

**T.C  
SAĞLIK BAKANLIĞI  
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU  
İSTANBUL BAKIRKÖY KAMU HASTANELERİ BİRLİĞİ  
GENEL SEKRETERLİĞİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ  
BAKIRKÖY DR. SADİ KONUK EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ  
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI KLİNİĞİ**

**Eğitim Sorumlusu: DOÇ. DR. NEVİN HATİPOĞLU**

**MYCOPLASMA PNEUMONİAE ENFEKSİYONU GEÇİREN ÇOCUKLARIN  
KLİNİK LABORATUVAR VE RADYOLOJİK BULGULARININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. TANER COŞKUNER**

**TEZ DANIŞMANI**

**DOÇ. DR. NEVİN HATİPOĞLU**

**İSTANBUL-2017**

## ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitimim süresince mesleki bilgi ve beceri edinmemde, ilgi ve yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Sn. Doç. Dr. Nevin HATİPOĞLU'na, Sn. Doç. Dr. Esra ŞEVKETOĞLU'na, Sn. Doç. Dr. Özgül SALİHOĞLU'na ve Sn. Doç. Dr. Sami HATİPOĞLU'na teşekkür ederim.

Tezimin seçilmesi, planlanması ve yürütülmesi sırasındaki yardımlarından dolayı, Sn. Doç. Dr. Nevin HATİPOĞLU'na, uzmanlık eğitimim süresince beraber çalıştığımız değerli uzmanlarıma, şu an beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum değerli asistan arkadaşlarıma, dayanışma ve uyum içinde çalıştığımız, yardımlarını esirgemeyen hemşirelerimize ve personellerimize teşekkürlerimi sunarım.

Tezimin yazım sürecinde yardımlarını benden esirgemeyen sevgili eşim Dr. Fulden KAVAS COŞKUNER'e, bu günlere gelmemde büyük emeği olan, her kararında arkamda duran, beni böyle yetiştirdikleri için kendilerine sonsuz minnettar olduğum canım anneme, canım babama ve sevgili kardeşime, eğitim sürecimde zor anlarımda hep yanımda olan ve desteklerini benden esirgemeyen kuzenim Gülşah KARA AYIKCAN ve eniştem V. Şamil AYIKCAN'a ve can dostum Murat ATLIHAN'a çok teşekkür ederim.

Dr. Taner COŞKUNER

<b>ÖNSÖZ</b>	ii
<b>İÇİNDEKİLER</b>	iii
<b>ÖZET</b>	v
<b>ABSTRACT</b>	vi
<b>KISALTMALAR</b>	vii
<b>TABLolar DİZİNİ</b>	viii
<b>ŞEKİLLER DİZİNİ</b>	ix
<b>1. GİRİŞ VE AMAÇ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	2
<b>2.1. Pnömoni</b>	3
2.1.1. Epidemiyoloji	3
2.1.2. Etiyoloji	4
2.1.3. Patogenez	5
2.1.4. Klinik Bulgular	7
2.1.5. Tanı	9
2.1.6. Akciğer Grafisi	10
2.1.7. Ayırıcı Tanı	12
2.1.8. Tedavi	12
2.1.9. Prognoz	17
<b>2.2. <i>Mycoplasma Pneumoniae</i> Pnömonisi</b>	17
2.2.1. Tarihçe	17
2.2.2. Sınıflama	18
2.2.3. Morfoloji	18
2.2.4. Üreme ve Fiziksel Özellikler	19
2.2.5. Antijenik Yapı	19
2.2.6. Epidemiyoloji	20
2.2.7. İnkübasyon Periyodu ve Bulaşıcılık	20
2.2.8. İnsidans	20
2.2.9. Patogenez	21
2.2.10. İmmunolojik Bulgular	22
2.2.11. Klinik	23
2.2.12. Tanı	27

2.2.13. Tedavi	29
2.2.14. Komplikasyonlar	30
2.2.15. Prognoz	30
<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>31</b>
<b>3.1. Yöntem</b>	<b>31</b>
<b>3.2. İstatistiksel Analiz</b>	<b>32</b>
<b>4. BULGULAR</b>	<b>33</b>
<b>5. TARTIŞMA</b>	<b>39</b>
<b>6. SONUÇLAR</b>	<b>43</b>
<b>7. KAYNAKLAR</b>	<b>47</b>



## ÖZET

**Giriş ve Amaç:** *Mycoplasma pneumoniae* enfeksiyonları küçük çocuklarda nadir olup sıklıkla subklinik enfeksiyon yapmaktadır. Hastalık çoğunlukla okul çağındaki çocuklarda görülüp 3-15 yaş çocuklarda toplumdaki kazanılmış pnömonilerin %7-30'undan sorumludur. Damlacık yoluyla bulaş söz konusu olup enkübasyon süresi 1-3 haftadır. Çalışmamızda Hastanemiz Çocuk Kliniğinde takip edilen *M. pneumoniae* enfeksiyonu geçiren hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve Yöntemler:** Çocuk Kliniğimizde Ocak 2014 ile Aralık 2015 tarihleri arasında *M. pneumoniae* tanısı almış 102 olgu çalışma grubunu oluşturdu. Takip edilen *M. pneumoniae* enfeksiyonu tanılı hastaların klinik laboratuvar ve radyolojik bulgularını retrospektif olarak araştırmak amaçlanmıştır.

**Bulgular:** Çalışmaya alınan olguların yaşları 1 ay ile 14 yaş arasında değişmekte olup ortalama yaş  $6,94 \pm 3,12$  yıldır. Olguların 52'si (%51) kız, 50'si (%49) erkektir. En sık başvuru şikayetleri %80,4 ile öksürük, %79,4 ile ateş ve %52,9 halsizliktir. Hastaların laboratuvar bulguları değerlendirildiğinde C-reaktif protein (CRP) pozitifliği %65,3, sedimentasyon yüksekliği %66,7, lökositöz %48 oranlarında saptanmıştır. Hastaların %56,9'unda raller, %13,7'sinde wheezing, %29,4'ünde ekspiryum uzunluğu, %6,9'unda büyümüş servikal lenf nodlarının klinik bulgulara eşlik ettiği bulunmuştur. En çok saptanan hastalığın %74,5 oranıyla pnömoni olduğu görülmüştür.

**Sonuç:** Hastalarda *M. pneumoniae* enfeksiyonu düşünüldüğünde, ilk etapta lökosit, CRP, sedimentasyon ve akciğer grafisi tetkikleri istenmelidir. *M. pneumoniae* enfeksiyonunun tanısında özgüllüğü ve duyarlılığı en yüksek test serolojik testler olsa da tüm dünyada tanıda giderek önemi artan PCR testi, ülkemizde ve hastanemizde günlük pratikte kullanılmaya başlanmalıdır.

