



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA 2. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ

***MYCOPLASMA PNEUMONIAE* İMMUNOGLOBULİN M
POZİTİFLİĞİ OLAN HASTALARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK,
LABORATUVAR VE RADYOLOJİK OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Melike OCAK

ANKARA
2016



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA 2. BÖLGE KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
DR. SAMİ ULUS KADIN DOĞUM, ÇOCUK SAĞLIĞI VE
HASTALIKLARI EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ

***MYCOPLASMA PNEUMONIAE* İMMUNOGLOBULİN M
POZİTİFLİĞİ OLAN HASTALARIN DEMOGRAFİK, KLİNİK,
LABORATUVAR VE RADYOLOJİK OLARAK
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ
Dr. Melike OCAK

Tez Danışmanı
Doç. Dr. Gönül TANIR

ANKARA
2016

TEŞEKKÜR

*Uzmanlık eğitimim süresince katkı ve desteklerinden dolayı hastane yönetimine,
Yüksek bilgi birikimi ve tıbbi tecrübesi ile her zaman örnek aldığım, tezimin her
aşamasında emeği olan değerli hocam Sayın Doç. Dr. Gönül TANIR'a,*

*Uzmanlık eğitimi süresince bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşıp, büyük bir
özveri ve sabır ile bizleri yetiştiren, değerli hocam Sayın Uzm. Dr. Pelin ZORLU'ya,*

*Bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bizlere örnek olan ve her zorlukta yanımda olup
desteklerini esirgemeyen Doç. Dr. Nilden TUYGUN'a ve Uzm. Dr. Emine POLAT'a,*

*Uzmanlık eğitimim süresince örnek aldığım, hepsi birbirinden kıymetli, başta Dr.
Pelin ÇELİK olmak üzere tüm uzman ve kıdemlilerime,*

*Bu zorlu süreçte iyi-kötü her anı paylaştığım, 'ben' olarak başladığım bu yola
'biz' olarak devam etmemi sağlayan dostlarım Aslı HASÇELİK, Dilek ÇİÇEK, Duygu
DÜZCAN KİLİMCİ, Esra BİLİCİ, Gülin KARACAN KÜÇÜKALİ, Kamercan CEYLAN
Özge YILMAZ TOPAL ve Şakire BAŞER'e,*

Destegi eksik etmeyen, her an yanımda olan Dr. Fevzi KAHVECİ'ye

*Bilgisine ve duruşuna her zaman hayran olduğum, her alanda kendisini örnek
aldığım, beni hiç yalnız bırakmayan canım dostum Dr. Nur ÖZ'e*

*Hayatımın her anında yanımda olan, hiçbir zaman desteğini esirgemeyen biricik
anneme, babama ve kardeşlerime,*

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Melike OCAK

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada amacımız *Mycoplasma pneumoniae* IgM pozitif çocuklarda epidemiyolojik, klinik, laboratuvar ve radyolojik özellikleri değerlendirmektir.

Gereç yöntem: Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 1 Ocak 2008 - 1 Haziran 2015 tarihleri arasında *M. pneumoniae* Ig M pozitifliği saptanan 0-18 yaş arası 244 hasta çalışmaya alındı. Bu hastaların klinik, laboratuvar ve radyolojik verileri retrospektif olarak incelendi. Hastalığın klinik seyrinin farklı olup olmadığını değerlendirmek amacıyla hastalar 5 yaş altı ve üstü olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Sonuçlar: *M. pneumoniae* IgM pozitifliği saptanan 244 hasta çalışmaya dahil edildi. Medyan yaş 80.5 ay (3-213 ay) idi. Hastaların hastaneye başvurduğu aylar en sık ilkbahar (% 33.2) ve yaz (% 31.9) mevsimleri idi. En sık hastaneye başvuru yakınmaları öksürük (% 84.7), ateş (% 57.4), halsizlik (% 18.9) idi. Hışıltı ($p=0.01$), oksijen saturasyon yüzdesi düşüklüğü ($p=0.02$) ve takipne varlığı ($p=0.05$), ekspiryum uzunluğu ($p=0.001$), retraksiyon ($p=0.02$), ronküs ($p=0.02$) varlığı 5 yaş altında daha sıklıkla. Ekstrapulmoner komplikasyonlardan 19 (% 7.7) hastada döküntü, 12 (% 4.9) hastada ensefalit, 6 (% 2.5) hastada artrit, 4 (% 1.6) hastada immün trombositopenik purpura, 4 (% 1.6) hastada Gullian-Barre sendromu vardı. Beş yaş altı hastalarda lökosit sayısı ve lenfosit yüzdesi, ≥ 5 yaş gruba göre istatistiksel yüksek saptandı. Eritrosit sedimentasyon hızı ve C-reaktif protein değerlerinde her iki yaş grubu arasında anlamlı fark bulunmadı. Akciğer grafi bulgularında, en sık peribronşiyal infiltrasyon ve segmental-lober konsolidasyon, en az hiler lenfadenopati saptandı. Hastaların 156'sına (% 63.9) makrolid grubu antibiyotiklerin ampirik olarak başlandığı, 61'ine (% 25) seroloji sonucuyla başlandığı saptandı.

Yorum: Ateş ve öksürük sürenin uzun olması, küçük çocuklarda hışıltı yakınmasının olması ve fizik incelemelerinde ekspiryum uzunluğu ve ronkus duyulması, radyolojik bulgu olarak segmenter-lober konsolidasyon varlığı *M. pneumoniae* enfeksiyonu için ipucu olabilir. Farklı yaş gruplarında ileri çalışmaların yapılması *M. pneumoniae* enfeksiyonunun epidemik karakterinin ve klinik özelliklerinin daha iyi anlaşılmasını, erken tanı ve uygun antibiyotik tedavisini sağlayacaktır.

ABSTRACT

Objective: In this study we aimed to evaluate the epidemiological, clinical, laboratory and radiological features of *M. pneumoniae* IgM positive children.

Methods: This study included *M. pneumoniae* Ig M positive 244 children aged between 0 and 18 years at Dr. Sami Ulus Maternity and Children's Research and Education Hospital during January 2008 to June 2015. The clinical, laboratory radiological features were evaluated retrospectively. Patients were grouped by age: < 5 years of age and $\geq$ 5 years of age to consider different clinical features.

Results: This study included 244 *M. pneumoniae* IgM positive patients. Median age was 80.5 months (3-213 months). A highest proportion of referring hospital was in autumn (% 33.2) followed by % 31.9 in summer. The most common onset symptoms were cough (% 84.7), fever (% 57.4) and weakness (% 18.9). We found that wheezing ($p=0.01$), decreased oxygen saturation ($p=0.02$), tachypnea ($p=0.05$), prolonged expiration time ($p=0.001$), retractions ($p=0.02$) and rhonchi ($p=0.02$) were more frequent in children 5 years or younger. Extrapulmonary manifestations of *M. pneumoniae* were observed as 19 (% 7.7) cases of skin rash, 12 (% 4.9) cases of encephalitis, 6 (% 2.5) cases of arthritis, 4 (% 1.6) cases of immune thrombocytopenic purpura, 4 (% 1.6) cases of Gullian-Barre syndrome. Compared with older 5 years group the levels of leucocyte and lymphocyte differential was found significantly higher in < 5 years old. We did not observe significant differences in erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in both group. The most common radiological findings were peribronchial infiltration and segmental-lober consolidation and the least one was hiler lymphadenopathy. The 156 (% 63.9) of patients were treated with macrolides empirically and 61 (% 25) of patients were treated according to serology results.

Conclusion: Longer period of fever and cough, prolonged expiration time, wheezing and rhonchi in younger children, segmental-lober consalidation in radiography could be clue for *M. pneumoniae* infection. Further studies in different age groups can facilitate to understand epidemic characteristics and clinical features of *M. pneumonia* infection that will provide early diagnosis and appropriate treatment.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT.....	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR.....	vii
ŞEKİLLER.....	viii
TABLolar	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.Tarihçe.....	2
2.2. Epidemiyoloji.....	2
2.3.Mikrobiyoloji ve Patogenez	3
2.4. Patoloji	5
2.5. İmmünoloji ve direnç	5
2.6. Hastalık Sendromları.....	6
2.6.1. Solunum Yolu Hastalıkları	6
2.6.2. Diğer hastalıklar	8
2.7. Tanı	11
2.7.1. Soğuk Aglütininler	12
2.7.2. Kültür.....	12
2.7.3. Seroloji	13
2.7.4. Spesifik Antijenlerin Saptanması	13
2.7.5. Moleküler Testler	14
2.8. Tedavi.....	14
2.9. Destek Tedavi.....	16
2.10. Enfeksiyon Kontrolü	17
2.11. Aşılama	17
3. GEREÇ ve YÖNTEM	19
3.1. Hastaların Seçimi ve Verilerin Toplanması	19
3.2. Hastaların Demografik Özellikleri.....	19
3.3. Hastaların Başvuru Yakınmaları Ve Fizik İnceleme Bulguları	20
3.4. Laboratuvar Bulguları	20

3.5. Hastaların Tanıları.....	21
3.6. Akciğer Grafisi Bulguları.....	22
3.7. İstatistiksel Yöntem.....	22
4. BULGULAR.....	23
4.1. Hastalar ve Özellikleri.....	23
4.2. Fizik Muayene Bulguları.....	26
4.3. Laboratuvar Bulguları	28
4.4. Akciğer Grafisi Bulguları.....	29
4.5. Pulmoner Bulgular ve Ekstrapulmoner Komplikasyonlar	33
4.6. Tedavi.....	35
5. BULGULARIN ÖZETİ.....	37
6. TARTIŞMA	39
7. KAYNAKLAR	52
Ek-1. HASTA TAKİP FORMU	66

KISALTMALAR

ABD	Amerika Birleşik Devletleri
BOS	Beyin omurilik sıvısı
CARDS	Toplumdan Kazanılmış Respiratuvar Distres Sendromu Toksini
CF	Kompleman Fiksasyonu
CRP	C-Reaktif Protein
DTR	Derin Tendon Refleksi
EIA	Enzim İmmun Assay
ESH	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
GBS	Guillain-Barre Sendromu
HSM	Hepatosplenomegali
IFA	İndirekt Florasan Antikor
ITP	İmmun Trombositopenik Purpura
IVIG	İntravenöz İmmun Globulin
LAP	Lenfadenopati
MBK	Minimal Bakterisidal Konsantrasyon
MİB	Meninks İrritasyon Bulgusu
MİK	Minimal İnhibitör Konsantrasyon
PZR	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
RSV	Respiratuvar Sinsityal Virus
SJS	Steven-Johnson Sendromu
SSS	Santral Sinir Sistem
TEN	Toksik Epidermal Nekroz

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
Şekil 2.1. Mycoplasma pnömonisinde klasik klinik gidiş	8
Şekil 4.1. Yaş gruplarına göre hastaların dağılımı.....	23
Şekil 4.2. Başvuru aylarına göre hasta sayısı dağılımı	24
Şekil 4.3. Eşlik eden hastalıklar.....	26
Şekil 4.4. Akciğer grafi bulguları dağılımı	30
Şekil 4.5. Beş yaş altı ve üstü akciğer grafisi bulguları	32
Şekil 4.6. Hastalarda saptanan pulmoner bulgular ve ekstrapulmoner komplikasyonlar	33
Şekil 4.7. Yaş gruplarına göre hastaneye yatan ve ayaktan tedavi edilen hastalar	36

TABLolar

Tablo	Sayfa
Tablo 2.1. <i>M. pneumoniae</i> ilişkili ekstrapulmoner hastalıklar	11
Tablo 4.1. Hastaların hastaneye başvuru yakınmaları	24
Tablo 4.2. Beş yaş altı, 5 yaş ve üstü hastaneye başvuru yakınmalarının karşılaştırılması	25
Tablo 4.3. Solunum sistemi muayene bulgularının dağılımı	27
Tablo 4.4. Beş yaş altı, 5 yaş ve üstü solunum sistemi bulgularının karşılaştırılması....	27
Tablo 4.5. Yaş gruplarına göre hemogram, ESH ve CRP karşılaştırılması.....	28
Tablo 4.6. Solunum yolu multipleks PZR sonuçları.....	29
Tablo 4.7. Akciğer grafi bulguları	31
Tablo 4.8. Ekstrapulmoner bulguların yaş gruplarına göre karşılaştırılması.....	33
Tablo 4.9. Ensefalit tanısı olan hastaların özellikleri.....	34
Tablo 4.10. Hematolojik komplikasyonu olan hastaların özellikleri.....	35

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Mycoplasma pneumoniae, çocuklarda toplum kökenli pnömoninin en önemli etiyolojik ajanlarından biridir. Bütün dünyada görülen *M. pneumoniae* pnömonisi, tüm yaş gruplarında toplum kökenli pnömoni vakalarının % 10-30'undan sorumludur. Ayrıca atipik pnömoninin en sık nedenidir. *M. pneumoniae* pnömonisinin ateş, öksürük, baş ağrısı, miyalji ve diğer nonspesifik semptomlarla tedrici bir başlangıcı vardır. *M. pneumoniae*'nin laboratuvar tanısında kültür, sensitif olmadığı ve geç sonuç verdiği için geçerli değildir. Serolojik testler ve polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) duyarlı ve güvenilir testlerdir. *M. pneumoniae*'nin hücre duvarı olmadığından, hücre duvarına etkili antibiyotikler olan penisilinler ve diğer beta-laktam antibiyotiklere duyarlı değildir. *M. pneumoniae*'nin çok sayıda, yaşamı tehdit edici olabilen ekstrapulmoner komplikasyonları vardır (1).

M. pneumoniae enfeksiyonlarının pnömoni ayırıcı tanısında düşünülmesi, serolojik testlerle erken tanı sağlanması ve pnömoni tedavisinde rutin olarak kullanılan beta-laktamların etkisiz olması nedeniyle, uygun antibiyotik tedavisinin verilebilmesi amacıyla *M. pneumoniae* IgM pozitif hastalarda retrospektif bir çalışma yapılmıştır. Çalışmamızda çocuklarda *M. pneumoniae* enfeksiyonlarının epidemiyolojik, klinik, laboratuvar ve radyolojik özellikleri; *M. pneumoniae* IgM pozitif hastalar, 5 yaşından küçük ve 5 yaşından büyük olarak iki gruba ayrılarak incelenmiştir. Böylece tek bir merkezde 244 hastayı kapsayan bir kohortta *M. pneumoniae* enfeksiyonları hakkında temel bir bilgi sağlanabileceği düşünülmüştür.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tarihçe

Mycoplasmalar doğada bulunan en küçük mikroorganizmalardır. Doksan iki tipi saptanmış olup, bunların 16'sı insanlarda bulunur. *M. pneumoniae*, *M. hominis* ve *Ureaplasma urealyticum* insanlarda hastalık yapan etkenlerdir (2). Mycoplasma kelime olarak, Yunanca ve Latince kökenli olup, “myco” miçelyal, filamentöz özelliğini, “plasma” ise pleomorfizmini, şekil değiştirebilmesini gösterir (3).

1898’de Nocard ve Roux Mycoplasma türlerini bulaşıcı plöro-pnömonisi olan sığırlardan elde etmişlerdir. Ayrıca bu dönemde birçok Mycoplasma türleri de diğer hayvanlardan izole edilmiştir. Bu türler 1960'lara kadar “pleuro pneumoniae-like organisms: PPLO” olarak adlandırılmıştır (4).

İnsanlardan Mycoplasmaların izole edilmesi ilk kez 1937 yılında Dienes ve Edsall tarafından olmuştur. 1944 yılında ise Eaton ve arkadaşları atipik pnömonisi olan hastalardan izole ettikleri etkeni “Eaton ajanı” olarak adlandırmışlardır (5). Bugün *M. pneumoniae* olarak bilinen mikroorganizma, 1962 yılında hücreden yoksun agarda üretilip, gönüllü insanlar üzerinde yapılan çalışmalarla primer atipik pnömoni etkeni olarak belirlenmiştir (6).

2.2. Epidemiyoloji

M. pneumoniae hastalığının insidansı üzerine iklimin etkisi azdır. Uzun dönem yapılan çalışmalarda pleomorfik yıllık döngüler gösterilmiştir. Bazı yıllarda sonbahar ve kış mevsiminde pikler görülürken, bazı yıllarda mevsimsel ilişki bulunmamıştır (7, 8).

Enfeksiyon tüm yaş gruplarında görülse de öncelikli olarak çocuk ve adolesan yaş grubunda, özellikle de 5-15 yaşları arasında görülür. Üç yaş altı çocuklarda üst solunum yolu enfeksiyonlarına yol açarken, 5-20 yaş arasında bronşit ve pnömoni etkenidir (9).

Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yapılan sero-epidemiyolojik çalışmalar Mycoplasma ilişkili pnömoni insidansını 10 yaş ve altında yılda 5/1000, 25-50 yaş arasında yılda 1/1000 olarak bildirmiştir. Cinsiyet farkı saptanmamıştır (7). Yıllık olarak her 1000 kişiden en az birinde Mycoplasma ilişkili pnömoni görülebileceği tahmin edilmektedir. Tüm solunum yolunu kapsayan Mycoplasma ilişkili enfeksiyonların toplam insidansı ise 10-20 kat daha fazladır (10).

M. pneumoniae insandan insana damlacık yoluyla bulaşır. Enfeksiyon bulaşı öksürükle damlacıkların yayılması sonucu olur ve hasta, öksürük dışındaki diğer semptomlar kaybolduktan sonra bile uzun süre bulaştıracıdır. Hastalık relaps gösterebilir, uygun ve etkili antibiyotik tedavisine rağmen bulaş olabilir (11). Yatılı okul, askeri kamplar gibi kalabalık ortamlarda *M. pneumoniae* epidemilere yol açabilir (12). Okullarda ve hastane çalışanlarında salgınlar bildirilmiştir (13). Çocuklarda hastalık asemptomatik veya hafif olduğundan, bulaştırmacılık tedavi sonrası da devam ettiğinden çocuklar hastalığın yayılmasında genellikle rezervuardır (14, 15).

2.3. Mikrobiyoloji ve Patogenezi

Mycoplasma, Mollicutes sınıfından prokaryot, hücre duvarı olmayan bir mikroorganizmadır. *M. pneumoniae* bu türün insanlarda hastalık yapan birkaç üyesinden biridir. Mycoplasmalar doğada serbest yaşayan en küçük mikroorganizmalardır. Moleküler ağırlığı yaklaşık 5.0×10^8 dalton olan bir genoma sahiptir. Hücre duvarının olmaması nedeniyle penisilin ve diğer β -laktam antibiyotiklere duyarlı değildir ve gram boyama ile boyanmaz (16).

M. pneumoniae hücre içermeyen yapay ortamda yavaş büyür. At serumu ve maya özü ile zenginleştirilmiş agar ortamda 6-7 gün içinde, granüler veya karakteristik "kızarmış yumurta" görünümü olan koloniler oluşturur. Kızarmış yumurta görünümünün sebebi kolonilerin merkezlerinin yoğun ve agara gömülü olması, çevresinin az yoğun ve

agar yüzeyine yayılır karakterde olmasıdır. Olgunluk aşamasında kolonilerin çapı 50-100 mikron arasında değişebilir. Dienes boyası ile boyandığında, koloniler yoğun küçük granüller içerir. *M. pneumoniae* glukoz, ksiloz, manoz, maltoz, dekstrin ve nişasta dahil olmak üzere diğer şekerleri fermente eder. *M. pneumoniae* sterol yönünden zengin olan bir trilaminar hücre zarına sahiptir. Mikroorganizmanın büyümesi iç yüzeyden olurken çoğalması ikiye bölünme şeklindedir ve pleomorfiktir (17).

M. pneumoniae solunum yolu epitel hücrelerine ve eritrositlerin üzerine, sialik asit reseptörleri ile tutunur (18, 19). Bu bağlanma kompleks yapıdaki adezyon proteinleri olan P1, P30, protein B ve C, P116 ve HMW1-3 ile gerçekleşir. Bunlar organizmanın en alt ucunda çubuk şeklinde bir organel oluşturarak organizmanın kayar tarzda hareketine de olanak sağlarlar. (20-23). P1 adezyon proteinindeki farklılıklar sebebiyle *M. pneumoniae* suşları tip 1 ve tip 2 olarak ikiye ayrılır (24). Bu tiplerin ayrımı epidemiyolojik ve klinik çalışmalar için önemlidir (22, 25).

M. pneumoniae bir sitotoksin olan, toplumdan kazanılmış respiratuvar distress sendrom toksini (CARDS) salgılamasına neden olur. Bu sitotoksin *M. pneumoniae* ile enfekte olmuş deney hayvanlarının hava yollarında bulunmuştur. Hücre ilişkili adenozin difosfat ve vakulasyon sitotoksindir. Enfeksiyon azalırken antikor salgılamasına yol açar (26).

