faktörlerdir. Doğum kohort çalışmalarında üç yaşından önce ev tozu akarı, kedi ve köpek tüyü ve aspergillus ile duyarlanmanın astım riskini diğer faktörlerden bağımsız olarak arttırdığı gösterilmiştir. Ancak bu durum her çocuk için geçerli olmayıp, alerjenin dozu, maruz kalım süresi, çocuğun yaşı ve muhtemelen genetik yatkınlık ile de ilgili gibi görünmektedir. Nitekim bazı epidemiyolojik çalışmalar erken dönemde kedi veya köpek maruziyetinin alerjen duyarlanma ve astım için koruyucu rol oynayabileceğini göstermektedir. Erken dönemde geçirilen RSV enfeksiyonlarının da reaktif hava yolu hastalık riskini arttırdığı bilinmektedir. Buna karşılık bazı enfeksiyonlar (kızamık gibi) astım da koruyucu rol oynamaktadır (4-7).

Tablo 2.2 Modifiye astım öngörü indeksi (API)

Major kriterler	Minör kriterler
Anne veya babada doktor tanılı astım	Periferik yaymada eozinofili (> %4)
Doktor tanılı atopik egzema	Soğuk algınlığı olmadan hışiltı
İnhalan alerjen duyarlılığı (>1 aeroallerjene)	Besin alerjisi (süt, yumurta veya fıstık)

*En az bir hışiltı atağı ile birlikte major kriterlerden bir tanesinin olması halinde Astım Prediktif İndeks pozitif kabul edilir veya hışiltı ile birlikte major kriterler olmadan minör kriterlerden iki tanesinin olması halinde Astım prediktif İndeks pozitif olarak kabul edilir.

2.7. Atopi

Atopi teriminin kökeni yerinde olmayan anlamındaki yunanca ‘atopos’ kelimesine dayanmaktadır ve sıklıkla IgE aracılı hastalık için kullanılır. Atopi allerjenlere karşı B lenfositlerinden artmış IgE cinsi antikorlar yapma yeteneği ile birlikte olan kalıtsal bir immunolojik yanıt verme durumudur. Yani atopi allerjik hastalık gelişimine kalıtsal eğilimdir. Atopik bireylerde akciğer, cilt, burun gibi hedef organlarda aşırı duyarlılık yaratan allerjik hastalıklara ailevi yatkınlık vardır (60). Sonuç olarak atopi, yaygın aeroallerjenlere pozitif cilt yanıtı ve/veya serum IgE veya spesifik IgE düzeyinde yükseklik ve/veya egzema ile başvuru şeklinde tanımlanmaktadır. Hışiltı durumuna bakılmaksızın atopi, metakolinle bronş provakasyonu ile bronşial hiperreaktivite gelişimi olarak da tanımlanır (60). Allerji terimi ilk olarak vücudun kendine yabancı maddelere değişmiş yanıt verme kapasitesi olarak tanımlanmıştır. İlerleyen yıllarda, deri ve mukozalarda beklenmedik reaksiyonların tümü, anlamında kullanılmıştır. Saman nezlesi olan hastalarda IgE’nin reaksiyondan sorumlu antikor olarak tanımlanmasıyla allerji terimi, IgE aracılı reaksiyonlar için kullanılmaya başlanmıştır ve sonra Th1 ve Th2 hücrelerinin farklı fonksiyonel özelliği olan sitokinleri sentezlediği belirlenmiştir. Allerjik

hastalarda patogeneze yönelik çalışmalar Th2 hücreler üzerinde yoğunlaşmaya neden olmuştur (62).

2.8.Hışiltı Ağırlık Skorlaması Ve Astım Prediktif İndeksi İle Prognozu

Orijinal astım prediktif indeksi (API), TCRS çalışmasının verilerinden oluşturulmuş olup, okul öncesi hışiltısı olan çocukların prognozunu tahmin etmek için klinik olarak basit ve faydalı bir araç olarak geliştirilmiştir (61). API pozitif olanların 6-13 yaş arasında %47,5-51,5'u astım olduğu, negatif API olanların %5'i ise 6-13 yaş arasında astım olduğu bildirilmiştir (61). Çocuklarda Erken Dönem Astımın Önlenmesi Çalışması (The Prevention of Early Asthma in Kids (PEAK)) orijinal API' yı aeroallerjenlerle duyarlanmayı majör risk faktörü ve gıdalarla olan duyarlanmayı fizik muayenedeki alerjik rinitin yerine minör risk faktörü olarak değiştirerek modifiye etmiştir (61). Kentsel Çevre ve Çocukluk Çağı Astımı (The Urban Environment and Childhood Astma (URECA)) Oslo'daki çalışmada hayatın ilk 2 yılındaki hışiltının derecesine göre 10 yaşında astım gelişimini tahmin etmede kullanılan ölçeği bulmuştur. Hışiltı ataklarının sayısı, sürekli hışiltı olan ayların sayısı, hastaneye yatış gerektiren hışiltı atağı sayısı puanlandırılarak maksimum puan 12 olmuştur. Puan artışı ile astım gelişimi arasında doğru orantı tespit edilmiştir. Beş puanın üzerinde duyarlılık %52 iken özgünlük %87 tespit edilmiştir (61). Bu indeksleri kullanmanın sakıncası, iyi bir negatif prediktif değere sahip olmalarına rağmen pozitif prediktif değerlerinin %50 civarında olmasıdır (61).

2.9. Mycoplasma Pneumoniae

Mycoplasmalar, doğada serbest yaşayabilen en küçük mikroorganizmalardır, doksan iki tipi saptanmış olup, bunlardan 16'sı insanlarda bulunur. Mycoplasma pneumoniae, Mycoplasma hominis ve Ureoplasma urealyticum insanlarda başlıca hastalık nedeni olan mycoplasmalardır. İnsanda hastalık yapan ana patojen M. pneumoniae'dır (63,64). M. pneumoniae, Mollicutes sınıfının ve Mycoplasmataceae ailesinin bir üyesidir. Büyümek için sterole gereksinimi vardır (65-67). Bugün insanları infekte eden, on beş Mycoplasma ve bir Ureoplasma cinsi mikroorganizma vardır. Bunlar Tablo 2.3'de sıralanmıştır (63).

2.9.1. Epidemiyoloji

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 ark. (64) Seattle’da 11 yıllık bir sürede M. pneumoniae infeksiyonunun; mevsimsel, kültürel ve serolojik bulgularını kaydederek yaptıkları bir çalışmada, mevsimsel ve yıllık bir fark saptamamışlardır. M. Pneumoniae’nın 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 (68).

2.9.2. İnsidans

Son zamanlara kadar, M. pneumoniae infeksiyonlarının genel toplumda sık olmadığı düşünülmüştür. Ordu, okul gibi kapalı topluluklarda M.Pneumoniae pnömonilerinin görülmesiyle ilk çalışmalar başlatılmıştır (71,72). Son 25 yılda, sivil popülasyonda, M. Pneumoniae infeksiyon ve hastalığını gösteren geniş çalışmalar yapılmıştır (63,73). 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 (73). 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 düşündürmüştür (74). M. Pneumoniae ile oluşan hastalık insidansı; mikroorganizmanın, toplumdaki endemik ve epidemik prevalansı ile yaşa bağlıdır. Üç ile on beş yaş arası çocuklardaki, toplumdan kazanılan pnömonilerin %7-30’undan sorumludur (71). İnfeksiyonun, üç yaşından önce görülmesi nadirdir. Geniş toplumlarda her 4-7 yılda bir epidemiler yapar. Semptomatik ve asemptomatik infeksiyon oranları, yapılan çalışmalarda farklılık göstermektedir; asemptomatik infeksiyon oranı %15-55 arasında değişmektedir (72). İnfeksiyonların sadece 1/30’unun pnömoni klinik bulgusu verdiği saptanmıştır. Altı ayın altındaki bebeklerde, infeksiyonun çok nadir olarak görülmesi anneden geçen antikorlara

bağlanmıştır (68). *M. Pneumoniae* ile oluşan hastalık insidansında, cinsler arasında küçük bir farklılık vardır. Çocukluk çağında *M. Pneumoniae* ile oluşan hastalık insidansı erkeklerde daha yüksektir (69).

2.9.3. İnkubasyon Periyodu ve Bulaşıcılık

İnfeksiyonun tek bilinen kaynağı insanlardır. *M. Pneumoniae* infeksiyonunun, büyük olasılıkla semptomatik bir kişiden, yakın temasla kaynaklandığı ve damlacık yoluyla bulaştığı varsayılmaktadır (76). Çeşitli çalışmalarda bildirilen inkubasyon periyodu, 1-3 hafta arasında değişmektedir. *M. Pneumoniae*'nin sebep olduğu hastalıkların, toplumda yayılımı çoğunlukla yavaştır, nadiren hızlı yayılan salgınlar oluşur (70).

Tablo 2.3. İnsanda bulunan mollicutesler

Mikroorganizma	Kolonize olduğu yer	Mikroorganizma	Kolonize olduğu yer
<i>Mycoplasma salivarium</i>	Orofarinks	<i>Mycoplasma fermentas</i>	Alt genital yollar, solunum yolu
<i>Mycoplasma orale</i>	Orofarinks	<i>Mycoplasma pirum</i>	Periferik kan-lenfositler (sekonder)
<i>Mycoplasma buccale</i>	Orofarinks	<i>Mycoplasma urealyticum</i>	Genital yol, orofarinks, plasenta, bronkoalveolar lavaj sıvısı
<i>Mycoplasma faucium</i>	Orofarinks	<i>Acholeplasma oculi</i>	Amniyotik sıvı (sekonder)
<i>Mycoplasma lipophilum</i>	Orofarinks	<i>Mycoplasma genitalium</i>	Orofarinks, genital bölge

2.9.4. Patogenez ve Patoloji

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 geçisi için, yakın ve hatta uzun süreli kisisel ilişki gerektiğini göstermektedir. İnfeksiyon ajanının kazanılmasından sonra, muköz 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 öksürüktür (70). 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 vücuda 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 yanıtla 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 edilmistir (77). *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 nötrofiller içeren 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, interstisyel 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 (78).

2.9.5. Klinik

M. Pneumoniae'nin sebep olduğu klinik tablolar şöyle sıralanabilir; pnömoni, pnömoni dışı solunum yolu hastalıkları (üst solunum yolu infeksiyonu, larenjit, nazofarenjit, otitis media, sinüzit, akut bronşit, krup, tekrarlayan hışıltı, bronşiolit, infeksiyöz astım, kronik obstruktif akciğer hastalığı), enanitem, ekzanitem, gastrointestinal bulgular, artrit, kardiyak, hematolojik ve nörolojik hastalıklardır

(69,79).Bronşiolit olgularının yaklaşık %5'inden *M. Pneumoniae* sorumludur. Bronşiyal astım ve astmatik çocuklardaki tekrarlayan hışıltı ataklarının da göreceli sık bir sebebidir. *M. Pneumoniae* pnömonileri sırasında da hışıltı oluşmaktadır (80, 81). Özellikle küçük çocuklarda ve süt çocuklarında ilk hışıltı atağında ve atopik çocuklarda tekrarlayan hışıltı varlığında pnömونيye giden tablo söz konusu ise olası etkenlerden biridir. Astımlı çocuklarda da atak başlamasına veya oluşmuş atağın ağırlaşp hastaneye yatış gerektirecek hale gelmesinde önemli bir enfeksiyöz ajan olduğu bilinmektedir. *M. Pneumoniae*, solunum sistemi dışında da bazı klinik tablo ve komplikasyonlara yol açabilir. Bunlar; nörolojik bulgular (meningoensefalit, ensefalit, transvers myelit, kranial 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 (otoimmun hemolitik anemi, kemik iliği baskılanması, trombositopeni, yaygın damar içi pıhtılaşması), kas-iskelet sistemi bulguları (myalji, artralji, artrit), genitoüriner sistem bulguları (glomerulonefrit, tübulointerstisyel nefrit, tübüloovaryan abse) ve immünolojik bulgular (hücresele immünite baskılanması, nötrofil kemotaksisinde baskılanma) olarak sayılabilir (80).

2.9.6. Tanı

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 etkindir. 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*'nin pulmoner bulguları her zaman belirgin olmadığı için sıra dışı akut ve subakut bir olguda (aseptik menenjit, hepatit, pankreatit, perikardit, myokardit, ekzantem, enantem ve artritis gibi) etyolojik ajan olarak *M. Pneumoniae*'yi de düşünmek ve akciğer grafisi, kültür ve seroloji ile tanıya gitmek gerekir (68).

Kültür

M. Pneumoniae, yavaş üreyen bir mikroorganizmadır. Besiyerinde, *M. Pneumoniae* kolonileri 5-14 gün sonunda görülmeye başlar (82). Modifiye SP4 ortamında üreme, diğer yöntemlerden daha sağlıklı olarak agar immunofloresan yöntemiyle sağlanabilir (69). 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 (82).

Serum Soğuk Aglutininleri

Soğuk aglutininler ile tanı, özellikle *M. Pneumoniae*'nin alt solunum yollarında etken olduğu durumlarda değerlidir. *M. Pneumoniae*'nin etken olduğu pnömonili olgularda yapılan çalışmalarda; serum soğuk aglutininleri, %50-90 olguda 1:32'ye eşit veya daha yüksek titrede pozitif bulunmuştur (71). Yoğun lobar tutulumlu hastalarda hemen daima pozitif titreler saptanır. Adenoviruslara bağlı pnömonilerin de %18'inde serum soğuk aglutininleri pozitif olarak saptanır (69).

Spesifik Antikor Tayini

İmmunofloresan, presipitasyon, büyüme inhibisyonu, indirekt hemagglutinasyon, 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

anlamalı düzeylere erişir. Akut dönemde 5-7 gün ara ile alınan serum örneklerinde, antikor titresinde 4 kat artış saptanırsa tanı desteklenir (69, 70, 83).

Elisa

ELISA ile Ig M, Ig G ve Ig A tipi antikorlar saptanır. M. Pneumoniae infeksiyonu sırasında; Ig M, hastaların yaklaşık %80'inde 1. Haftada pozitifleşmekte ve 10-30. günlerde en yüksek düzeylere ulaşmaktadır. Spesifik Ig M'in tespitinde, ELISA yönteminin duyarlılığı %90.5 ve özgüllüğü de %93.2 olarak saptanmıştır (84).

Direkt Antijen Tayini (DNA Probe Testi)

I 125 ile işaretlenmiş M. Pneumoniae'nın ribozomal ribonükleik aside (RNA) homolog, komplementer DNA'yı kullanan, türe özel probe (Gen-Probe) ile boğaz sürüntüsü örneğinden direkt olarak tanı konabileceği gösterilmiştir. Pediatrik populasyonda sensitivite %76.7, spesifite % 91.7 olarak belirlenmiştir (85). Polimeraz zincir reaksiyonunda (PCR); incelenen materyallerde eser miktarda bulunan nükleik asitlerin, yapay olarak çoğaltılıp hibridizasyon teknikleri ile saptanması amaçlanır. Asırı duyarlılık nedeni ile yalancı pozitifliğe açık bir yöntemdir (86).

2.9.7.Tedavi

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 (82). 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 (82). Pediatrik toplum kaynaklı pnömoni olgularını içeren iki çok merkezli çalışmada, eritromisin ile klaritromisin veya azitromisin eşdeğer etkinlik göstermiştir. Yeni makrolidler, *M. Pneumoniae*'nin solunum yollarından eradikasyonunda daha etkili ve güvenli bulunmuştur. Klaritromisin 15 mg/kg/gün 10 gün veya azitromisin 3 gün 10 mg/kg/gün olguların %100'ünde *M. Pneumoniae*'nin eradikasyonunu sağlamıştır (70).