**Anahtar Kelimeler:** *Mycoplasma pneumoniae*, öksürük, pnömoni

## ABSTRACT

**Introduction:** Infections due to *Mycoplasma pneumoniae* are rare in young children and frequently in a subclinical course. The disease is mostly seen in school age children and is responsible for 7-30% of community acquired pneumonia in 3-15 age periods. It is spread by droplet inoculation and the incubation period is usually 1-3 weeks. In this study, the clinical laboratory and radiological findings of patients followed up in our clinic with *M. pneumoniae* infection were retrospectively analysed.

**Material and Methods:** Between January 2014 and December 2015, 102 children were included with the diagnosis of *M. pneumoniae* infection. We aimed to retrospectively investigate the clinical laboratory and radiological findings of patients diagnosed with acute *M. pneumoniae* infection in our Pediatrics Department.

**Findings:** The ages of the subjects were ranged from 1 month to 14 years and mean age was  $6.94 \pm 3.12$  years. 52 (51%) patients were female and 50 (49%) were male. The most frequently documented complaints were cough, fever, and weakness (80.4%, 79.4%, and 52.9%, respectively). In laboratory work-up, high C-reactive protein (CRP) and erythrocyte sedimentation rate, and leukocytosis were detected in 65.3%, 66.7%, and 48% of the patients, respectively. It was found that 56.9% of the patients had rales, 13.7% wheezing, 29.4% difficulty breathing and 6.9% enlarged cervical lymph nodes. Pneumonia was the most common disease with a rate of 74.5%.

**Conclusion:** In cases with suspected *M. pneumoniae* infection, leukocyte, CRP, sedimentation and chest X-ray should be studied for initial work-up. Although serologic assays are the most specific and sensitive test for the diagnosis of *M. pneumoniae* infection, getting increasingly important PCR test in the world should be used in everyday practice in our country and in our hospital.

**Key Words:** cough, *Mycoplasma pneumoniae*, pneumonia

## KISALTMALAR DİZİNİ

<b><i>BOS</i></b>	Beyin omurilik sıvısı
<b><i>BT</i></b>	Bilgisayarlı Tomografi
<b><i>CRP</i></b>	C-reaktif protein
<b><i>DSÖ</i></b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b><i>ELISA</i></b>	Enzyme linked immunosorbent assay
<b><i>ESH</i></b>	Eritrosit Sedimentasyon Hızı
<b><i>GAS</i></b>	Grup A Streptokok
<b><i>GBS</i></b>	Grup B Streptokok
<b><i>GİS</i></b>	Gastrointestinal sistem
<b><i>MSS</i></b>	Merkezi sinir sistemi
<b><i>PCR</i></b>	Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b><i>PPD</i></b>	Pürifiye Protein Derivatifi
<b><i>PVL</i></b>	Panton Valentine Lökosidin
<b><i>PPD</i></b>	Pürifiye Protein Derivatifi
<b><i>RSV</i></b>	Respiratuar Sinsityal Virüs

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Çocuklarda yaş gruplarına göre pnömoni etkenleri	6
Tablo 2: Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği çocuklarda yaşa göre solunum sayıları ve takipne ölçütleri	8
Tablo 3: Pnömonilerin klinik sınıflandırılması	9
Tablo 4: Pnömonilerde etkene göre sıklıkla gözlenen radyolojik bulgular	12
Tablo 5: Çocuklarda değişik yaş gruplarına göre pnömoni ile ayırıcı tanıya giren nonenfeksiyon nedenler	13
Tablo 6: Pnömonide yatış endikasyonları	14
Tablo 7: Toplumda gelişen pnömonilerde antibiyotik tedavisi	16
Tablo 8: M. pneumoniae enfeksiyonlarında klinik bulgu ve semptomların görülme sıklığı	25
Tablo 9: M. pneumoniae'nin neden olduğu klinik tablolar	27
Tablo 10: Olguların yaş ve cinsiyete göre dağılımı	33
Tablo 11: Fizik muayene bulgularının dağılımı	34
Tablo 12: Pnömoni olgularının başvuru sırasındaki laboratuvar bulguları	36
Tablo 13: Olguların immünglobulin değerlerine göre dağılımı	36

## ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Mevsimlere göre başvuru sayılarının dağılımları	33
Şekil 2. Hastalık başvuru şikayetlerinin dağılımları	34
Şekil 3. Akciğer bulgularının yerleşimi	37
Şekil 4. Akciğer bulgularının dağılımı	37
Şekil 5. Hasta takip şekillerinin dağılımı	38
Şekil 6. Olguların hastalıklara göre dağılımı	38



# 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Pnömoni, dünyada çocukluk çağı ölümlerinin en önemli sebebidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre her yıl 5 yaş ve altındaki 155 milyon çocuğa pnömoni teşhisi konmakta, bunların yaklaşık 20 milyonu hastanede tedavi edilmekte ve 2 milyondan fazlası ise pnömoniden ölmektedir (1,2).

Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması'na göre ülkemizde, solunum yolu enfeksiyonları 4 yaşından küçük çocuklarda %13,4, 5-14 yaş arası çocuklarda %6,5 (en sık ikinci ölüm nedenidir) ve 14 yaşından küçük çocuklarda ise %14 oranında ölüme neden olmaktadır (3). Bu veriler ülkemizde, özellikle 5 yaşından küçük çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarının yüksek mortalite ve morbiditeye yol açan önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir (3,20).

Tüm toplumda görülen pnömonilerin %37'si çocukluk yaş grubunda görülmektedir. Çocukluk döneminde, ayaktan tedavi edilen hastaların %23'ü, hastaneye yatırılanların ilk yaşta %33-50'si, tüm yaş gruplarında ise %29-38'ine pnömoni tanısı koyulmaktadır (4).

Pnömoniyeye en çok neden olan mikroorganizmalar, küçük çocuklarda solunum virüsleri ve *Streptococcus pneumoniae*, büyük çocuklarda ise *S. pneumoniae* ve *Mycoplasma pneumoniae*'dir (5). *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae tip b* ve *Streptococcus pyogenes* ise daha az görülen patojenlerdir (6).

Bu ajanların dağılımları toplumlar arasında farklılık göstermektedir. Gelişmiş ülkelerde alt solunum yolu enfeksiyonlarının nedeni genellikle virüsler (*respiratuar sinsityal virüs (RSV)*, *parainfluenza virüs*, *influenza virüs* ve *adenovirüs*) ve *M. pneumoniae* iken gelişmekte olan ülkelerde ise bu konudaki veriler yetersizdir (5).