M. pneumoniae polisakkarit, protein ve lipidden oluşan volkan benzeri biofilm tabakasının oluşumuna yol açar (27). Organizma bu biofilm içerisinde zarflı hale gelir. *M. pneumoniae* tip 1 ve tip 2'nin oldukça farklı biofilmler oluşturduğu gösterilmiştir. Bu da suşlar arası farklı antibiyotik duyarlılıklarını ve antikor oluşturma yeteneklerinin farklılığını açıklar (28). Makrolid direnci daha yaygın hale geldikçe, olgu sunumları dirençli izolatların duyarlı olanlara göre daha virulan olabileceğini öne sürmektedir (29).

Şu anda, makrolid direnci ve hastalık şiddeti arasındaki ilişki spekülasyon olarak değerlendirilmektedir (30).

2.4. Patoloji

M. pneumoniae enfeksiyonları çocuklarda ve genç erişkinlerde sık görülür ancak nadiren fatal seyreder. Fulminan seyreden bir olgunun post-mortem incelemesinde akciğerlerde yaygın eksuda, apse oluşumu, perikardit, deri ve adrenal tutulumunun olduğu dissemine intravasküler koagülasyon görülmüştür. On bir olgunun değerlendirildiği başka bir otopsi serisinde benzer bulgulara rastlanmıştır (31).

M. pneumoniae birkaç yolla hastalığa sebep olur. İlk olarak solunum epiteli üzerindeki sialik asit reseptörlerine bağlanarak epitel hasarına ve silier aktivitenin bozulmasına yol açar (18, 21). İkinci olarak, bir sitotoksin olan CARDS ile solunum yolunda hasara yol açar (26). Organizma hücre yüzeyindeki antijenlerde değişikliğe yol açarak oto-antikor oluşumunu arttırabilir. Bu mekanizma anti-I soğuk hemagglütinin antikor oluşumunu açıklamaktadır (32). Sonuç olarak *M. pneumoniae* ve CARDS inflamatuvar hücre göçünü ve proinflamatuvar sitokinleri uyararak konakta hasara yol açar (33, 34).

2.5. İmmünoloji ve direnç

M. pneumoniae ile ilk konak-parazit etkileşimi doğal immün sistemi kapsar ancak bu konuda aydınlatılmamış noktalar vardır. Farelerde katelin ilişkili antimikrobiyal peptidin, konağı diğer enfeksiyöz ajanlardan koruduğu ve *M. pneumoniae*'nin büyümesini engellediği gösterilmiştir (35). Stres döneminde artan transkripsiyon kontrol molekülü olan heat shock factor-1 geni olmayan farelerin akciğerlerinde, bu geni olanlara göre daha fazla miktarda *M. pneumoniae*'ya rastlanmıştır (36).

2.6. Hastalık Sendromları

2.6.1. Solunum Yolu Hastalıkları

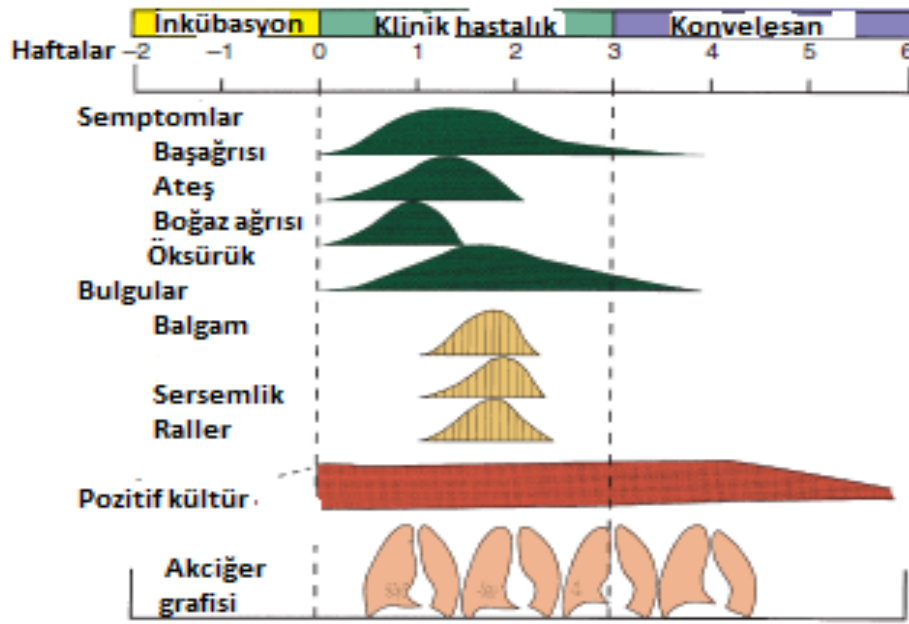
M. pneumoniae enfeksiyonlarının çoğu semptomatiktir ve özellikle çocuklar ile adölesanlarda görülür. Hastalık 5 yaşından küçük çocuklarda ağırlıklı olarak burun akıntısı şeklindedir. Ancak bronşiolit ataklarının da % 5'inden sorumlu olabilir. Daha büyük çocuklarda ve adölesanlarda, trakea-bronşiolit ve farenjit, otit gibi üst solunum yolu enfeksiyonları görülebilir (9).

Atipik pnömoni genç erişkinlerde ve erişkinlerde görülür. İnkübasyon periyodu 9-13 gün arasındadır ancak 3 haftaya kadar uzayabilir. Bu periyottan sonra düşük dereceli ateş, halsizlik, baş ağrısı ve öksürük görülür. *M. pneumoniae* pnömonisinde karakteristik klinik seyir Şekil 2.1'de gösterilmiştir (37). Klasik lobar pnömoniden farklı olarak atipik pnömonide semptomlar yavaş seyirlidir. Öksürük veya trakeit substernal ağrıya sebep olabilir ancak plörezi nadirdir. Mycoplasma pnömonisi olan bir hastanın fizik incelemesinde halsizlik dışında bulgu az bulunur. Öksürük sürekli, sık ve zayıflatıcıdır. Kuru, prodüktif olmayan öksürük, ilk semptomlardan 3-5 gün sonra başlar ve mukopürülan veya kanlı-yapışkan prodüktif öksürük haline dönüşebilir. Balgam genellikle azdır ve yapışkan değildir. Hastalar genellikle öksürüğün 5-7. günlerinde bir sağlık merkezine başvurur. Öksürük paroksizmal olup geceleri kötüleşebilir. Trakea-bronşit veya pnömoninin öksürüğü ateş ve diğer bulgular düzeldikten sonra 2 haftadan uzun sürebilir ve boğmaca öksürüğünü andırır. Servikal lenfadenopatinin eşlik etmediği eksüdatif olmayan farenjit görülebilir. Oskültasyonda bazı alanlarda ral duyulabilir ancak genellikle yoktur veya sabit bir yerde duyulmaz. Hışıltı ve ronkus karakteristik değildir. Diğer fizik inceleme bulguları hastalık hakkında pek bilgi vermez, ekstrapulmoner enfeksiyonlarda döküntü bulunabilir (38).

Rutin laboratuvar incelemeleri genelde normaldir. Olguların % 25'inde hafif lökositoz vardır. Total beyaz küre sayısı genellikle normaldir nadiren 15000/mm³ üzerindedir. Akciğer grafisinde bir veya birden fazla yamalı alveolar sıvı veya bronkopnömoni, olguların dörtte birinde ise konsolidasyon görülebilir. Ağır olgularda bronkopnömoni hilustan başlayıp tüm akciğeri kaplayabilir. Plevral efüzyonlar genellikle az ve transuda tarzındadır, olguların % 5-% 20'sinde görülür (39). Tipik olarak radyolojik bulgular fizik inceleme bulgularına göre daha gürültülüdür. Lober konsolidasyon nadirdir ancak olgu sunumları vardır (40).

Doğal seyri uzun bir hastalıktır. Ateş ve öksürük hastalığın 3. haftasından sonra düzelmeye başlar, tam iyileşme haftalar alır. Uygun antibiyotiklerle hastalık süresi kısalır ancak solunum yollarından bakteri eradikasyonu sağlanamaz ve konvelasan dönemde bu olgular diğerleri için enfeksiyon kaynağı olabilir.

M. pneumoniae enfeksiyonunun çocukluk dönemi astım alevlenmelerine yol açtığı 1970'li yıllardan beri bilinmektedir (41, 42). Prospektif bir çalışmada astım alevlenmesi ile yatan hastaların % 20'sinde polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) veya seroloji ile *M. pneumoniae* tespit edilmiştir (43). Astımı olmayan bebeklerde de *M. pneumoniae* akut bronşiolit için etiyolojik bir ajan olabilir (44).



Şekil 2.1. Mycoplasma pnömonisinde klasik klinik gidiş

2.6.2. Diğer hastalıklar

M. pneumoniae ile en sık solunum yolu hastalıkları görülse de diğer organ tutulumları veya ekstrapulmoner hastalıklar görülebilir (Tablo 2.1) En sık tutulan ekstrapulmoner bölgeler deri, santral sinir sistemi, kalp, hematopoetik sistem, böbrekler ve kas-iskelet sistemidir.

2.6.2.1. Dermatolojik sendromlar

Deri bulguları *M. pneumoniae* enfeksiyonlarında, olguların % 25'inde görülür (45). Bulgular geçici ekzantemden ağır Stevens-Johnson sendromuna (SJS) kadar değişir (46). *M. pneumoniae* enfeksiyonu olan 29 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada hastaların 4'ünde maküler, 14'ünde makülopapüler, 14'ünde veziküler, 6'sında bullöz, ikisinde ürtikeryal ve birinde peteşiyel karakterde döküntü bildirilmiştir. Döküntünün genellikle gövde ve ekstremitelerde yaygın olduğu görülmüştür. Döküntü ateş ile başlamış, yaklaşık 1 hafta sürmüş ve hastaların 21'inde oral lezyonlar saptanmıştır (47). Steven-Johnson sendromunun ayırıcı tanısında *M. pneumoniae* düşünülmelidir. Mayo

klinden yayınlanan bir seride, *M. pneumoniae* SJS'li hastaların % 22'sinde saptanmıştır (48). Büllöz eritema multiforme de *M. pneumoniae* enfeksiyonlarında bildirilmiştir (49).

2.6.2.2. Raynaud Fenomeni

Raynaud fenomeni el veya ayak parmaklarının soğuğa maruziyetle, parmakların solması ve takibinde siyanoze olması, sonrasında ekstremitelerin ısıtılmasıyla parmaklarda kızarıklık oluşumu ile giden vazospastik bir hastalıktır. Kadınlarda ve romatolojik hastalığı olanlarda daha sık görülür. *M. pneumoniae* enfeksiyonuyla ilişkisi nadiren bildirilmiştir (50).

2.6.2.3. Kardiyak Sendromlar

M. pneumoniae enfeksiyonları kalbi etkileyebilir. Helsinki hastanesinde yaş aralığı 1-68 olan, *M. pneumoniae* serolojisi pozitif saptanan 560 hastanın % 4.5'inde kardit bulunmuş. Altı hastada perikardiyal efüzyon da saptanmış. Hastaların 19'unda elektrokardiyografi anormal bulunmuştur (51). Pensilvanya'dan yayınlanan 141 hastayı kapsayan başka bir çalışmada ise hastaların % 9.2'sinde perikardit veya miyoperikardit saptanmıştır (52).

2.6.2.4. Nörolojik sendromlar

M. pneumoniae enfeksiyonlarında nörolojik komplikasyonlar iyi tanımlanmıştır. Santral sinir sistemi (SSS) semptomları hastaların % 7'sinde görülür (53). Ensefalit, aseptik menenjit, transvers myelit, Guillain-Barre Sendromu (GBS), inme ve radikülopati nörolojik komplikasyonlardır (54, 55). Atipik pnömoniye eşlik eden nörolojik komplikasyonların olduğu 38 hastanın, 24'ünde meningoensefalit, 5'inde transvers myelit, dördünde inme, dördünde asendan paralizi ve birinde kranial sinir paralizisi görülmüştür (56). Beyin sapı tutulumu ve disfonksiyonu da nörolojik

komplikasyon olarak bildirilmiştir (57). Bicker-Staff ensefaliti ve Miller Fisher sendromu ataksi, oftalmopleji ile giden hastalıklardır ve *M. pneumoniae* ile ilişkili olabilir. Her iki sendromda da pleositoz olmadan artmış beyin omurilik sıvısı (BOS) proteini ve anti-CQ1b antikorları vardır. İki sendrom da plazmaferez, steroid veya immunoglobulin tedavisine yanıt verir (58, 59).

2.6.2.5. İskelet-kas, Renal ve Hematolojik Sendromlar

M. pneumoniae enfeksiyonlarında myalji, artralji sık semptomlardır ve hastaların % 45’inde görülür (60, 61). Rabdomyoliz de bildirilmiştir. *M. pneumoniae* osteomyeliti oldukça nadirdir ancak immünsüprese hastalarda görülebilir (62, 63).

M. pneumoniae enfeksiyonu ile ilişkili akut glomerulonefrit ve nefrotik sendrom da bildirilmiştir (64, 65).

Hemolitik anemi nadir olsa da *M. pneumoniae* enfeksiyonu seyri sırasında komplikasyon olarak görülebilir (47, 60, 66). Diğer hematolojik komplikasyonlar immun trombositopenik purpura (ITP), trombositopeni, pansitopeni ve disemine intravasküler koagülasyondur. Bu komplikasyonlar genellikle fatal olgularda gösterilmiş olup, soğuk aglütininlerle ilişkilidir (31, 61, 67).

Tablo 2.1. *M. pneumoniae* ilişkili ekstrapulmoner hastalıklar (68)

<i>M. pneumoniae</i> ilişkili ekstrapulmoner hastalıklar	
Organ –sistem	Bulgu
<i>Dermatolojik</i>	Makül-papül Eritema multiforme Stevens–Johnson sendromu Gianotti–Crosti sendromu Ürtiker Morbiliform ekzantem Vezikül –bül Ülseratif stomatit Eritema marjınatum
<i>Hematolojik</i>	Kompleman bağımlı coombs-pozitif, anti-I antijen, immunoglobulin M antikor Tromboz (geçici antifosfolipid antikor yanıtı) Trombotik trombositopenik purpura
<i>Santral sinir sistemi hastalıkları</i>	Ensefalit/meningoensefalit Transvers myelit Guillain–Barré sendromu Fokal ensefalit Poliradikülit Bell palsy Serebellar ataksi Psikoz Serebral infarkt
<i>Artrit</i>	Akut/kronik Monoartiküler/geçici/poliartiküler artrit
<i>Kardiyak</i>	Perikardit Miyokardit Kalp bloğu Miyokart enfarktı Konjestif kalp yetmezliği
<i>Hepatik disfonksiyon</i>	Karaciğer enzimlerinde hafif yükselme
<i>Pankreatit</i>	Akut inflamasyon
<i>Oküler hastalık</i>	Konjunktivit İrit Optik disk ödemi
<i>Diğer</i>	Rabdomiyoliz

2.7. Tanı

M. pneumoniae, β -laktam antibiyotiklere yanıt vermeyen üst solunum yolu enfeksiyonlarında çocuklarda ve genç erişkinlerde etiyolojide düşünülmelidir. Hangi yaşta olursa olsun erişkinlerde hafif-orta ağırlıkta toplumdan kazanılmış pnömonide,

inatçı öksürük olması önemli bir klinik ipucudur. Bu hastalarda mikoplazma enfeksiyonu veya pertusis düşünülmelidir. İmmun yetmezlikli hastalarda *M. pneumoniae* ağır pnömoniye sebep olabilir. Radyolojik görünümde tipik olarak lobar olmayan konsolidasyon görülür.

M. pneumoniae tanısı için birçok test vardır. Bunlar içinde en iyisi Mycoplasma'ya özgü nükleik asitlerdir. Ancak diğer testleri geride bırakacak kadar iyi tek bir test yoktur (39).

2.7.1. Soğuk Aglütininer

Tanı için soğuk aglütininerin kullanılması tarihseldir. Yapılan çeşitli çalışmalarda duyarlılık % 70, özgüllük % 97 olarak bulunmuştur. Tanısal titre değeri de 1:32'dir. Kırmızı kürelere karşı oluşmuş soğuk antikorlar primer atipik pnömonli hastaların serumunda saptanır. Bu antikorlar insanların kırmızı kürelerinin üzerinde bulunan I antijenlerine karşı gelişmiş IgM yapısında olan otoantikorlardır. İlk semptomlardan 7-10 gün sonra ortaya çıkar ve 2-3 hafta içinde serum düzeyi hızla azalır. *M. pneumoniae* enfeksiyonu olan erişkinlerin % 75'inde akut hastalık sırasında titreler 1:64'ün üzerindedir. Bu test çocuklarda iyi çalışılmamıştır. Titrenin 1:64'ün altında olduğu durumlarda özgüllük düşüktür çünkü diğer solunum yolu patojenleri de hafif düzeyde soğuk aglütininerin yükselmesine sebep olur. Diğer tanı yöntemleri varsa soğuk aglütininer *M. pneumoniae* tanısında kullanılmamalıdır (69).

2.7.2. Kültür

Birçok klinik mikrobiyoloji laboratuvarı solunum yolu sekresyonlarında rutin Mycoplasma kültürü uygulamaz. Rutin yöntemlerle *M. pneumoniae* elde edilmesi uzun zaman alır ancak 24 saatte sonuç veren hızlı kültür yöntemleri geliştirilmiştir. Mycoplasma türleri en iyi % 5-% 10 karbondioksitte aerobik koşullarda ürer. Glikozu,

ksilozu ve mannozu fermente eder (70). Kültürde elde edilse de *M. pneumoniae* hastalık etiyolojisinde tanısal değildir. Semptomatik veya asemptomatik enfeksiyondan sonra *M. pneumoniae* solunum yolunda haftalarca ve aylarca izole edilebilir bu nedenle boğaz veya balgam kültüründe mikroorganizmanın üremesi geçirilmekte olan akut enfeksiyonun göstergesi olmayabilir (71).

2.7.3. Seroloji

Serum antikorlarını ölçmede farklı yöntemler vardır; bunlar kompleman fiksasyonu (CF), indirekt florasan (IFA), enzim-immünoassay (EIA) ve hızlı EIA kartlarıdır. Kompleman fiksasyon testi en yaygın kullanılan test olmasına rağmen çoğunlukla IgM antikorlarını ölçtüğünden tekrarlayan enfeksiyonlarda tanısal değeri sınırlıdır. Son zamanlarda bu testin yerini daha az zamanda çalışılan EIA ve IFA yöntemleri almıştır. Bu yöntemlerde akut enfeksiyon sırasında alınan tek bir serum  rneği yeterlidir ve pnömonisi olan  ocuklarda CF testi kadar duyarlıdır. EIA IgM testi de Mycoplasma pnömonisi olan çocuklarda duyarlıdır. Hızlı immunokart IgM testi, EIA ile karşılaştırıldığında duyarlılığı % 74 ve CF ile karşılaştırıldığında duyarlılığı % 96 arasında değişmektedir. Özgüllük IgM spesifik IFA ile karşılaştırıldığında % 85, IgM spesifik IFA ile karşılaştırıldığında ise % 98'dir. *M. pneumoniae* IgG enfeksiyonu takiben aylar ve yıllarca serumda kalır. Çift serum örneğinde 2-3 hafta arayla IgM ve IgG antikorlarının bakılması en kesin serolojik tanıyı sağlar. Antikor titresinde ≥ 4 kat yükselme yeni veya mevcut *M. pneumoniae* enfeksiyonunun göstergesidir (72).

2.7.4. Spesifik Antijenlerin Saptanması

Antijen yakalama immunassey solunum yolu sekresyonlarında *M. pneumoniae* saptanması için geliştirilmiş bir yöntemdir (73). Altın standart olan seropozitivite testiyle karşılaştırıldığında bu testin duyarlılığı % 91.3 ve özgüllüğü % 100'd r. Bu test antikor

saptama sistemlerine göre daha iyidir ancak organizmanın RNA veya DNA'sını saptayan PZR metodları nedeniyle geri planda kalmıştır (74).