2.10. Chlamydia Pneumoniae

2.10.1. Genel Özellikleri

Chlamydiales, Chlamydiales takımında incelenen Chlamydiaceae ailesine aittir. Metabolik enerji üretimi sağlayan mekanizmalardan yoksun olmaları ve buna bağlı olarak ATP oluşturmamaları nedeniyle, zorunlu hücre içi yaşama uyum sağlamış ve bu özelliklerine bakılarak, uzun yıllar viruslar arasında incelenmiş, gram negatif, prokaryotik mikroorganizmalardır. Chlamydiales viruslardan ayıran en önemli özellikler; hem RNA hem de DNA içermeleri, ortadan ikiye bölünerek çoğalmaları, ribozom içermeleri, ayrıca çeşitli antibiyotiklere karşı duyarlı olmalarıdır. Yapısal olarak gram negatif bakterilerinkine benzeyen, lipopolisakkarit ve çeşitli membran proteinlerinden oluşmuş bir iç ve dış membranları vardır (87-89). Chlamydiales; 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 açtığı trahom ve cinsel yolla bulaşan hastalıklar nedeniyle üzerinde en çok çalışılan tür olmuştur. Trahom biyovarı, okülojenital hastalık ile ilişkili olup 12 köken içermektedir. Lenfgranuloma biyovarı ise birbirinden farklı 3 kökene (L1, L2, L3) sahiptir. Chlamydialesin 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 pnömoni etkeni ise insanlarda hastalığa neden olmaz. *C. Psittaci*'nin başta kuşlar olmak üzere, insan dışı konaklarda hastalık yapan birçok kökeni bulunmaktadır (88-90). Chlamydia türlerine ilişkin özellikler Tablo 2.4'de gösterilmiştir. Chlamydiales, 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* türü içinde 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 (87-88).

Tablo 2.4. Chlamydia türleri

Tür	Biyovarlar	Bulaşma yolu	Doğal konak	İnsanda yaptığı hastalıklar
<i>Cl. Pecorum</i>	Birçok	Aerosol, hayvan teması ve cinsel yol	Domuz, geviş getiren hayvan, koala	Yok
<i>Cl. Psittaci</i>	Birçok	Aerosol, hayvan teması ve cinsel yol	Kuşlar, koyunlar, kediler vb.	Pnömoni, endokardit, düşük
<i>Cl. Trachomatis</i>	LGV (L1, L2, L3)	Cinsel yol, el-göz	İnsanlar	Trahom
<i>Cl. Pneumoniae</i>	TWAR	Aerosol	İnsanlar	Bronşit, pnömoni, koroner arter hastalığı?

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 2.5'de sıralanmıştır. Chlamydia türlerinin hepsi ortak bir grup antijeni (lipopolisakkarit=LPS) *C. trachomatis* kökenleri birbirleriyle %100, ayrı bir tür olarak sınıflandırılması düşünülen fare pnömoni etkeni ile %30 benzerlik gösterirler (87-88).

Yaşam döngüsü

Chlamydiaların yaşam döngüsü, hücre dışı yapı olan 350 nm. Çapındaki elemanter cismin (EC), duyarlı bir epitel hücrelerine 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 sarılır 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. Inklüzyon içindeki EC'ler, daha sonra 800-1000 nm. Çapındaki retikuler cisimlere (RC) dönüşürler. RC'ler infeksiyöz değildir ve bir süre sonra yeniden EC'lere dönüşmeye 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 adenosin monofosfat ile siklik guanozin monofosfatın rölatif konsantrasyonlarının rolü üzerinde durulmaktadır.

Tablo 2.5. İnsanlarada hastalık oluşturan Chlamydia türleri ayırıcı özellikleri

	Cl. Trachomatis	Cl. Psittaci	Cl. pneumoniae
İnklüzyon morfolojisi	Yuvarlak, vakuoler	Büyük, değişken şekillerde yoğun	Yuvarlak, yoğun
İnklüzyonda glikojen	Var	Yok	Yok
Elemanter cisim morfolojisi	Yuvarlak, dar periplazmik alan	Yuvarlak, dar periplazmik alan	Armut şeklinde veya yuvarlak, dar periplazmik alan
Sulfonamidlere direnç	Duyarlı	Dirençli	Dirençli

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 (87,88, 91). C. Psittaci makrofajlar gibi savunma hücreleri içinde üreyebilirken, aynı hücreler C. Trachomatis'in trahom ve LGV biyovarlarının üremelerini sınırlandırır. Polimorf nüveli lökositler, C. Trachomatis ve C. Psittaci'yi etkin bir şekilde ortadan kaldırılabilseler de, az sayıda mikroorganizmanın canlılığını sürdürebilmesi ile kronik ya da persistan infeksiyonlar ortaya çıkabilir (88,90). Chlamydia'ya 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, purinpirimidin 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 (88,90,92). *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 pnömonilerin 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 (93-95). *Chlamydia* cinsi bakteriler arasında, insana adapte olmuş bir kökenin bulunabileceği iddiası, ilk olarak 1943 yılında, Joseph E. Smadel tarafından ortaya atılmıştır (96). *C. Pneumoniae* ilk kez 1965 yılında; Taiwan'da, 1968 yılında da İran'da iki çocuğun konjunktivasından, embriyonlu yumurtada izole edilmiştir (95). 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 (94,95). Ancak daha sonra, bu iki kökenin konjunktivadan izole edilmiş olmalarına karşın, göz infeksiyonları ile ilişkili olmadıkları ve inklüzyon özelliklerinin, *C. psittaci*'ye benzemediği anlaşılmıştır (95). Bunun üzerine 1977 yılında, *C. Psittaci*'ye benzeyen fakat onun tipik özelliklerine sahip olmayan bir kökenin neden olduğu bir pnömoni epidemisine ait serumlar, 1980'li yıllarda yeniden incelenmiş ve epidemiden TW-138 kökeninin sorumlu olduğu sonucuna varılmıştır (97). 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* türü olarak tanımlanmış ve *C. Pneumoniae* şeklinde isimlendirilmiştir (95, 98).

2.10.2. 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 pnömoni bulgularının ortaya çıktığı görülmüştür. Ayrıca dalak, karaciğer ve aort dokusunda da, *C. Pneumoniae* antijenine rastlanmıştır (99-101). Ateroskleroz etyopatogenezinde kesin rolü kanıtlanmış olan *C. Pneumoniae*'nin hangi mekanizma ile hasar oluşturduğu tam olarak bilinmemektedir; ancak bu konuda bazı teoriler bulunmaktadır (99).

2.10.3. Klinik Bulgular

C. Pneumoniae, primer olarak solunum yoluna yerleşen ve solunum yolu enfeksiyonları yapan bir patojendir. Etkenin, tamamen sağlıklı görünen kişilerin nazofaringiyal sürüntü örneklerinden izole edilmiş olması ve epidemiler sırasında, serolojik olarak akut enfeksiyon tanısı almış bazı kişilerde aşık pnömonin ortaya çıkmaması, asemptomatik solunum yolu enfeksiyonlarına neden olabileceğini ortaya koymaktadır (102,103). Akut *C. Pneumoniae* enfeksiyonlarının büyük kısmı, asemptomatik veya hafif enfeksiyon şeklindedir. Finlandiya'da askerler arasında meydana gelen bir epidemi sırasında, *C. pneumoniae* enfeksiyonlarının sadece % 10'unun, klinik olarak belirgin atipik pnömoni 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 (104, 105). *C. pneumoniae*'ya bağlı üst solunum yolu enfeksiyonları sıklıkla bifaziktir. Önce boğaz ağrısı ile başlar. Bu dönemde ayrıca rinit, sinüzit ve larenjit de 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 enfeksiyon seyri, *M. pneumoniae* veya influenza virüs pnömonilerine benzer (106). *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 (104,108). *C. Pneumoniae* pnömonisi, genellikle hafif seyirli olmakla birlikte, yaşlı kişilerde ve zeminde kronik hastalığı olanlarda daha ağır tablolar görülebilir; hatta ölümlü sonuçlanabilir (108,109). *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 (107). Hastalık kapalı toplumlarda epidemiler şeklinde seyrederek ve genellikle endeks olguyu, 2-4 hafta içinde, çok sayıda yeni olgu izler (108). Ayrıca ilk belirtinin başlamasından, hastaneye başvurunca kadar geçen zaman, diğer pnömonilere göre daha uzundur (110). 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 (109, 111). *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 (109). *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 (106). *C. Pneumoniae* hışıltı, astmatik bronşit ve astım alevlenmelerinde de etken mikroorganizma olarak dikkati çekmektedir.

2.10.4. Tanı

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 (112). *C. Pneumoniae* izolasyonunun güç olması nedeniyle, infeksiyon sırasında serolojik incelemelere daha sık başvurulmaktadır. Serolojik testler içinde mikroimmunofloresans (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 1:16-1:32, IgG'nin 1:512 olması akut infeksiyon olarak değerlendirilir (113). ELISA yöntemi de *C. Pneumoniae* tanısında kullanılan yöntemlerdendir. Testin sensitivitesi yapılan çalışmalarda %70 ile %100 arasında değişmektedir. Bazı araştırmacılar spesifiteyi arttırmak için ELISA ile pozitif çıkan örneklerin, direkt immünofloresan yöntemi ile incelenmesini önermişlerdir, ancak bu da maliyeti arttırmaktadır (114). Seroloji ve kültür yöntemlerindeki güçlükler nedeniyle *C. Pneumoniae*'nin solunum yolu materyallerinde PCR yöntemi ile elde edilmesi son yıllarda değer kazanmıştır (112). PCR, hastalığın erken ve hızlı tanımlanmasına olanak sağlar (113).

2.10.5. Tedavi

Eritromisin, tetrasiklin ve doksisilin, in vitro olarak *C. Pneumoniae*'ya etkili bulunmuş ve *C. Pneumoniae* infeksiyonlarının sağaltımında ilk seçenek ilaç olarak tanımlanmışlardır (94,95). 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 (113). Tetrasiklin ve eritromisin ile yapılan çalışmalarda, semptomların devamlılık gösterdiği veya sağaltım bittikten sonra hastalığın nüks ettiği bildirilmiştir (109). Bu nedenle bu ilaçların 10 gün-2 hafta gibi uzun süreler boyunca kullanılmaları önerilir (94,95). 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 (107).

2.11. Astım Etiyopatogenez *Chlamydia Pneumoniae* ve *Mycoplasma Pneumoniae*'nin Rolünü Düşündüren Bulgular

Sık karşılaşılan solunum yolu virüsleri (özellikle *RSV*, *rhinovirüs*) ve *Chlamydia Pneumonia* ve *Mycoplasma Pneumonia* gibi bazı bakteriler insanlarda alt solunum yollarına ulaştıklarında doku hasarı ve enflamasyonu başlatarak 6-7 hafta kadar sürebilen geçici hava yolu aşırı duyarlılığına neden olabilmektedir (115).

Hava yolu aşırı duyarlılığı havayolu düz kas kontraksiyonunu başlatan özgül olmayan bir stimulusa karşı havayolu duyarlılığı ve reaktivitesinin artmasıdır. Bronşiollerdeki enflamasyon birçok yolla hava yolu obstruksiyonu ve hava yolu aşırı duyarlılığına neden olmaktadır. Siliyer epitelin fonksiyonlarının bozulması ve mukus kompozisyonunun değişmesi virüs ve *Chlamydia Pneumonia* ve *Mycoplasma Pneumonia* ile ilişkili havayolu obstruksiyonun gelişimine katkı sağlamaktadır (116). Enflamatuar hücre infiltrasyonu ve ödemin neden olduğu plazma protein fazlalığı ve hücresel debri nedeniyle mukus kompozisyonu değişmektedir. Ödem ve enflamatuar hücre infiltrasyonu havayolu duvarında yeniden yapılanmaya ve tamamen geri dönüşlü olmayan havayolu daralmasına neden olur (117,118). Küçük havayolu obstruksiyonuna bağlı olarak bronşiolitli çocuklarda akciğer fonksiyonlarının değiştiği gösterilmiştir (119). Bu değişiklikler akım hızında azalma, inspiratuar ve ekspiratuar dirençte artış ve torasik gaz hacminde artıştır. Bu değişikliklerden bazıları bir yıldan uzun süre devam edebilir. Eğer akciğer fonksiyonları zaten yetersizse bu değişiklikler tekrarlayan hışıltıya yatkınlık yaratır.

Viral ve atipik bakteri enfeksiyonları direkt epitel hasarına yol açarak antijen geçirgenliğinde artışa, epiteli örten sıvının osmolaritesinde değişime, epitelden salınan relaksan faktör kaybına ve endojen nitrik oksit üretiminde azalmaya neden olur (120,121). Normalde epitelle korunan C lifi sinir uçları dış uyaranlara maruz kalır. Bu sinir uçlarının aktivasyonu ile düz kas kasılması ve kolinerjik sinir uçlarından asetilkolin sekresyonunu sağlayan taşıyıcılar (substance P ve nörokinin

A) salınır. Asetilkolin düz kastaki muskarinik M3 reseptörlerine bağlanarak kontraksiyona neden olur. Bu etki normalde asetilkolinin kavşak öncesi muskarinik M2 reseptörlerine bağlanmasıyla başlayan negatif geri besleme mekanizması ile son bulur. Viral enfeksiyon varlığında muskarinik M2 reseptör fonksiyonunun bozulduğu ve bu durumun asetilkolin salınımı ve parasempatik stimülasyonun tetiklediği hava yolu yanıtında artışa sebep olduğu saptanmıştır (122,123). Enfeksiyon oluşumundan sonra akciğerde substance P düzeyinin artmış olarak saptanması bu nöropeptidin nörojenik ve hücrel enflamasyonda etkili olduğu görüşünü desteklemektedir (124).

Çocuklarda immün sistem 2 yaş civarında erişkin seviyesine ulaşacak şekilde olgunlaşmaktadır. Polisakkarit antijenlere karşı yanıt ilk iki yıldan sonra gelişmekte ve bu yaştan itibaren dalak erişkin tip histolojik yapıya sahip olmaktadır (125, 126). Bir yaşımdan sonra hafıza T hücreleri ve mukozal immünite oluşmaya başlamaktadır (127, 128). İmmün yanıtların maturasyonundaki bu gecikmenin bronşial aşırı duyarlılık için risk faktörü olduğu düşünülmektedir (129).

Allergen maruziyeti ile aynı dönemde geçirilen solunum yolu enfeksiyonlarının tolerans gelişimini engellediği, inhale allergenlere karşı IgE aracılı alerjik duyarlanmayı arttırdığı gösterilmiştir. Havayolu mukozasının alerjenlere geçirgenliğinin artması ve dentritik hücrelerin solunum yolu epiteline göçü suçlanmaktadır. Sonuç olarak artmış antijen alımı ve daha etkin antijen sunumu ile duyarlanma kolaylaşmaktadır. Özellikle CD4+ T hücrelerinin, IL-4, IL-5 ve eozinofillerin havayolu aşırı duyarlılığını tetikleyen önemli regülatörler olduğu düşünülmektedir. (130). Allergen maruziyeti ile birlikte tekrarlayan viral ve bakteriyel alt solunum yolu enfeksiyonları atopik astım gelişimine önemli ölçüde katkıda bulunabilir.

Astım, ortaya çıkışı ve kalıcı olmasında solunum yolu mukoza inflamasyonunun rol oynadığı, havayollarının kronik bir hastalığıdır. Bu inflamatuvar cevabın devamlılığından sorumlu mekanizmalar kısmen bilinmektedir. Enfeksiyonlar, bronş duvarını uyarıcı etkileri ve süt çocukluğu döneminde geçirildiklerinde immün cevaplar üzerine uzun dönem etkileri nedeniyle astım patogeneze katkıda bulunabilir. Çünkü solunum yolu enfeksiyonunun tipi, uyarılacak Th1 veya Th2 sitokin profilinin belirlenmesinde kritik role sahiptir. Doğal

bakteriyel enfeksiyonlar ve aşılar (*M tuberculosis* gibi) Th1 sitokin profilinin uyarılmasına yardımcı iken, aşılar veya doğal viral enfeksiyonlar (RSV vs.) Th2 sitokin tipini uyarır.

Akut viral enfeksiyonlar hem erişkin hem de çocuklarda astım atağını başlatabilirler. Çocuklarda astım ataklarının %80'e yaklaşan oranlarda virüslerce tetiklendiği bildirilmiştir (131). Bakteriyel enfeksiyonlar daha az rol oynuyor görünmekle birlikte, bazıları özellikle akut bronşiolit ve astım atakları ile hastalığın patogenezinin sorumlu tutulmuştur. *Chlamydia Pneumonia* ve *Mycoplasma Pneumonia* suçlanan başlıca mikroorganizmalardır.