*M. pneumoniae* enfeksiyonları küçük çocuklarda az görülüp, sublinik enfeksiyona neden olmaktadır. *M. pneumoniae* enfeksiyonları çoğunlukla okul çağındaki çocuklarda görülür ve 3-15 yaş çocuklarda toplumdan kazanılmış pnömonilerin %7-30'undan sorumludur (6).

Yakın temas ile bulaş oranlarında artış gözlenmektedir. Sekonder vakaların önemli bir kısmını alt solunum yolu enfeksiyonları oluşturmaktadır. Damlacık yoluyla bulaş söz konusu olup inkübasyon periyodu 1 ile 3 hafta arasında devam etmektedir. Hastalık, bulaştırma süresi ve kuluçka döneminin uzunluğundan dolayı ailede ve sınıfta aylarca sürmektedir. (7)

Tüm dünyada özellikle çocukluk döneminde saptanan pnömonilerde *M. pneumoniae* etkeninin prevalansı çeşitli çalışmalarda vurgulanmaktadır. Ülkemizde pnömonin etyolojik değerlendirilmesinde *M. pneumoniae* rutin olarak araştırılan bir etken değildir. Özellikle çocukluk çağında yapılmış sınırlı sayıda araştırma vardır.

Bu çalışmamızda çocuk kliniğimizde (Ocak 2014 – Aralık 2015) tarihleri arasında akut *M. pneumoniae* tanısı almış (Mycoplasma IgM pozitif) 1 ay-14 yaş arası 102 hastada klinik, laboratuvar ve radyolojik özelliklerin retrospektif olarak incelenmesi amaçlandı.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2. 1. PNÖMONİ

Pnömoni; enfeksiyöz veya enfeksiyöz olmayan ajanlar tarafından oluşturulan akciğer dokusu inflamasyonudur. Pnömoni, anatomik olarak lobar veya lobüler, alveolar veya interstisyel olarak sınıflandırılır. Pnömonileri, tanı ve tedavisi için etken mikroorganizmalara göre sınıflandırmak gerekir.

#### 2.1.1.Epidemiyoloji

Pnömoniler, gelişmekte olan ülkelerdeki çocuklarda en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre, 5 yaşından küçük çocuklarda her yıl gerçekleşen 10,5 milyon ölümün %19'undan sorumludur. Bu oran, yenidoğan döneminde görülen pnömonilerin neden olduğu ölümlerin de eklenmesi ile birlikte %29'a ya da yaklaşık 3 milyona çıkmaktadır (8-11).

Son yıllarda gelişmiş ülkelerde pnömoniye bağlı ölümler giderek azalmaktadır ve bu ölümlerin çoğu *S. pneumoniae* bakteriyemisi-sepsisi nedeniyle gerçekleşmektedir. Bakteriyel enfeksiyonlar pnömoniye bağlı ölümlerin 3/4' ünden sorumlu tutulmaktadır. (8,12,13).

DSÖ verilerine bakıldığında, her yıl 5 yaşından küçük 155 milyon çocuğa akciğer enfeksiyonu teşhisi konulduğu ve bunların 20 milyon kadarının ağır pnömoni tanısı ile hastaneye yatırıldığı belirtilmektedir. Kuzey Amerika ve Avrupa'da 5 yaş altı çocuklarda yıllık pnömoni insidansı %3,4-4 iken, 12-15 yaşta bu oran yılda %0,7'ye düşer. Gelişmekte olan ülkelerde ise bu oran 10-12 kat daha fazladır ve 5 yaş altı çocuklarda pnömoni insidansı, 21-296 atak/1000 olgu/yıl'dır. Pnömoni görülme sıklığı; erkeklerde kızlara göre 2 kat daha fazladır. (14-19) .

Bakteriler çocuklarda pnömoniye neden olan en önemli etkenlerdendir. Solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan bakteriyel etkenler için insan tek kaynaktır. Bulaş, çoğunlukla kaynak olgu ile ev içi yakın temas sonucu enfekte damlacıkların inhalasyonu yoluyla gerçekleşir. Bakteriyel pnömoniler her mevsimde görülebilirler ancak en sık kış ve ilkbahar aylarında görülür, ancak salgın oluşturmazlar. Viral enfeksiyon salgınları sırasında hastalığın insidansı artar (14-19,21).

### 2.1.2. Etiyoloji

Çocuklarda, pnömonilerin çoğunda etyolojik ajanların kesin olarak saptanamamasından dolayı, özgün etyolojik ajanların gerçek insidansı bilinmemektedir. İnfekte akciğer dokusundan direkt kültür tanıda altın standart olmasına karşın, örneklerin elde edilmesi invaziv yöntemleri gerektirir. Bu nedenle genellikle nazofarengeal kültür, kan kültürü, seroloji ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi indirekt yöntemlere başvurulur. Bu yöntemler olası enfeksiyöz etkenleri tanımlamada ve gerçek prevalansı göstermede yetersiz kalmakta, olguların ancak %24-85'inde etyolojik etkenler belirlenebilmektedir (13,22).

Çocuklarda etyolojiden sorumlu mikroorganizmalar yaşa göre farklılık gösterir. Yenidoğan döneminde bakteriyel etkenler sık saptanır ve etkenler çoğunlukla doğum eylemi sırasında kazanılır. Viral etkenlerse anneden geçen antikörlerin koruyucu etkisi nedeniyle oldukça nadir görülür. Prematüre bebeklerde bakteriyel etkenlerin prevalansı daha yüksektir (23,24).

İnfektif antijenlere karşı akciğerin yanıtı, etkene özgü antijene bağımlılıktan çok yaşa özgü olarak gerçekleşir. Bu nedenle, yenidoğan ve sütçocuğu grupları dışındaki 2-18 yaş grubunda, bakteriyel etkenlerin insidansı yaşa bağlı olarak sabit bir seyir gösterir. *Chlamydia trachomatis*, 3-19 haftalık bebeklere özgü pnömoni etkeni iken, *Bordetella pertussis* genellikle 1 yaş altındaki çocuklarda görülür ancak daha büyük çocuklarda ve adölesanlarda da görülebilmektedir. Boğmaca tanısı alan çocuklarda yüksek ateş, sekonder piyojenik pnömoni şüphesini artırır. 5 yaşından büyük çocuklarda pnömoninin en sık sebebi olan *M. pneumoniae*, 5 yaşından küçük çocuklarda da pnömoniyeye neden olabilir. (33,40).