2.7.5. Moleküler Testler

Tanı amaçlı bakteriyel veya viral nükleik asitlerin kullanımı son iki dekattır aktif olarak kullanılmaktadır. *M.pneumoniae* DNA'sı tarafından kodlanan P1 adezin geninin boğaz sürüntülerinde sapanması 1989 ve 16S RNA'sının balgamda saptanması 1991 yıllarında olmuştur (75, 76). Kültür ile karşılaştırıldığında duyarlılık % 73-% 92 ve özgüllük % 96-100 bulunmuştur (77). Raporlardaki farklı duyarlılık değerleri klinik örneklerdeki organizma konsantrasyonuna veya nükleik aside bağlıdır. Balgam örnekleri nazofaringeal örneklerle göre daha fazla pozitif sonuç verir (78). *M. pneumoniae* nükleik asitlerinin asemptomatik kişilerin klinik örneklerinde ara sıra tespit edilmesi pozitif kültür kadar öneme sahiptir.

2.8. Tedavi

Birçok *M. pneumoniae* enfeksiyonu çocuklarda asemptomatiktir ya da az bulgu verir ve spontan olarak tedavisiz iyileşir. Daha ciddi enfeksiyonların tanı konulduğunda antibiyotik ile tedavisi gereklidir. Ancak *M. pneumoniae* taşıyıcılığı her zaman eradike edilemez. *M. pneumoniae*'nin hücre duvarı olmadığından β -laktam ve glikopeptit antibiyotiklerin mikoplazmaya etkinliği yoktur. Streptogramin, klindamisin, kloramfenikol ve aminoglikozitler in-vitro aktivite gösterirler ancak klinik olarak etkin değildirler.

M. pneumoniae in vitro olarak tetrasiklin, makrolid, ketolid ve fluorokinolonlarla inhibe olur (79, 80). Fluorokinolonlar *M. pneumoniae* için bakterisidal iken, makrolid, ketolid ve tetrasiklinler bakteristatiktir (79). Levofloksasin için minimum inhibitör konsantrasyonu (MIK) 0.25-2 μ g/mL iken minimum bakterisidal konsantrasyonu (MBK)

bunun 2 katıdır. Moksifloksasin ve gatifloksasin, levofloksasin ile karşılaştırıldığında daha etkindir (81). Tüm fluorokinolonlar için MİK 90 makrolidlere göre birkaç kat daha fazladır (80, 82). Azitromisin, klaritromisin ve telitromisin için MİK 90 değerleri 0.001-0.015 µg/mL, MBK değerleri ise 8-16 kat daha fazladır (79, 81, 82). Linezolid'in *M. pneumoniae*'ya etkinliği minimaldir (83). *M. pneumoniae*'ya bağlı solunum sistemi hastalıklarında antibiyotik tedavisinin etkinliği kesin değildir. Azitromisin hastalığın mikrobiyolojik, histolojik ve immunolojik belirteçlerini deneysel fare modellerinde düzeltmiştir (84). Toplumdan kazanılmış atipik pnömonili çocukları içeren küçük retrospektif bir çalışmada makrolid tedavisi alanlarda ateş süresinde, semptom ve bulguların ilerlemesinde azalma tedavinin 3. gününde görülmüştür (85, 86). Makrolid grubu ilaçlar ayrıca *M. pneumoniae* tedavisinde potansiyel anti-inflamatuvar etkileri açısından araştırılmıştır (87, 88). Bu grup antibiyotiklerin anti-inflamatuvar özellikler açısından önemi; *M. pneumoniae*'nin sebat etmesine rağmen klinik kür gösteren hastaların olduğu, doku düzeylerinin altında MİK değerlerine rağmen klinik gelişme gösteren hastaların bulunduğu ve makrolid dirençli *M. pneumoniae* enfeksiyonu olup klinik kür olan hastaların olduğu çalışmalar tarafından desteklenmektedir (11, 89-92). Tedavi eğer hastalığın ilk 3-4 gününde başlanırsa daha etkilidir (11, 93). Çocuklar için tedavi seçenekleri eritromisin 30-40 mg/kg/gün 4 dozda 7-14 gün, klaritromisin 15 mg/kg/gün 2 dozda 7-14 gün, azitromisin 10 mg/kg ilk gün takibinde 5 mg/kg/gün tek doz 4 gündür. Eritromisin, klaritromisin ve azitromisinin tedavi başarısızlığını karşılaştıran çalışmalarda gruplar arasında fark bulmamış ancak eritromisin alan hastalarda gastrointestinal sistem yan etkilerinin daha sık görüldüğü saptanmıştır. Adolesanlarda doksisiklin 100 mg, günde 2 kez, 7-14 gün, klaritromisin 500 mg, günde 2 kez, 7-14 gün, azitromisin 500 mg tek doz ilk gün, sonraki 2-5 gün 250 mg tek doz veya levofloksasin 500 mg/gün tek doz, 7-14 gün kullanılabilir. Radyolojik olarak pnömoni

saptanmasına rağmen *M. pneumoniae* pnömonisinde hastaların sadece % 2'sinin hastaneye yatışı gerekir (94). Birçok hastada antibiyotik tedavisine rağmen mikroorganizma sebat eder ve bulaştırıcılık tedaviden sonra da devam eder. Semptomları tekrarlayan hastalarda patojenin sebat etmesi nedeniyle relaps düşünülebilir. *Streptococcus pneumoniae*'da artan makrolid direnci nedeniyle toplumdan kazanılmış pnömoni tedavisinde bu ajanların tek başına kullanılması kontrol altına alınmalıdır. Klinik olarak önemli *M. pneumoniae* izolatlarında antibiyotik direncinin prevelansı net olarak bilinmemektedir. Japonya'dan yapılan bir çalışmada 195 izolattan 12'sinde (% 6.2) makrolid direnci bildirilmiştir (95). Peptidil transferaz halkasının V domainindeki mutasyonun ribozomların makrolid affinitesini azalttığı hem deneysel modellerde hem de klinik izolatlarda gösterilmiştir (91, 96). Ekstrapulmoner Mycoplasma hastalıklarının antibiyotik veya immunolojik tedavisi için kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır. Özellikle immun yetmezliği olan hastalarda ağır dissemine enfeksiyon gelişebileceği için artrit, santral sinir sistemi enfeksiyonu, hemoliz veya kardiyak hastalıkta *M. pneumoniae* şüphesinde anti-Mycoplasma aktivitesi olan antibiyotiklerin kullanılması önerilmektedir (68).

2.9. Destek Tedavi

Sistemik veya inhale kortikosteroid tedavisinin enfeksiyon ilişkili hava yolu inflamasyonundaki etkisi net anlaşılamamıştır. İn hale kortikosteroidler *M. pneumoniae*'nın enfeksiyon yükünü arttırmaz ancak etkinliğine yönelik de kanıt yoktur (97). Deneysel fare modellerinde enfekte hayvanlarda deksametazonun tek başına kullanımı plasebo ve klaritromisin ile karşılaştırıldığında *M. pneumoniae*'nın sebep olduğu akciğer inflamasyonunu azaltmamıştır. Klaritromisin ve deksametazonun kombine kullanımı diğer tedavi rejimleri ile karşılaştırıldığında inflamasyonda belirgin azalma görülmüştür (98). Anektodal bildirilerde *M. pneumoniae* pnömonisi olan

çocuklarda steroid tedavisi ile ateş ve radyolojik anormalliklerde zamansal gelişme görülmüştür (99).

2.10. Enfeksiyon Kontrolü

M. pneumoniae enfeksiyonu damlacık yoluyla yayılır ve hastalık süresince damlacık izolasyonu önerilir. Mikroorganizmanın yayılımı uzun süre devam eder ve konvelasan dönemdeki olgular küçük gruplarda, askeri birliklerde yeni enfeksiyon rezervuarıdır (100, 101).

2.11. Aşılama

M. pneumoniae'nın askeri kamplarda epidemiler yapması ve bir veterinerlik patojeni olması nedeniyle insan ve hayvan hastalıkları için aşı geliştirme çabaları olmuştur. Keçi, inek ve domuzlarda kullanılmak üzere canlı attenüe ve inaktif aşılar geliştirilmiştir. Ancak 2009 yılında yayınlanan derlemede bu aşıların koruyuculuğunun düşük düzeyde olduğu, sadece geçici veya parsiyel immunité bıraktığı ve yan etkilerinin fazla olduğu belirtilmiştir (102). İnsanlar için aşı çalışmalarında genel kullanım için henüz uygun aşı geliştirilmemiştir. Formalin ile inaktif aşılar 1960-70'lerde geniş bir grup insan üzerinde uygulanmış. Altı çalışmanın dahil edildiği bir meta-analizde 4 çalışmada toplam 66.458 askeri personele aşı uygulanmış, diğer 2 çalışmada ise 810 pediatrik hastada uygulanmış ve pnömonide askerler arasında koruyuculuğu % 41 ancak pediatrik yaş grubunda koruyuculuk % 14 olarak bulunmuştur. Altı çalışmadaki genel etkinlik % 30 olarak bulunmuştur (103). Canlı attanüe aşılar hamster modellerinde geliştirilmiş ve uygulanmış olup etkinliği bir suş için % 50, diğeri için % 10 olarak bulunmuştur (104). Organizmanın solunum epiteline bağlanmasını sağlayan adezyon proteini içeren aşılar domuz modellerinde koruyucu bulunmamıştır. Aşılanmış hayvanlarda *M. pneumoniae*'ya

özgü IgG, IgA titreleri yüksek bulunsa da enfeksiyonla ağır pnömoni geliştiği görülmüştür (105).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hastaların Seçimi ve Verilerin Toplanması

Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde 1 Ocak 2008 - 1 Haziran 2015 tarihleri arasında *M. pneumoniae* Ig M pozitifliği saptanan 0-18 yaş arası bütün hastalar çalışmaya alındı. Bu hastaların klinik, laboratuvar ve radyolojik verileri retrospektif olarak bilgisayar ortamından incelenerek, her hasta için ayrı olarak izlem formları dolduruldu (Ek-1: Hasta izlem formu).

Hastaların yaşı, cinsiyeti, başvuru zamanı, başvuru şikayetleri (burun akıntısı, ateş, kusma, halsizlik, boğaz ağrısı, öksürük, göğüs ağrısı, nefes darlığı, baş ağrısı, kas ağrısı, karın ağrısı, eklem ağrısı), fizik muayene bulguları, laboratuvar sonuçları (hemoglobin, beyaz küre sayısı, lenfosit ve polimorfonükleer lökosit dağılımı, platelet sayısı, C- reaktif proteini (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri), akciğer grafisi bulguları, *M. pneumoniae*'ya spesifik tedavi alıp almadıkları, eşlik eden komorbidite ve evde üst solunum yolu enfeksiyonu temas öyküsü varlığı, *M. pneumoniae* Ig M pozitifliğine eşlik eden koenfeksiyon varlığı kaydedildi.

3.2. Hastaların Demografik Özellikleri

Hastaların başvuru tarihlerindeki yaşları ay olarak hesaplandı. Hastalığın klinik şiddeti ve klinik seyrinin farklı olup olmadığını değerlendirmek amacıyla, hastalar 5 yaş altı ve üstü olmak üzere iki gruba ayrıldı.

Hastaların hastaneye başvurdıkları aylara göre; Aralık-Ocak-Şubat kış, Mart-Nisan-Mayıs ilkbahar, Haziran-Temmuz-Ağustos yaz, Eylül-Ekim-Kasım sonbahar mevsimi olarak kaydedildi.

3.3. Hastaların Başvuru Yakınmaları ve Fizik İnceleme Bulguları

Hastaların başvuru yakınmaları, başvurudan önceki ateş, öksürük süresi kaydedildi. Timpanik ölçümle yapılmış 38°C ve üzerindeki değerler ateş olarak kabul edildi. Transkutanöz pulse-oksometre ile oda havasında oksijen saturasyonu yüzdesi ölçülmüş ve fizik inceleme notunda yazılmış olan hastaların ortalama değerleri hesaplandı. Oksijen saturasyonu yüzdesi % 94 ve altında ise, saturasyon yüzdesi düşük olarak kabul edildi. Hastaların yaşa göre dakikadaki solunum sayısı ve dakikadaki kalp tepe atımı değerlendirilerek, takipne ve taşikardi varlığı belirlendi. İki ayın altında 60/dk'nın, 2-12 ay arası 50/dk'nın, 1-5 yaş arası 40/dk'nın, 5 yaş üstü 20-30/dk'nın üzeri takipne olarak kabul edildi (106). Yenidoğan dönemi 190/dk'nın, 1-11 ay arası 160/dk'nın, 1-2 yaş arası 130/dk'nın, 2-4 yaş 120/dk'nın, 4-6 yaş 115/dk'nın, 6-10 yaş 110/dk'nın, 10-14 yaş arası 105/dk'nın, 14 yaş üstü 100/dk'nın üzeri ise taşikardi olarak kabul edildi (107). Pulmoner ve ekstrapulmoner fizik inceleme bulguları kaydedildi.

3.4. Laboratuvar Bulguları

Hastanemizde *M. pneumoniae* IgM antikorları Enzyme-Linked İmmüno-Sorbent Assay yöntemi ile Triturus grifols modeli cihazda Vircell® ticari kitiyle çalışılmaktadır. Bu yöntem insan serumunda *M. pneumoniae*'ya karşı oluşmuş IgM sınıfı antikorları saptamada kullanılan kalitatif ve semikantitatif bir metottur.

Eğer varsa multipleks PZR sonuçları kaydedildi. Hastanemizde alınan nazofarengial ya da boğaz sürüntüleri Virocult MW950 marka viral transport mediumu ile Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Mikrobiyoloji Referans Laboratuvarları Daire başkanlığı, Ulusal Influenza ve diğer Solunum Yolu Virüsleri ünitesine Real Time PZR Solunum Yolu Multipleks istemi ile gönderilmektedir. Burada klinik örnekler Fast Track Diagnostics/ Respiratory Pathogens 21 (Luxemburg) (Influenza virus A, H1N1pdm,

Influenza virus B, Rhinovirus, Respiratuvar Sinsityal Virus (RSV) A/B, Parainfluenzavirus 1/2/3/4, Coronavirus OC43/ 229E/ NL63/ HKU1, Parechovirus, Enterovirus, Adenovirus, Human Bocavirus, Human Metapneumovirus, IC) ticari kiti kullanılarak ABI 7500 Real Time PZR (Applied Biosystems, USA) cihazında solunum yolu virüsleri varlığı açısından çalışılmaktadır. Eğer varsa kan kültürü ve boğaz kültürü sonuçları kaydedildi.

3.5. Hastaların Tanıları

Hastaların tanıları *M. pneumoniae*'nin sebep olduğu solunum sistemi hastalıkları ve ektrapulmoner sistem hastalıkları olarak iki başlıkta toplandı. Solunum sistemi bulguları arasında olan kronik öksürük 3 hafta ve üzerinde düzelme olmaksızın süren öksürük olarak tanımlandı (108). Uzun ateş bir hastalığın klinik tanısı için beklenenden uzun süren ateş (örn: viral üst solunum yolu hastalıklarında >10 gün, mononükleozda >3 hafta) olması olarak tanımlandı (109).

Ensefalit tanısı aşağıdaki kriterlere göre konuldu.

Majör kriter (gerekli):

- ≥ 24 saaten uzun süren mental durum değişikliği
- *Minör kriter (olası ensefalit için 2 kriter, kesin tanı için 3 kriter olmalı)*
- Klinik başlangıçtan 72 saat önce veya sonrasında $\geq 38^{\circ}\text{C}$ ateşin olması
- Jeneralize veya parsiyel nöbetin olması
- Yeni başlayan fokal nörolojik bulgunun olması
- Beyin omurilik sıvısı hücre sayısının $\geq 5 /\text{mm}^3$
- Kranial görüntülemelerde beyin parankiminde ensefaliti düşündürecek bulguların olması
- Elektroensefalografide ensefalit ile uyumlu anormallik bulunması

Ensefalopati, konfüzyon, oryantasyonda bozulma, davranış değişiklikleri veya diğer bilişsel bozuklukların eşlik ettiği klinik durum olarak tanımlandı (110).

3.6. Akciğer Grafisi Bulguları

Hastaların akciğer grafileri, çalışma kapsamında tek bir radyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. Akciğer grafilerindeki bulgular hiler lenfadenopati (LAP), peribronşial infiltrasyon, peribronşial kalınlaşma, segmental-lober konsolidasyon, retikülonodüler infiltrasyon, atelektazi, plevral efüzyon, normal grafi ve diğer bulgular olarak sınıflandırıldı.

3.7. İstatistiksel Yöntem

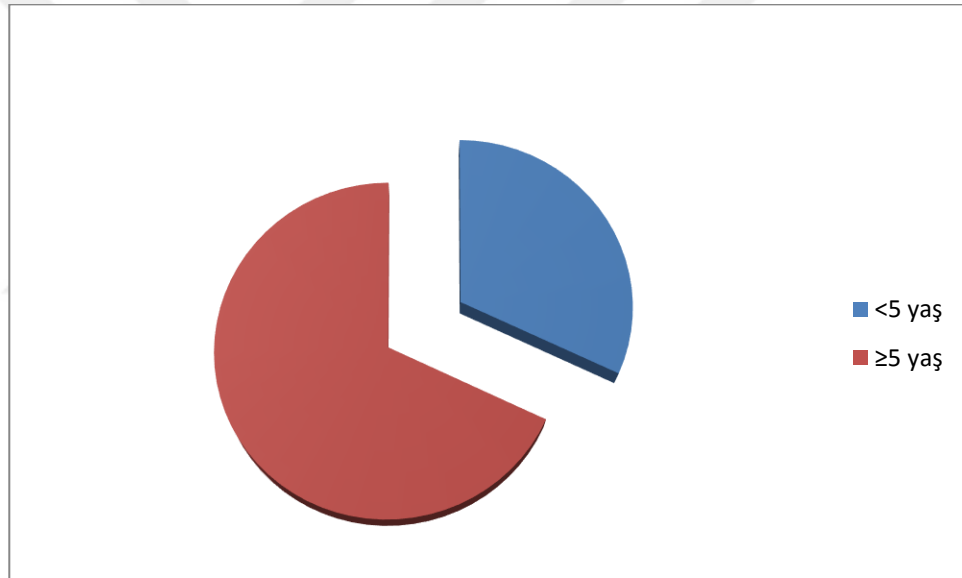
İstatistiksel analizler IBM SPSS for Windows 22.0 paket programında yapıldı. Sayısal değişkenler ortalama, standart sapma veya median [min – maks] değerler ile özetlendi. Nitelik değişkenler ise sayı ve yüzde ile gösterildi. Bağımsız gruplar arasında nitelik değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı ki kare testi veya Fisher kesin test ile incelendi. Sayısal değişkenler karşılaştırılmadan önce parametrik test varsayımlarının sağlanıp sağlanmadığı kontrol edildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro Wilks testi ile, varyansların homojenliği ise Levene testi ile değerlendirildi. Bağımsız gruplar arasında sayısal değişkenler bakımından farklılık olup olmadığı parametrik test varsayımları sağlandığında bağımsız gruplarda t testi ile, sağlanmadığında ise Mann Whitney U testi ile araştırıldı. Anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. Hastalar ve Özellikleri

Epidemiyolojik Özellikler

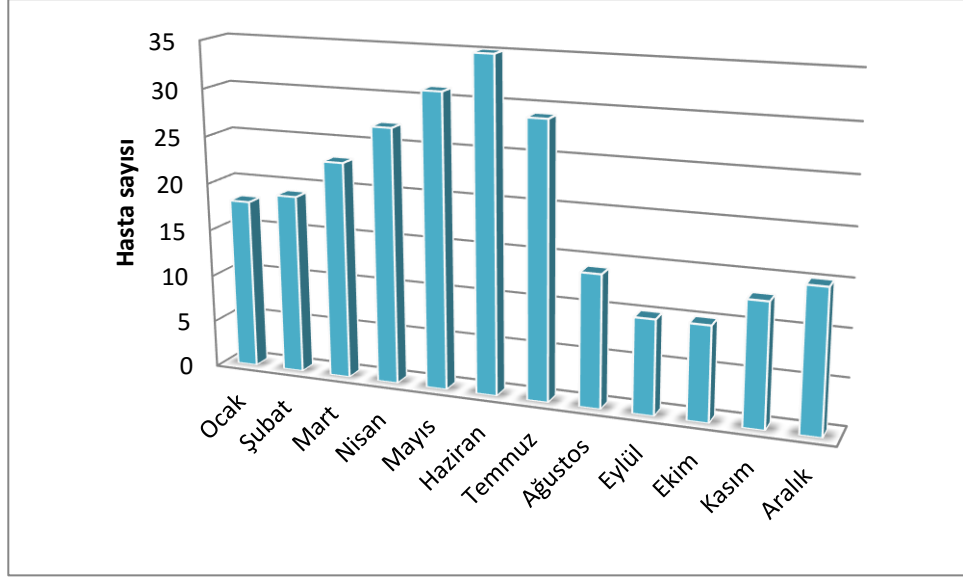
Hastane bilgi sisteminin taranması ile, Ocak 2008 ile Haziran 2015 tarihleri arasında *M. pneumoniae* IgM pozitifliği saptanan 244 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 140'ı (% 57.4) erkek, 104'ü (% 42.6) kız, medyan yaş 80.5 ay (3-213 ay) olarak bulundu. Hastaların 78'i (% 32) 5 yaş altında, 166'sı (% 68) 5 yaş ve üzerinde idi (Şekil 4.1).