Kronik enfeksiyonların astım patogenezindeki yeri hala tam olarak anlaşılamamıştır. Epidemiyolojik ve deneysel hayvan çalışmalarından elde edilen veriler adenovirüs ve RSV başta olmak üzere virüslerin ve *Chlamydia Pneumonia* (132) ve *Mycoplasma Pneumonia* (133) olmak üzere iki atipik bakterinin muhtemel persistan enfeksiyona yol açabileceği ve astım patogenezinde rol alabileceği gösterilmiştir.

C. Pneumonia'nın akut enfeksiyonu sonrasında metabolik olarak inaktif ve bu yüzden de antibiyotik dirençli olan atipik persistan inklüzyonların gelişimi ile karakterize hücre içi hayat siklusu başlar, bu biyolojik davranış akut semptomatik hastalığı takiben antibiyotiklerle tedavisi zor olan persistan semptomlarla karakterize klinik gidişe yol açar (134). Benzer klinikopatolojik süreç *M. Pneumonia*nın yaşam döngüsünde de izlenir. Hem hücre içi çoğalma hem de konak benzeri proteinlerin kullanımı konak immun sistemi tarafından bu enfeksiyonların tanınmasını önler.

Bu iki atipik mikobakterinin enfeksiyonu konakta, proinflamatuvar sitokinlerin (TNF- α , IL-1 β VE IL-6, IL-10, IL-12) üretimi gibi astım ile potansiyel ilişkili olan lokal immunolojik cevabı uyarır. Konak hücreleri hücre içi bakteriyel invazyona apoptoz ile cevap verebilir. Apoptotik cevap hücre içi bakterilerin öldürülmesini hızlandıracağından, apoptozdan korunma stratejileri, besinlerin sürekli temini ve konaktan korunmayı sağlayarak hücre içi organizma için avantaj oluşturur. Bu iki etkenle oluşan enfeksiyonun IL-10 salınımını uyardığı, IL-10'un ise infekte periferik kan mononükleer hücrelerini apoptoza dirençli hale getirdiği gösterilmiştir (135).

Ayrıca *Chlamydia Pneumonia* ve *Mycoplasma Pneumonia* havayolu epiteli ve mononükleer hücreler haricinde düz kas hücrelerini de infekte ederek bu hücrelerden önemli miktarda IL-6 ve bFGF salınımını uyarır. bFGF ve IL-6 astımda havayolu duvarı kalınlaşması ve subepitelyal fibrozis gelişiminde önemli rol oynarlar (136).

Persistan enfeksiyon ve astım ilişkisini gösteren epidemiyolojik veriler vardır. Hafif, orta ve ağır derecede astıma sahip 116 erişkin hastayı inceleyen bir çalışmada, ağır ve orta derecede astım ile yüksek *C. Pneumonia* spesifik IgA titreleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Bu sonuç kronik enfeksiyonun sürekli uyaran oluşturarak infalmasyona, sonuç olarak da doku hasarı ve yeniden yapılanmaya yol açmak suretiyle astım şiddeti üzerine etkili olduğu şeklinde yorumlanmıştır (137).

Bu iki etken infekte hücrelerde proinflamatuvar sitokinlerin üretimine neden olarak lokal immunolojik cevabı uyarırlar. Proinflamatuvar sitokinler ve harap olan infekte hücrelerden salınan hücresel içerikler doku hasarı ve skar oluşumuna yol açar (135,136,138).

C. Pneumonia kronik enfeksiyon oluşturmaya doğal eğilimlidir. Konak immun cevabı mikroorganizmanın çoğalmasını engelleyebilmekle birlikte inflamasyon oluşumu ve sonuçta doku hasarını engelleyemez. Chlaydial hsp60'ın persistan olarak ve tekrarlayan enfeksiyonlar sonucu mukozal epitelyal hücreler ve alveolar makrofajlardan devamlı sentez ve salınımı, kronik inflamasyonu kuvvetle arttıran uzamış antijenik uyarıyı sağlar ve sonuçta astımlı akciğerlerde immunopatolojik doku hasarı ile skarlaşmaya yol açar (139, 140).

Yabancı cisim ve patojenik ajanların mukosilier temizlenmesi solunum sisteminin etkin çalışabilmesi için gereklidir. *Chlamydia Pneumonia* ve *Mycoplasma Pneumonia* silialı bronşial epitelin silier aktivitesini inhibe ederler. Bu durum kronik obstruktif sürecin tekrarlanmasına katkıda bulunabilir (141).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

Ocak 2014 – Ocak 2015 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Tıp Fakültesi Hastanesine, Çocuk Göğüs Hastalıkları ve Alerji İmmunoloji polikliniğine, Genel Çocuk Polikliniği ve Çocuk Acil Servise başvuran 1-24 ay arası tekrarlayan hışıltısı olan 90 süt çocuğu hasta çalışmaya alındı. Çalışmadan dışlanma kriterleri; metabolik hastalık, prematurite, bronkopulmoner displazi, kongenital kalp hastalığı ve hava yolu anomalisi olan hastalar olarak belirlendi. Çalışmaya, en az 3 kez hışıltı atağı geçirdiği saptanan ve tekrarlayan hışıltılı olarak kabul edilen 2 yaş altı 90 hasta alındı. Tekrarlayan hışıltılı bu hastalarda solunum yolu enfeksiyonlarının virüsler dışında en önemli nedenlerinden olan atipik bakterilerin; hastalarda astım prediktif indeksini nasıl etkilediğini ve atopi ile ilişkisinin saptanması amaçlandı. Hastalarla ilgili veriler toplanırken çalışmaya alınma kriterlerine uyan hasta süt çocuklarının aileleri ile görüşülerek bilgilendirilmiş onam formu alındı ve çalışma protokolu Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Etik Kurulu'nda 09.06.2014 tarih ve 80558721/156 sayısıyla onaylandı. Çalışma bütçesi için ödenek Bilimsel Araştırmalar Projesine başvurularak alındı. Sonrasında ailelerden akut hastalık hakkında ayrıntılı öykü alındı, hasta süt çocukların fizik bulguları, laboratuvar tetkikleri, inhalen ve gıda deri testleri değerlendirildi. Hastaların öyküsü sorgulanırken; yaş, cinsiyet, prenatal öykü, küvöz takibi, yoğun bakımda yatış öyküsü, sık üst solunum yolu enfeksiyonu geçirilmesi açısından hastanın hışıltı ataklarının olduğu dönemlerde ateş, boğaz ağrısı, huzursuzluk, iştahsızlık, burun akıntısı, öksürük, burun tıkanıklığı varlığı dikkate alındı. Hastalarda 0-2 yaş döneminde özellikle yanaklarda ve çenede sınırlı olma eğiliminde olan ayrıca saçlı deri ekstremitelerin ekstensör yüzlerinde simetrik olarak bulunabilen tipik eritem, kuruluk, fissur ve vezikül varlığı atopik dermatit tanısı açısından; hapşırık, burun kaşıntısı, burun akıntısı ve burun tıkanıklığı varlığı alerjik rinit tanısı açısından öyküde sorgulandı. Yine ailede astım öyküsü, hışıltı atakları, öksürük vasfı, gece ve gündüz olup olmaması, eforla ilişkisi öyküde dikkate alındı. Hastalarda akut atak tedavisi atağın derecesine göre acil serviste, süt çocuğu servisinde yatırılarak veya ayaktan yapıldı. Başvuruda laboratuvar çalışmaları için kan örnekleri alındı. Hastaların tümünden ilk başvuruda alınan venöz kan örneklerinden ESOGÜTF hematoloji laboratuvarında Beckman Cotelter kan sayımı cihazı, LH750-GNS

analizörü ve VCS yöntemi ile tam kan sayımı (eozinofil yüzdesi) ve MODULAR ANALYTICS E170 cihazı kullanılarak Total IgE düzeyi çalışıldı. Eozinofil oranı %4'ün üzeri olanlar anlamlı, Total IgE düzeyi laboratuvarın yaş aralığına göre üst sınırın üzerinde olanlar yüksek kabul edildi. Hastalardan alınan kan örneklerinden inhalen ve gıda alerjenlerini saptamak için; phadiatop (alerji tarama testi) floroenzimimmünoassay prensibi ile Pharmacia Diagnostics firmasının Unicap 100 adlı cihazı ile hastanemiz mikrobiyoloji laboratuvarında çalışıldı.

Bu çalışmada tüm olgulara prick (delme) yöntemi ile deri testi uygulandı. Deri testlerinde pozitif kontrol olarak histamin (histamin hidroklorit 10mg/mL), negatif kontrol olarak serum fizyolojik kullanıldı. Negatif kontrolde herhangi bir endurasyon oluşmadığı ve iyi bir histamin yanıtı alındığı durumlarda, 3 mm ve üzeri endurasyon varlığında test pozitif kabul edildi. İnhalen prick testinde ; Dermatogoides Farin, Dermatoghagoides pteronyssinus, Alternaria alternate, Cladosporium karışımı, kedi tüyü, 4 tahıl (yulaf, arpa, buğday, çavdar), 12 karışımli çimen, Gıda prick testinde ise süt, tahıl, yumurta duyarlılığı araştırıldı. Çalışmada kullanılan parametrelerin bazıları maalesef tüm hastalara uygulanamamıştır. Bunun nedenlerinden biri örneğin, cilt testi yapılması planlanan bazı hastaların test sırasında antihistaminik kullanım öyküsünün olduğu ve daha sonra test için tekrar gelmemesidir.

Tüm bu veriler ışığında hastaların Astım Prediktif İndeksleri (API) saptandı. Astım Prediktif İndeksi (API); 3 yaşından önce en az bir hışıltı atağı geçiren çocukta astım gelişimini öngörebilmek için major ve minör kriterlere göre değerlendirilir.

Major Kriterler;

- 1-Anne veya babada doktor tanıli astım bulunması
- 2- Doktor tanıli atopik egzema varlığı
- 3- Birden fazla aeroallerjene karşı İnhalan alerjen duyarlılığı olması

Minör Kriterler;

- 1- Periferik yaymada %4'den fazla eozinofili olması
- 2- Soğuk algınlığı olmadan hışıltı varlığı
- 3- Besin alerjisi (süt, yumurta veya fındık)varlığının saptanması

Çalışmaya alınan çocuklarda; en az bir hışıltı atağı ile birlikte major kriterlerden bir tanesinin olması halinde o vaka için Astım Prediktif İndeks pozitif olarak kabul edildi. Hışıltı ile birlikte major kriterlerden herhangi biri saptanmadan minör kriterlerden iki tanesinin olması halinde de çalışmaya alınan hastanın Astım prediktif İndeks'i pozitif olarak kabul edildi.

Hastalardan; PCR yöntemi ile Mycoplasma Pneumoniae ve Clamidy Pneumoniae, ELISA ile Mycoplasma Pneumoniae Ig M ve Clamidy Pneumoniae Ig M ile çalışılmak üzere 2 cc venöz kan örneği alınarak 3000xg'de 10 dakika santrifuj edildi. Santrifüj sonrası üstteki serum tabaka ayrıldı ve -80 derecede çalışma gününe kadar saklandı.

3.1. Serum Örneklerinin Analizi

Hastalardan alınan kan örnekleri derin dondurucudan çıkarılarak oda ısısına getirildikten sonra Mycoplasma Pneumoniae PCR ve Clamidy Pneumoniae PCR analizi için Qiagen firmasının Biorobot M48 cihazı ile Euroclone PCR kiti kullanıldı. Daha sonra aynı kan örnekleri Mycoplasma Pneumoniae IgM ve Clamidy Pneumoniae IgM analizi için Diagen firmasına ait Mindray MR-96A cihazı ile Serion marka Virion ELISA kiti kullanıldı.

3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi SPSS (version 18.0 for Windows Chicago, IL) istatistik programı kullanılarak yapıldı. Tanımlamalar için frekans analizi testi, karşılaştırmalar için Chi-square analiz testi kullanıldı; p değerinin 0.05 altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında Ocak 2014 - Ocak 2015 tarihleri arasında, çoğunluğu Çocuk Göğüs Hastalıkları ve Alerji İmmunoloji polikliniği, Genel Çocuk Polikliniği ve Çocuk Acil Servise başvuran 1-24 ay arası tekrarlayan hışıltısı olan 90 süt çocuğu hasta çalışmaya alındı.

Çalışmaya alınan hastaların cinsiyetleri; 58'i (%64,4) erkek, 32'si (%35,6) kız iken, yaş dağılımları 1-6 ay arası 5 hasta (%5,6), 7-12 ay arası 34 hasta (%37,8), 13-18 ay arası 20 hasta (%22,2) ve 19-24 ay arası 31 hasta (%34,4) idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Hastaların demografik özellikleri

Demografik özellikler	Hasta n=90
Cinsiyet	
Kız	32 (%35.6)
Erkek	58 (%64.4)
Yaş	
1-6 ay	5 (%5.6)
7-12 ay	34 (%37.8)
13-18 ay	20 (%22.2)
19-24 ay	31 (%34.4)

Hastalardan alınan öyküde; 31'inde (%34.4) ailede astım öyküsü, 9'unda (%10) atopik dermatit, 47'sinde (%52.2) hışıltının üst solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkisi ve 62'sinde (%68.9) alerjik rinit olduğu saptandı (Tablo 4.2).

Tablo 4.2. Hastaların astım öyküsü, atopik dermatit, ÜSYE ve alerjik rinit dağılımı

	Hasta
Ailede astım öyküsü	n= 90
Var	31 (%34.4)
Yok	59 (%65.6)
ÜSYE ilişkisi	n= 73
Var	47 (%52.2)
Yok	26 (%28.8)
Atopik dermatit	n= 68
Var	9 (%10.1)
Yok	59 (%65.5)
Alerjik rinit	n=90
Var	62 (%68.9)
Yok	28 (%31.1)

Laboratuvar incelemelerinde; hastaların 16' sında (%19) eozinofili, 42'sinde (%46.7) Total IgE yüksekliği saptandı. Bu hastalara kanda Phadiotop inhaler (inhalan spesifik IgE paneli) varlığı bakıldı; 80'ninde (%88.9) Class 0 negatiflik saptanırken, 3' ünde (%3,3) Class 1, 2'sinde (%2.2) Class 2, 2'sinde (%2.2) Class 3, 1'inde (% 1.1) Class 4 pozitiflik saptandı. Yine bu hastalara kanda Phadiotop infant (besin spesifik IgE paneli) varlığı bakıldı; 64'ünde (%71.1) Class 0 negatiflik saptanırken, 9'unda (%10) Class 1, 10'unda (%11.1) Class 2, 4'ünde (%4.4) Class 3, 1'inde (% 1.1) Class 4 pozitiflik saptandı (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Hastaların laboratuvar tetkiklerine göre dağılımı.