Bakteriler arasında, grup B streptokoklar (GBS) ve gram negatif basiller yenidoğan döneminde en sık görülen etkenlerdir. *Listeria monocytogenes* ve *Ureaplasma urealyticum* 3 aydan küçük infantlarda pnömoni nedeni olabilirler. *S. pneumoniae* yenidoğan dönemi hariç 5 yaş altındaki tüm yaş gruplarında en sık görülen etkidir. *Haemophilus influenzae* ve *Stafilococcus aureus* daha az sıklıkla görülmekle birlikte en sık yaşamın ilk yılında görülür. *H. influenzae tip b* insidansı, infant ve küçük çocukların bu etkene karşı etkin bir şekilde aşılması sonrası %90 oranında azalmıştır. *H. influenzae tip b*, günümüzde konjuge aşının yapılamadığı, kaynakları çok kısıtlı ülkelerde, 5 yaşından küçük çocuklarda bakteriyel

pnömoninin en sık nedenlerinden biridir. Tiplendirilemeyen *H. influenzae* suşları gelişmiş ülkelerde, kronik akciğer hastalığı ve immun yetmezlik olmadıkça nadiren pnömoniye neden olur.

Panton-Valentine Lökosidin (PVL) virulans faktörünü içeren toplum kökenli metisilin dirençli *S. aureus* (CA-MRSA) suşları, son yıllarda özellikle ampiyemin eşlik ettiği ağır nekrotizan pnömonilere neden olmaktadır. PVL içeren metisilin duyarlı *S. aureus* (MSSA) suşlarında pnömonili çocuklardan ve ağır invaziv stafilokok enfeksiyonlarından izole edilmiştir (8, 10, 11, 14-17, 19, 23, 24, 25).

Pnömonokokların 7 serotipine karşı immunojen olan pnömonokok konjuge aşısının Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'inde 2000 yılından itibaren uygulanmasından sonra, bakteriyemik pnömonilerde %85 oranında serotip spesifik olarak koruma gerçekleşmiştir. Daha az görülen bakteriyel etkenler arasında *grup A streptokoklar (GAS)*, *Neisseria meningitidis* ve özellikle aspirasyon pnömonilerine neden olan anaerobik bakteriler yer alır. *Mycobacterium tuberculosis*, özellikle tüberküloz insidansının yüksek olduğu ülkelerde, spesifik pnömoni etkeni olarak her zaman düşünülmesi gereken bir etkindir (23,24). Çocuklarda yaş gruplarına göre pnömoni etkenleri Tablo 1'de verilmiştir.

### 2.1.3 Patogenez

Enfeksiyon etkenleri alt solunum yollarına hematogen yayılım veya trakeobronşiyal traktustan inhalasyon veya aspirasyon yoluyla ulaşırlar (26). Bakterilerde damlacık enfeksiyonu şeklinde yayılım virüslerle kıyaslandığında nadirdir. Patojen bakterilerin orofarenksten aspire edilmesi bakteriyel pnömoniye en sık sebep olan mekanizmadır.

Koruyucu birtakım mekanizmalar bakteriyel enfeksiyonların akciğere ulaşmalarını engeller. Bunlar partiküllerin filtrasyonu, epiglottal refleks ile infekte salgıların aspirasyonunun önlenmesi, öksürük refleksi ile aspire edilen materyalin atılması, siliyer hücreler ve mukus salgılanımı ile mikroorganizmanın yakalanıp atılmasıdır. Bu mekanizmaları aşarak alveollere kadar ulaşan ajanlar ise alveolar makrofajlar tarafından fagosite edilir (26). IgG ve IgA enfeksiyon ajanlarının eliminasyonunu artırır. Ayrıca lizozimler, antiprotezlar, kompleman ve fibronektin gibi moleküllerde bu savunmada görev almaktadırlar (27).

**Tablo 1:** Çocuklarda Yaş Gruplarına Göre Pnömoni Etkenleri

Yaş	Bakteriyal	Viral
Yenidoğan (< 3 hafta)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Grup B Streptokoklar</li><li>• Escherichia coli</li><li>• Diğer Gram Negatif Basiller</li><li>• Listeria Monositogenes</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sitomegalovirüs (CMV)</li><li>• Herpes simpleks virüs (HSV)</li><li>• Respiratuvar sinsityal virüs (RSV)</li></ul>
3 hafta – 3 ay	<ul style="list-style-type: none"><li>• Streptokokus pneumoniae</li><li>• Heamophilus influenzae</li><li>• Chlamydia trachomatis (Ateşsiz ise düşünülmelidir.)</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Respiratuvar sinsityal virüs (RSV)</li><li>• Rhinovirüs</li><li>• Parainfluenza virüs</li><li>• Influenza virüs</li></ul>
4 ay – 4 yaş	<ul style="list-style-type: none"><li>• Streptokokus pneumoniae</li><li>• Heamophilus influenzae</li><li>• Mycoplasma pneumoniae</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Respiratuvar sinsityal virüs (RSV)</li><li>• Rhinovirüs</li><li>• Parainfluenza virüs</li><li>• Influenza virüs</li></ul>
≥ 5 yaş	<ul style="list-style-type: none"><li>• Streptokokus pneumoniae</li><li>• Mycoplasma pneumoniae</li><li>• Chlamydia pneumoniae</li></ul>	

Akciğeri koruyan bu mekanizmalar bozulduğunda, enfeksiyon riski artar. Endotrakeal veya trakeostomi tüpleri nazokomiyal enfeksiyon riskini artırır. İlaçlar, mukosilyer klirensi bozar veya öksürük refleksini azaltabilir. Bunun yanında gaz inhalasyonu, viral veya mikoplazma enfeksiyonu sonrası gelişen siliyer hasarda da enfeksiyon riski artmaktadır. Pulmoner ödeme sebep olan konjestif kalp yetmezliği ve nefrotik sendrom gibi durumlarda alveollerde birikmiş olan sıvı alveolar savunma mekanizmalarında hasara neden olur. İmmün

yetmezlikler, bilhassa IgG2 ve IgG4 subgrup eksikliklerinde tekrarlayan pulmoner enfeksiyonlara neden olmaktadır (28).

#### **2.1.4 Klinik Bulgular**

Hastalığın kliniğinin değerlendirilmesinde en önemli belirleyiciler öykü, başvuru kliniği ve muayene bulgularıdır. Öyküde; hastanın yaşı, ateş ve/veya titreme varlığı, takipne, interkostal-subkostal çekilmeler, göğüs ağrısı ve/veya karın ağrısı, öksürük (balgamlı-balgamsız, boğmaca benzeri), ek belirtilerin (halsizlik, iştahsızlık, bulantı-kusma, baş ağrısı, miyalji, burun akıntısı, farenjit, ishal vb.) varlığı, belirtilerin süresi, daha önceden geçirilmiş benzer tablonun varlığı, beslenme ve sıvı alımı kreş bakımı, yatılı okul/yurtta konaklama öyküsü, son 3 ayda antibiyotik kullanım öyküsü, tüberkülozlu kişiyle yakın temas öyküsü sorgulanmalıdır (16, 21, 29).