Şekil 4.1. Yaş gruplarına göre hastaların dağılımı

Hastaların hastaneye başvurduğu aylar Şekil 4.2'de gösterilmiştir. İlkbahar 81 (% 33.2) ve yaz 78 (% 31.9) hasta ile en çok başvurunun olduğu mevsimlerdi. Kış 33 (% 13.5) hasta ile en az başvurulanan mevsimdi.

Hastalardan 38'inde (% 15.6) üst solunum yolu enfeksiyonu temas öyküsü vardı.



Şekil 4.2. Başvuru aylarına göre hasta sayısı dağılımı

Başvuru Yakınmaları

Hastaların hastaneye başvuru yakınmaları Tablo 4.1’de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların hastaneye başvuru yakınmaları

Başvuru yakınmaları	N	%
Öksürük	207	84.8
Ateş	140	57.4
Halsizlik	46	18.9
Burun akıntısı	39	16
Kusma	33	13.5
Hışıltı	26	10.7
Nefes darlığı	21	8.6
Döküntü	20	8.2
Baş ağrısı	11	4.5
Karın ağrısı	9	3.7
Eklem ağrısı	7	2.9
Göğüs ağrısı	6	2.5
Boğaz ağrısı	4	1.6
Kas ağrısı	3	1.2
Diğer		
Yürüyememe	7	2.9
İshal	7	2.9
Nöbet	4	1.6
Konuşma bozukluğu	2	0.8
İdrar kaçırma	1	0.4

Yaş gruplarına göre başvuru yakınmaları karşılaştırıldığında; 5 yaş altında hışıltı istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p=0.01$). Diğer yakınmaların karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Tablo 4.2).

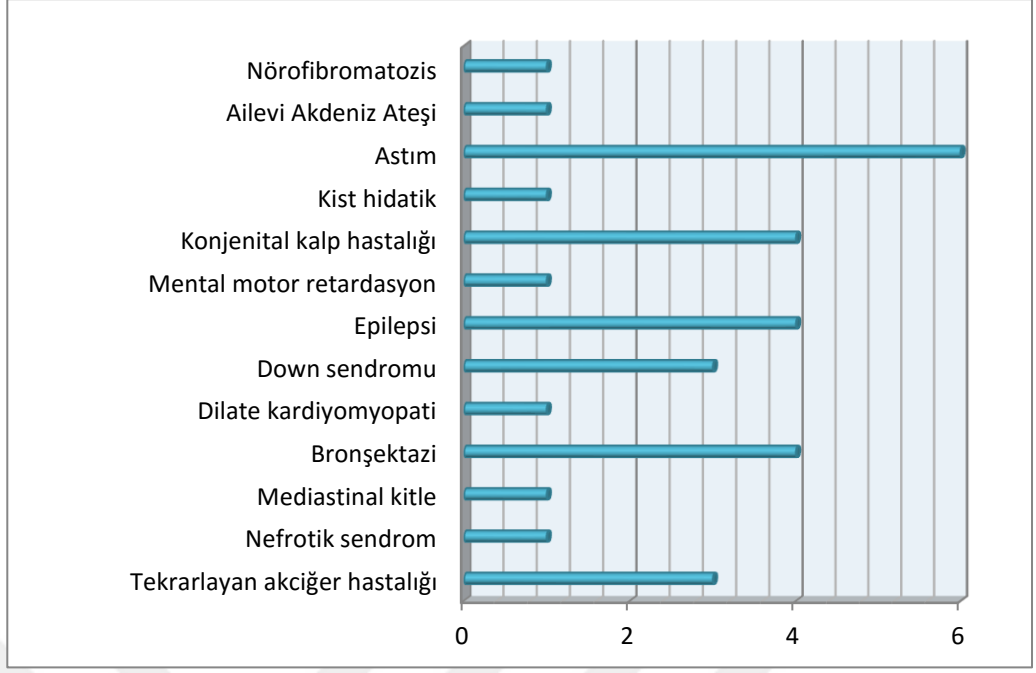
Tablo 4.2. Beş yaş altı, 5 yaş ve üstü hastaneye başvuru yakınmalarının karşılaştırılması

Başvuru şikayeti	< 5 yaş	≥ 5 yaş	P
Burun akıntısı	17	22	0.13
Ateş	48	92	0.36
Kusma	13	20	0.43
Halsizlik	9	37	0.06
Öksürük	69	138	0.37
Hışıltı	16	10	0.01
Döküntü	5	15	0.65
Baş ağrısı	1	10	0.96
Nefes darlığı	7	14	1
Karın ağrısı	3	6	0.9

Öksürük ve ateşi olan hastaların yakınma sürelerine bakıldığında; ateş süresi medyan 4.5 gün (1-30 gün), öksürük süresi medyan 10 gün (1-300 gün) olarak bulundu.

Eşlik Eden Hastalıklar

Otuz bir hastanın (% 12.7) ek hastalığı mevcuttu. Hastaların eşlik eden hastalıkları Şekil 4.3'de gösterilmiştir.



Şekil 4.3. Eşlik eden hastalıklar

4.2. Fizik Muayene Bulguları

Vital Bulgular

Başvuru anında hastaların, 103'ünde (% 42.2) takipne, 59'unda (% 24.2) oksijen saturasyon düşüklüğü, 27'sinde (% 11) ateş, 14'ünde (% 5.7) taşikardi saptandı. Ortalama vücut ısısı değeri 38.3°C ($\pm 0.46^{\circ}\text{C}$), ortalama oksijen saturasyon yüzdesi 89.3 (± 6.3) idi. Vital bulgular, yaş grupları arasında karşılaştırıldığında, oksijen saturasyon yüzdesi değeri ve takipne varlığı 5 yaş altında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (sırasıyla $p=0.02$ ve $p=0.05$). Diğer vital bulgular yaş gruplarına göre istatistiksel olarak farklı bulunmadı. Hastaların 6'sı (% 2.5) letarjik, dördü (% 1.6) bilinci kapalı olarak başvurmuştu.

Solunum sistemi bulguları

Hastaların solunum sistemi bulguları Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Solunum sistemi muayene bulgularının dağılımı

Solunum sistemi muayene bulguları	N	%
Ral	90	36.9
Retraksiyon	53	21.7
Solunum seslerinde azalma	52	21.3
Ekspiryum uzunluğu	35	14.3
Ronküs	26	10.7
Tubersufl	6	2.5
Wheezing	4	1.6

Hastaların solunum sistemi bulguları 5 yaş altı, 5 yaş ve üstü olarak karşılaştırıldığında; ekspiryum uzunluğu, retraksiyon, ronküs varlığı 5 yaş altında istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Beş yaş altı, 5 yaş ve üstü solunum sistemi bulgularının karşılaştırılması

Muayane bulguları	< 5 yaş	≥ 5 yaş	P
Ronküs	14	12	0.02
Ral	35	55	0.07
Ekspiryum uzunluğu	20	15	0.001
Retraksiyon	29	24	0.000
Solunum seslerinde azalma	11	41	0.086

Diğer Sistem Bulguları

On dokuz (% 7.7) hastada döküntü mevcuttu. Makülopapüler döküntü 7 (% 2.9), peteşi dört (% 1.6), ürtikeryal plak iki (% 0.8), eritema nodosum iki (% 0.8), eritema multiforme iki (% 0.8), vezikül bir (% 0.4), bül bir (% 0.4) hastada saptandı. Hastaların 6'sında (% 2.5) artrit, birinde (% 0.4) hepatosplenomegali vardı. Nörolojik sistem muayene bulguları olarak, hastaların 7'sinde (% 2.9) bilinç değişikliği, dördünde (% 1.6) meninks irritasyon bulguları (MİB), dördünde (% 1.6) kas gücünde azalma, dördünde (% 1.6) derin tendon reflekslerinin (DTR) alınamaması, ikisinde (% 0.8) DTR'de artma,

ikisinde (% 0.8) serebellar testlerde beceriksizlik, ikisinde (% 0.8) babinski pozitifliği ve ikisinde (% 0.8) konuşma bozukluğu saptandı.

Diğer sistem bulguları arasında yaş gruplarına göre istatistiksel olarak fark yoktu.

4.3. Laboratuvar Bulguları

Hemogram incelemesi yapılan 236 hastada, ortalama hemoglobin 12.4 ± 1.59 gr/dl, beyaz küre sayısı $10.950 \pm 5090/\text{mm}^3$, lenfosit yüzdesi 40.8 ± 16.3 , nötrofil yüzdesi 58.1 ± 16.4 , trombosit sayısı $362.400 \pm 137.200/\text{mm}^3$ idi. Akut faz reaktanlarından 172 hastaya bakılan ESH ortalaması 47.7 ± 34.1 mm/saat, 220 hastaya bakılan ortalama CRP değeri 16 mg/L (1-483 mg/L) idi. Beş yaş altı hastalarda lökosit sayısı ve lenfosit yüzdesi, ≥ 5 yaş gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptandı. Eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP değerlerinde her iki yaş grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Yaş gruplarına göre ortalama hemogram değerleri, ESH ve CRP karşılaştırılması Tablo 4.5'de gösterilmiştir.

Tablo 4.5. Yaş gruplarına göre hemogram, ESH ve CRP karşılaştırılması

	< 5 yaş	≥ 5 yaş	P
Lökosit sayısı (mm^3)	12.060 ± 5450	10.400 ± 4830	0.019
Nötrofil yüzdesi (%)	55 ± 18	59 ± 15	0.1
Lenfosit yüzdesi (%)	44 ± 17	39 ± 15	0.02
Hemoglobin (g/dl)	11.8 ± 1.6	12.7 ± 1.4	0.00
Platelet sayısı (mm^3)	373.000 ± 143.400	357.150 ± 134.200	0.4
ESH (mm/saat)	45 ± 34.7	48.8 ± 33.9	0.5
CRP (mg/L) (medyan)	14.5 (1-483)	16 (1-388)	0.6

Yirmi altı hastada aspartat amino transferaz (AST) yüksek olarak, ortalama 91 U/L (46-1256 U/L) ve 20 hastada alanin amino transferaz (ALT) yüksek olarak, ortalama 77 U/L (45-687 U/L) saptandı. Hastalardan birinde (% 0.4) direkt coombs pozitifliği saptandı.

Ensefalit ve Gullian-Barre sendromu ön tanılarıyla lomber ponksiyon yapılan 14 (% 5.7) hastanın BOS incelemelerinde; ortalama BOS glukoza 77.2±21.9 mg/dL, ortalama BOS proteini 51.2±34.1 mg/dL, ortalama hücre sayısı 11.5 (1-150/mm³) olarak saptandı.

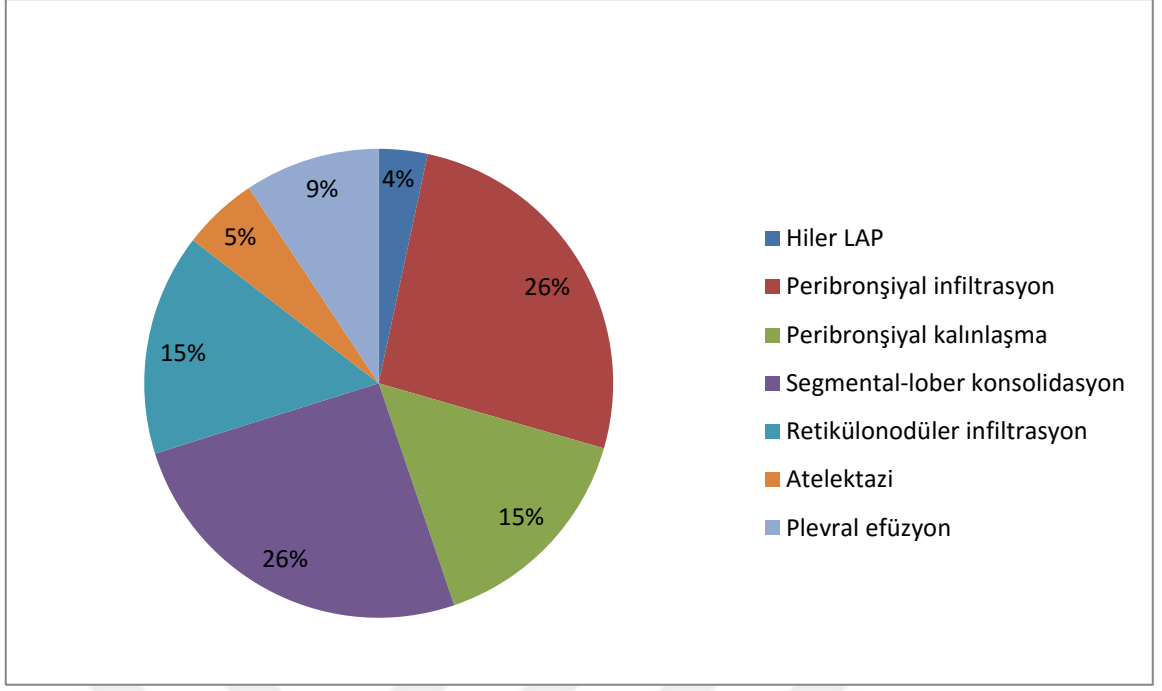
Bir (% 0.4) hastada boğaz kültüründe A grubu beta hemolitik streptokok üremesi saptandı. Hastaların 145'inden (% 59.4) kan kültürü gönderilmiş olup üremesi olan hasta yoktu. Yirmi altı (% 10.6) hastaya solunum yolu PZR bakıldı ve bu hastaların 17'sinde (% 65.3) *M. pneumoniae* IgM pozitifliğine eşlik eden PZR pozitifliği saptandı. Solunum yolu multipleks PZR sonuçları Tablo 4.6'da gösterilmiştir.

Tablo 4.6. Solunum yolu multipleks PZR sonuçları

İzole edilen solunum yolu virüsleri	N	%
Rhinovirüs	5	2
RSV	3	1.2
İnfluenza A-B	3	1.2
Bocavirus	2	0.8
Parainfluenza virüs	1	0.4
Adenovirüs	1	0.4
Human metapneumovirüs	1	0.4
Coronavirüs	1	0.4

4.4. Akciğer Grafisi Bulguları

Hastaların akciğer grafileri değerlendirildiğinde; toplam 238 hastanın grafisi vardı. Hastaların 45'inin (% 18.4) akciğer grafileri normal idi. Hastaların akciğer grafi bulgularında, en sık peribronşiyal infiltrasyon ve segmental-lober konsolidasyon, en az hiler LAP saptandı. Hastaların 18'inde (% 7.4) plevral efüzyon saptandı. Akciğer grafi bulguları dağılımı Şekil 4.4'de, ayrıntılı bulgular Tablo 4.7'de gösterilmiştir.



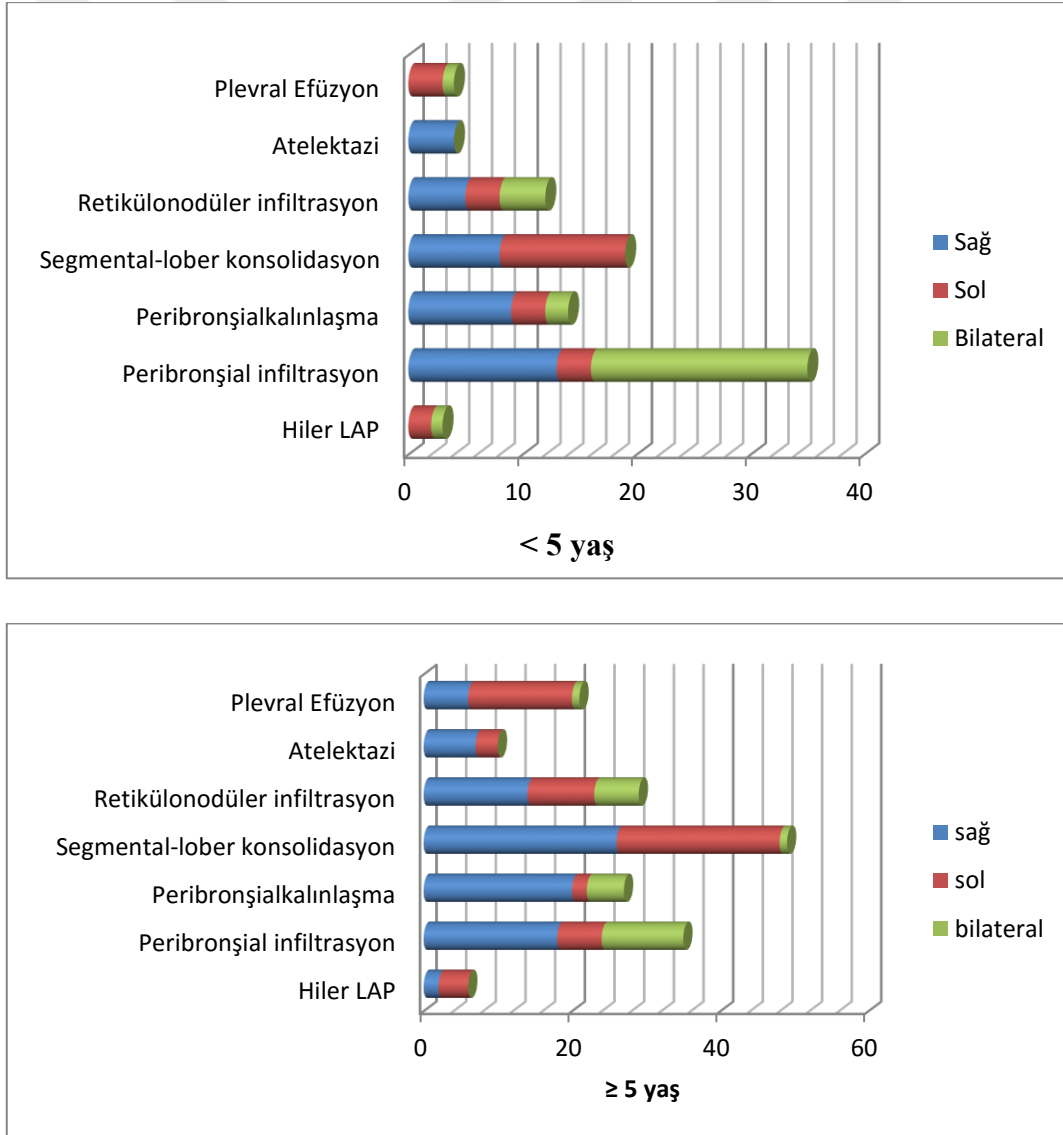
Şekil 4.4. Akciğer grafi bulguları dağılımı

Tablo 4.7. Akciğer grafi bulguları

	Hiler LAP	Peribronşiyal infiltrasyon	Peribronşiyal kalınlaşma	Segmental-lober konsolidasyon	Retikülonodü-ler infiltrasyon	Atelektazi	Plevral efüzyon
Bilateral üst lob	1 (% 0.4)	9 (% 3.7)	2 (% 0.8)	-	-	-	-
Bilateral alt lob	-	21 (% 8.6)	5 (% 2)	1 (% 0.4)	10 (% 4.1)	-	2 (% 0.8)
Sağ üst lob	1 (% 0.4)	11 (% 4.5)	1 (% 0.4)	11 (% 4.5)	2 (% 0.8)	6 (% 2.5)	-
Sağ orta lob	1 (% 0.4)	1 (% 0.4)	2 (% 0.8)	3 (% 1.2)	-	2 (% 0.8)	-
Sağ alt lob	-	19 (% 7.8)	26 (% 10.8)	20 (% 8.2)	16 (% 6.6)	3 (% 1.2)	6 (% 2.5)
Sol üst lob	6 (% 2.5)	1 (% 0.4)	-	6 (% 2.5)	-	2 (% 0.8)	-
Sol alt lob	-	7 (% 2.9)	5 (% 2)	27 (% 11.1)	11 (% 4.5)	1 (% 0.4)	17 (% 7)
Total sağ lob	-	-	-	-	1 (% 0.4)	-	-
Total sol lob	-	1 (% 0.4)	-	-	1 (% 0.4)	-	-
Total	9 (% 3.7)	70 (% 28.7)	41 (% 16.8)	68 (% 27.9)	41 (% 16.8)	14 (% 5.7)	25 (% 10.3)

Tablo 4.7'de özetlenen akciğer grafisi bulgularına ek olarak; havalanma artışı 9 (% 3.7), fissürde sıvı dört (% 1.6), buzlu cam görüntüsü üç (% 1.2), akciğer bir lobu total kapalı iki (% 0.8), bronşektazi iki (% 0.8), mediasten genişliği bir (% 0.4), hava sıvı seviyesi bir (% 0.4) hastada saptandı.