Laboratuvar tetkikleri	Hasta
Eozinofili	n= 90
>%4	16 (%19)
<%4	74 (%81)
Total IgE	n= 90
Yüksek	42 (%46.7)
Normal	48 (%43.3)
Phadiotop inhalen	n=88
Class 0	80 (%88.9)
Class 1	3 (%3.3)
Class 2	2 (%2.2)
Class 3	2 (%2.2)
Class 4	1 (%1.1)
Phadiotop infant	n= 88
Class 0	64 (%71.1)
Class 1	9 (%10)
Class 2	10 (%11.1)
Class 3	4 (%4.4)
Class 4	1(%1.1)

Hastaların 52'sine inhalen deri testi uygulandı; 45 hastada (%86.5) alerjen duyarlılığı saptanmaz iken 7 hastada (%13.4) alerjen duyarlılığı saptandı. İnhalen alerjen duyarlılığı saptanan hastaların hepsi Dermatogoides Farin ve Dermatoghagoides pteronyssinus duyarlı bulundu. Hastaların 52'sine gıda deri testi uygulandı; 47 hastada (%90.4) alerjen duyarlılığı saptanmaz iken 5 hastada ise (%9.6) alerjen duyarlılığı saptandı. Gıda alerjen duyarlılığı saptanan hastaların hepsi tahıllara duyarlı bulundu (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Hastaların inhalen ve gıda deri testi sonuçlarına göre dağılımı

Deri testi	Hasta
İnhalen deri testi	n= 52
Pozitif	7 (%13.4)
Negatif	45 (%86.5)
Gıda deri testi	n= 52
Pozitif	5 (%9.6)
Negatif	47 (%90.4)

Bu bulguların sonucunda; 56 hasta (%62.2) astım prediktif indeks pozitif, 34 hasta (%37.8) astım prediktif indeks negatif olarak değerlendirildi. Çalışmaya alınan tekrarlayan hışıltılı hastaların kan örneklerinden; Mycoplasma Pneumoniae IgM ve Clamidy Pneumoniae IgM ELISA yöntemi ile çalışıldı; 8 hastada (%8.9) Mycoplasma Pneumoniae IgM, 14 hastada (%15.6) Clamidy Pneumoniae IgM pozitif olarak saptandı ve hastalarda çalışılan Mycoplasma Pneumoniae PCR ve Clamidy Pneumoniae PCR için herhangi bir pozitif sonuca rastlanmadı (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Hastaların API, Mycoplasma Pneumoniae ve Clamidy Pneumoniae IgM pozitif ve negatifliğine göre dağılımı.

	Hasta n= 90
API	
Pozitif	56 (%62.2)
Negatif	34 (%37.8)
Mycoplasma Pneumoniae Ig M	
Pozitif	8 (%8.9)
Negatif	81 (%91.1)
Clamidy Pneumoniae IgM	
Pozitif	14 (%15.6)
Negatif	76 (%84.4)

Hastaların demografik özellikleri ve atopiye yönelik alınan öyküleri; astım prediktif indeks pozitif olan ve olmayan hastalarla karşılaştırıldığında ailede astım öyküsünün ve hastalarda atopik dermatit varlığı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p < 0.001$, $p < 0.005$) (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Hastaların demografik özellikleri ve atopi öyküsü ile API (+) ve API (-) liği karşılaştırılması

	API (+) n= 56	API (-) n= 34	P
Cinsiyet			
Kız	23 (%41)	25 (%73)	>0.05
Erkek	33 (%59)	9 (%27)	
Yaş			
1- 6 ay	3 (%5)	2 (%6)	>0.05
7-12 ay	22 (%39)	12 (%35)	
13-18 ay	13 (%23)	7 (%20)	
19-24 ay	18 (%32)	13 (%39)	
Ailede astım öyküsü			
Pozitif	31 (%55)	0	<0.001
Negatif	25 (%45)	34 (%100)	
Atopik dermatit			
Pozitif	8 (%23)	1 (%3)	<0.005
Negatif	29 (%77)	30 (%97)	
ÜSYE ile ilişkili hışıltı			
Pozitif	25 (%57)	22 (%76)	>0.05
Negatif	19 (%43)	7 (24)	
Rinit varlığı			
Pozitif	41 (%73)	21 (%48)	>0.05
Negatif	15 (%27)	13 (%52)	

Hastaların laboratuvar tetkikleri ve prick test sonuçları; astım prediktif indeks pozitif olan ve olmayan hastalarla karşılaştırıldığında phadiotop infant varlığı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0.001$) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Hastaların laboratuvar ve prick testi sonuçları ile API (+) ve API (-) liği karşılaştırılması

	API (+) n= 56	API (-) n= 34	P
Eozinofili %			
Yüksek	11 (%20)	5 (%15)	>0.05
Düşük	44 (%80)	29 (%85)	
Total Ig E			
Yüksek	28 (%50)	14 (%41)	>0.05
Düşük	28 (%50)	20 (%59)	
Phadiotop inhalen			
Pozitif	6 (%11)	2 (%6)	>0.05
Negatif	50 (%89)	32 (%94)	
Phadiotop infant			
Pozitif	20 (%36)	2 (%6)	<0.001
Negatif	36 (%64)	32 (%94)	
İnhalen prick testi			
Pozitif	7 (%24)	0	>0.05
Negatif	22 (%76)	23 (%100)	
Gıda prick testi			
Pozitif	4 (%14)	1 (%5)	>0.05
Negatif	25 (%86)	22 (%95)	

Hastaların demografik özellikleri ve atopiye yönelik alınan öyküleri Mycoplasma Pneumoniae Ig M (+) ve Ig M (-) olan hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Hastaların demografik özellikleri ve atopi öyküsü ile M. Pneumoniae (+) ve M. Pneumoniae (-) liği karşılaştırılması

	M. Pneumoniae Ig (M) (+) n=8	M. Pneumoniae Ig (M) (-) n=82	P
Cinsiyet			
Kız	4 (%50)	54 (%65)	> 0.05
Erkek	4 (%50)	28 (%35)	
Ailede astım öyküsü			
Pozitif	1 (%12)	30 (%39)	> 0.05
Negatif	7 (%88)	48 (%61)	
Atopik dermatit			
Pozitif	1 (%12)	8 (%13)	> 0.05
Negatif	7 (%88)	52 (%87)	
ÜSYE ile ilişkili hısıltı			
Pozitif	8 (%100)	39 (% 60)	> 0.05
Negatif	0	26 (%40)	
Rinit varlığı			
Pozitif	4 (%50)	58 (%70)	> 0.05
Negatif	4 (%50)	24 (%30)	

Hastaların laboratuvar tetkikleri ve prick test sonuçları; Mycoplasma Pneumoniae Ig M (+) ve Ig M (-) olan hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Hastaların laboratuvar ve prick test sonuçları ile M. Pneumoniae (+) ve M. Pneumoniae (-) liği karşılaştırılması

	M. Pneumoniae Ig (M) (+) n=8	M. Pneumoniae Ig (M) (-) n= 82	P
Eozinofili			
Yüksek	7 (%88)	66 (%81)	> 0.05
Düşük	1 (%12)	15 (%19)	
Total Ig E			
Yüksek	5 (%62)	43 (%52)	> 0.05
Düşük	3 (%38)	39 (%48)	
Phadiotop inhalen			
Pozitif	0	8 (%10)	> 0.05
Negatif	8 (%100)	74(%90)	
Phadiotop infant			
Pozitif	1 (%12)	21(%25.4)	> 0.05
Negatif	7 (%88)	61(%74.6)	
İnhalen deri testi			
Pozitif	0	7 (%15.2)	> 0.05
Negatif	6 (%100)	39 (%84.8)	
Gıda deri testi			
Pozitif	0	5 (% 11)	>0.05
Negatif	6 (%100)	41(%89)	

Hastaların demografik özellikleri ve atopi öyküleri *Clamidyia Pneumoniae* Ig M (+) ve Ig M (-) olan hastalarla karşılaştırıldığında atopik dermatitli hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p < 0.005$) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Hastaların demografik özellikleri ve atopi öyküsü ile *Cl. Pneumoniae* (+) ve *Cl. Pneumoniae* (-) liği karşılaştırılması

	<i>Cl. Pneumoniae</i> Ig (M) (+) n=14	<i>Cl. Pneumoniae</i> Ig (M) (-) n=76	P
Cinsiyet			
Kız	9 (%64)	49 (%64.4)	> 0.05
Erkek	5 (%36)	27(%35.6)	
Ailede astım öyküsü			
Pozitif	6 (%42.8)	25 (%34.7)	> 0.05
Negatif	8 (%57.2)	47 (%65.3)	
Atopik dermatit			
Pozitif	0	9 (%15.2)	< 0.005
Negatif	10(%100)	50 (84.8)	
ÜSYE ile ilişkili hısıltı			
Pozitif	10 (%90.9)	37 (%59.6)	> 0.05
Negatif	1 (%9.1)	25 (%40.4)	
Rinit varlığı			
Pozitif	10 (%71.4)	52 (%68.4)	> 0.05
Negatif	4 (%28.6)	24(%31.6)	

Hastaların laboratuvar tetkikleri ve prick test sonuçları; Clamidy Pneumoniae Ig M (+) ve Ig M (-) olan hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Hastaların laboratuvar ve prick test sonuçları ile Cl. Pneumoniae (+) ve M. Pneumoniae (-) liği karşılaştırılması

	Cl. Pneumoniae Ig (M) (+) n=14	Cl. Pneumoniae Ig (M) (-) n= 76	P
Eozinofili %			
Yüksek	13 (%92.8)	60 (%80)	> 0.005
Düşük	1 (%7.2)	15 (%20)	
Total Ig E			
Yüksek	7 (%50)	41 (%53.9)	> 0.005
Düşük	7 (%50)	35 (%46.1)	
Phadiotop inhalen			
Pozitif	1 (%7)	7 (%9.3)	> 0.005
Negatif	13 (%93)	69 (%90.7)	
Phadiotop infant			
Pozitif	2 (%14.3)	20 (%26)	> 0.005
Negatif	12 (%85.7)	56 (%74)	
İnhalen prick testi			
Pozitif	0	7 (%15.5)	> 0.005
Negatif	7 (%100)	38 (%84.5)	
Gıda prick testi			
Pozitif	1 (%14.3)	4 (%9)	> 0.005
Negatif	6 (%85.7)	41 (%91)	

Hastaların *Mycoplasma Pneumoniae* IgM pozitifliği yönünden yaşa göre incelenmesi sonucunda, hayatın ilk yılında değil, 2. yılında (12-24 ay arası) istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p < 0.001$) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Hastaların *Mycoplasma Pneumonia* IgM (+) ve IgM(-) liği yönünden 6 aylık dönemlere göre karşılaştırılması

	Mycoplasma Pneumoniae IgM +	Mycoplasma Pneumoniae IgM -	P
1-6 ay	0	5 (%100)	<0.001
7-12 ay	0	34 (%100)	
13-18 ay	2 (%10)	18 (%90)	
19-24 ay	6 (%19.3)	25 (%80.7)	

Hastaların *Chlamidya Pneumoniae* IgM pozitifliği yönünden yaşlara göre istatistiksel olarak incelenmesi sonucunda, yine hayatın ilk yılında değil, 2. yılında (12-24 ay arası) istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p = 0.001$) (Tablo 4.13).

Tablo 4.13. Hastaların *Chlamidya Pneumonia* IgM (+) ve IgM(-) liği yönünden 6 aylık dönemlere göre karşılaştırılması

	Chlamidya Pneumoniae IgM +	Chlamidya Pneumoniae IgM -	P
1-6 ay	0	5 (%100)	= 0.001
7-12 ay	0	34 (%100)	
13-18 ay	5 (%25)	15 (%75)	
19-24 ay	9 (%29)	22 (%71)	

Hastaların *Mycoplasma Pneumonia* IgM pozitifliği ve Astım Prediktif İndeks pozitifliği yönünden karşılaştırması yapıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşılamadı (Tablo 4.14).

Tablo 4.14. Hastaların *Mycoplasma Pneumonia* IgM (+) ve IgM(-) liği ve Astım Prediktif İndeks (+) ve (-) liği yönünden karşılaştırılması

	Mycoplasma Pneumoniae IgM +	Mycoplasma Pneumoniae IgM -	P
API pozitif	3 (%5.4)	53 (%94.6)	>0.05
API negatif	5 (%14.8)	29 (%85.2)	

Hastaların *Chlamidya Pneumoniae* IgM pozitifliği ve Astım Prediktif İndeks pozitifliği yönünden karşılaştırması yapıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı (Tablo 4.15).

Tablo 4.15. Hastaların *Chlamidya Pneumonia* IgM (+) ve IgM(-) liği ve Astım Prediktif İndeks (+) ve (-) liği yönünden karşılaştırılması

	Chlamidya Pneumoniae IgM+	Chlamidya Pneumoniae IgM -	P
API pozitif	8 (%14.2)	48 (%85.8)	>0.05
API negatif	6 (%17.6)	28 (%82.4)	

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda 1-24 ay tekrarlayan hışıltılı çocuklarda; *Mycoplasma Pneumoniae* ve *Chlamydia Pneumoniae* sıklığını ve astım prediktif indeks ile ilişkisini belirlemeye çalıştık. Bu amaçla 1-24 ay arası yaş grubunda *Mycoplasma Pneumoniae* ve *Chlamydia Pneumoniae* enfeksiyonları için kan örneklerini topladık ve hasta süt çocuklarının ailelerinden akut hastalık hakkında ayrıntılı öykü aldık. *Mycoplasma Pneumoniae* ve *Chlamydia Pneumoniae* enfeksiyonları varlığının, çalışma grubumuzda, astım gelişme riskinin kuvvetli bir belirtici olan API üzerine pozitif yönde olmasını beklediğimiz anlamlı etkisini istatistiksel olarak saptayamadık. Ancak API bağımsız olarak, 0-2 yaş grubundaki hışıltılı çocuklarda subgrup analizi yapıldığında özellikle 1-2 yaş aralığında *Mycoplasma Pneumoniae* ve *Chlamydia Pneumoniae* varlığı istatistiksel olarak anlamlı saptadık.

Hışıltılı çocuk olgularında; etyolojide en sık karşılaşılan nedenlerin başında solunum yolu enfeksiyonları gelmektedir. Toplumda sık karşılaşılan solunum yolu virüsleri (özellikle *RSV*, *rhinovirüs*) ve *Chlamydia Pneumonia* ve *Mycoplasma Pneumonia* gibi bazı bakteriler insanlarda alt solunum yollarına ulaştıklarında doku hasarı ve enflamasyonu başlatarak geçici hava yolu aşırı duyarlılığına ve hışıltıya neden olabilmektedir (115).

Enfeksiyonların astım patogenezindeki yeri hala tam olarak anlaşılamamıştır. Epidemiyolojik ve deneysel hayvan çalışmalarından elde edilen veriler adenovirüs ve *RSV* başta olmak üzere virüslerin, *Chlamydia Pneumoniae* ve *Mycoplasma Pneumoniae* olmak üzere iki atipik bakterinin muhtemel persistan enfeksiyona yol açabileceği ve astım patogenezinde rol alabileceği belirtilmiştir (132,133).

C. Pneumonia’nın akut enfeksiyonu sonrasında metabolik olarak inaktif ve bu yüzden de antibiyotik dirençli olan atipik persistan inklüzyonların gelişimi ile karakterize hücre içi hayat siklusu başlar, bu biyolojik davranış akut semptomatik hastalığı takiben antibiyotiklerle tedavisi zor olan persistan semptomlarla karakterize klinik gidişe yol açar (134). Benzer klinikopatolojik süreç *M. Pneumoniae*’nin yaşam döngüsünde de izlenir. Hem hücre içi çoğalma hem de konak benzeri proteinlerin kullanımı konak immün sistemi tarafından bu enfeksiyonların tanınmasını önler.

Bu iki atipik mikobakterinin enfeksiyonu konakta, proinflatuar sitokinlerin (TNF- α , IL-1 β VE IL-6, IL-10, IL-12) üretimi yoluyla astım ile potansiyel ilişkili olan lokal immunolojik cevabı uyarır (138). Ayrıca *Chlamydia Pneumoniae* ve *Mycoplasma Pneumoniae* havayolu epiteli ve mononükleer hücreler haricinde düz kas hücrelerini de infekte ederek bu hücrelerden önemli miktarda IL-6 ve bFGF salınımını uyarır. bFGF ve IL-6 astımda havayolu duvarı kalınlaşması ve subepitelyal fibrozis gelişiminde önemli rol oynarlar (135).

Persistan enfeksiyon ve astım ilişkisini gösteren epidemiyolojik verilerde vardır. Hafif, orta ve ağır derecede astıma sahip 116 erişkin hastayı inceleyen bir çalışmada, ağır ve orta derecede astım ile yüksek *C. Pneumoniae* spesifik IgA titreleri arasında anlamlı ilişki tespit edilmiştir. Bu sonuç kronik enfeksiyonun sürekli uyaran oluşturarak inflamasyona, sonuç olarak da doku hasarı ve yeniden yapılanmaya yol açmak suretiyle astım şiddeti üzerine etkili olduğu şeklinde yorumlanmıştır (137).