Fizik muayenede genel görünüm, vital bulgular (ateş, takipne), solunum güçlüğü bulguları ve O2 gereksinimi, göğüs muayenesinde oskültasyon bulguları değerlendirilmelidir. Süt çocuklarında ve daha büyük çocuklarda hastanın genel görünümü, toksisite bulguları, bilinç durumu, çevreye ilgisi ve aktivitesi, siyanoz varlığı, beslenme durumu, huzursuzluğunun olup olmadığı değerlendirilmelidir. Pnömonili çocuklarda ateş en sık saptanan bulgulardan biridir. Ancak süt çocuklarında bazı patojenlerle ateş olmadan da pnömoni görülebilir. Diğer taraftan yüksek ateş küçük çocuklarda pnömoninin tek bulgusu olabilir (31). 5 yaşın altındaki, pnömoninin hiçbir klinik bulgusu olmayan, yüksek ateş (>39 derece) ve lökositozu (> 20.000/mm<sup>3</sup>) olan çocukların %26'sında pnömoni varlığı gösterilmiştir (32).

Pnömoni tanısında temel bulgu takipnedir. Radyolojik olarak doğrulanmış pnömonilerde takipnenin özgüllüğü ve duyarlılığı yüksektir. Solunum sayısı 60 saniye boyunca çocuk sakin iken sayılmalıdır. Takipne pnömoni için önemli bir bulgu olduğundan çocuklardaki normal sınırları bilinmelidir. Çocuklarda DSÖ'ye göre normal solunum hızları ve takipne ölçütleri Tablo 2 'de gösterilmiştir (30).

Solunum güçlüğü bulguları; takipne, hipoksemi, interkostal-subkostal-suprasternal çekilmeler, burun kanadı solunumu ve inlemedir. Süt çocuklarında huzursuzluk hipoksemimin ilk belirtisi olabilir. Hipoksik süt çocukları ve çocuklar siyanotik görünmeyebilir. Solunum iş

yükünün arttığı çocuklarla, özellikle huzursuz ya da uykuya eğilimli, aktivitesi azalmış çocuklar hipoksemi açısından mutlaka değerlendirilmelidir (15,35).

**Tablo 2:** DSÖ'nün önerdiği çocuklarda yaşa göre solunum sayıları ve takipne ölçütleri

Yaş	Normal Solunum Hızı (Solunum Hızı/Dakika)	Takipne Sınırı (Soluk/Dakika)
0 – 2 ay	40-60	60
2 – 12 ay	25-40	50
1 – 5 yaş	20-30	40
≥ 5 yaş	15-25	20-30

İki aydan daha büyük çocuklarda pnömoni tanısı, takipne ile birlikte solunum güçlüğü bulgularının varlığı ile koyulur. Tek bir klinik bulgunun varlığı, çocuğun pnömoni olup olmadığını değerlendirmede yararlı değildir. Birden fazla klinik bulgunun varlığı tanısal değeri artırır (36).

Küçük çocuklarda göğüs duvarının ince olması, üst solunum yolu seslerinin duyulması ve kooperasyonun sıkıntılı olması nedeniyle oskültasyon zordur. Oskültasyonda raller duyulur ancak büyük çocuklara göre daha az hastada duyulur. Büyük çocuklarda perküsyonda matite, palpasyon ile taktıl ve vokal fremitusta azalma, solunum seslerinde azalma ve tutulan alanlarda duyulan raller vardır.

Ayrıca karın ağrısı da pnömonide görülen bir bulgudur. Hasta ağrı nedeniyle tutulan akciğer alanına doğru yatar. Yutulan havaya bağlı gastrik dilatasyon ve abdominal distansiyon görülebilir.

Viral pnömonilerden birkaç gün önce üst solunum yolu enfeksiyonu bulguları vardır. Hastalarda burun tıkanıklığı, halsizlik, iştahsızlık, ateş, öksürük ve solunum sıkıntısı olabilir. Viral pnömonilerde en önemli bulgular takipne ile birlikte olan taşikardi, göğüste çekilmeler, burun kanadı solunumu ve hırıltıdır. Hastalarda apne epizodları, tekrarlayan öksürük atakları ve siyanoz görülebilir. Takipne ve enteral beslenmedeki bozulmaya bağlı olarak çocuklar dehidretiler. Oskültasyonda raller, azalmış solunum sesleri ve wheezing duyulabilir (26).

Pnömonide klinik sınıflandırma genel görünüm, beslenme isteği, uyarılara verilen yanıt ve fizik muayene bulgularına dayandırılır. Sınıflandırma; pnömoni, ağır pnömoni ve çok ağır pnömoni olarak yapılır (Tablo 3).

**Tablo 3:** Pnömonilerin Klinik Sınıflandırılması

Özellik	Pnömoni	Ağır Pnömoni	Çok Ağır Pnömoni
Bilinç durumu	Normal	Uykuya eğilim olabilir	Letarji/Konfzyon/Ağrılı uyarılara yanıtızsızlık
İnleme	Yok	Olabilir	Var
Renk	Normal	Soluk	Siyanotik
Solunum hızı	Takipneik	Takipneik	Takipneik – Apneik
Göğüste çekilme	Yok	Var	Var
Beslenme	Normal	Oral alımda azalma	Beslenemez
Dehidratasyon	Yok	Olabilir	Var (şok bulguları)

### 2.1.5 Tanı

Pnömoni tanısında altın standart kabul edilen hiçbir test yoktur. Ani başlayan semptomlar, düşkün görünüm ve 39 derecenin üzerindeki ateş, krepitasyon varlığı bakteriyel enfeksiyon lehine yorumlanmalıdır. Hışıltılı solunum ise virüs veya mikoplazmaya bağlı enfeksiyonlarda daha tipik bir bulgudur. Mikoplazmaya bağlı atipik pnömonide klinik yavaş seyreder; halsizlik, boğaz ağrısı, hafif ateş ve öksürük 3-5 günde gelişir. Plevral effüzyon daha sıklıkla bakteriyel etkenlere bağlıdır (özellikle *S. pneumoniae* ve *S. aureus*). Pnömoni şüphesi olan bir çocukta mutlaka tüberkülozda araştırılmalıdır.