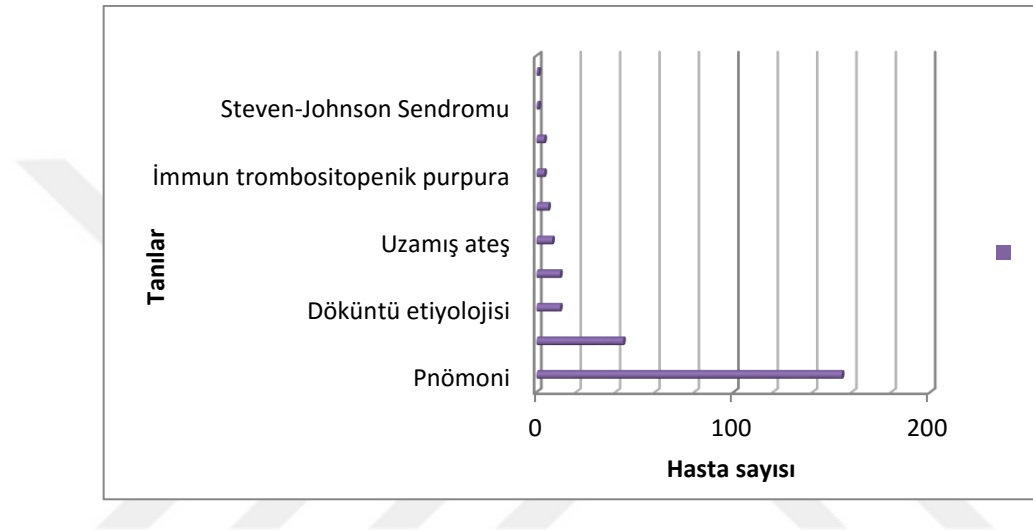
Beş yaş altında en sık görülen akciğer grafisi bulgusu peribronşiyal infiltrasyon, 5 yaş ve üstünde segmental-lober konsolidasyon, her iki yaş grubunda en az görülen bulgular LAP olarak saptandı. Yaş gruplarına göre akciğer grafisi bulguları Şekil 4.5'de gösterilmiştir.



Şekil 4.5. Beş yaş altı ve üstü akciğer grafisi bulguları

4.5. Pulmoner Bulgular ve Ekstrapulmoner Komplikasyonlar

Pnömoni hem 5 yaş altında, hem de 5 yaş ve üstünde en sık tanı olarak saptandı. Her iki yaş grubunda da kronik öksürük en sık ikinci tanıydı. *M. pneumoniae* enfeksiyonu olan hastalarda saptanan pulmoner bulgular ve ekstrapulmoner komplikasyonlar Şekil 4.6’da gösterilmiştir.



Şekil 4.6. Hastalarda saptanan pulmoner bulgular ve ekstrapulmoner komplikasyonlar

Ekstrapulmoner komplikasyonların yaş gruplarına göre dağılımı Tablo 4.8’de gösterilmiştir. Ensefalit nedeniyle takip edilen 12 hastanın genel özellikleri Tablo 4.9’da özetlenmiştir.

Tablo 4.8. Ekstrapulmoner bulguların yaş gruplarına göre karşılaştırılması

	< 5 yaş N	≥ 5 yaş N
Döküntü	7	12
Ensefalit	2	10
Uzamış ateş	3	5
Artrit etiyojisi	1	5
İTP	1	3
GBS	3	1
Hemolitik anemi	-	1

Tablo 4.9: Ensefalit tanısı olan hastaların özellikleri

	Yaş (ay)	Cinsiyet	Başvurdu- ğu mevsim	Başvuru şikayeti	Fizik muayene bulgusu	Beyaz küre sayısı (mm ³)	ESH mm/saat/ CRP mg/L	Kranial BT bulgusu	BOS özellikleri		
									PrtGlu mg/dl		Hücre (mm ³)
1.hasta	120	E	İlkbahar	Ateş, kusma, halsizlik, başağrısı	Letarji, MIB	25000	60/258	3. ve lateral ventrikül hafif asimetrik	39	83	30
2.hasta	39	E	Yaz	Ateş, konuşmama	MIB	23400	2/20	N	17	70	40
3.hasta	147	E	Kış	Ateş, başağrısı, nöbet geçirme	Ateş, taşikardi, takipne, DTR artışı	15500	-/6	N	-	-	-
4.hasta	86	E	Yaz	Ateş, kusma, halsizlik, başağrısı, yürüyememe, konuşamama	Serebellar testler beceriksiz	9200	20/1	N	21	67	7
5.hasta	104	E	Yaz	Ateş, kusma, başağrısı, konuşamama, nöbet	Ateş, letarji, MIB	15300	19/17	N	84	83	150
6.hasta	146	E	Sonbahar	Ateş, başağrısı, nöbet	Ateş, taşikardi, takipne, bilinç kapalı, DTR artmış, babinski pozitif	15500	80/6	N	-	-	-
7.hasta	112	E	İlkbahar	Ateş, halsizlik	Takipne, letarji, MIB	11300	11/1	N	117	63	23
8.hasta	87	E	Yaz	Ateş, kusma, halsizlik, başağrısı, yürüyememe	Serebellar testler beceriksiz	9200	20/1	N	21	67	7
9.hasta	65	E	Mayıs	Ateş, yürüyememe	Ateş, bilinç kapalı	11000	18/3	Beyin ödemi	66	79	8
10.hasta	135	E	Kış	Ateş, kusma, öksürük, yürüyememe	Tubersulf, babinski pozitif	6920	2/1	N	32	53	37
11.hasta	206	E	Kış	Ateş	Bilinç kapalı	11000	12/2	Beyaz cevher dansitesinde azalma	28	77	33
12.hasta	19	E	Yaz	Ateş	Ateş, letarji	12900	-/3	N	18	68	3

Hematolojik komplikasyon olarak İTP ve hemolitik anemi saptanan 5 hastanın ayrıntılı özellikleri Tablo 4.10’da gösterilmiştir.

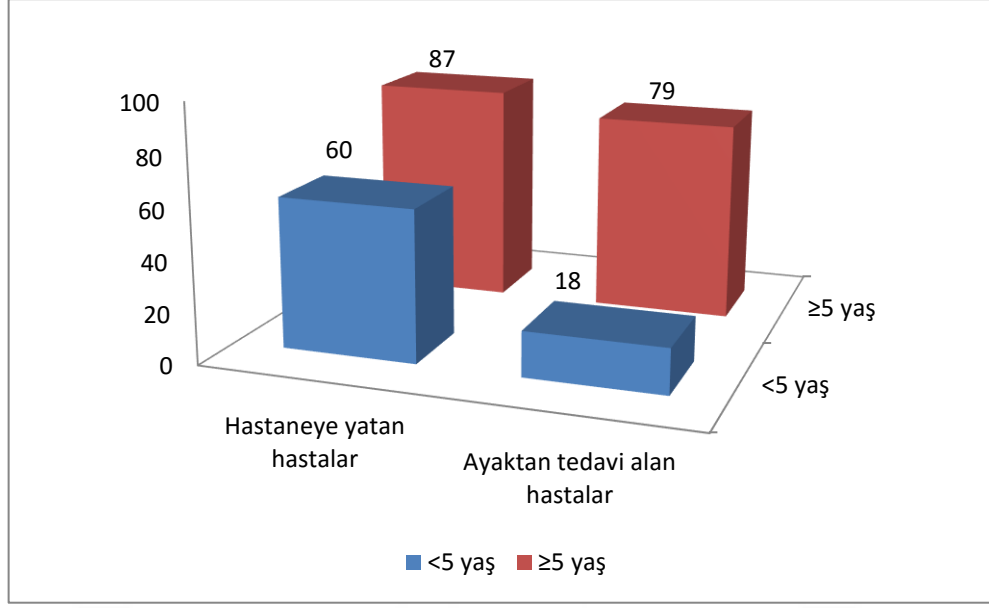
Tablo 4.10. Hematolojik komplikasyonu olan hastaların özellikleri

	1.hasta	2.hasta	3.hasta	4.hasta	5.hasta
Yaş (ay)	132	98	16	72	106
Cinsiyet	E	K	K	E	K
Başvurduğu mevsim	İlkbahar	İlkbahar	Kış	İlkbahar	Yaz
Başvuru yakınması	Döküntü	Halsizlik, karın ağrısı	Öksürük, döküntü	Ateş, döküntü	Halsizlik, öksürük
Fizik muayene	Peteşiyal döküntü	HSM*	Peteşiyal döküntü	Peteşiyal döküntü	Normal
Hemoglobin (g/dl)	12.8	8	11.4	13.5	13.3
Lökosit sayısı (mm³)	11900	4800	13400	4460	7200
Platelet sayısı (mm³)	5000	257000	3000	13000	57000
Direkt coombs	-	+	-	-	-

*HSM: Hepatosplenomegali

4.6. Tedavi

Hastaların 147’si (% 60.2) hastaneye yatırılarak, 97’si (% 39.7) ise ayaktan takip edildi. Yaş gruplarına göre hastaneye yatan ve ayaktan tedavi edilen hastalar Şekil 4.7’de gösterilmiştir.



Şekil 4.7. Yaş gruplarına göre hastaneye yatan ve ayaktan tedavi edilen hastalar

Hastaların 156'sına (% 63.9) *M. pneumonia*'ya etkin makrolid grubu antibiyotiğin ampirik olarak başlandığı, 61 (% 25) hastaya seroloji sonucuyla tedavi başlandığı saptandı. Komplikasyonları olan hastalara antibiyotik tedavisine ek olarak verilen diğer tedaviler; 12 (% 4.9) hastada asiklovir, 6 (% 2.5) hastada intravenöz immünglobulin (IVIG), bir (% 0.4) hastada hem asiklovir hem IVIG şeklindeydi.

5. BULGULARIN ÖZETİ

Bu çalışmada *M. pneumoniae* IgM pozitifliğinin 5 yaş üzerinde daha sık olduğu,

Hastaların hastaneye başvurduğu mevsimlerin en sık ilkbahar ve yaz olduğu,

En sık hastaneye başvuru yakınmalarının öksürük, ateş, halsizlik olduğu,

Yaş gruplarına göre başvuru yakınmaları karşılaştırıldığında; 5 yaş altında hışıltının istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu, diğer yakınmaların karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadığı,

Hastaneye başvurmadan önceki ateş süresinin medyan 4.5 gün (1-30 gün), öksürük süresinin medyan 10 gün (1-300 gün) olduğu,

Hastaların eşlik eden hastalıklarının en sık astım olduğu,

Başvuru anında hastalarda en sık bulguların; takipne, taşikardi, oksijen saturasyon düşüklüğü ve ateş olduğu,

Oksijen saturasyon düşüklüğü ve takipne varlığının 5 yaş altında istatistiksel olarak anlamlı bulunduğu,

Solunum sistemi muayene bulgularından en sık ral, retraksiyon ve solunum seslerinde azalmanın görüldüğü,

Ekspiryum uzunluğu, retraksiyon, ronküs varlığının 5 yaş altında istatistiksel olarak anlamlı olduğu,

Ekstrapulmoner sistem bulgularından döküntü, artrit, nörolojik bulguların görüldüğü,

Laboratuvar bulgularından < 5 yaş hastalarda lökosit sayısı ve lenfosit yüzdesinin, ≥ 5 yaş gruba göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu, ESH ve CRP değerlerinde her iki yaş grubu arasında fark olmadığı,

Ensefalit ve Gullian-Barre sendromu ön tanılarıyla LP yapılan hastaların BOS incelemelerinde ortalama hücre sayısının $11.5/mm^3$ ($1-150/mm^3$) olarak bulunduğu,

Solunum yolu PZR incelemesi yapılan 26 hastanın 17'sinde (% 65.3) *M. pneumoniae* IgM pozitifliğine eşlik eden PZR pozitifliği olduğu ve en sık rhinovirüs, RSV, influenza A-B 'nin koenfeksiyonunun görüldüğü,

Hastaların akciğer grafi bulgularında, en sık peribronşiyal infiltrasyon ve segmental-lober konsolidasyonun, en az hiler LAP'ın olduğu,

Beş yaş altında en sık görülen akciğer grafisi bulgusunun peribronşiyal infiltrasyon, 5 yaş ve üstünde segmental-lober konsolidasyon olduğu, her iki yaş grubunda en az görülen bulgunun hiler LAP olarak saptandığı,

En sık görülen ekstrapulmoner komplikasyonların sırasıyla döküntü, ensefalit ve uzamış ateş olduğu,

Hastaların 147'sinin (%60.2) hastaneye yatırılarak, 97'sinin (% 39.7) ise ayaktan takip edildiği.,

Hastaların 156'sına (% 63.9) *M. pneumonia*'ya etkin makrolid grubu antibiyotiğin ampirik olarak başlandığı, 61'ine (% 25) seroloji sonucuyla başlandığı

M. pneumonia komplikasyonları olan hastalara antibiyotik tedavisine ek olarak verilen diğer tedavilerin asiklovir, IVIG olduğu sonuçlarına varılmıştır.

6. TARTIŞMA

Bu çalışmada *M. pneumoniae* enfeksiyonu olan çocukların klinik, laboratuvar, radyolojik özellikleri, ekstrapulmoner komplikasyonları incelendi. Ayrıca bu özellikler 5 yaş altı ve 5 yaş üstü çocukları kapsayan iki yaş grubu arasında karşılaştırıldı. *M. pneumoniae*'nin epidemiyolojik karakteri toplumlar arasında farklılık gösterir. Alt solunum yolu enfeksiyonu etkeni olarak, genellikle 5-15 yaş arası okul çağı çocuklarında, adölesan ve genç erişkinlerde daha sık görülse de küçük çocuklarda artan sıklıkta bildirilmektedir. Bazı epidemilerde daha yaşlılarda ve 5 yaş altı çocuklarda da görülme sıklığının arttığı belirtilmiştir (7, 100). Toplumdan kazanılmış pnömoni tanısı olan 201 çocukta etkenlerin araştırıldığı bir Finlandiya çalışmasında; *M. pneumoniae* 0-4 yaş grubunda % 67, 5-9 yaş grubunda % 5, 10-14 yaş grubunda % 9 etken olarak tespit edilmiştir (111). Son zamanlarda bazı çalışmalarda 1-5 yaş arası çocuklarda farklı klinik bulgularla *M. pneumoniae* enfeksiyonu bildirilmiştir (112, 113). İskoçya'da *M. pneumoniae* olgularının arttığının gözlemlendiği 2010-2011 arasında, solunum yolu enfeksiyonlarında, solunum yolu örneğinde PZR ve seroloji ile *M. pneumoniae*'nin araştırıldığı laboratuvara dayalı bir sürveyans çalışmasında en fazla sayının 1232 hasta arasında 307 ile (% 24.9) 0-4 yaş arasında olduğu ve bu yaş grubunda tanının serolojik testten çok PZR ile konulduğu bildirilmiştir (114). Çin'de *M. pneumoniae* pozitifliği saptanan pediatrik hastalarda yapılan çalışmalara bakıldığında, 899 hastanın alındığı bir çalışmada hastaların % 80'i 5 yaş altında, % 20'si 5 yaş üzerinde; 2433 hastanın alındığı bir başka çalışmada hastaların % 77'sinin 6 yaş altında, % 23'ü 6 yaş üzerinde bulunduğu bildirilmiştir (1, 115). Daha önce yapılan çalışmalar, *M. pneumoniae* enfeksiyonunun çoğunlukla 5 yaş üstünde görüldüğünü göstermesine rağmen, son zamanlarda moleküler tanı yöntemlerinin kullanılmasıyla 5 yaşın altında relatif olarak daha sık olduğu sonucuna varılmıştır (1, 116). Sadece serolojik bir yöntemin kullanıldığı çalışmamızda hastaların

yaş dağılımı 3 ay-17 yaş arasında değişmekle beraber neredeyse üçte ikisi 5 yaş üstündeydi.

Genel olarak, belirgin mevsimsel farklılıklar göstermeyen endemik hastalıklardan farklı olarak, ılıman iklimlerde *M. pneumoniae* salgınları respiratuvar patojenlerin daha az görüldüğü yaz veya erken sonbaharda ortaya çıkar (117). Çeşitli çalışmalarda *M. pneumoniae* aktivitesi ile iklim arasında bir ilişki olduğu belirlenmiştir. Çin'de yapılmış *M. pneumoniae* enfeksiyonu olan 2433 pediyatrik hastayı kapsayan bir çalışmada, en sık başvurunun Şubat-Nisan arası, en az başvurunun Mayıs-Temmuz arası olduğu saptanmıştır (1). Çin'de alt solunum yolu enfeksiyonu olan 8157 pediyatrik hastanın değerlendirildiği bir başka çalışmada, hastaların 899'unda *M. pneumoniae* enfeksiyonu saptanmış ve enfeksiyonunun en sık yaz mevsiminde görüldüğü, bunu ilkbahar ve sonbahar mevsimlerinin izlediği belirlenmiştir (115). Danimarka, İzlanda ve diğer kuzey ülkelerinde yapılan çalışmalarda sonbahar ve özellikle kış mevsimlerinde *M. pneumoniae* enfeksiyonu daha sık olarak bulunmuştur (118, 119). İtalya'da *M. pneumoniae* pozitifliği olan 102 pediatrik hastanın değerlendirildiği bir çalışmada enfeksiyonun yıl boyunca görüldüğü ancak en sık görüldüğü ayın haziran olduğu belirtilmiştir (120). Çalışmamızda da mevsimsel koşulları ülkemize benzeyen ülkelere yapılan çalışmalara benzer şekilde ilkbahar ve yaz en sık başvuru mevsimi, haziran ise en sık başvuru ayıdır.

M. pneumoniae enfeksiyonları ateş, öksürük, baş ağrısı, myalji, boğaz ağrısı ve diğer spesifik olmayan semptomlarla ortaya çıkar (121). Çalışmamızda en sık başvuru yakınmaları sırası ile öksürük, ateş ve halsizlik olarak bulundu. Yaşları 21 gün-14 yaş arasında değişen 2433 pediatrik *M. pneumoniae* enfeksiyonu olan hastanın değerlendirildiği bir çalışmada en sık başvuru yakınması boğaz ağrısı ve farenjit olarak bulunmuştur (1). Toplumdan kazanılmış pnömoni tanısı olan 166 pediyatrik hastanın incelendiği bir çalışmada % 14.3'ünde *M. pneumoniae* saptanmış ve öksürük, baş ağrısı

ve hışıltı en sık semptomlar olarak belirlenmiştir (122). Pediyatrik hastalarda *M. pneumoniae* enfeksiyonunun klinik özelliklerini ve epidemiyolojisini inceleyen ve 102 hastanın dahil edildiği çalışmada benzer şekilde persistan öksürük ve ateş en sık başvuru yakınması olarak bulunmuştur (120). Bazı klinik çalışmalarda ≤ 5 yaş ve > 6 yaş çocuklarda klinik bulgulara bazı farklılıklar saptanmıştır. Takipne, üst solunum yolu ve gastrointestinal sistem semptomlarının (ishal, kusma) daha küçük çocuklarda görüldüğü bildirilmiştir (120, 113). Çalışmamızda başvuru yakınmaları arasında sadece hışıltı, 5 yaş altındaki çocuklarda daha fazla, diğer semptomlar benzerdi. Bazı semptom ve bulguların varlığı tanıda olası *M. pneumoniae* enfeksiyonunu düşündürse de hiçbirisi tanısal değildir. Pnömoni tanısı alan 302 çocuk hasta arasında *Mycoplasma* pozitif ve *Mycoplasma* negatif hastalar karşılaştırıldığında, uzamış ateş ve öksürük süresinin farklı olduğu; yaş, öksürük ve ateş süresinin değişkenler olarak kullanıldığı bu çalışmada negatif prediktif değer % 96 ve sensitivitenin % 85 olarak bulunduğu bildirilmiştir (123). Ortalama ateş süresinin 4.5 gün, ortalama öksürük süresinin 10 gün olarak bulunduğu çalışmamızda, diğer etkenler dahil edilmediği için bir kıyaslama yapılamamıştır. Ancak kronik öksürüğün en sık ikinci başvuru tanısı olması nedeniyle, öksürük süresinin olası *M. pneumoniae* enfeksiyonu için bir ipucu olabileceği düşünülmüştür.