Bu iki etken infekte hücrelerde proinflatuar sitokinlerin üretimine neden olarak lokal immunolojik cevabı uyarırlar. Proinflatuar sitokinler ve harap olan infekte hücrelerden salınan hücre içi içerikler doku hasarı ve skar oluşumuna yol açar (135,136,138).

Eritromisin, tetrasiklin ve doksisisilin in vitro olarak *M. Pneumoniae* ve *C. Pneumoniae* enfeksiyonlarına etkili bulunmuştur (94,95). 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 daha çok tercih edilir hale gelmişlerdir (113). Tetrasiklinin, küçük çocuklarda gelişmekte olan kemik ve dişler üzerindeki yan etkileri nedeniyle kullanımı kısıtlıdır (109). Klaritromisin 15 mg/kg/gün 10 gün veya azitromisin 3 gün 10 mg/kg/gün olguların %80-90' nında eradikasyonu sağlamıştır (107).

Hışiltı etyolojisinde; solunum yolu enfeksiyonlarının yanı sıra, ailede atopi, havayolunun yapısal ve gelişimsel durumu, immun maturasyon ve immun yanıtın yetersizliği, prematurite, düşük doğum ağırlıklı doğum, yenidoğan döneminde düşük

tidal volüm ile karakterli solunum fonksiyon testi, sezeryan, yenidoğan geçici takipnesi ve mekonyum aspirasyonu, erkek cinsiyet, annenin sigara içimi, çevresel hava kirliliği, pasif sigara maruziyeti, kreşte yaşama, aşırı hijyen, genç anne, az kardeş, anne sütü almama da yer almaktadır. Ayrıca bunların yanında özefago-pulmoner reflü hastalığı, kistik fibrozis, hava yolunu ilgilendiren kardiyovasküler anomaliler, torakopulmoner kitleler de etyolojide rol oynarlar (4-6).

Bizim çalışmamızda; *M. Pneumoniae* ve *C. Pneumoniae* infeksiyonunun çalışma grubumuzda hayatın ikinci yılında, ilk yılına oranla daha yüksek olduğunu saptadık. Ancak çalışmamızın amaçlarından biri olan *M. Pneumoniae* ve *C. Pneumoniae* infeksiyonunun, API pozitifliğine olan katkısını istatistiksel olarak anlamlı saptayamadık.

Emre ve ark. (142), 5-18 yaş arasında akut hışıltı epizodu ile acil servise başvuran 118 astımlı hasta ile 41 kontrol grubu üzerinde yaptıkları çalışmada, hışıltılı çocukların 13'ünde (%11), kontrol grubundaki çocukların 2'sinde (%5,4) nasofarinksten *C. Pneumoniae* izole edilmiştir. Aynı zamanda bu çocukların %75'inde antibiyotik kullanımı ile astımın klinik ve laboratuvar olarak düzelmeleri saptanmıştır. Bu bulgular ile *C. Pneumoniae* infeksiyonunun astım alevlenmesine neden olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ancak; Norman ve ark. (143) yaptığı çalışmada, solunum yolu infeksiyonu nedeniyle hastaneye başvuran, aralarında astımlılarında bulunduğu 367 çocuk hasta, boğaz lavajında PCR ile *C. Pneumoniae* infeksiyonu araştırılmıştır. Çocukların 57'sinde *C. Pneumoniae* PCR pozitifliği saptanmış fakat astım hastalarının hiçbirinde *C. Pneumoniae* PCR pozitifliği saptanmamıştır.

Cunnigham ve ark. (144), 9-11 yaşları arasında astım alevlenmesine sahip hışıltı ve öksürüğü bulunan çocuklarda ve en az 2 haftadır asemptomatik olan kontrol grubunda nazal aspiratlarda, PCR yöntemi ile yaptıkları çalışmada, semptomatik çocukların %24'ünde, asemptomatik çocukların ise %28'inde *C. Pneumoniae* infeksiyonu saptanmıştır. Bu çalışmada astım alevlenmesi ile *C. Pneumoniae* infeksiyonu arasında bir ilişki gösterilememiştir.

Yapılan çeşitli çalışmalarda *C. Pneumoniae* infeksiyonu ile, erişkin astım ağırlığı ve çocukluk çağı astım alevlenmesi sayısı arasında korelasyon olduğu

bildirilmektedir (145). Bununla beraber *C. Pneumoniae* infeksiyonu ve akut astım atağı arasında serolojinin kullanıldığı kontrollü bir klinik çalışmada herhangi bir korelasyon gösterilememiştir (146).

Abadoğlu ve ark. (147), astım atağı ile acil servise başvuran 24 hasta ve 17 kronik astımlı hasta ile 8 sağlıklı kontrol ile yaptıkları çalışmada *C. Pneumoniae*, *M. Pneumoniae*, *L. Pneumophila* ve *H. Pylori* infeksiyonlarını serolojik olarak araştırmışlar. Atak grubunda 2 hastada (%8,3) *C. Pneumoniae* IgM, 17 hastada (%70,8) IgG antikor, kronik astım grubunda 13 hastada (%62,5) *C. Pneumoniae* IgG antikor, kontrol grubunda ise 5 hastada *C. Pneumoniae* IgG pozitifliği saptanmış. Yapılan karşılaştırmada astım atağı ile *C. Pneumoniae* infeksiyonu arasında anlamlı bir ilişki gösterilememiştir. Aynı şekilde astım atağı ile *M. Pneumoniae*, *L. Pneumophila* ve *H. Pylori* arasında bir ilişki saptanamamıştır.

Atipik mikroorganizmaların neden olduğu infeksiyonların yaygınlığını araştırmak için serolojik testlerin kullanıldığı çalışmalarda, çok farklı testlerin kullanılması ve infeksiyonun varlığını yorumlamada kullanılan sınır antikor titre düzeylerinde bir standardın bulunmaması bu çalışmalardan elde edilen sonuçların güçlüğe neden olmaktadır. Buna ek olarak serolojik yöntemlerle solunum yolu infeksiyonundan sorumlu atipik mikroorganizmaların infeksiyonu ile asemptomatik taşıyıcılığın ayırt edilmesindeki güçlük ve inatçı antikor titresindeki pozitiflik ile kronik infeksiyonun ayırt edilmesindeki zorluklar, akut infeksiyon ile sekonder akut (re) infeksiyonu ayırt etmedeki zorluklar, testin yapılmasında deneyimli personele gereksinim gibi zorluklar bulunmaktadır.

C. Pneumoniae inatçı solunum yolu infeksiyonuna neden olmaktadır. *C. Pneumoniae* ile oluşan kronik infeksiyon yada yeniden maruziyet hava yollarında immünopatolojik bir olayı başlatıyor olabilir (epitel hasarı, mediyatör salınımı gibi) veya klamidyal protein antijenlerine karşı gelişen hipersensitiviteye, astıma özgü kronik hava yolu inflamasyonuna yol açabilir. *C. Pneumoniae* karşı antikorlar tüm dünyada yaşayan erişkinlerin %50-80'inde pozitif olarak bulunmaktadır (62,63). Son 4-5 yılda yapılan çalışmalarda büyük epidemiyolojik ve klinik kanıtlar *C. Pneumoniae*'nin özellikle çocuklarda hem akut hem de kronik astımda tetikleyici bir faktör ve alevlenmelerle ilişkili olduğu belirtilmektedir (148-151).

Mertsola ve ark. (152), tekrarlayan hışıltı atakları olan 1-6 yaş arasında 54 çocuğu 3 ay süreyle prospektif olarak izlemiş ve bunlarda görülen 115 hışıltı atağının %45'inde infeksiyon ajanı tespit edilen olguların sadece %1,7'sinde etken *M. Pneumoniae* olarak bulunmuştur. *M. Pneumoniae* karşı oluşan IgG ve IgM antikorları immünoassay teknikleriyle çalışmışlardır.

Sabato ve ark. (153) yaptıkları çalışmada, kompleman fiksasyon testi ile *M.pneumoniae* infeksiyonu geçirdiği belirlenen, 1,1-15,8 yaşları arasındaki 108 çocuğu, akut hastalık süresince ve izleyen 3 yıl boyunca takibinde ve hışıltı gelişme oranını saptamışlar. Normal çocuk popülasyonuna göre akut infeksiyonla hışıltı gelişme insidansı beklenenden çok yüksek (%40) bulunmuştur. Bulgular non-astmatik çocuklarda bile *M. Pneumoniae*'nin motor tonusu etkilediğini, bronkodilatatör tedavisinin yarar sağladığını göstermişlerdir. Bu çalışma *M. Pneumoniae*'nin pulmoner hasara yol açtığını yada infeksiyondan yıllar sonra bile pulmoner gelişimi etkileyebileceğini düşündürmektedir.

Esposito ve ark. (154), akut hışıltı atakları olan 2-14 yaş çocuklarda seroloji ve PCR kullanarak yaptıkları çalışmada, *M. Pneumoniae*'nin kontrol grubuna göre hasta grupta daha sık olduğunu ve *M. Pneumoniae* tekrarlayan hışıltı atakları ile kuvvetli bir ilişkisi olduğunu bildirmişlerdir.

Lieberman ve ark. (155), erişkinlerde serolojik test yöntemini kullandığı prospektif bir çalışmada *M. Pneumoniae*'nin astımın akut alevlenmesi ile kuvvetli ilişkisi olduğunu göstermişlerdir.

Seggev ve ark. (81), astımlı erişkin hastalarda akut atakta IgM-ELİSA ile %21 oranında *M. Pneumoniae* antikorı saptamasına karşılık, Hudgel ve ark. (156), aynı yöntemle yaptıkları çalışmada astımlılar ve kontrol grubu arasında *M. Pneumoniae* varlığı açısından istatistiksel bir fark bulamamışlar ve astım atağı sırasında viral üst solunum yolu infeksiyonu insidansında bir artış olduğunu saptamış ancak *M. Pneumoniae* infeksiyonun rastlamamıştır.

Trumerelle ve ark. (157), 2-16 yaş hışıltılı çocuklarda PCR ve serolojik yöntemlerle yaptıkları çalışmalar da *M. Pneumoniae* seroprevalansın %1-5 oranında olduğunu ve erişkinlerde astım atağında çok az rol oynadığını bildirmişlerdir.

Biscardi ve ark. (13), yaşları 2-15 olan 170 astım atağı ile başvuran hasta ve 152 stabil astım veya riniti olan hastanın araştırıldığı bir çalışmada; astım tanısı olup atak ile hastaneye yatırılan hastalarda yapılan serolojik testlerde; 4 hastada (%3,4) akut *C. Pneumoniae* enfeksiyonu, 24 hastada (%20) akut *M. Pneumoniae* enfeksiyonu saptamışlar. İlk kez astım atağı ile başvuran hastalarda ise 3 hastada (%6) akut *C. Pneumoniae* enfeksiyonu, ve dikkat çekici olarak 26 hastada (%50) akut *M. Pneumoniae* enfeksiyonu saptanmış. Kontrol grubunda 8 hastada (%5,2) akut *M. Pneumoniae* enfeksiyonu saptanmış. Çalışmacılar bu verilere dayanarak akut *M. Pneumoniae* enfeksiyonunun astım gelişiminde predispozisyon oluşturduğunu ve astım ataklarına tetikleyici bir faktör olduğunu öne sürmüşlerdir.

Ancak Bebear ve ark. (158); *M. Pneumoniae* ve *C. Pneumoniae*'nin akut astım patogeneziindeki rolünü ve astımlı çocuklarda atakları arttırdığı hipotezini araştırdıkları 2 yıllık bir çalışmada; 256 çocuk ve 68 erişkine solunum fonksiyon testleri, mikrobiyolojik testler uygulanmış (PCR ve Seroloji) bu testler 7 hafta sonra, 6 ay ve 12 ay sonra tekrarlanmış. Kronik astımlı çocuklarda *M. Pneumoniae* enfeksiyonu akut ataklı hastalara göre daha sık bulunmuş. Fakat istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamış. Benzer şekilde *C. Pneumoniae* enfeksiyonu içinde istatistiksel olarak bir fark bulunmamış. Çalışmacılar *M. Pneumoniae* ve *C. Pneumoniae* nın patogenezi de direk rol oynadığını gösteren ve atakları arttırdığını gösteren anlamlı kanıtlara ulaşamamışlar.

Çalışmaların sonuçları arasındaki farklılıklar kullanılan tanı yöntemleriyle açıklanmaya çalışılmıştır. Çoğu araştırmada serolojik testler kullanılmıştır. Serolojik tanının dezavantajı *M. Pneumoniae*'ya karşı gelişen antikorların, diğer Mycoplasma enfeksiyonlarına ve Streptococcus gibi çapraz reaksiyon veren antijenlere bağlı olarak oluşabilmesidir. Buna bağlı yalancı pozitiflikler araştırma sonuçlarını etkileyebilir.

Kültür ile yapılan çalışmaların dezavantajı, üremenin uzun sürmesi ve güçlüğüdür. Geçirilmiş *M. Pneumoniae* enfeksiyonun tanısında kullanılamaz. Geçirilmiş *M. Pneumoniae* enfeksiyonun tanısında spesifik IgM-ELİSA'nın, direkt izolasyon ve kompleman fiksasyon testine göre daha duyarlı ve etkin olduğu

bildirilmektedir (84). Bizde çalışmamızda *C. Pneumoniae*, *M. Pneumoniae* spesifik Ig M antikorlarını saptamada ELİSA yöntemini kullandık.

Hardy ve ark. (159), astıma predispozisyonu olan bireylerde *M. Pneumoniae* enfeksiyonunun astıma benzer şekilde akciğer fonksiyonlarını azaltan pek çok patofizyolojik değişikliklerle neden olduğunu, bunun sonucu olarak da astımın gelişimine veya alevlenmesine katkısı olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmadan çıkartılan diğer bir sonuç ise, *M. Pneumoniae*’ ye karşı etkili antibiyotikler ile tedavinin *M. Pneumoniae* enfeksiyonunun olduğu astımlı hastalarda akciğer fonksiyonlarında iyileşme sağladığının gösterilmesidir, bu bulgular ışığında enfeksiyonun kronik astımda bir rolü olduğunu düşünmektedirler.

M. Pneumoniae enfeksiyonu ile alevlenme ve kronik astım arasında ilişkiyi gösteren kanıtlar olmasına rağmen, *M. Pneumoniae*’nın farklı yaş gruplarındaki akut ve kronik astım hastalarının akciğerlerinde astım başlangıcına olan etkisini ve rekürrensini belirlemek için moleküler düzeyde çalışmalar yapılmasına ihtiyaç vardır.

Esposito ve ark. (154) gerçekleştirdiği bir çalışmada yaşları 2-14 olan hışıltı atağı ve enfeksiyon bulguları ile acil servise başvuran 71 astımlı çocuk ile 80 sağlıklı çocukta seroloji, PCR ve nazofaringeal aspiratta DNA tespiti ile *M. Pneumoniae* ve *C. Pneumoniae* varlığı araştırılırken, gerekli görülen vakalara astım tedavisine ek olarak klaritromisin ile 10 günlük antibiyoterapi verilmiştir. Hışıltılı 71 vakadan 11’inde (%15.5) *C. Pneumoniae* varlığı tespit edilirken (kontrol grubunda %2.5), hışıltılı vakaların bu patojenlerle enfekte olan ve olmayanları arasında atopi prevalansı arasında belirgin farklılık bulunmamıştır. Hışıltılı hastaların %30.9’ una steroid ve bronkodilatatörden oluşan standart tedaviye ek olarak PCR sonuçlarına göre klaritromisin tedavisi verilmiş, üç aylık takip döneminde klaritromisin ile tedavi gören gruptaki hastaların hiçbiri yeni hışıltı atağı geçirmemişlerdir. Akut *C. Pneumoniae* ve/veya *M. Pneumoniae* enfeksiyonuna sahip olup, klaritromisin tedavisi almayanlarda ise hışıltı tekrarı belirgin şekilde fazla saptanmıştır.