Bakteriyel pnömoni ajanlarının hepsinin, etkin tedavileri mevcuttur, ancak uygun testlerle etkenin belirlenmesi gerekir. Kan kültürünün, toksik görünümde olmayan, tam aşıllı ve ayakta takip edilen çocuklarda rutin olarak alınmasına gerek yoktur. Başlanan ilk antibiyotiğe yanıt yoksa, çocuk orta-ağır şiddette bakteriyel pnömoni düşünülerek hastaneye yatırılmışsa ve özellikle komplike ise kan kültürü mutlaka alınmalıdır; bakteriyemi vakaların %10'unda görülür. Kliniği düzelenlerde kontrol kan kültürüne gerek duyulmamaktadır. *S. aureus*'a bağlı bakteriyemik pnömoni düşünülenlerde ise bakteriyeminin düzeldiğini görmek

için kan kültürünü tekrarlamak gerekir. Çocuk balgam çıkarabiliyorsa, balgamın gram boyama ve kültürü bakılmalıdır.

Solunum yolu virüslerinin hızlı tanısına yönelik duyarlılık ve özgüllüğü yüksek testler antibiyotik ihtiyacının belirlenmesinde önemli bir yer tutmaktadır. Sonuç pozitif geldiğinde beraberinde olan bakteriyel enfeksiyona dair klinik, laboratuvar ve radyolojik bulgu yoksa antibiyotik başlanmamalıdır.

Mekanik ventilasyon uygulanacak hastalarda, ilk entübasyon sırasında gram boyama ve kültür ile viral patojenlere yönelik testler için örnek alınmalıdır. Ağır akciğer enfeksiyonlu çocuk immun baskılanmış değilse, ilk testlerde pozitif bilgi edinilemezse bronkoskopik veya kapalı başlıklı fırça örnekleri, bronkoalveolar lavaj (BAL), perkütanöz akciğer aspirasyonu veya açık akciğer biyopsisi yapılmalıdır.

Akciğer ponksiyonu; ağır hastalarda, uygun tedavinin hızla düzenlenmesi için spesifik tanı gerekenlerde, ilk antibiyotik tedavisine rağmen durumu kötüye gidenlerde, pnömoni kliniğini ağırlaştıran altta yatan başka bir hastalık varlığında, bağışıklık sistemini baskılayan ilaç kullananlarda tercih edilmelidir. Doku tanısı gerekli olduğunda açık veya kapalı akciğer biyopsisi yapılmalıdır.

Klinik bulgu ve semptomlar *M. pneumoniae*'yi düşündürdüğünde tanı testleri tedaviyi yönlendirebilir. *C. pneumoniae* için ise güvenilir olmadıkları için ileri tanı testleri önerilmez. Belirgin plevral efüzyon olduğunda tanı amaçlı plevral aspirasyon yapılmalıdır.

Eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) veya serum prokalsitonin gibi akut faz belirteçleri toplumdaki kazanılmış pnömoninin etkeninin viral mi bakteriyel mi olduğunun ayırımında anlamlı bulunmamaktadır. Ayaktan tedavi edilenlerde bakılmasına gerek yokken yatarak tedavi edilenlerde, özellikle komplike ise tedavinin düzenlenmesinde ve takibinde kullanılır (124,125).

### **2.1.6 Akciğer Grafisi**

Pnömoni için radyografilerde infiltrasyonların tespiti gerekli olsa bile, ayaktan tedavi edilebilecek kadar iyi olan ve tekrarlayan atak öyküsü olmayanlarda tanının ve tedavi başarısının doğrulanması için akciğer grafisi çekilmesine gerek yoktur. Ancak şiddetli

pnömonisi olanlar ve antibiyoterapi almasına rağmen kliniği kötüye gidenlerde ve/veya tekrarlayan pnömoni varsa tanının doğrulanmasının yanı sıra hem parankimal infiltrasyonların tipinin belirlenmesi hem de özel bir tedavi gerektiren komplikasyonların gösterilebilmesi için radyolojik tetkikler gereklidir. Bilgisayarlı tomografi (BT), parapnömonik effüzyon, nekrotizan pnömoni veya akciğer apsesi gibi komplike durumlarda özellikle cerrahi girişim düşünülüyorsa çekilmelidir (123).

Pnömoni tanısıyla hastaneye yatırılan tüm hastalara, pnömoninin varlığı, yaygınlığı ile parankimal infiltrasyon tipinin ve komplikasyonlarının belirlenmesi amacı ile rutin posteroanterior ve lateral akciğer grafileri çekilmelidir. Takipte yeterli klinik düzelme olmayanlarda, komplike pnömonilerde ve antibiyotik tedavisi başladıktan sonra 48-72 saat geçmesine rağmen kliniği kötüye gidenlerde kontrol akciğer grafisi istenmelidir.

Aynı lobda tekrarlayan pnömonisi olanlarda ve ilk akciğer grafisinde anatomik bozukluk, göğüste kitle ve yabancı cisim aspirasyonunu düşündüren lobar kollaps bulgusu olanlarda tanıdan 4-6 hafta sonra kontrol grafileri çekilmelidir (124,125).

Viral pnömonilerde göğüs grafisi bulguları bilateral, simetrik hiperekspansiyon, parahiler peribronşial infiltrasyon, atelettazi ve özellikle adenovirüs için hiler adenopatidir. Göğüs grafisinde ağır bulgular süt çocuklarında RSV'yi düşündürmelidir. Atelaktazi viral pnömonilerde sık görülen bir bulgudur ve gerçek konsolidasyondan ayrılmalıdır (123).

Klamidya enfeksiyonlarında diffüz intersitisyel infiltrasyon ve hiperaerasyon, peribronşial kalınlaşma ve atelettazi alanları görülür. Daha geniş diffüz intersitisyel infiltrasyonun varlığı klamidya enfeksiyonunu viral enfeksiyonlardan ayırır.

Alveolar tutulum, konveks sınır veren konsolidasyon, pnömatoseller, hava bronkogramları ve plevral effüzyon varlığı bakteriyel pnömonilerin özellikleridir. Konsolide infiltrasyona effüzyon veya pnömatosel eşlik ettiğinde *S. aureus*'dan şüphelenilmelidir. Ancak pnömatoseller *S. aureus* harici *S. pneumoniae*, GAS ve *H. influenzae*' ya bağlı pnömonilerde de gözlenebilir. Aspirasyon pnömonisinde çoğunlukla sağ alt lobda konsolidasyon olmakla birlikte yatan hastalarda üst loblarda meydana gelir (127,128,129). Pnömonilerde etkene göre sıklıkla gözlenen radyolojik bulgular Tablo 4'te verilmiştir.