M. pneumoniae enfeksiyonunun klinik ve laboratuvar bulguları özgül değildir. İlk başvuru semptom ve fizik inceleme bulgularıyla tanıyı tahmin etmek güçtür (1). *M. pneumoniae* enfeksiyonu saptanan 2-5 yaş arası 113 çocuğun dahil edildiği bir çalışmada hastaların % 85'inde ateş, dispne, ral, % 43'ünde wheezing veya ronkus saptandığı bildirilmiştir (124). Alt solunum yolu enfeksiyonu nedeniyle takip edilen 1-12 ay arası 2174 hastadan 80'ininde *M. pneumoniae* 'nın saptandığı bir çalışmada ise ateş, takipne en sık görülen fizik inceleme bulguları olarak bildirilmiştir (125). *M. pneumoniae* ile diğer pnömoni etkenlerinin klinik özelliklerini karşılaştıran 12.025 toplumdan kazanılmış

pnömonili pediyatrik hastanın dahil edildiği bir çalışmada takipne, ateş, wheezing, ral, ronkus gibi fizik inceleme bulgularının *M. pneumoniae* ile anlamlı ilişkisinin olmadığı bildirilmiştir (1). Bir ay-13.5 yaş arası 102 *M. pneumoniae*'li hastanın değerlendirildiği başka bir çalışma, bazı hastalarda semptomların hızlı başladığını ve respiratuvar distresin geliştiğini belirtmiştir. Bu çalışmada oda havasında hastaların % 35.3'ünün oksijen saturasyon yüzdeleri < %95 olarak bulunmuştur. Fizik incelemede ise ateşin % 73, hafif-orta ekspiratuvar wheezingin % 35 ve rallerin % 40 olarak görüldüğü bildirilmiştir (120). Pnömonili hastalarda *M. pneumoniae* enfeksiyonunu tahmin edebilmek için basit kriterler belirlemeyi amaçlayan, 32'sinde *M. pneumoniae* enfeksiyonunun saptandığı, toplumdan kazanılmış pnömonisi olan 253 pediyatrik hastanın incelendiği bir çalışmada *M. pneumoniae*'li hastalarda, diğerleriyle karşılaştırıldığında yaş daha büyük, ateş süresi daha uzun, lökosit ve absolü nötrofil sayısı daha düşük bulunmuş, çok değişkenli analizde *M. pneumoniae* ile ilişkili olan değişkenler ateş süresinin 2 günden uzun olması ve hastanın yaşının 3 yaştan büyük olması olarak bulunmuştur. Daha sonra bir algoritma geliştirilerek ateş süresinin ≤ 2 gün olan hastaların *M. pneumoniae* riski düşük, ateş süresi ≥ 2 gün ise ≥ 3 yaş olanların *M. pneumoniae* riski yüksek, < 3 yaş olanların *M. pneumoniae* riski orta olarak bulunmuştur. Yazarlar bu basit algoritmaların kullanılmasıyla pnömonide ilk seçenek tedavi olarak makrolid kullanımının kısıtlanabileceği ve makrolid direncinin artmasının önlenilebileceği sonucuna varmıştır (126). Çalışmamızda en sık başvuru yakınması öksürük, en sık fizik inceleme bulguları takipne ve oksijen saturasyon düşüklüğü olarak bulundu. Bu bulgular nonspesifik pnömoni bulguları olduğu için *M. pneumoniae* için spesifik düşünülmeydi. Beş yaş altındaki *M. pneumoniae*'li çocuklarda oksijen saturasyon düşüklüğü ve takipne varlığı anlamlı bulundu. Ayrıca bu yaş grubunda ekspiryum uzunluğu, retraksiyon ve ronküs daha fazlaydı. Bu bulgular literatürdeki < 5 yaş hasta verilerine benzerdi (120,124, 125,).

M. pneumoniae enfeksiyonu ile birlikte döküntü olabileceği iyi bilinir. Çocuklarda enfeksiyonunun seyri sırasında % 3-33 oranında döküntü bildirilmiştir (127). Üç yüz on dokuz *M. pneumoniae* pnömonisi olan hastanın dahil edildiği bir çalışmada % 17 oranında ekzantem bildirilmiştir (7). Döküntünün eşlik ettiği *M. pneumoniae* pnömonili yaşları 4-45 arasında değişen 29 hastanın incelendiği bir çalışmada en sık olarak 14'er hastada eritematöz makülopapüler ve veziküler döküntü, daha az sıklıkla büllöz, maküler ve ürtikeryal döküntü saptanmıştır. *M. pneumoniae* enfeksiyonu ile birlikte hafif ekzantemden Stevens-Johnson sendromu veya eritema multiforme'ye kadar değişen spektrumda döküntü gelişebildiğini belirtmiştir (47). Pnömoni tanısı olan 92 hastanın 41'inde *M. pneumoniae* enfeksiyonunun tespit edildiği başka bir çalışmada 9 hastada ekstrapulmoner bulgu saptanmış ve bu hastaların altısında ürtiker, birinde eritema marjinalum olduğu bildirilmiştir (128). Ayrıntılı bir literatür derlemesinde; erişkin ve çocuk hastalarda *M. pneumoniae* enfeksiyonu ile birlikte eritema nodosum, Fuchs' sendromu (atipik eritema multiforme major), Gianotti-Crosti sendromu, Henoch-Schönlein purpurası, pitriasis rosea Gibert, pityriasis lichenoides ve varicella benzeri vaskülitler bildirilmiştir (129). Çalışmamızda en sık makülopapüler döküntü olmak üzere *M. pneumoniae* enfeksiyonlu hastaların % 7.7' sinde döküntü saptandı. Ayrıca daha az sıklıkla peteşiyel döküntü, ürtikeryal döküntü, eritema multiforme, eritema nodosum, veziküler ve büllöz döküntü mevcuttu.

Sık bir respiratuvar patojen olan *M. pneumoniae*, ensefalitten sorumlu bir ajan olarak bilinir. Kaliforniya Ensefalit Projesi kapsamında, etiyolojisi aydınlatılmamış, 1988 ensefalitli olguda serum, BOS ve solunum yolu örneklerinde PZR ve serolojik testler kullanılarak, 84'ü çocuk olan 111 hastada sorumlu ajan *M. pneumoniae* olarak bulunmuştur (130). Serolojik olarak doğrulanmış *M. pneumoniae* enfeksiyonlarının % 1-10'u hastaneye yatış gerektirecek ağır nörolojik komplikasyonlara neden olabilir (131).

Nörolojik tutulumu olan 61 *M. pneumoniae* enfeksiyonlu hastanın değerlendirildiği bir çalışmada, 45 çocuk hastada ensefalit tanısı konulmuş, hastaların bilinç değişikliği (% 35), nöbet (% 45) ve meninks irritasyon bulguları (% 78) ile başvurduğu bildirilmiştir (78). *M. pneumoniae* enfeksiyonlu 560 hastanın incelendiği bir çalışmada, nörolojik bulgu saptanan 27 hastanın 15'inin (% 55) 19 yaş altında olduğu saptanmıştır. Fizik inceleme bulguları olarak bilinç değişikliği, nöbet, kas gücünde azalma ve MİB bildirilmiştir (81). Çalışmamızda da benzer olarak en sık bilinç değişikliği, eşit sıklıkta MİB, kas gücünde azalma, nöbet, DTR'lerinin alınamaması, daha az sıklıkta DTR'de artma, serebellar testlerde beceriksizlik ve babinski pozitifliği saptandı.

Çocuklarda *M. pneumoniae* ilişkili artrit % 0.9-3 arasında bildirilmiştir (132, 133). Erişkin ve çocuk 1259 *M. pneumoniae* enfeksiyonlu hastanın 11'inde artrit saptandığı, bunların beşinin 1-7 yaş arasında çocuklar olduğu ve dördünde monoartrit saptandığı bildirilmiştir (133). Bir-15 yaş arası 348 *M. pneumoniae* IgM pozitifliği olan hastanın alındığı bir çalışmada 4 (% 1.1) hastada monoartrit olduğu bildirilmiştir (134). Çalışmamızda hastaların % 2.5'inde monoartrit saptandı.

Yaş gruplarına göre *M. pneumoniae* enfeksiyonunun şiddetinin, periferik kan lenfosit sayısının ve serum CRP düzeyinin karşılaştırıldığı 191 çocuk hastayı kapsayan bir çalışmada, 6 yaşından büyüklerde ortalama lökosit sayısı, lenfosit yüzdesi ve trombosit sayısı daha düşük, klinik bulgular daha ağır ve ortalama CRP düzeyi daha yüksek olarak bulunmuştur. Araştırmacılar periferik kan lökosit sayısındaki değişikliklerin *M. pneumoniae* enfeksiyonu için nonspesifik olmasına rağmen, akut evrede lenfopeninin, *M. pneumoniae* enfeksiyonunun karakteristik bulgularından biri olabileceğini düşünmüştür (135). Çalışmamızda tersine 5 yaş altındaki hastalarda lökosit sayısı ve lenfosit yüzdesi daha yüksek olarak bulundu. Eritrosit sedimentasyon hızı ve CRP düzeyi yaş grupları arasında farklı değildi. Taiwan'da yapılan 128 *M. pneumoniae* enfeksiyonu

olan çocuğun incelendiği bir çalışmada, çalışmamızdakine benzer şekilde < 5 yaş grupta lökosit sayısı ve CRP düzeyi daha yüksek bulunmuştur (116). Yaşları 21 gün-14 yaş arası değişen, 12.025 solunum yolu enfeksiyonu olan hospitalize çocuğu kapsayan ve 2433'ünde etkenin *M. pneumoniae* olduğu bir çalışmada *M. pneumoniae* olan ve olmayan hastaların klinik, radyolojik ve laboratuvar özellikleri karşılaştırılmıştır. İki grup arasında ortalama lökosit sayısı, hemoglobin, CRP ve ESH düzeyi farklı bulunmamıştır (1). Absolü lenfosit sayısı ile *M. pneumoniae* enfeksiyonunun ağırlığının arasında ters ilişki olduğunu belirten erişkin çalışmalarında lökopeni ve lenfopeninin *M. pneumoniae* enfeksiyonun eşlik edebileceği bildirilmiştir (136, 137).

Ensefalit etiyolojisinde *M. pneumoniae* 'nın rolünü araştıran geniş bir çalışmada, *M. pneumoniae* ensefalitli, 84 çocuk hastanın BOS bulguları; hafif-orta pleositoz (ortalama: 33 lökosit/mm³, aralık: 0–990/mm³), çoğunlukla mononükleer hücre hakimiyeti, ortalama protein düzeyi 45 mg/dL (aralık: 7–360mg/dL) ve glukoz düzeyi genellikle normal (ortalama:62 mg/dL, aralık: 32–172 mg/dL) olarak bildirilmiştir (75). Akut ensefalit nedeniyle hastaneye yatırılan 159 çocuk hastanın 50'sinde (% 31) *M. pneumoniae* enfeksiyonunun saptandığı bir çalışmada, BOS bulgularının, viral ensefalit bulgularından ayırt edilebilir olmadığı saptanmıştır (130). Çalışmamızda da benzer şekilde, ensefalitli hastaların dörtte üçünde BOS'ta pleositoz, normal BOS glukoz düzeyi ve hafif artmış BOS protein düzeyi saptandı.

Çalışmamızda eşlik eden hastalıkları olan 31 hastanın, altısı daha önce astım tanısı almıştı. *M. pneumoniae* enfeksiyonunun çocukluk dönemi astım alevlenmelerine yol açtığı 1970'li yıllardan beri bilinmektedir. *M. pneumoniae* enfeksiyonu ilişkili proinflatuvar sitokinlerin salınımının astım gibi eşlik eden kronik akciğer hastalığının alevlenmesinde olası rol oynadığı tartışılmaktadır (41). Bazı çalışmalarda *M. pneumoniae*'nın genetik olarak duyarlı bireylerde IL-5 sekresyonunu uyarak wheezinge

sebebi olduğu gösterilmiştir (138, 139). Çeşitli çalışmalarda viral ve atipik patojenlerle koenfeksiyon hastaların yaşına, çalışmanın yapıldığı mevsime ve etkenin saptanmasında kullanılan yöntemlere göre % 35 ile % 78 gibi değişen oranlarda bildirilmiştir. Ortalama yaşı 8 ay olan, 5 yaş altı 407 alt solunum yolu enfeksiyonu olan hastada PZR ile etkenin araştırıldığı bir çalışmada, *M. pneumoniae* enfeksiyonu olan çocukların % 19.3'ünde iki veya daha fazla patojen saptandığı bildirilmiştir (140). Alt solunum yolu enfeksiyonu etkenlerinin değerlendirildiği ve 899 *M. pneumoniae* enfeksiyonunun saptandığı bir çalışmada virüslerle koenfeksiyon % 14.5 olarak ve en sık RSV ile birliktelik görülmüştür. Koenfeksiyonu olan hastalarda ağır pnömoni gelişme riskinin daha yüksek olduğu belirtilmiştir (115). Çalışmamızda hastaların 17'sinde (% 7) eşlik eden solunum yolu virüs enfeksiyonu saptandı. Diğer çalışmalarla kıyaslandığında koenfeksiyon oranının düşük olmasının nedeni, çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan solunum yolu multipleks PZR gönderilmemiş ve retrospektif olarak PZR pozitif bulunan hastaların kaydedilmiş olmasıdır. Çalışmamızda koenfeksiyon yapan virüsler sıklık sırasına göre Rhinovirus, RSV ve influenza virus A-B olarak bulundu. Koenfeksiyon olan hasta sayısının az olması nedeniyle klinik gidişle ilişki değerlendirilemedi.

M. pneumoniae pnömonisi olan hastaların akciğer grafisi bulguları değişkenlik gösterir ve diğer bakteriyel ve viral etkenlerin neden olduğu pnömoniden ayırt edilebilir olmadığı bildirilmiştir (141). Yaşları 1-16 yaş arasında değişen 42 *M. pneumoniae* enfeksiyonu olan hastanın dahil edildiği bir çalışmada saptanan akciğer grafisi bulguları; fokal retiküler patern, parahiler peribronşiyal opasifikasyon, konsolidasyon, diffüz interstisiyal patern, atelektazi, hiler lenfadenopati, plevral efüzyon ve sadece % 5 hastada normal bulgular olarak bildirilmiştir (142). Otuz dokuz çocuk hastanın klinik kayıtlarının incelendiği bir çalışmada en sık radyolojik bulgu peribronşiyal ve perivasküler interstisyel infiltrasyon olarak 19 (% 49) hastada, subsegmental ve lobar segmental

konsolidasyon ikinci sıklıkta 15 (% 38) hastada bildirilmiştir (143). Altmış sekiz *M. pneumoniae* pnömonili çocuk hastanın dahil edildiği bir çalışmada, en sık akciğer grafisi bulguları sıklık sırasına göre perihiler lineer opasite, retikülonodüler infiltrasyon, segmental-lober konsolidasyon olarak bildirilmiştir (144). *M. pneumoniae* enfeksiyonu olan 102 çocuk hastanın 81'nin akciğer grafisinin değerlendirildiği bir çalışmada, 76 grafi (% 93.8) anormal olarak yorumlanmış ve konsolidasyon en sık, plevral efüzyon en az saptanan akciğer grafisi bulgusu olarak bildirilmiştir. İnterstisyel değişikliklerin < 5 yaş olan çocuklarda, konsolidasyonun ise > 5 yaş olan çocuklarda daha fazla saptandığı görülmüştür (120). Benzer olarak çalışmamızda da, en sık akciğer grafi bulgusu peribronşiyal infiltrasyon ve segmental-lober konsolidasyondur. Beş yaş altında en sık görülen akciğer grafisi bulgusu peribronşiyal infiltrasyon iken, 5 yaş ve üstünde segmental-lober konsolidasyon daha sıktır. Her iki yaş grubunda en az görülen bulgu hiler LAP olarak saptandı. Ayrıca lobar tutulumu yönelik kesin bir patern saptanmasa da alt lobların, üst loblara göre daha fazla tutulduğu saptandı. Diğer bazı çalışmalarda da alt lobların daha fazla etkilendiği belirtilmiştir (142, 145). Çeşitli çalışmalarda *M. pneumoniae* ilişkili plevral efüzyon % 5-20 arasında ve sıklıkla sol tarafta bildirilmiştir (146, 147). Çalışmamızda plevral efüzyon saptanma oranı % 10 idi.

M. pneumoniae enfeksiyonunun ekstrapulmoner komplikasyonları nörolojik, dermatolojik, renal, oftalmolojik, deri, kas-iskelet sistemi ile ilgili, kardiyovasküler ve hematolojik komplikasyonları kapsar. Bu komplikasyonlar respiratuvar semptomların öncesinde, sırasında ve sonrasında olabileceği gibi respiratuvar semptomlar olmadan da görülebilir (148). *M. pneumoniae* enfeksiyonunun en sık komplikasyonu olan dermatolojik bulgular % 25'e varan oranda bildirilmiştir. *M. pneumoniae* ilişkili mukokütanöz lezyonların epidemiyolojisinin ve morfolojisinin incelendiği bir derlemede, olguların % 79'unun SJS/toksik epidermal nekroz (TEN) veya eritema multiforme olduğu

saptanmıştır (64). Bildirilen diğer dermatolojik hastalıklar; eritematöz makülopapüler ve veziküler döküntüler, jeneralize ülseratif stomatit, büllöz ekzantemler, SJS, eritema nodozum, pitriazis rosea, TEN, büllöz eritema multiforme, subkorneal püstüler dermatozistir. *M. pneumoniae* ile SJS, eritema multiforme ve TEN arasındaki ilişki iyi bilinir. Deri ve mukoza tutulumunun kesin mekanizması bilinmemektedir. Ancak immün kompleks aracılı vasküler hasar, hücrel immünite yanıtı ile epitelyal hücrelerin sitotoksik hasarı ve otoimmün mekanizmalar düşünülmüştür. *M. pneumoniae* kutanöz lezyonlarda saptanmış olmasına rağmen, direkt hasarın hiçbir kanıtı yoktur (149). Çalışmamızda da en sık ekstrapulmoner komplikasyon olarak döküntü bulundu. *M. pneumoniae* ilişkili dermatolojik hastalıklardan eritema nodosum iki hastada, eritema multiforme de iki hastada saptandı. Sadece bir hasta SJS tanısı aldı.

Sık görülen ekstrapulmoner komplikasyonlardan biri olan ensefalit, pediatrik hastalardaki en sık komplikasyondur. Bazı çalışmalarda pediatrik ensefalitte en sık belirlenen ajan *M. pneumoniae*' dir. *M. pneumoniae* ile ilişkilendirilen diğer SSS hastalıkları akut dissemine ensefalomyelit, GBS, transvers myelit, serebellar ataksi, aseptik menenjit, poliradikülit, periferik nöropati, optik nörit, kranial sinir tutulumları, stroke ve uygunsuz ADH sendromudur (148, 150). *M. pneumoniae* ile erken başlangıçlı ensefalit arasındaki direkt ilişkinin ortaya konulmasında, etkenin santral sinir sisteminden izolasyonu gereklidir. Fransa'da yapılmış popülasyona dayalı çok merkezli bir çalışmada ve İngiltere'de yapılmış ulusal prospektif ensefalit çalışmasında BOS'ta PZR yöntemiyle *M. pneumoniae* saptanamamıştır (151, 152). ABD'de yapılan ulusal bir ensefalit çalışmasında seroloji ve solunum yolu *M. pneumoniae* PZR pozitifliği % 6 (96/1570) hastada saptanmasına rağmen, BOS PZR'si sadece iki hastada pozitif bulunmuştur (153). *M. pneumoniae* ile ilişkili santral sinir sistemi tutulumunun kesin mekanizması bilinmemektedir. Nörotoksin salınımı, bir *M. pneumoniae* virülans faktörü olan ADP-

ribozil transferazın santral sinir sistemini de etkileyen sistemik etkisi, immün yanıt aracılı hasar, bakterinin indüklediği immünoşüpresyon ve otoimmünite geç başlangıçlı nörolojik tutulumun açıklanmasında öne sürülen mekanizmalardır. Ayrıca tromboz ve hiperkoagülobilitenin, intravasküler koagülasyona ve tromboembolik santral sinir sistemi komplikasyonlarına yol açabileceği bildirilmiştir (154). Çalışmamızda yaşları 1.5-17.2 yıl (ortalama 8.7 yıl) arası değişen olası *M. pneumoniae* ensefaliti olarak takip ettiğimiz 12 (% 5) olgu mevcuttu. Guillain-Barre sendromu *M. pneumoniae* enfeksiyonu sırasında görülen diğer bir nörolojik komplikasyondur. Spinal kord ve periferik sinirleri tutan immunolojik bir hastalıktır (127). Bir çalışmada *M. pneumoniae*, *Campylobacter jejuni*'den sonra ikinci en sık etken olarak bulunmuştur (155). Bir olgu serisinde yaşları 4.9-14.5 arası değişen *M. pneumoniae* IgM pozitifliği olup GBS tanısı alan 7 hasta değerlendirilmiş. Bu hastaların çoğunun nonspesifik klinik bulgularla başvurduğu, % 57'sinde solunum sistemi bulgularının ve ateşin olduğu bildirilmiştir (156). Çalışmamızda GBS komplikasyonu olan 4 (% 1.6) hasta vardı.