Başka bir çalışmada ise *C. Pneumoniae* kültür pozitif 12 astımlı çocuk klaritromisin veya eritromisin ile tedavi edilmiş, dokuzu tedavi sonrası düzelme

göstermiştir. PCR ve kültür ile *C. Pneumoniae* ve *M. Pneumoniae* varlığının tespitinden sonra günde iki doz 500 mg klaritromisin ile altı haftalık tedavi rejiminin öncesi ve sonrasında akciğer fonksiyonlarının ölçüldüğü ve inflamatuvar sitokinlerin akciğer biyopsisi ve bronkoalveoler lavajda konsantrasyonlarının belirlendiği bir çalışmada, PCR pozitif olan olgularda akciğer fonksiyonlarında anlamlı düzelme belirlenmiş, ayrıca IL-5 konsantrasyonunda da anlamlı düşüş gözlenmiştir. Çalışmanın sonunda klaritromisin tedavisi alan 13 hastadan yedisinin akciğerinde mikroorganizma tespit edilirken PCR ile sadece iki olguda pozitiflik tespit edilmiştir (159). Ayrıca klaritromisinin astımlılarda silier vuru frekansındaki yavaşlamayı ve epitel hasarını azalttığı da gösterilmiştir.

Virüs ilişkili hışiltı, hayatın erken yıllarında özellikle RSV ve Rinovirüs enfeksiyonu ile ilişkilidir ve süt çocukluğundan çocukluğa geçişte hışiltının sebat etmesinde önemlidir. RSV enfeksiyonu süt çocukluğu döneminde havayolu obstruksiyonunun en sık nedenidir (49).

Bosis ve ark. (161), bir yaşından önce ilk hışiltı atağıyla gelen sağlıklı çocuklarda RSV, rhinovirus, influenza, hMPV, coronavirus, bocavirus, enterovirüs, paraechovirus ve atipik bakteri izolasyonu ile tekrarlayan hışiltı arasındaki ilişkiyi araştırdıkları çalışmada sadece RSV'nin tekrarlayan hışiltı ilişkili olduğunu saptamışlardır.

Bizim çalışma grubumuzun yaş aralığında; literatüre bakıldığında hışiltının en sık nedeni olarak enfeksiyonlar görülmekte ve bunların büyük kısmını virüsler oluşturmaktadır. Bu etkenlerle ilgili literatürde çok sayıda çalışma vardır. Çalışmaya alınan hastalarda *C. Pneumoniae* ve *M. Pneumoniae* etkenlerinin sayıca beklediğimiz oranın altında olmasını; 0-2 yaş arasında hışiltı etyolojisinde virüslerin bakterilere göre daha fazla rol oynamasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Çalışmamızda API ile hastaların demografik özellikleri karşılaştırıldığında çıkan sonuçlara göre erkek cinsiyet sayıca fazla saptanmıştır. Literatürde erkek cinsiyetin hışiltı oluşumu için risk faktörü olduğunu öne süren çalışmalar çoğunlukta iken (30,162,163), buna aykırı görüş bildiren çalışmalar da mevcuttur (163). Çalışmamızdaki tüm tekrarlayan hışiltılı hastalarda erkek cinsiyet daha yüksek

oranda tespit edildi ve yine astım prediktif indeksi pozitif olan hastalar içinde de istatistiksel olarak anlamlı saptayamasak da; erkeklerin sayıca kızlara göre daha fazla olduğu görüldü. Erkek çocuklarda solunum yollarının çapının, akciğer hacmine oranının kızlara göre daha dar olması hastalığın süt çocukluğunda erkek çocuklarda daha çok görülme nedenini ve zamanla akciğer gelişiminin tamamlanması ile bu özelliğin kaybolmasını açıklayabilmektedir (165).

Bebeklikte hışıltısı olanların %80'inde hışıltı ergenliğe kadar kaybolmaktadır. Ancak bu çocuklarda atopik yapı ve/veya atopik dermatit varsa %60'ında astım gelişmektedir (166). Geniş kohort tipi çalışmalarda, aile bireylerinde atopi hikayesi bulunmasının çocukluk çağı hışıltılarında risk oluşturduğu bulunmuştur (167). Allerjik rinit olması hışıltının varlığında önemli bir risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. Bizim çalışmamızda da istatistiksel olarak anlamlı sonuca ulaşılmasa da tekrarlayan hışıltılı çocuklarda allerjik rinit varlığı sayıca daha fazla değerlendirilmiştir. Bu durumun çevresel ve genetik faktörler ya da vaka sayısı ile ilgili olabileceği düşünüldü.

Rusconi ve ark. (30) yaşları 6-7 olan 16.333 çocuğu içeren çalışmasında, çocuğun allerjik rinit veya egzemasının olmasının, erken başlangıçlı geçici hışıltı atakları için risk faktörü olmakla birlikte, geç başlangıçlı hışıltı atakları ve persistan hışıltı atakları için daha önemli bir risk faktörü olduğunu bildirmiştir. Çok güçlü bir prediktiviteye sahip diğer bir hastalık ise atopik dermatittir. Deri döküntülerinin (allerjik duyarlılığı göstermesi bakımından) sıklığı ve yoğunluğu arttıkça geç başlangıçlı ve/veya hışıltı ataklarının riski artmaktadır. Atopik egzema, allerjik rinit ve allerjik konjonktivit arasında, astım için en güçlü prediktivitenin atopik egzemaya ait olduğu bildirilmektedir. Çalışmamızda beklediğimiz gibi atopik dermatit varlığı API pozitif olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Astım prediktif indeksin major kriterleri arasında yer alan atopik dermatit varlığı literatürle uyumlu olarak astım için risk faktörü kabul edilmiştir.

Ailesel havayolu hastalığı öyküsü (allerjik rinit, astma, KOAH) tüm hışıltı kategorilerinde artmış risk ile birliktedir, bununla birlikte asıl olarak geç başlangıçlı ve/veya persistan hışıltı atakları için primer risk faktörüdür (168). Maternal astım

öyküsünün, babanın ya da kardeşlerin astım öyküsünden çok daha güçlü bir risk faktörü olduğu, özellikle persistan hışıltı atakları için olan risk katsayısının daha belirgin olduğu bildirilmektedir (169). Martinez ve ark. (170), ailesel astım veya KOAH öyküsünün erken başlangıçlı geçici hışıltı atakları için de bir risk faktörü olabileceğini göstermiştir. Hışıltılı ASYE'si olan çocuklar arasında annesi astımlı olanlarda hışıltı ataklarının tekrarlama riski annesinde astım olmayanlara göre daha yüksektir. Aksini iddia eden epidemiyolojik çalışmaların varlığına rağmen, sınırlı sayıdaki genetik çalışma astımın maternal geçişi üzerinde durmaktadır (168). Çalışmamızda da diğer pek çok çalışmada olduğu gibi; ailede astım varlığı API pozitif olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Astım prediktif indeksin major kriterleri arasında yer alan ailede astım varlığı literatürle uyumlu olarak astım için risk faktörü kabul edilmiştir.

Tekrarlayan hışıltısı olan çocuklarda allerjen duyarlılığının tespiti için, spesifik IgE düzeyleri ölçülebileceği gibi prick testi de yapılabilmektedir. Spesifik IgE ölçümü çok pahalı bir yöntem olmasına rağmen prick testine üstünlüğü yoktur. Dermografizmi yada çok yaygın egzeması olan çocuklarda tercih edilir (171,172). Nadir de olsa prick testi yapılırken anafaksi gelişebilir (172). Ancak altı yaşından küçük çocuklarda prick testi ile atopi saptamak her zaman mümkün olmayabilir (173). Çalışmamızda gıda spesifik IgE (phadiotop infant) pozitifliği, API pozitifliği ile karşılaştırıldığında beklediğimiz gibi istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Ancak astım prediktif indeksin minör kriterlerinden olan gıda prick testi API pozitif olan hastalarda sayıca fazla olmasına rağmen beklediğimizin aksine istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı. Çalışmamıza dayanarak; dermografizmi olan ve anafaksi riski olan hastalara pahalı olmasına karşın besin allerjisi varlığı hakkında bilgi edinmek için kanda gıda spesifik IgE çalışılmasının uygun olacağını düşünmekteyiz. Deri testinde besin alerji varlığı minör kriterler arasında yer almaktadır bu sayede deri testi yapılamayan hastalara kanda gıda spesifik IgE çalışılabilir.

Çalışmaya aldığımız hasta grubu süt çocukları olmasına rağmen, hastalarımızda API pozitiflik oranının topluma göre daha yüksek olduğunu düşünüyoruz. Bunun olası bir nedeni çalışmayı yaptığımız ünitenin bölgemiz açısından 3. Basamak bir sağlık merkezi olması ve hastaların en son refere edildikleri

veya yönlendirildikleri bir merkez olması nedeniyle olabilir. Aynı şekilde çalışma grubumuzun alerjik rinit, eozinofili ve Total IgE oranlarını da topluma göre yüksek saptadık. Bu sonuçlarında ünitemizin özelliği ile açıklanabileceğini düşünüyoruz.

M. Pneumoniae ve *C. Pneumoniae* çok farklı yaşam siklusuna sahip olan ve her ikisinin de temizlenmesi için Th-1 cevabı gerektiren atipik bakterilerdir. Her ikisi de akut solunum yolu enfeksiyonuna neden olmakla birlikte enfeksiyonların büyük kısmı subklinik olarak geçirilmektedir. Bu nedenle populasyonun büyük kısmı *M. Pneumoniae* ve *C. Pneumoniae* karşı antikora sahiptir (174,175). Atipik bakterilerin kültürde üretilmesi zordur, bu nedenle serolojik testler ve PCR daha sık kullanılmaktadır. PCR testi pahalı olması ve düşük mikroorganizma sayısı ile negatif sonuç vermesi nedeniyle rutinde kullanılmamaktadır. Biz çalışmamızda *M. Pneumoniae* ve *C. Pneumoniae* enfeksiyonlarını saptamak ve daha iyi sonuçlara ulaşabilmek için hem serolojik testleri (mikro ELİSA yöntemi ile IgG ve IgM antikor tayini) hem de PCR ile analiz yöntemini kullandık.

Literatürde son yıllarda *C. Pneumoniae* enfeksiyonu ile astım gelişimi veya astımlı hastalarda atakların sıklığındaki artışı ya da kronik ağır tabloya gidişi inceleyen pek çok erişkin ve çocuk yaş grubunda yapılan klinik çalışma mevcuttur. Ancak bu çalışmaların sonuçları arasında benzerlikler olduğu gibi çok çelişkili görünen sonuçlarda vardır. Bu hücre içi yaşama sahip atipik bakterinin astım patogeneziindeki rolü hala tam olarak ortaya konamamıştır.

C. Pneumoniae enfeksiyonlarının seroprevalansı yaşla orantılı olarak artar. 5 yaşından küçük çocuklarda az oranda görülmesine rağmen okul çağındaki çocuklarda ise giderek artış göstermektedir. Tüm dünyada erişkinlerin %50-80'inde *C. Pneumoniae* özgü antikorlar içerdiği serolojik çalışmalarda gösterilmiştir (176,177).

Hahn ve ark. (177), akut *C. Pneumoniae* enfeksiyonunun, yetişkinlerde astım başlangıcıyla ilişkili olabileceğini, akut solunum sistemi enfeksiyonuna sahip 365 hastada yapılan serolojik çalışmalarda belirlenmişlerdir. Bu çalışmada hastaların 19'unda (%5'inde) akut *C. Pneumoniae* enfeksiyonu serolojik olarak saptanmıştır. *C. Pneumoniae* enfeksiyonu belirlenmiş olan bireylerin 9'unda bronkospazm belirlenmiş ve bu hastaların 4'ünde önceden saptanmış olan astımın alevlenmesi olduğu, 4 hastanın ise akut *C. Pneumoniae* enfeksiyonu sonrası astım geliştiği göstermişlerdir.

Sonuç olarak yaptığımız çalışmada; *Mycoplasma Pneumoniae* ve *Chlamydia Pneumoniae* infeksiyonları varlığının, tekrarlayan hışıltı ile başvuran 0-2 yaş arası süt çocuklarında astım gelişme riskinin kuvvetli bir belirteci olan API üzerine pozitif yönde olmasını beklediğimiz anlamlı etkisini istatistiksel olarak saptayamadık. Ancak API bağımsız olarak 0-2 yaş grubundaki hışıltılı çocuklarda subgrup analizi yapıldığında özellikle 1-2 yaş aralığında *Mycoplasma Pneumoniae* ve *Chlamydia Pneumoniae* varlığı istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Özellikle 1-2 yaş grubundaki hışıltılı çocuklarda; bu iki mikroorganizmanın varlığı akılda tutulmalıdır. Her iki enfeksiyon ajanı içinde hayatın 2. yılında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu ve bu hastaların tekrarlayan hışıltı atakları geliştirebileceğini saptadık. Özellikle tekrarlayan hışıltı ile gelen bu yaş grubu hastalara klasik akut bronşiyolit tedavisinin yanında bu bakteri ajanlarının tedavisi için en sık kullanılan; örneğin klaritromisin ile tedavinin verildiği ve verilmediği uzun süreli prospektif çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Çalışmamızın mikrobiyolojik tanı olarak istediğimiz sonuçlara ulaşamamasının nedeni, çalışma popülasyonumuzun yaş grubunun küçüklüğü, kullandığımız serolojik ve PCR yöntemlerinin teknik yetersizliği olabilir. Bizim çalışma grubumuzun yaş aralığında; literatüre bakıldığında hışıltının en sık nedeni olarak enfeksiyonlar görülmekte ve bunların büyük kısmını virüsler oluşturmaktadır. Bu etkenlerle ilgili literatürde çok sayıda çalışma vardır. Çalışmaya alınan hastalarda *C. Pneumoniae* ve *M. Pneumoniae* etkenlerinin sayıca beklediğimiz oranın altında olmasını; 0-2 yaş arasında hışıltı etyolojisinde virüslerin bakterilere göre daha fazla rol oynamasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Mycoplasma Pneumoniae ve *Chlamydia Pneumoniae* infeksiyonları varlığının; çocuklarda astım gelişimi riskinin saptanması açısından kılavuzlarca kabul edilmiş önemli bir belirteç olan Astım Prediktif İndeks'in üzerine olan pozitif veya negatif etkilerinin tam olarak anlaşılabilmesi için hem daha geniş popülasyonlu hem de daha standardize edilmiş mikrobiyolojik yöntemler kullanılan yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalında Ocak 2014 - Ocak 2015 tarihleri arasında, Çocuk Göğüs Hastalıkları ve Alerji İmmunoloji polikliniğine, Genel Çocuk Polikliniği ve Çocuk Acil Servise başvuran 1-24 ay arası tekrarlayan hışıltısı olan 90 süt çocuğu hasta çalışmaya alındı. Olguların 58'i (%64,4) erkek, 32'si (%35,6) kızdı. Çalışmaya alınan hastaların yaş dağılımları 1-6 ay arası 5 hasta (%5,6), 7-12 ay arası 34 hasta (%37,8), 13-18 ay arası 20 hasta (%22,2) ve 19-24 ay arası 31 hasta (%34,4) idi. Çalışmaya alınan hastalarda ailede astım öyküsü, atopik dermatit, üst solunum yolu enfeksiyonu ile ilişkisi ve alerjik rinit varlığı araştırıldı. Laboratuvar incelemelerinde; hastalara eozinofili, Total IgE, Phadiotop inhaler (inhalan spesifik IgE paneli), Phadiotop infant (besin spesifik IgE paneli), inhalen deri testi uygulandı; Bu bulguların sonucunda hastaların astım prediktif indeksleri değerlendirildi. 90 hastanın alınan kan örneklerinde Mycoplasma Pneumoniae IgM ve Clamidya Pneumoniae IgM ELISA yöntemi ve PCR yöntemi ile pozitiflik araştırılarak, tekrarlayan hışıltısı olan süt çocuklarında bu iki etkenin atopi ile ilişkisinin araştırıldığı çalışmada şu sonuçlara varılmıştır.