**Tablo 4:** Pnömonilerde etkene göre sıklıkla gözlenen radyolojik bulgular

<b>Mikroorganizma</b>	<b>Radyolojik Bulgular</b>
<i>S. pneumoniae</i>	Lober/segmental konsolidasyon, hava bronkogramı, plevral effüzyon
<i>H. influenzae</i>	Lober/segmental konsolidasyon, hava bronkogramı, plevral effüzyon, bazen ampiyem ve pnömoseller
<i>Atipik pnömoniler</i>	Genellikle tek taraflı, diffüz interstisyel veya bronkopnömonik infiltrasyonlar, hiperaerasyon, hiler lenfadenopati, nadiren plevral effüzyon
<i>S. aureus</i>	Plevral effüzyon, ampiyem, pnömotoraks, piyopnömotoraks, apseler, pnömoseller
<i>Virüsler</i>	Havalanma artışı, perihiler-peribronşiyal infiltrasyon, ateletaziler

### 2.1.7 Ayırıcı Tanı

Akciğer grafisinde pulmoner infiltrasyonları olan veya klinik olarak pnömoni bulguları olan çocuklarda ayırıcı tanıda ateletazi unutulmamalıdır. Hastanın yaşı pnömoni ile ayırıcı tanıya giren hastalıkları da belirlemektedir (Tablo 5) (28).

### 2.1.8 Tedavi

Pnömoni tedavisi ana olarak semptomatik ve destekleyicidir. Bazı etkenlerin spesifik tedavisi vardır. Özellikle okul öncesi dönemde etkenler çoğunlukla virüsler olmakla birlikte toplum kökenli pnömonili çocukların çoğunda birden fazla etken söz konusudur. Viral ve bakteriyel pnömoni ayırımını klinik, radyolojik ve laboratuvar bulgularıyla kesin olarak ayırt etmek mümkün olmadığından başlangıç tedavisi genellikle ampirik olarak düzenlenir. Sepsis tablosundaki yenidoğan ve süt çocuklarında tedaviye acilen başlanmalıdır.

Tedavi klinik özellikler ve yaş grubuna göre olası etkenler, antibiyotik direnci, çocuğun aşı durumu dikkate alınarak düzenlenmelidir. Etken belirlenmişse, uygun dar spektrumlu antibiyotik tercih edilmelidir. Dokuda yeterli konsantrasyonu sağlayacak doz sağlanmalıdır.

**Tablo 5:** Çocuklarda değişik yaş gruplarına göre pnömoni ile ayırıcı tanıya giren nonenfeksiyon nedenler

<b>Yenidoğan Pnömonisi</b>	<b>Çocukluk Çağı Pnömonisi</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Respiratuar distres sendromu</li><li>• Yenidoğanın geçici taşipnesi</li><li>• Mekonyum aspirasyonu</li><li>• Pnömotoraks</li><li>• Konjenital kalp hastalığı</li><li>• Kistik adenomatoid malformasyon</li><li>• Segmental bronşektazi</li><li>• Timik gölge</li><li>• Konjenital anomaliler</li><li>• Sekonder baskı yapan bronkojenik kist</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Segmental atelektazi yapan hiperraktif havayolu hastalığı</li><li>• Kistik fibroz</li><li>• Aspirasyon</li><li>• İmmotil silia sendromu</li><li>• Hipersensitivite hastalıkları</li><li>• Sarkoidoz</li><li>• Pulmoner emboli ve infarktüs</li><li>• Neoplazi (Hodgking, lösemi, neuroblastoma)</li><li>• Pulmoner ödem</li><li>• İlaça bağlı pnömonit</li><li>• Konjestif kalp yetersizliği</li><li>• Erişkin tipi solunum sıkıntısı sendromu</li><li>• Konjenital pulmoner anomaliler</li><li>• AİDS</li><li>• Pulmoner kollajen vasküler hastalıklar</li></ul>

Hastanın hastaneye yatış ihtiyacı olup olmadığı belirlenmelidir (Tablo 6). Oral antibiyotik tedavisi 6 aydan büyük, toksik görünümü, dehidratasyonu ve oksijen ihtiyacı olmayan, ilaca uyumu tam olan çocuklar için yeterlidir. Bu durumda çocuk 48 saat içerisinde kontrole çağrılarak yeniden değerlendirilmelidir (125).

Etkenin kuvvetle muhtemel bakteri olduğu düşünüldüğünde antibiyotik tedavisine hemen başlamak gerekmektedir. Tedavi süresi klinik seyir ve tedaviye yanıtı göre düzenlenir.

Akciğerde tutulumu minimal olan ve orta-hafif semptomları olan hastalarda bulguların azalmasından en az 3 gün sonrasına kadar, ağır pnömonili ve komplike vakalarda ise 2-3 hafta süreyle tedavinin sürdürülmesi gerekir.

**Tablo 6:** Pnömonide yatış endikasyonları

<b>Pnömonide Yatış Endikasyonları</b>
• 6 aydan küçük olan bebekler
• Multipl lob tutulumu
• Akut göğüs sendromu ile orak hücre anatomisi birlikteliği
• Toksik görünüm
• Oksijene gereksinim varlığı
• İmmun yetersizlik ile beraberlik
• Dehidratasyon
• Kusma veya yetersiz oral alım
• Uygun oral antibiyotik tedavisine yanıtızsızlık
• Komplike pnömoni
• Munchausen sendromu
• Sosyal faktörler

Yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde, yenidoğan döneminde ampisilin ve aminoglikozitler (özellikle gentamisin) ilk seçenek olmakla birlikte geniş spektrumlu sefalosporinlerde tercih edilebilir. Etken olarak *L. monocytogenes* veya enterokoklar düşünüldüğünde ampisilin, stafilokoklar düşünüldüğünde ise glikopeptidler veya direnç durumuna göre klindamisin tedavisi başlanmalıdır. *C. trachomatis* ile enterovirüs veya herpesvirüs gibi viral etkenler perinatal öykü ve klinik olarak öngörüldüğünde spesifik tedavi verilmelidir. Tedavi süresi etkene göre değişir; GBS ve gram negatif basiller için 7-10 gün, stafilokoklar için 3-6 hafta gereklidir (7).

1-3 aylık çocuklarda en önemli bakteriyel etken *S. pneumoniae* olup tedavide ilk tercih beta laktam türevi antibiyotiklerdir. Afebril veya subfebril ateşi olan, hipoksemi ve toksisite bulguları olmayan ancak boğulur tarzda öksürüğü olan hastalarda *C. trachomatis* ve *B. pertussis* ön planda düşünülerek tedaviye makrolidler eklenmelidir.