M. pneumoniae'nin en sık hematolojik komplikasyonu, eritrositlerdeki I antijenine karşı oluşan soğuk aglütinin antikorlarına sekonder hemolitik anemidir. Daha nadir görülen hematolojik komplikasyonlar trombotik trombositopenik purpura, dissemine intravasküler koagülasyon, aplastik anemi, hemofagositoz ve geçici kazanılmış trombin eksikliğidir (157). *M. pneumoniae* enfeksiyonu ilişkili trombositopeni nadir görülür. Trombositopeni patogenezi İTP'ninkine benzer şekilde otoimmündür. Trombositlerin hasarlanması ile ilgili öne sürülen mekanizmalar; *M. pneumoniae*'nin antiplatelet antikor yapımını indüklemesi, enfeksiyon sırasında oluşan immün komplekslerin trombosit çökmesine yol açması ve *Mycoplasma* lipidlerinin trombosit aktive edici faktöre yapısal olarak benzemesi nedeniyle çökmenin uyarılarak trombositopeninin gelişmesidir (158, 159). Bir çalışmada 7 ay-44 yaş arası 7 olgu

tartışılmış ve bu hastaların beşinin 8 yaş altında olduğu bildirilmiştir. Hastaların altısında kanama bulguları olan peteşi, purpura, makroskopik hematüri, epistaksisin başvuru sırasında olduğu ve platelet sayılarının $2000-66000/\text{mm}^3$ olduğu saptanmış. Hastaların hepsine IVIG, steroid veya her iki tedaviye ek olarak Mycoplasmaya etkin antibiyotik verildiği belirtilmiştir (160). Çalışmamızda dört hastada trombositopeni mevcuttu ve bu hastalara IVIG, klaritromisin tedavisi verilmişti.

M. pneumoniae in vitro olarak tetrasiklin, makrolidler, ketolid ve fluorokinolonlara duyarlıdır. *M. pneumoniae* 'ya bağlı otit, farenjit, krup gibi üst solunum yolu hastalıkları kendini sınırlasa da fulminan seyreden *M. pneumoniae* pnömonisi olguları bildirilmiştir (161). Genel olarak antibiyotik tedavisinin etkinliği pnömoninin ağırlığı ve hastalık başlangıcı ile tedavi başlangıcı arası geçen süreye bağlıdır. Hastalık başlangıcından 3-4 gün içinde tedavi başlanması etkinliği artırır. Ekstrapulmoner komplikasyonlarda antibiyotik tedavisinin yeri tam olarak değerlendirilmemiştir. Ciddi hastalıklarda (SJS, nörolojik hastalık gibi) tedavinin etkin olduğu düşünülmüştür. Makrolidlerin *M. pneumonia* ilişkili SSS hastalıklarındaki etkisi belirsizdir. Klaritromisinin yeterli BOS konsantrasyonu sağlayıp sağlayamadığı ile ilgili veriler de sınırlıdır (127). Bir çalışmada klaritromisinin BOS'ta MİK değerine ulaştığı gösterilmiştir (162). Çeşitli çalışmalarda *M. pneumoniae* enfeksiyonu sırasında SSS'de bazı sitokinlerin sürekli olarak yüksek düzeyde olduğu ve makrolidlerin antimikrobiyal etkinliğinin yanında bu enflamatuvar sitokinlerin aktivitesini baskıladığı da düşünülmüştür (163). Çalışmamızda hastaların çoğunluğuna makrolid grubu antibiyotiğin ampirik olarak, dörtte birine ise serolojik olarak kanıtlandıktan sonra başlandığı saptandı. Yaklaşık %10 hasta makrolid almadan iyileşmiştir. *M. pneumoniae* enfeksiyonunun kendini sınırladığı bu hastalardan ITP'li bir hasta dışındakiler, ayaktan izlenen pnömonili hastalardı.

Sonuç olarak; *M. pneumoniae* enfeksiyonlarının daha çok 5 yaş üzerinde olduğu, en sık ilkbahar ve yaz mevsimlerinde ortaya çıktığı, diğer etkenlerin neden olduğu pnömonilere benzer olarak hastaların öksürük, ateş, halsizlik yakınmalarıyla ve takipne, taşikardi, retraksiyon, desaturasyon, ral, retraksiyon, solunum seslerinde azalma bulgularıyla başvurduğu, ancak ateş ve öksürük süresinin akut bakteriyel pnömoneye göre beklenenden uzun olduğu düşünülmüştür. *M. pneumoniae* pnömonisinde ayırt edici bir akciğer grafisi bulgusu olmadığı, ancak 5 yaş ve üstünde segmental-lober konsolidasyonun, küçük çocuklardan daha fazla olduğu, sol alt lobun daha fazla tutulduğu saptanmıştır. Beş yaş altındaki çocuklarda *M. pneumoniae* pnömonisinde hışıltı, takipne, retraksiyon, ekspiryum uzunluğu, ronküs ve desatürasyonun, ayrıca lökositoz ve lenfositozun, daha büyük çocuklardakine göre daha fazla olduğu bulunmuş ve küçük çocuklarda klinik tablonun daha çok viral alt solunum yolu enfeksiyonlarına benzer olduğu düşünülmüştür. Çalışma grubumuzda ortaya çıkan ekstrapulmoner *M. pneumoniae* bulguları; makülopapüler, peteşiyel, ürtikeryal döküntü, eritema nodosum, SJS, ensefalit, GBS, ITP, hemolitik anemi ve monoartrit gibi beklenen komplikasyonlardı. Ayrıca yine bilindiği gibi *M. pneumoniae* enfeksiyonu astımlı hastalarda atak nedeni olmuştur. Makrolid tedavisi etkin olmasına rağmen, ayaktan izlenen hafif pnömonili hastaların tedavisiz de iyileştiği belirlenmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. He XY, Wang XB, Zhang R, Yuan ZJ, Tan JJ, Peng B, et al. Investigation of *Mycoplasma pneumoniae* infection in pediatric population from 12,025 cases with respiratory infection. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;75(1):22-7.
2. Tully JG. Current status of the mollicute flora of humans. *Clin Infect Dis* 1993;17 (Suppl 1):2-9.
3. Cherry JD. *Mycoplasma and Ureaplasma Infections*. In: Feigin RD, Cherry JD. *Textbook pediatric infectious diseases*. 3rd ed. Pennsylvania: WB Saunders Company, 1992:1866-79.
4. Chanock R.M. Hayflick L., Barile M.F.: Growth on artificial medium of an agent associated with atypical pneumonia and its identification as a PPLO. *Proc Natl Acad Sci* 48:41-49, 1962 .
5. Eaton M.D., Liu C. Studies on sensitivity to streptomycin of the atypical pneumonial agent. *J Bacteriol* 74:784-787. 1957.
6. Chanock RM, Mufson MA, Bloom HH, et al. Eaton agent pneumonia. *JAMA*. 1961;175:213-220.
7. Foy HM, Kenny GE, Cooney MK, Allan ID. Long-term epidemiology of infections with *Mycoplasma pneumoniae*. *J Infect Dis*. 1979;139:681-687.
8. Chalker VJ, Stocki T, Mentasti M, et al. *Mycoplasma pneumoniae* infection in primary care investigated by real-time PCR in England and Wales. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30:915-921.
9. Waites KB. New concepts of *Mycoplasma pneumoniae* infections in children. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36:2672-78.
10. Clyde WA Jr. Clinical overview of typical *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Clin Infect Dis*. 1993;17(suppl 1): 32-36.
11. Smith CB, Friedewald WT, Chanock RM. Shedding of *Mycoplasma pneumoniae* after tetracycline and erythromycin therapy. *N Engl J Med*. 1967;276:1172-1175.
12. Chanock RM. *Mycoplasma* infections of man. *N Engl J Med*. 1965;273:1257-1264.
13. Sawyer R, Sommerville RG. An outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* infection in a nuclear submarine. *JAMA*. 1966; 195:958-959.

14. Dorigo-Zetsma JW, de Wit M, Szabo JS, Schneeberger PM. Epidemic of respiratory tract infections by *Mycoplasma pneumoniae* in an institute for mentally disabled, investigated with polymerase chain reaction of a throat swab specimen. *Ned Tijdschr Geneesk*. 1999;12;143 (24):1261-5
15. Alexander ER, Foy HM, Kenny GE, et al. Pneumonia due to *Mycoplasma pneumoniae*. Its incidence in the membership of a co-operative medical group. *N Engl J Med*. 1966; 275:131-136.
16. Himmelreich R, Hilbert H, Plagens H, et al. Complete sequence analysis of the genome of the bacterium *Mycoplasma pneumoniae*. *Nucleic Acids Res*. 1996;24:4420-4449.
17. Chanock RM, Mufson MA, Somerson NL, Couch RB. Role of *Mycoplasma* (Pplo) in human respiratory disease. *Am Rev Respir Dis*. 1963;88(suppl):218-239.
18. Razin S. The *Mycoplasmas*. *Microbiol Rev*. 1978;42: 414-470.
19. Loomes LM, Uemura K, Childs RA, et al. Erythrocyte receptors for *Mycoplasma pneumoniae* are sialylated oligosaccharides of I-antigen type. *Nature*. 1984;307:560-563.
20. Krause DC, Balish MF. Cellular engineering in a minimal microbe: structure and assembly of the terminal organelle of *Mycoplasma pneumoniae*. *Molec Microbiol*. 2004;51: 917-924.
21. Chaudhry R, Varshney AK, Malhotra P. Adhesion proteins of *Mycoplasma pneumoniae*. *Front Biosci*. 2007;12:690-699.
22. Martinez MA, Ruiz M, Zunino E, et al. Identification of P1 types and variants of *Mycoplasma pneumoniae* during an epidemic in Chile. *J Med Microbiol*. 2010;59(pt 8): 925-929.
23. Rottem S. Interaction of *Mycoplasmas* with host cells. *Physiol Rev*. 2003;83:417-432.
24. Schwartz SB, Thurman KA, Mitchell SL, et al. Genotyping of *Mycoplasma pneumoniae* isolates using real-time PCR and high-resolution melt analysis. *Clin Microbiol Infect*. 2009;15:756-762.
25. Dumke R, Von Baum, H, Luck PC, Jacobs E. Subtypes and variants of *Mycoplasma pneumoniae*: local and temporal changes in Germany 2003-2006 and absence of a correlation between the genotype in the respiratory tract and the occurrence of genotype-specific antibodies in the sera of infected patients. *Epidemiol Infect*. 2010;138 (12):1829-37

26. Kannan TR, Coalson JJ, Cagle M, et al. Synthesis and distribution of CARDS toxin during *Mycoplasma pneumoniae*. *J Infect Dis*. 2011;15:204(10):1596-1604.
27. Kornspan JD, Tarshis M, Rottem S. Adhesion and biofilm formation of *Mycoplasma pneumoniae* on an abiotic surface. *Arch Microbiol*. 2011;193:833-836.
28. Simmons WL, Daubenspeck JM, Osborne JD, et al. Type 1 and type 2 strains of *Mycoplasma pneumoniae* form different biofilms. *Microbiology*. 2013;159(pt 4):737-747.
29. Hsieh Y-C, Tsao K-C, Huang C-G, et al. Life-threatening pneumonia caused by macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae*. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:208-209.
30. Lung DC, Chan YH, Kwong L, Que TL. Severe community acquired pneumonia caused by macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* in a 6-year-old boy. *Hong Kong Med J*. 2011;17:407-409.
31. Koletsky RJ, Weinstein AJ. Fulminant *Mycoplasma pneumoniae* infection. Report of a fatal case, and a review of the literature. *Am Rev Respir Dis*. 1980;122:491-496.
32. Feizi T, Taylor-Robinson D. Cold agglutinin anti-I and *Mycoplasma pneumoniae*. *Immunology*. 1967;13: 405-409.
33. Oishi T, Narita M, Matsui K, et al. Clinical implications of interleukin-18 levels in pediatric patients with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *J Infect Chemother*. 2011; 17:803-806.
34. Medina JL, Coalson JJ, Brooks EG, et al. *Mycoplasma pneumoniae* CARDS toxin induces pulmonary eosinophilic and lymphocytic inflammation. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2012; 46:815-822.
35. Tani K, Shimizu T, Kida Y, Kuwano K. *Mycoplasma pneumoniae* infection induces a neutrophil-derived antimicrobial peptide, cathelin-related antimicrobial peptide. *Microbiol Immunol*. 2011;55:582-588.
36. Gally F, Minor MN, Smith SK, et al. Heat shock factor 1 protects against lung *mycoplasma pneumoniae* infection in mice. *J Innate Immun*. 2012;4:59-68.
37. Denny FW, Clyde WA Jr, Glezen WP. *Mycoplasma pneumoniae* disease: clinical spectrum, pathophysiology, epidemiology, and control. *J Infect Dis* 1971;123:74.

38. Davis SF, Sutter RW, Strebel PM, et al. Concurrent outbreaks of pertussis and *Mycoplasma pneumoniae* infection: clinical and epidemiological characteristics of illnesses manifested by cough. *Clin Infect Dis* 1995;20:621–628.
39. Mansel JK, Rosenow EC 3rd, Smith TF, Martin JW Jr. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Chest*. 1989;95: 639-646.
40. Cockcroft DW, Stilwell GA. Lobar pneumonia caused by *Mycoplasma pneumoniae*. *Can Medical Assoc J*. 1981; 124:1463-1468.
41. Berkovich S, Millian SJ, Snyder RD. The association of viral and *Mycoplasma* infections with recurrence of wheezing in the asthmatic child. *Ann Allergy*. 1970;28:43-49.
42. Varshney AK, Chaudhry R, Saharan S, et al. Association of *Mycoplasma pneumoniae* and asthma among Indian children. *FEMS Immunol Med Microbiol*. 2009;56:25-31.
43. Biscardi S, Lorrot M, Marc E, et al. *Mycoplasma pneumoniae* and asthma in children. *Clin Infect Dis* 2004;38:1341–1346.
44. Pientong C, Ekalaksananan T, Teeratakulpisarn J, Tanuwattanachaiet AL. Atypical bacterial pathogen infection in children with acute bronchiolitis in northeast Thailand. *J Microbiol Immunol Infect*. 2011;44:95-100.
45. Cassell GH, Cole BC. *Mycoplasmas* as agents of human disease. *N Engl J Med*. 1981;304:80-89.
46. McCormack JG. *Mycoplasma pneumoniae* and the erythema multiforme—Stevens Johnson syndrome. *J Infect*. 1981;3:32-36.
47. Cherry JD. Anemia and mucocutaneous lesions due to *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Clin Infect Dis*. 1993; 17(suppl 1):47-51.
48. Wetter DA, Camilleri MJ. Clinical, etiologic, and histopathologic features of Stevens-Johnson syndrome during an 8-year period at Mayo Clinic. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85:131-138.
49. Schalock PC, Dinulos JG. *Mycoplasma pneumoniae* induced cutaneous disease. *Int J Dermatol*. 2009;48:673-680; quiz 680-681.
50. Furioli J, Bourdon C, Le Loc'h H. *Mycoplasma pneumoniae* infection. Manifestation in a 3-year-old child by Raynaud's phenomenon. *Arch Fr Pediatr*. 1985;42:313-314.

51. Ponka A. The occurrence and clinical picture of serologically verified *Mycoplasma pneumoniae* infections with emphasis on central nervous system, cardiac and joint manifestations. *Ann Clin Res.* 1979;11(suppl 24):1-60.
52. Sands MJ Jr, Satz JE, Turner WE Jr, Soloff LA. Pericarditis and perimyocarditis associated with active *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Ann Intern Med.* 1977;86:544-548.
53. Walter ND, Gran, GB, Bandy U, et al. Community outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* infection: school-based cluster of neurologic disease associated with household transmission of respiratory illness. *J Infect Dis.* 2008;198:1365-1374.
54. Guleria R, Nisar N, Chawla TC, Biswas NR. *Mycoplasma pneumoniae* and central nervous system complications: a review. *J Lab Clin Med.* 2005;146:55-63.
55. Hodges GR, Fass RJ, Saslaw S. Central nervous system disease associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Arch Intern Med.* 1972;130:277-282.
56. Yesnick L. Central nervous system complications of primary atypical pneumonia. *AMA Arch Intern Med.* 1956;97:93-98.
57. Sakoulas G. Brainstem and striatal encephalitis complicating *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: possible benefit of intravenous immunoglobulin. *Pediatr Infect Dis J.* 2001; 20:543-545.
58. Kikuchi M, Tagawa Y, Iwamoto H, et al. Bickerstaff's brainstem encephalitis associated with IgG anti-GQ1b antibody subsequent to *Mycoplasma pneumoniae* infection: favorable response to immunoadsorption therapy. *J Child Neurol.* 1997;12:403-405.
59. Merkx H, De Keyser J, Ebinger G. Miller Fisher syndrome associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection: report of a case. *Clin Neurol Neurosurg.* 1994;96:96-99.
60. Murray HW, Masur H, Senterfit LB, Roberts RB. The protean manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection in adults. *Am J Med.* 1975;58:229-242.
61. Taylor-Robinson D. Infections due to species of *Mycoplasma* and *Ureaplasma*: an update. *Clin Infect Dis.* 1996; 23:671-682; quiz 683-684.
62. Doucet V, Bourliere-Najean B, Petit P, et al. *Mycoplasma pneumoniae* infection: unusual thoracic presentation and bone involvement. *J Radiol.* 1998;79:1398-1400.
63. La Scola B, Michel G, Raoult, D. Use of amplification and sequencing of the 16S rRNA gene to diagnose *Mycoplasma pneumoniae* osteomyelitis in a patient with hypogammaglobulinemia. *Clin Infect Dis.* 1997;24:1161-1163.

64. Said MH, Layani MP, Colon S, et al. *Mycoplasma pneumoniae*-associated nephritis in children. *Pediatr Nephrol*. 1999;13:39-44.
65. Campbell JH, Warwick G, Boulton-Jones M, et al. Rapidly progressive glomerulonephritis and nephrotic syndrome associated with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Nephrol Dial Transplant*. 1991;6:518-520.
66. Schulman P, Piemonte TC, Singh B. Acute renal failure, hemolytic anemia, and *Mycoplasma pneumoniae*. *JAMA*. 1980;244:1823-1824.
67. Gursel O, Altun D, Atay AA, et al. *Mycoplasma pneumoniae* infection associated with pancytopenia: a case report. *J Pediatr Hematol Oncol*. 2009;31:760-762.
68. Shah SS. *Mycoplasma pneumoniae*. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases* (4th ed). Livingstone: Elsevier; 2012: 993-997.
69. Cheng JH, Wang HC, Tang RB, et al. A rapid cold agglutinin test in *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Chung Hua i Hsueh Tsa Chih (Taipei)*. 1990;46:49-52.
70. Ma L-D, Chen B, Dong Y, et al. Rapid *Mycoplasma* culture for the early diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *J Clin Lab Anal*. 2010;24:224-229.
71. Foy HM. Infections caused by *Mycoplasma pneumoniae* and possible carrier state in different populations of patients. *Clin Infect Dis*. 1993;17(suppl 1):37-46.
72. Samir S. Shah, *Mycoplasma pneumoniae*. In: Long SS. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. (4 th Ed). Livingstone: Elsevier;2012:993-997.
73. Kok TW, Varkanis G, Marmion BP, et al. Laboratory diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. Direct detection of antigen in respiratory exudates by enzyme immunoassay. *Epidemiol Infect*. 1988;101:669-684.
74. Daxboeck F, Krause R, Wenisch C. Laboratory diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Clin Microbiol Infect*. 2003;9:263-273.
75. Bernet C, Garret M, de Barbeyrac B, et al. Detection of *Mycoplasma pneumoniae* by using the polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol*. 1989;27:2492-2496.
76. Zigangirova NA, Gintsburg AL, Chetina EV, Prozorovskii SV. The creation of a test system for detecting *Mycoplasma pneumoniae* based on a method of directed DNA amplification. *Mikrobiol Epidemiol Immunobiol*. 1991; 11:20-24.
77. Michelow IC, Olse, K, Lozano J, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics*. 2004;113:701-707.