- 1- Hastaların demografik özellikleri ve atopi öyküleri; astım prediktif indeks pozitif olan ve olmayan hastalarla karşılaştırıldığında ailede astım öyküsünün ve hastalarda atopik dermatit varlığı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0.001$ ve $p<0.05$).
- 2- Hastalarının laboratuvar tetkikleri ve prick test sonuçları; astım prediktif indeks pozitif olan ve olmayan hastalarla karşılaştırıldığında phadiotop infant varlığı istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p<0.05$).
- 3- Hastaların demografik özellikleri ve atopi öyküleri Mycoplasma Pneumoniae Ig M (+) ve Ig M (-) olan hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).
- 4- Hastaların çalışılan eozinofili, Total IgE, Phadiotop inhalen ve Phadiotop infant tetkikleri ve deri test sonuçları; Mycoplasma Pneumoniae Ig M (+) ve Ig M (-) olan hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p>0.05$).

- 5- Hastaların demografik özellikleri ve atopi öyküleri *Clamidyia Pneumoniae* Ig M (+) ve Ig M (-) olan hastalarla karşılaştırıldığında atopik dermatitli hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0.005$).
- 6- Hastaların çalışılan eozinofili, Total IgE, Phadiotop inhalen ve Phadiotop infant tetkikleri ve deri test sonuçları; *Clamidyia Pneumoniae* Ig M (+) ve Ig M (-) olan hastalarla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).
- 7- Hastaların *Mycoplasma Pneumoniae* IgM pozitifliği yönünden 6 aylık dönemlere göre istatistiksel olarak incelenmesi sonucunda, hayatın ilk yılında değil, 2. yılında (13-24 ay arası) istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.01$).
- 8- Hastaların *Chlamidyia Pneumoniae* IgM pozitifliği yönünden 6 aylık dönemlere göre istatistiksel olarak incelenmesi sonucunda, yine hayatın ilk yılında değil, 2. yılında (13-24 ay arası) istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.01$).
- 9- Hastaların *Mycoplasma Pneumoniae* IgM pozitifliği ve Astım Prediktif İndeks pozitifliği yönünden karşılaştırması yapıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0.05$).
- 10- Hastaların *Chlamidyia Pneumoniae* IgM pozitifliği ve Astım Prediktif İndeks pozitifliği yönünden karşılaştırması yapıldığında ise istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0.05$).

Çalışmamızdan elde ettiğimiz sonuçlarla; *Mycoplasma Pneumoniae* ve *Chlamydia Pneumoniae* infeksiyonları varlığının, tekrarlayan hışıltı ile başvuran 1-24 ay arası süt çocuklarında astım gelişme riskinin kuvvetli bir belirteci olan API üzerine pozitif anlamlı ilişki istatistiksel olarak saptanmadı. Ancak API' den bağımsız olarak 1-24 ay grubundaki hışıltılı çocuklarda subgrup analizi yapıldığında özellikle 1-2 yaş aralığında *Mycoplasma Pneumoniae* ve *Chlamydia Pneumoniae* varlığı istatistiksel olarak anlamlı saptandı. Her iki enfeksiyon ajanı içinde hayatın 2. yılında istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu ve bu hastaların tekrarlayan hışıltı atakları geliştirebileceğini düşündürmektedir. Özellikle tekrarlayan hışıltı ile gelen bu yaş grubu hastalara bu etkenler de düşünülerek yaklaşılmaları gerektiğini öneriyoruz. *Mycoplasma Pneumoniae* ve *Chlamydia Pneumoniae* infeksiyonları

varlığının; çocuklarda astım gelişimi riskinin saptanması açısından kılavuzlarca kabul edilmiş önemli bir belirteç olan Astım Prediktif İndeks'in üzerine olan pozitif veya negatif etkilerinin tam olarak anlaşılabilmesi için hem daha geniş popülasyonlu hem de daha standardize edilmiş mikrobiyolojik yöntemler kullanılan yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.



KAYNAKLAR

1. Bacharier LB, Guilbert TW. Diagnosis and management of early asthma in preschool-aged children. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130: 287-296
2. Brand PL, Baraldi E, Bisgaard H, et al. Definition, assessment and treatment of wheezing disorders in preschool children: an evidence-based approach. *Eur Respir J* 2008; 32: 1096-1110
3. Bush A. Diagnosis of asthma in children under five. *Prim Care Respir J.* 2007; 16: 7-15.
4. Castro- Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD, A Clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000; 162: 1403-1406
5. Camargo CA Jr, Rachelefsky G, Schatz M. Managing asthma exacerbations in the emergency department: summary of the National Asthma Education and Prevention Program Expert Panel Report 3 guidelines for the management of asthma exacerbations. *J. Allergy Clin Immunol.* 2009; 124 (2 suppl): 5-14
6. Global Initiative for Asthma. Global strategy for asthma diagnosis and prevention (updated 2011) [www. Ginaasthma.org](http://www.ginaasthma.org)
7. Wohl MEB. Bronchiolitis. In: Chernick V, Boat TF, eds. *Kendig's Disorders of the Respiratory Tract in Children*, 7th edition, Philadelphia: W.B Saunders, 2006:423-32.
8. Fitzgerald DA, Kilham HA. Bronchiolitis: assessment and evidence-based medicine. *MJA* 2004;180:399-404..
9. Bialy L, Smith M, Bourke T, Becker L. The Cochrane Library and bronchiolitis: an umbrella review. *Evid.-Based Child Health* 2006:939-47.
10. Hammerschlag MR. Chlamydia pneumoniae. In: Berhman RE, Kliegman RM, Jenson HB Eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th. Ed. Philadelphia: Saunders Co; 2004: 994-5.
11. Uzun Ö, Ünal S. Chlamydia pneumoniae ve non-infeksiyöz hastalıklar. *İnfeksiyon hastalıkları*, 1. basım. Bilimsel Tıp Yayınevi, Ankara, 2002; 1047-54.
12. Zaitse M. The development of asthma in wheezing infants with Chlamydia pneumoniae infection. *J Asthma.* 2007 Sep;44(7):565-8.

13. Biscardi S, Lorrot M, Marc E, Moulin f, Boutonnat-Faucher B, Heilbronner C, Iniguez J, Chaussain M, Nicand E, Raymond J, Gendre D . *Mycoplasma pneumoniae* and Asthma in Children Clinical Infectious Diseases 2004; 38:1341–6
14. Krawiec M, Robert F, Lemanske Jr. Bebeklerde Hışılı: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson Textbook of pediatrics 17th edition (çeviri) 2008 Nobel Tıp Kitabevi. 1417-9.
15. Guyton AC. Pulmoner ventilasyon: Tıbbi Fizyoloji 7. baskı, Nobel Tıp Kitabevi İstanbul.1986;712-23.
16. Tuncer A. Çocukluk çağında bronşial astma. KatkıPediatri Dergisi. 1997;18: 712-23.
17. Hiat P. Recurrent or persistant lower respiratory tract symptoms. McMillan JA, DeAngelis CD, Feigin RD, Warshaw JB (eds): Oski's Pediatrics: Principles and Practice, 3rd edition, lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia. 1999:1279-99.
18. Wilson NM. The significance of early wheezing. ClinExp Allergy 1994; 24: 522-529.
19. Martinez FD. Respiratory syncytial virus bronchiolitis and the pathogenesis of childhood asthma. Pediatr Infect Dis J. 2003 Feb;22(2 Suppl):76-82.
20. Wright AL. Epidemiology of asthma and recurrent wheeze in childhood. Clin Rev Allergy Immunol. 2002 Feb;22(1):33-44.
21. Güler N. Çocuk ve Astım Prevalansı. Güncel Pediatri.2005;71:9-11.
22. Wijga A, Smit HA, Brunekreef B, Gerritsen J, Kerkhof M, Koopman LP, Neijens HJ. Are children at high familial risk of developing allergy born into a low risk environment? The PIAMA Birth Cohort Study. Prevention and Incidence of Asthma and Mite Allergy. Clin Exp Allergy. 2001 Apr;31(4):576-81.
23. Golding J, Pembrey M, Jones R; ALSPAC Study Team. ALSPAC-the Avon Longitudinal Study of Parents and Children. I. Study methodology. Paediatr Perinat Epidemiol. 2001 Jan;15(1):74-87.
24. Sporik R, Holgate ST, Platts-Mills TA and Cogswell JJ. Exposure to housedust mite allergen (Der p I) and the development of asthma in childhood. N Engl J Med. 1990; 323: 502-507

25. Squillace R, Sporik B, Rakes G et.al. Sensitization to dust mites as a dominant risk factor for asthma among adolescents living in Central Virginia. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1997;156: 1760-1764
26. LeSouef P. Genetics of asthma: what do we need to know? *Pediatr Pulmonol Suppl.* 1997 Sep;15:3-8.
27. Chulada PC, Arbes SJ Jr, Dunson D et.al. Breast-feeding and the prevalence of asthma and wheeze in children: analyses from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 Feb;111(2):328-36.
28. Gold DR, Burge HA, Carey V, Milton DK. Predictors of repeated wheeze in the first year of life. *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 160: 227-36
29. Wafula EM, Limbe MS, Onyango FE, Nduati R. Effects of passive smoking and breastfeeding on childhood bronchial asthma. *East Afr Med J.* 1999 Nov;76(11):606-9.
30. Rusconi F, Galassi C, Corbo GM, et.al. Risk factors for early, persistent, and late-onset wheezing in young children. SIDRIA Collaborative Group. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Nov;160(5 Pt 1):1617-22
31. Clough JB, Keeping KA, Edwards LC, Freeman WM, Warner JA, Warner JO. Can we predict which wheezy infants will continue to wheeze? *Am J Respir Crit Care Med.* 1999 Nov;160(5 Pt 1):1473-80.
32. Lodrup Carlsen KC, Carlsen KH, Nafstad P, Bakkevig L. Perinatal risk factors for recurrent wheeze in early life. *Pediatr Allergy Immunol.* 1999 May;10(2):89-95.
33. Carlsen KCL. The environment and childhood asthma (ECA) study in Oslo: ECA-1 and ECA-2. *Pediatr Allergy Immunol.* 2002; 13(Suppl 15):29-31
34. Lannerö E., Kull I, Wickman M., Pershagen G., Nordvall SL. Environmental risk factors for allergy and socioeconomic status in a birth cohort (BAMSE). *Pediatr Allergy Immunol.* 2002; 133:182-7
35. Littlejohns P, Macdonald LD. The relationship between severe asthma and social class. *Respir Med.* 1993 Feb;87(2):139-43.
36. Mielck A, Reitmeir P, Wjst M. Severity of childhood asthma by socioeconomic status. *Int J Epidemiol.* 1996 Apr;25(2):388-93.

37. Demissie K, Ernst P, Hanley JA, Locher U, Menzies D, Becklake MR. Socioeconomic status and lung function among primary school children in Canada. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Feb;153(2):719-23.
38. Mitchell EA, Stewart AW, Pattemore PK, Asher MI, Harrison AC, Rea HH. Socioeconomic status in childhood asthma. *Int J Epidemiol*. 1989 Dec;18(4):888-90
39. Schwartz J, Gold D, Dockery DW, Weiss ST, Speizer FE. Predictors of asthma and persistent wheeze in a national sample of children in the United States. Association with social class, perinatal events, and race. *Am Rev Respir Dis*. 1990 Sep;142(3):555-62.
40. Bisgaard H, Dalgaard P, Nyboe J. Risk factors for wheezing during infancy. A study of 5,953 infants. *Acta Paediatr Scand*. 1987 Sep;76(5):719-26.
41. Sheriff A, Peters TJ, Henderson J, Strachan D; ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Parents and Children. Risk factor associations with wheezing patterns in children followed longitudinally from birth to 3(1/2) years. *Int J Epidemiol*. 2001 Dec;30(6):1473-84.
42. Orenstein DM. Bronchiolitis: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. *Nelson Textbook of Pediatrics*. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1996;1211-3
43. McIntosh K. Respiratory syncytial virus: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. *Nelson Textbook of Pediatrics*. W.B. Saunders Company, Philadelphia 1996;904-6
44. Henderson WR. Eicosanoids and lung inflammation. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135: 1176-85.
45. Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE, et. al. Risk factors for acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoke, and IgE antibodies to inhalant allergens. *Pediatrics* 1993;92:535-40
46. Wilson NM, Phagoo SP, Silverman M. Atopy, bronchial responsiveness and symptoms in wheezing 3 year olds. *Arch Dis Child* 1992;67:491-5
47. Delacourt C, Labbe D, Vassault A, Brunet-Langot D, de Blic J, Scheinmann P. Sensitization to inhalant allergens in wheezing infants is predictive of the development of infantile asthma. *Allergy*. 1994 Dec;49(10):843-7.

48. Sunyer J, Mendendez C, Ventura PJ, et.al. Prenatal risk factors of wheezing at the age of four years in Tanzania. *Thorax*. 2001 Apr;56(4):290-5.
49. Wright AL, Holberg CJ, Taussig LM, Martinez FD. Factors influencing the relation of infant feeding to asthma and recurrent wheeze in childhood. *Thorax*. 2001 Mar;56(3):192-7.
50. Lewis S, Richards D, Bynner J, Butler N, Britton J. Prospective study of risk factors for early and persistent wheezing in childhood. *Eur Respir J*. 1995 Mar;8(3):349-56.
51. Payne CB. Bronchiolitis. in: *Pediatric Respiratory Disease: Diagnosis and Treatment*. 1st ed. Hilman BC, ed. Philadelphia 1993;205-218
52. Sherrill DL, Stein R, Halonen M, Holberg CJ, Wright A, Martinez FD. Total serum IgE and its association with asthma symptoms and allergic sensitization among children. *J Allergy Clin Immunol*. 1999 Jul;104(1):28-36.
53. Das BK, Kumar S, Panda BK, Mishra OP. Serum immunoglobulin E in early childhood wheezing. *Indian J Pediatr*. 2003 Mar;70(3):213-5.
54. Johansson SGO. Raised levels of a new immunoglobulin class (Ig ND) in asthma. *Lancet* 1967;2:951-3
55. Halonen M, Stern D, Taussig LM, Wright A, Ray CG, Martinez FD. The predictive relationship between serum IgE levels at birth and subsequent incidences of lower respiratory illnesses and eczema in infants. *Am Rev Respir Dis*. 1992 Oct;146(4):866-70
56. Heaney LG, Stevenson EC, Turner G. et al. Investigating paediatric airways by non-bronchoscopic lavage: normal cellular data. *Clin Exp Allergy*. 1996 Jul;26(7):799-806.
57. Ball TM, Rodriguez JA, Griffith KA, Holberg CJ, Martinez FD, Wright AL. Siblings, day-care attendance, and the risk of asthma and wheezing during childhood. *N Engl J Med* 2000; 343(8): 538-43
58. Chan KN, Noble-Jamieson CM, Elliman A, Bryan EM, Silverman M. Lung function in children of low birth weight. *Arch Dis Child*. 1989 Sep;64(9):1284-93

59. Saito T, Deskin RW, Casola A et.al. Respiratory syncytial virus induces selective production of the chemokine RANTES by upper airway epithelial cells. *J Infect Dis.* 1997 Mar;175(3):497-504.
60. Leung DYM. Allerji ve atopik hastalığın immunolojik temeli: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. *Nelson Textbook of pediatrics* 17th edition 2008 Nobel Tıp Kitabevi.743-47
61. Samatha Sonnappa. Preschool wheeze: Phenotypes and Beyond. *Pediatric Health.* 2010; 4(3):267-75.
62. Tuncer A. Alerjik hastalıklar: Hasanoğlu E, Düşünsel R, Bideci A. *Temel pediatri.* Ankara, Nobel tıp kitabevi 2010;1415-1466
63. Tully JG. Current status of the mollicute flora of humans. *Clin Infect Dis* 1993; 17 (Suppl 1): 2-9.
64. 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.
65. Bove JM. Molecular features of mollicutes. *Clin Infect Dis* 1993; 17 (Suppl 1): 10-31.
66. Hu PC. Demonstration of antibodies to Mycoplasma pneumoniae attachment protein in human sera and respiratory secretions. *Infect Immun* 1983; 41: 437-9.
67. Watson HL, Zheng X, Cassell GH. Structural variations and phenotypic switching of Mycoplasma pneumoniae antigens. *Clin Infect Dis* 1993; 17 (Suppl 1): 183-6.
68. Clyde WA. Clinical overview of typical Mycoplasma pneumoniae infections. *Clin Infect Dis* 1993; 17 (Suppl 1): 32-6.
69. Broughton RA. Infections due to Mycoplasma pneumoniae in childhood. *Pediatr Infect Dis J* 1986; 5: 71-85.
70. Editorial. Mycoplasma pneumoniae . *Lancet* 1991;337: 651-2.
71. Chanock RM, Mufson MA, Bloom HH, et al. Eaton agent pneumonia. *JAMA* 1961; 175: 213-20.
72. Saliba GS, Glezen WP, Chin TDY. Mycoplasma pneumoniae infection in a resident boys' home. *Am J Epidemiol* 1967; 86: 408-18.

73. Fernald GW, Collier AM, Clyde WA. Respiratory infections due to *Mycoplasma pneumoniae* in infants and children. *Pediatrics* 1975; 55: 327-35.
74. Monto AS, Bryan ER, Rhodes LM. The Tecumseh study of respiratory illness. VII. Further observations on the occurrence of respiratory syncytial virus and *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Am J Epidemiol.* 1974 Dec;100(6):458-68.
75. Chanock RM. *Mycoplasma* infections of man. *N Eng J Med* 1965; 273: 1199-206, 1257-64.
76. 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.
77. 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.
78. Miller TC, Baman SI, Albers WH. Massive pericardial effusion due to *Mycoplasma hominis* in a newborn. *Am J Dis Child* 1982; 136: 271-2.
79. Cherry JD. Anemia and mucocutaneous lesions due to *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Clin Infect Dis* 1993; 17 (Suppl 1): 47-51
80. Foy HM, Grayston JT, Kenny GE. Epidemiology of *Mycoplasma pneumoniae* infection in families. *JAMA* 1966; 197: 859-66.
81. 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.
82. 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.
83. Clyde WA. *Mycoplasma pneumoniae* respiratory disease symposium: summation and significance. *Yale J Biol Med* 1983; 56: 523-7.
84. 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.

85. 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.
86. 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.
87. 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.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. Jones RB, Battagier BE. *Chlamydia trachomatis* (Trachoma, Perinatal Infections, Lymphogranuloma 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.
92. 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: Sary A) Vienna, September 11-14, 1996:3-6.
93. 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.
94. 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.

95. 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.
96. 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.
97. 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.
98. 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.
99. Leinonen M. Pathogenetic mechanisms and epidemiology of Chlamydia pneumoniae. Eur Heart J 1993; 14 (Suppl K): 57-61.
100. 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.
101. 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.
102. Gnarp J, Gnarp H, Sundelof B. Endemic prevalence of Chlamydia pneumoniae in subjectively health persons. Scand J Infect Dis 1991; 23: 387-8.
103. 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.
104. 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.
105. Chirgwin K, Roblin PM, Gelling M, et al. Infection with Chlamydia pneumoniae in Brooklyn. J Infect Dis 1991; 163: 757-61.

106. Grayston JT. Chlamydia pneumoniae (TWAR) infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13: 675-85
107. 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.
108. Serter D. Virus Riketsiya ve Klamidya Hastalıkları. Nobel Tıp Kitapevi, İzmir, 1997: 9-23.
109. 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.
110. 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.
111. 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.
112. Koneman EW, Allen SD, Janda WM, Schreckenberger PC, Winn WC, eds. Chlamydia pneumoniae. *Diagnostic Microbiology*, 5th ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1997: 1264-5.
113. Ertem E, Gokengin D. Klamidya Enfeksiyonları. Topcu AW, Soyletir G, Doğanay M, edit. *Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi Cilt 2*, 2. baskı. Nobel Tıp Kitapevleri, 2002: 1411-27.
114. 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.
115. Folkerts G, Busse WW, Nijkamp FP. Virus induced airway hyperresponsiveness and asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1708-20.
116. Thurlbeck WM. Pathology of chronic airflow obstruction. *Chest* 1990;97:6-10.

117. Goldie RG, Pedersen KE. Mechanisms of increased airway microvascular permeability: role in airway inflammation and obstruction. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1995;22:387-396.
118. Pare PD, Roberts CR, Bai TR: The functional consequences of airway modelling in asthma. *Monaldi Arc Chest Dis*. 1997;52:589-596.
119. Martinez FD, Taussig LM, Morgan WJ. Infants with upper respiratory illnesses have significant reductions in maximal expiratory flow. *Pediatr Pulmonol* 1990;9:91-5.
120. Cuss FM, Barnes PJ. Epithelial mediators. *Am Rev Respir Dis* 1987;136:32-5.
121. Nijkamp FP, Folkerts G. Nitric oxide and bronchial reactivity. *Clin Exp Allergy* 1994;24:905-14.
122. Fryer AD, el-Fakahany EE, Jacoby DB. Parainfluenza virus type 1 reduces the affinity of agonists for muscarinic receptors in guinea-pig lung and heart. *Eur J Pharmacol* 1990;181:51-58.
123. Larsen GL, Colasurdo GN. Neural Control Mechanisms within airways: disruption by respiratory syncytial virus. *J Pediatr* 1999;135:21-27.
124. Tripp RA, Barskey A, Goss L. Substance P receptor expression on lymphocytes is associated with the immune response to respiratory syncytial virus infection. *J Neuroimmunol*. 2002;129:141-153.
125. Timens W, Boes A, Rozeboom-Uiterwijk T, et al. Immaturity of the human splenic marginal zone in infancy: possible contribution to the deficient infant immune response. *J Immunol* 1989;143:3200-6.
126. Rijkers GT, Sanders EA, Breukels MA, et al. Infant B cell responses to polysaccharide determinants. *Vaccine* 1998;16:1396-400.
127. De Rosa SC, Andrus JP, Perfetto SP, et al. Ontogeny of gamma delta T cells in humans. *J Immunol* 2004;172:1637-45.
128. Gleeson M, Cripps AW. Development of mucosal immunity in the first year of life and relationship to sudden infant death syndrome. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2004;42:21-33.
129. Dakhama A, Park JW, Taube C, et al. The enhancement or prevention of airway hyperresponsiveness during reinfection with respiratory syncytial virus is

- critically dependent on the age at first infection and IL-13 production. *J Immunol* 2005;175:1876-83.
130. Pala P, Bjarnason R, Sigurbergsson F, et al. Enhanced IL-4 responses in children with a history of respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy. *Eur Respir J* 2002;20:376-82.
 131. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, Symington P, O'Toole S, Myint SH, Tyrrell DA, and Holgate ST. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9-11 year old children. *Br Med J* 1995; 310: 1225-1229
 132. Hammerschlag MR, Chirgwin K, Roblin PM, Gelling M, Dumornay W, Mandel L, Smith P, and Schachter J. Persistent infection with *Chlamydia Pneumoniae* following acute respiratory illness. *Clin Infect Dis* 1992; 14: 178-182
 133. Kraft M, Cassell GH, Henson JE, Watson H, Williamson J, Marmion BP, Gaydos CA, Martin RJ. Detection of *Mycoplasma Pneumoniae* in the airways of adult with chronic asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 998-100
 134. Kuo CC, Jackson LA, Campbell LA, Grayston JT. *Chlamydia Pneumoniae* (TWAR). *Clin Microbiol Rev* 1995; 8: 451-461
 135. Geng Y, Shane RB, Berencsi K, Gonczol E, Zaki MH, Margolis DJ, Trinchieri G, and Rook AH. *Chlamydia Pneumoniae* inhibits apoptosis in human peripheral blood mononuclear cells through induction of IL-10. *J Immunol* 2000; 164: 5522-5529
 136. Rödel J, Woytas M, Groh A, Schmidt K-H, Hartmann M, Lehmann M, Straube E. Production of basic fibroblast growth factor and interleukin 6 by human smooth muscle cells following infection with *Chlamydia Pneumoniae*. *Infect Immun* 2000; 68: 3635-3641
 137. von Hertzen L, Vasankari T, Liippo K, Wahlström E, Poulakkainen M. *Chlamydia Pneumoniae* and severity of asthma. *Scand J Infect Dis* 2002; 34: 22-27
 138. Heinemann M, Susa M, Simnacher U, Marre R and Essig A. Growth of *Chlamydia Pneumoniae* induces cytokine production and expression of CD 14 in a human monocytic cell line. *Infect Immun* 1996; 64: 4872-4875
 139. Hahn DL, *Chlamydia Pneumoniae*, asthma and COPD: what is the evidence? *Ann Allergy Asthma Immunol* 1999; 83: 271-292

140. von Hertzen LC. Role of persistent infection in the control and severity of asthma: focus on chlamydia pneumoniae. *Eur Respir J* 2002; 19: 546-556
141. Shemer-Avni Y and Lieberman D. Chlamydia Pneumoniae-Induced ciliostasis in ciliated bronchial epithelial cells. *J Infect Dis* 1995; 171: 1274-1278
142. Emre U, Roblin PM, Gelling M et al. The association of Chlamydia pneumoniae infection and reactive airway disease in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*, 1994; 148: 121-25.
143. Norman E, Gnarp J, Granpe H, et al. C.pneumoniae in children with acute respiratory tract infection. *Acta Pediatr*, 1998; 80: 405-9.
144. Cunningham A.F, Johnston SL, Julious SA, et al. Chronic Chlamydia pneumoniae infection and asthma exacerbations in children. *Eur J Respir*, 1998; 11: 345-49.
145. Black PN, Scicchitano R, Jenkins CR, et al. Serological evidence of infection with Chlamydia pneumoniae is related to the severity of asthma. *Eur J Respir*, 2000; 15: 254-59.
146. ten Brinke A, van Dissel JT, Sterk PJ, et al. Persistent airflow limitation in adult-onset nonatopic asthma is associated with serologic evidence of Chlamydia pneumoniae infection. *J Allergy Clin Immunol*, 2001; 107: 449-54.
147. Abadoğlu Ö, Bakıcı MZ. Astım atağında Chlamydia Pneumoniae, Mycoplasma Pneumoniae, Legionella Pneumophila ve Helicobacter serolojisi. *Astım Allerji İmmunoloji*, 2005; 3 (1): 16-23
148. Martin RJ, Kraft M, Chu HW, et al. A link between chronic asthma and chronic infection. *J Allergy Clin Immunol*, 2001; 107: 595-601.
149. Kraft M. The role of bacterial infections in asthma. *Clin Chest Med*, 2000; 21, 301-13.
150. Clementsen P, Permin H, Norn S. Chlamydia pneumoniae infection and its role in asthma and chronic obstructive pulmonary disease. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2002; 12, 73-9
151. Zoratti EM, Busse WW. The role of respiratory infections in airway responsiveness and the pathogenesis of asthma. *Immun Allergy Clin North Am*, 1990; 10(3): 449-61.

152. Mertsola J, Ziegler I, Ruuskanen O, et al. Recurrent wheezy bronchitis and viral respiratory infections. *Arch Dis Child*, 1991; 66: 124-9.
153. Sabato AR, Martin AJ, Marmion BP, et al. *Mycoplasma pneumoniae*: acute illness, antibiotics and subsequent pulmonary function. *Arch Dis Child*, 1984; 59: 1034-7.
154. Esposito, S., Blasi, F., Arosio, C., Importance of acute *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* infections in children with wheezing. *Eur J Respir*, 2000; 16: 1142–1146.
155. Lieberman D, Printz S, Ben-Yaakov M, et al. Atypical pathogen infection in adults with acute exacerbation of bronchial asthma. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002; 8: 8-12.
156. Hudgel DW, Langston L Jr, Selner JC, McIntosh K. Viral and bacterial infections in adults with chronic asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1979 Aug;120(2):393-7.
157. Thumerelle C, Deschildre A, Bouquillon C et al. Role of viruses and atypical bacteria in exacerbations of asthma in hospitalized children. *Pediatr Pulmonol*, 2003; 35: 7582
158. Bébéar C, Raherison C, Nacka F, de Barbeyrac B. Comparison of *Mycoplasma pneumoniae* Infections in asthmatic children versus asthmatic adults. *Pediatr Infect Dis J*. 2014 Mar; 33: 71-78.
159. Hardy RD, Jafri HS, Olsen K, et al. *Mycoplasma pneumoniae* induces chronic respiratory infection, airway hyperreactivity, and pulmonary inflammation: a murine model of infection associated chronic reactive airway disease. *Infect Immun*, 2002; 70; 649-54.
160. Kraft M, Cassell GH, Pak J, Martin RJ. *Mycoplasma Pneumoniae* nd *Chlamydia Pneumoniae* in asthma, effect of claritromycin. *Chest* 2002; 121: 1782-1788
161. Bosis S, Esposito S, Niesters HGM. Role of respiratory pathogens in infants hospitalised for a first episode of wheezing and their impact on recurrences. *Clin Microbiol Infect* 2008;14:677-684.
162. Morgan WJ, Stern DA, Sherrill DL, Guerra S, Holberg CJ, Guilbert TW, et al. Outcome of asthma and wheezing in the first 6 years of life: follow-up through adolescence. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(10):1253-8.

163. Melén E, Kere J, Pershagen G, Svartengren M, Wickman M. Influence of male sex and parental allergic disease on childhood wheezing: role of interactions. *Clin Exp Allergy*. 2004;34(6):839-44.
164. Sherriff A, Peters TJ, Henderson J, Strachan D; ALSPAC Study Team. Avon Longitudinal Study of Parents and Children. Risk factor associations with wheezing patterns in children followed longitudinally from birth to 3(1/2) years. *Int J Epidemiol*. 2001;30(6):1473-84.
165. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Solunum yolu Hastalıkları: Nelson Textbook of pediatrics 17th edition 2008, Nobel Tıp Kitabevi:1357-1472.
166. Cochran D. Diagnosing and treating chesty infants. A short trial of inhaled corticosteroid is probably the best approach. *BMJ*. 1998;316(7144):1546-7.
167. Taussig LM, Wright AL, Holberg CJ, Halonen M, Morgan WJ, Martinez FD. Tucson Children's Respiratory Study: 1980 to present. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(4):661-75.
168. Reijonen TM, Kotaniemi-Syrjänen A, Korhonen K, Korppi M. Predictors of asthma three years after hospital admission for wheezing in infancy. *Pediatrics*. 2000 Dec;106(6):1406-12.
169. Kotaniemi-Syrjänen A, Reijonen TM, Korhonen K, Korppi M. Wheezing requiring hospitalization in early childhood: predictive factors for asthma in a six-year follow-up. *Pediatr Allergy Immunol*. 2002 Dec;13(6):418-25.
170. Martinez FD, Wright AL, Taussig LM et.al. Asthma and wheezing in the first six years of life. *N. Engl. J. Med*. 1995;332: 133-138
171. Krilov LR, Lipson SM, Barone SR, Kaplan MH, Ciamician Z, Harkness SH. Evaluation of a rapid diagnostic test for respiratory syncytial virus (RSV): potential for bedside diagnosis. *Pediatrics*. 1994 Jun;93(6 Pt 1):903-6
172. Morgan WJ, Martinez FD. Risk factors for developing wheezing and asthma in childhood. *Pediatr Clin North Am*. 1992 Dec;39(6):1185-203.
173. Halken S, Host A, Husby S, Hansen LG, Osterballe O, Nyboe J. Recurrent wheezing in relation to environmental risk factors in infancy. A prospective study of 276 infants. *Allergy*. 1991 Oct;46(7):507-14.
174. Daxboeck F, Krause R, Wenisch C. Laboratory diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Microbiol Infect*, 2003; 9: 263-273.

175. Stephens, RS. The cellular paradigm of chlamydial pathogenesis. *Trends Microbiol*, 2003; 11: 44-51.
176. Grayston JT. Infections caused by *Chlamydia pneumoniae* strain TWAR. *Clin Infect Dis*, 1992; 15: 757-61.
177. Hahn DL, Anttila T, Saikku P. Association of *Chlamydia pneumoniae* IgA antibodies with recently symptomatic asthma. *Epidemiol Infect*, 1996; 117:513-17.