78. Raty R, Ronkko E, Kleemola M. Sample type is crucial to the diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia by PCR. *J Med Microbiol.* 2005;54:287-291.
79. Waites KB, Crabb DM, Duffy LB. In vitro activities of ABT-773 and other antimicrobials against human *Mycoplasmas*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:39–42.
80. Waites KB, Crabb DM, Duffy LB. Comparative in vitro susceptibilities and bactericidal activities of investigational fluoroquinolone ABT-492 and other antimicrobial agents against human *Mycoplasmas* and *ureaplasmas*. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:3973–5.
81. Bebear CM, Renaudin H, Bryskier A, Bebear C. Comparative activities of telithromycin (HMR 3647), levofloxacin, and other antimicrobial agents against human *Mycoplasmas*. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:1980–1982.
82. Waites KB, Crabb DM, Duffy LB. Inhibitory and bactericidal activities of gemifloxacin and other antimicrobials against *Mycoplasma pneumoniae*. *Int J Antimicrob Agents* 2003; 21:574–577.
83. Kenny GE, Cartwright FD. Susceptibilities of *Mycoplasma hominis*, *M. pneumoniae*, and *Ureaplasma urealyticum* to GAR-936, dalbapristin, dirithromycin, evernimicin, gatifloxacin, linezolid, moxifloxacin, quinupristin-dalbapristin, and telithromycin compared to their susceptibilities to reference macrolides, tetracyclines, and quinolons. *Antimicrob Agents Chemother.* 2001;45 (9):2604-8
84. Rios AM, Fonseca-Aten M, Mejias A, et al. Microbiologic and immunologic evaluation of a single high dose of azithromycin for treatment of experimental *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:3970–3973.
85. Principi N, Esposito S, Blasi F, Allegra L. Role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in children with community-acquired lower respiratory tract infections. *Clin Infect Dis* 2001;32:1281–1289.
86. Esposito S, Bosis S, Cavagna R, et al. Characteristics of *Streptococcus pneumoniae* and atypical bacterial infections in children 2–5 years of age with community-acquired pneumonia. *Clin Infect Dis* 2002;35:1345–1352.
87. Hardy RD, Rios AM, Chavez-Bueno S, et al. Antimicrobial and immunologic activities of clarithromycin in a murine model of *Mycoplasma pneumoniae*-induced pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 2003;47:1614–1620.

88. Ichiyama T, Nishikawa M, Yoshitomi T, et al. Clarithromycin inhibits NF-kappaB activation in human peripheral blood mononuclear cells and pulmonary epithelial cells. *Antimicrob Agents Chemother* 2001;45:44–47.
89. Hahn DL. Is there a role for antibiotics in the treatment of asthma?: Involvement of atypical organisms. *BioDrugs* 2000;14:349–354.
90. Keicho N, Kudoh S. Diffuse panbronchiolitis: role of macrolides in therapy. *Am J Respir Med* 2002;1:119–131.
91. Matsuoka M, Narita M, Okazaki N, et al. Characterization and molecular analysis of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* clinical isolates obtained in Japan. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:4624–4630.
92. Matsubara K, Morozumi M, Okada T, et al. A comparative clinical study of macrolide-sensitive and macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* infections in pediatric patients. *J Infect Chemother* 2009;15:380–383.
93. Slotkin RI, Clyde WA Jr, Denny FW. The effect of antibiotics on *Mycoplasma pneumoniae* in vitro and in vivo. *Am J Epidemiol* 1967;86:225–237.
94. Foy HM, Kenny GE, McMahan R, et al. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in an urban area. Five years of surveillance. *JAMA* 1970;214:1666–1672.
95. Morozumi M, Hasegawa K, Kobayashi R, et al. Emergence of macrolide-resistant *Mycoplasma pneumoniae* with a 23S rRNA gene mutation. *Antimicrob Agents Chemother* 2005;49:2302–2306.
96. Lucier TS, Heitzman K, Liu SK, Hu PC. Transition mutations in the 23S rRNA of erythromycin-resistant isolates of *Mycoplasma pneumoniae*. *Antimicrob Agents Chemother* Dec 1995;39:2770–2773.
97. Sasaki A, Ouchi K, Makata H, et al. The effect of inhaled corticosteroids on *Chlamydophila pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* infection in children with bronchial asthma. *J Infect Chemother* 2009;15:99–103.
98. Tagliabue C, Salvatore CM, Techasaensiri C, et al. The impact of steroids given with macrolide therapy on experimental *Mycoplasma pneumoniae* respiratory infection. *J Infect Dis* 2008;198:1180–1188.
99. Tamura A, Matsubara K, Tanaka T, et al. Methylprednisolone pulse therapy for refractory *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. *J Infect* 2008;57:223–228.
100. Foy HM, Grayston JT, Kenny GE, et al. Epidemiology of *Mycoplasma pneumoniae* infection in families. *JAMA*. 1966;197:859-866.

101. Steinberg P, White RJ, Fuld SL, et al. Ecology of *Mycoplasma pneumoniae* infections in marine recruits at Parris Island, South Carolina. *Am J Epidemiol.* 1969;89:62-73.
102. Nicholas RAJ, Ayling RD, McAuliffe L. Vaccines for *Mycoplasma* diseases in animals and man. *J Comp Pathol.* 2009;140:85-96.
103. Linchevski I, Klement E, Nir-Paz R. *Mycoplasma pneumoniae* vaccine protective efficacy and adverse reactions— systematic review and meta-analysis. *Vaccine.* 2009;27: 2437-2446.
104. Yayoshi M, Araake M, Hayatsu E, et al. Immunogenicity and protective effect of hemolysis mutants of *Mycoplasma pneumoniae*. *Microbiol Immunol.* 1985;29:1029-1037.
105. Jacobs E, Stuhler A, Drews M, et al. Host reactions to *Mycoplasma pneumoniae* infections in guinea-pigs preimmunized systemically with the adhesin of this pathogen. *Microb Pathog.* 1988;5:259-265.
106. World Health Organisation. The management of acute respiratory infections in children. In: Practical guidelines for outpatient care. World Health Organisation. Geneva, 1995.
107. Bernstein D. History and physical examination. In Kliegman MR, Stanton FB, Geme III JW, Schor NF editors. *Nelson Textbook of Pediatrics.* 20 th ed. Elsevier;2015: 2163-2170.
108. Shields MD, Bush A, Everard ML, et al. British Thoracic Society Guidelines: recommendations for the assessment and management of cough in children. *Thorax* 2008; 63(suppl III):iii1-15.
109. Long SS, Edwards MK. Prolonged, recurrent and periodic fever syndromes. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, editors. *Principles and Practice of Pediatrics Infectious Disease.* 4 th ed. Elsevier;2012:117-127.
110. A. Venkatesan, A. R. Tunkel, K. C. Bloch, A. S. Luring, J. Sejvar, A. Bitnun et al. Case Definitions, Diagnostic Algorithms, and Priorities in Encephalitis: Consensus Statement of the International Encephalitis Consortium. *CID* 2013;57:1114-1128.
111. Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Kleemola M. Incidence of community-acquired pneumonia in children caused by *Mycoplasma pneumoniae*: Serological results of a prospective, population-based study in primary health care. *Respirology* (2004) 9,109–114.

112. Bosnak M, Dikici B, Bosnak V, Dogru O, Ozkan I, Ceylan A, et al. Prevalence of *Mycoplasma pneumoniae* in children in Diyarbakir, the south-east of Turkey. *Pediatr Int* 2002;44(5):510.
113. Othman N, Isaacs D, Kesson A. *Mycoplasma pneumonia* infections in Australian children. *J Paediatr Child Health* 2005; 41(12):671.
114. Gadsby NJ, Reynolds AJ, McMenamin J, Gunson RN, McDonagh S, Molyneaux PJ et al. Increased reports of *Mycoplasma pneumoniae* from laboratories in Scotland in 2010 and 2011 – impact of the epidemic in infants. *Euro Surveill*. 2012;17(10):pii=20110. Available .
115. Chen ZR, Yan YD, Wang YQ, Zhu H, Shao XJ, Xu J, Ji W. Epidemiology of community-acquired *Mycoplasma Pneumoniae* respiratory tract infections among hospitalized Chinese children, including relationships with meteorological factors. *Hippokratia*. 2013;17(1):20-6.
116. Ma YJ, Wang SM, Cho YH, Shen CF, Liu CC, Chi H, et al. Clinical and epidemiological characteristics in children with community-acquired *Mycoplasma pneumonia* in Taiwan: A nationwide surveillance. *J Microbiol Immunol Infect*. 2015 Dec;48(6):632-8.
117. Waites KB. New concepts of *Mycoplasma pneumoniae* infections in children. *Pediatr Pulmonol*. 2003; 36: 267-278.
118. Lind K, Bentzon MW. Changes in the epidemiological pattern of *Mycoplasma pneumonia* infections in Denmark. A 30 years survey. *Epidemiol Infect*.1998; 101: 377-386. .
119. Hauksdottir GS, Löve A, Sigurdardottir V, Jonsson T. Seasonal variation of *Mycoplasma* infections in Iceland and Israel: different associations with meteorological variables. *EurRespir J*. 1997; 10: 2432-2433.
120. Defilippi A, Silvestri M, Tacchella A, Giacchino R, Melioli G, Di Marco E, Cirillo C, Di Pietro P, Rossi GA. Epidemiology and clinical features of *Mycoplasma pneumoniae* infection in children. *Respir Med*. 2008 Dec;102(12):1762-8.
121. Narita M. Pathogenesis of extrapulmonary manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infection with special reference to pneumonia. *J Infect Chemother*. 2010 Jun;16(3):162-9.

122. Medjo B, Atanaskovic-Markovic M, Radic S, Nikolic D, Lukac M, Djukic S. *Mycoplasma pneumoniae* as a causative agent of community-acquired pneumonia in children: clinical features and laboratory diagnosis. *Ital J Pediatr*. 2014 Dec 18;40:104.
123. Ita BJ, Torres-Quintanilla A, Paláu-Dávila L, Silva-Gburek JC, Elguea-Lizarraga JO, et al. Clinical score to rule out pneumonia due to *Mycoplasma pneumoniae*. *An Pediatr (Barc)*. 2014;81(4):241-245.
124. Bunnag T, Lochindarat S, Srisan P, Jetanachai P. *Mycoplasma pneumoniae* in young children, 2-5 years of age. *J Med Assoc Thai*. 2008 Oct;91 Suppl 3:124-7.
125. Sun H, Chen Z, Yan Y, Huang L, Wang M, Ji W Epidemiology and clinical profiles of *Mycoplasma pneumoniae* infection in hospitalized infants younger than one year. *Respiratory Medicine* (2015) 109, 751-757.
126. Fischer JE, Steiner F, Zucol F, Berger C, Martignon L, Bossart W, et al. Use of simple heuristics to target macrolide prescription in children with community-acquired pneumonia. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002 Oct;156(10):1005-8.
127. Cherry JD, Quanquin NM. *Mycoplasma* and *Ureaplasma* Infections. In: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, Steinbach WJ, Hotez PJ. Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 7th ed. Saunders. 2014; 2668-2700.
128. Timitilli A, Di Rocco M, Nattero G, Tacchella A, Giacchino R. Unusual manifestations of infections due to *Mycoplasma pneumoniae* in children. *Infez Med*. 2004;12(2):113-7.
129. Terraneo L, Lava SA, Camozzi P, Zraggen L, Simonetti GD, Bianchetti MG, et al. Unusual Eruptions Associated with *Mycoplasma pneumoniae* Respiratory Infections: Review of the Literature. *Dermatology*. 2015;231(2):152-7.
130. Christie LJ, Honarmand S, Talkington DF, Gavali SS, Preas C, Pan CY, et al. Pediatric encephalitis: what is the role of *Mycoplasma pneumoniae*?. *Pediatrics*. 2007 Aug;120(2):305-13.
131. Tsiodras S, Kelesidis I, Kelesidis T, Stamboulis E, Giamarellou H. Central nervous system manifestations of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *J Infect*. 2005;51(5):343-54.
132. Ali NJ, Sillis M, Andrews BE, Jenkins PF, Harrison BD. The clinical spectrum and diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Q J Med*. 1986;58(227):241-51.
133. Ponka A. Arthritis Associated With *Mycoplasma Pneumoniae* Infection. *Scand J Rheumatology* 1979;8:27-32.

134. Azumagawa K, Kambara Y, Murata T, Tamai H. Four cases of arthritis associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Pediatrics International* 2008;50, 511–513.
135. Youn YS, Lee KY, Hwang JY, Rhim JW, Kang JH, Lee JS, Kim JC. Difference of clinical features in childhood *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *BMC Pediatr.* 2010;10:48.
136. Radisic M, Torn A, Gutierrez P, Defranchi HA, Pardo P: Severe acute lung injury caused by *Mycoplasma pneumoniae*: potential role for steroid pulses in treatment. *Clin Infect Dis* 2000, 31:1507-1511.
137. Klement E, Talkington DF, Wasserzug O, Kayouf R, Davidovitch N, Dumke R, et al. Identification of risk factors for infection in an outbreak of *Mycoplasma pneumoniae* respiratory tract disease. *Clin Infect Dis* 2006, 43:1239-1245.
138. Schwarze J, Cieslewicz G, Joetham A, Ikemura T, Mäkelä MJ et al. Critical roles for interleukin-4 and interleukin-5 during respiratory syncytial virus infection in the development of airway hyperresponsiveness after airway sensitization. *Am J Respir Crit. Care Med.* 162:380-386.
139. Shimizu T, Mochizuki H, Kato M, Shigeta M, Morikawa M, Hori T. Immunoglobulin levels, number of eosinophils in the peripheral blood and bronchial hypersensitivity in children with *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. *Arerugi.* 1991;40(1):21-7.
140. Bezerra PG, Britto MC, Correia JB, Duarte Mdo C, Fonceca AM, Rose K, et al. Viral and atypical bacterial detection in acute respiratory infection in children under five years. *PLoS One.* 2011;6:e 1892-8.
141. Gückel C, Benz-Bohm G, Widemann B. Mycoplasmal pneumonias in childhood. Roentgen features, differential diagnosis and review of literature. *Pediatr Radiol.* 1989;19(8):499-503.
142. John SD, Ramanathan J, Swischuk LE. Spectrum of clinical and radiographic findings in pediatric *Mycoplasma pneumoniae*. *Radiographics.* 2001;21(1):121-31.
143. Hsieh SC, Kuo YT, Chern MS, Chen CY, Chan WP, Yu C. *Mycoplasma pneumoniae*: clinical and radiographic features in 39 children. *Pediatr Int.* 2007;49(3):363-7.
144. Esposito S, Blasi F, Bellini F, Allegra L, Principi N; Mowgli Study Group. *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* infections in children with pneumonia. Mowgli Study Group. *Eur Respir J.* 2001 Feb;17(2):241-5.

145. Cameron DC, Borthwick RN, Philp T. The radiographic patterns of acute *Mycoplasma pneumoniae*. Clin Radiol. 1977;28(2):173-80.
146. John SD, Ramanathan J, Swischuk LE. Spectrum of clinical and radiographic findings in pediatric *Mycoplasma pneumoniae*. Radiographics 2001;21:121–31.
147. Guckel C, Benz-Bohm G, Widemann B. Mycoplasmal pneumonias in childhood. Roentgen features, differential diagnosis and review of literature. Pediatr. Radiol. 1989;19:499–503.
148. Sa'nchez FM, Vargasand O, Go'mez-Duarte G. *Mycoplasma pneumoniae*—an emerging extra-pulmonary pathogen. Clin Microbiol Infect. 2008 Feb;14(2):105-111.
149. Lee KY, Lee HS, Hong J-H et al. Role of prednisolone treatment in severe *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in children. Pediatr Pulmonol 2006; 41: 263–268.
150. Pfausler B, Engelhardt K, Kampfl A, Spiss H, Taferner E, Schmutzhard E. Post-infectious central and peripheral nervous system diseases complicating *Mycoplasma pneumoniae* infection. Report of three cases and review of the literature. Eur J Neurol.2002;9:93.
151. Granerod J, Ambrose HE, Davies NW, Clewley JP, Walsh AL, MorganD et al. Causes of encephalitis and differences in their clinical presentations in England: a multicentre, population-based prospective study. Lancet Infect Dis. 2010;10(12):835–44.
152. Mailles A, Stahl JP, Steering C, Investigators G. Infectious encephalitis in France in 2007: a national prospective study. Clin Infect Dis.2009;49(12):1838–47.
153. Glaser CA, Honarmand S, Anderson LJ, Schnurr DP, Forghani B, Cossen CK et al. Beyond viruses: clinical profiles and etiologies associated with encephalitis. Clin Infect Dis. 2006;43(12):1565–77.
154. Kannan TR, Baseman JB. Hemolytic and hemoxidative activities in *Mycoplasma penetrans*. Infect Immun 2000;68:6419–6422.
155. Sinha S, Prasad KN, Jain D, Pandey CM, Jha S, Pradhan S. Preceding infections and anti-ganglioside antibodies in patients with Guillain-Barré syndrome: a single centre prospective case-control study. Clin Microbiol Infect 2007;13:334.
156. Meyer Sauter PM, Roodbol J, Hackenberg A, de Wit MC, Vink C, Berger C, et al. Severe childhood GuillainBarré syndrome associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection: a case series. J Peripher Nerv Syst. 2015 Jun;20(2):72-8.

157. Okoli K, Gupta A, Irani F, Kasmani R. Immune thrombocytopenia associated with *Mycoplasma pneumoniae* infection: a case report and review of literature. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2009 Oct;20(7):595-8.
158. Biberfeld G, Norberg R (1974) Circulating immune complexes in *Mycoplasma pneumoniae* infection. *J Immunol* 112:413–415.
159. Oldstone MB (1998) Molecular mimicry and immune-mediated diseases. *FASEB J* 12:1255–1265.
160. Aviner S, Miskin H, London D, Horowitz S, Schlesinger M. *Mycoplasma pneumoniae* Infection: A Possible Trigger for Immune Thrombocytopenia. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2011;27(1):46-50.
161. Izumikawa K, Izumikawa K, Takazono T, Kosai K, Morinaga Y, Nakamura S, et al. Clinical features, risk factors and treatment of fulminant *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia: a review of the Japanese literature. *J Infect Chemother*. 2014;20(3):181-5.
162. Maniu CV, Hellinger WC, Chu SY, Palmer R, Alvarez-Elcoro S. Failure of treatment for chronic *Mycobacterium abscessus* meningitis despite adequate clarithromycin levels in cerebrospinal fluid. *Clin Infect Dis* 33:745–748.
163. Narita M, Tanaka H, Togashi T, Abe S. Cytokines involved in CNS manifestations caused by *Mycoplasma pneumoniae*. *Pediatr Neurol* 33:105–109.

Ek-1. HASTA TAKİP FORMU

Adı Soyadı:

Protokol no:

Vaka no:

Yaşı:	Başvuru tarihi:
Cinsiyeti: kız erkek	

Yakınması :

Burun akıntısı		Nefes darlığı	
Ateş Ateş süresi		Baş ağrısı	
Kusma		Kas ağrısı	
Halsizlik		Karın ağrısı	
Boğaz ağrısı		Eklem yerlerinde ağrı	
Öksürük Öksürük süresi		Altta yatan hastalık	
Göğüs ağrısı		Ailede öksürük/üsye	
Hışıltı		Diğer	
Döküntü			

Fizik Muayene bulguları:

Ateş: sat:		Wheezeng:	
Taşikardi:		Ronküs:	
Takipne :		Ral:	
Bilinç değişikliği		Eksp. uzunluğu	
		Retraksiyon	
		Solunum sesi azalmış	
Ekstrapulmoner bulgular:	Döküntü: Artrit: Hsm: MİB: Diğer:		

Laboratuvar:

Hemoglobin:	
Beyaz küre sayısı:	
Nötrofil sayısı:	
Lenfosit sayısı:	
Platelet sayısı:	
Sedim:	
CRP:	
Ast :	
Alt :	
BFT bozukluğu	
Diğer lab.tetkikleri:	Bos glu: Bos prt: hücre: Plevral mayi Glu: Ph: Hücre:

PZR multiplex:

Hastaneye yatış :

Tedavi:

Radyolojik bulgular:

	Lineer opasite	Hiler Lap	Perihiler-peribronşial İnf./kalınlaşma	Segm-lober konsolidasyon	İnterstisyel infiltrasyon	Retikülonodüler infiltrasyon	Atelektazi	Plevral efüzyon
Bilateral alt lob								
Bilateral üst Lob								
Sol alt lob								
Sol üst lob								
Sağ üst lob								
Sağ orta lob								
Sağ alt lob								
Diğer								