3 ay-5 yaş arasındaki çocuklarda temel bakteriyel patojen yine *S. pneumoniae* olmasına karşın >2 yaş olanlarda atipik etken olarak *M. pneumoniae* önemli rol oynar. Ayaktan hastalarda oral alabiliyorsa, amoksisilin tercih edilir. Pnömoniklarda özellikle penisilin direncinin yüksek olduğu bölgelerde yüksek doz beta laktam tedavisi verilmelidir. Klinik olarak yeterli yanıt alınamayanlarda ve *S. pneumoniae* veya *H. influenzae tip b'*ye karşı tam aşılı olmayanlarda amoksisilin-klavulanat veya 3. kuşak sefalosporinler kullanılabilir. Penisilin direncinin düşük olduğu bölgelerde 2. kuşak sefalosporinler tercih edilebilir. Şüpheli atipik etken varlığında ise beta laktam antibiyotiğe makrolid eklenmelidir.

Yatan hastalarda, ampisilin-sulbaktam veya sefuroksim sodyum tercih edilebilir. Yatış endikasyonu olan tam aşılı çocuklarda, yüksek düzeyde penisilin dirençli pnömokokların olduğu bölgelerde yaşıyorsa veya ampiyem gibi ciddi enfeksiyon varlığında, 3.kuşak sefalosporinlerle ampirik tedavi başlanmalıdır.

5-18 yaş arasında *M. pneumoniae* en sık toplum kökenli pnömoni etkeni olarak görülmektedir. Özellikle ağır vakalarda *S. pneumoniae*'de akla gelmelidir ki bu vakalarda beta laktam ve makrolidler kombine kullanılmalıdır. Çok ağır vakalarda ise stafilokoklar da akla gelmelidir. Kinolonlar rutin tedavide kullanılmamalı, IgE aracılı beta laktam alerjisi gibi durumlar düşünülerek sonraya saklanmalıdır.

*S. aureus*'a bağlı alt solunum yolu enfeksiyonlarında mutlaka hasta yatırılarak tedavi edilmelidir. Vankomisin veya klindamisin tedavisi başlanmalı sonrasında klinik laboratuvar ve görüntüleme bulgularına göre *S. aureus* enfeksiyonu düşünülüyor ise beta laktam grubu antibiyotik tedaviye eklenmelidir (125,126).

İnfluenza'ya yönelik antiviral tedavi özellikle influenze mevsiminde kliniğin uyumlu olduğu orta-ağır şiddette influenza enfeksiyonuna bağlı pnömonili çocuklarda hemen başlanmalıdır çünkü erken tedavinin başarı şansı her zaman yüksektir, teşhisin doğrulanması için beklenmemelidir. Ağır hastalarda semptomların başlamsından 48 saatten daha fazla

zaman geçmişse bile tedaviden yarar görülebilir. Hızlı antijen testleri başta olmak üzere influenza testlerinin negatif olması tanının kesin olarak dışlanmasını sağlamaz (124).

Bakteriyel-viral ko-enfeksiyonlar özellikle influenza ile *S. pneumoniae*, *S. aureus* ve GAS için gösterilmiştir. Bu durumlarda her iki patojene de yönelik ampirik tedavi başlanmalıdır.

Herhangi bir penisiline karşı belirgin alerjik reaksiyon öyküsü olan çocuk bütün penisilinlere karşı alerjik kabul edilmelidir. Penisilinlere karşı IgE aracılı reaksiyon öyküsü varsa sefalosporinlerden de kaçınılmalıdır. Sefalotin veya sefazolin stafilokok ve pnömokok pnömonilerinde verilebilir. Makrolidler, klindamisin in vitro gram-pozitif koklara etkindir ve pnömokokal, stafilokokal ve anaerobik pnömonilerin tedavisinde direnç durumuna göre kullanılabilir. Vankomisin ise penisilin alerjisi olan ve şiddetli stafilokok hastalığı olanlarda verilmelidir (125, 126, 127). Toplumda gelişen pnömonilerde antibiyotik tedavisi Tablo 7’de verilmiştir.

**Tablo 7:** Toplumda gelişen pnömonilerde antibiyotik tedavisi

Yaş	Ayaktan Tedavi	Hastanede Tedavi	
	Pnömoni	Ağır Pnömoni	* Çok Ağır Pnömoni
0-2 ay	Hastaneye yatır	Ampisilin IV + Aminoglikozit	Δ Ampisilin IV +Sefotaksim ±Aminoglikozit
3 hafta-3 ay	** Oral makrolid (azitromisin, klaritromisin, eritromisin) (C.trachomatis için)	Sefotaksim/Seftriakson ±Makrolid (C.trachomatis için)	Δ Sefotaksim/Seftriakson ±Makrolid (C.trachomatis için)
2 ay-5 yaş	*** Penisilin veya amoksisilin	*** PenisilinG/Ampisilin- sulbaktam /Amoksisilin- klavulanat/sefuroksim δ	Δ Sefotaksim/Seftriakson δ
>5 yaş	*** Penisilin/amoksisilin ve/veya makrolid	PenisilinG/ampisilin ve/veya makrolid	Δ Sefotaksim/Seftriakson ±Makrolid

\* Hasta toksik görünümde ve sepsis bulguları varsa ve/veya plevral empiyem, pnömatosel veya piyopnömotoraks varsa

\*\* Hasta afebril, hipoksemi ve toksisite bulguları yok, ancak boğulur tarzda öksürüğü varsa

\*\*\* Olası etken *S.pneumoniae* ise, akciğer grafisinde lobar konsolidasyon saptanmışsa

Δ Yoğun bakımda izlenen çok ağır olgularda *S.pneumoniae* suşlarında beta-laktam direncinde veya MRSA'ya bağlı tedavi yetersizliğinde vankomisin veya linezolid ekle.

δ Tedaviye yanıt iyi değilse makrolid ekle.

## 2.1.9 Prognoz

Viral pnömoni geçiren hastaların büyük bir kısmı sekelsiz ve kısa sürede iyileşmektedir. Ancak kronik hastalık veya immun yetmezlik gibi durumlarla birlikte olan enfeksiyonlarda hayatı tehdit eden sonuçlar söz konusu olabilir.

Sıklıkla pnömoni tedavisinin sonunda çekilen akciğer grafisinde düzelme saptanamaz. Olguların %80'inde 3-4 haftada %100'ünde ise 3. ayda akciğer grafisi normal hale döner. Tedaviye 2-3 gün içerisinde yanıt alınmamışsa, olası bir komplikasyon akla gelmelidir. Plevral effüzyon, ampiyem, apse gelişimi, pnömoatosel varlığı ek cerrahi girişimi veya antibiyotik değişikliği yapılmasını ve tedavi süresinin uzatılmasını gerektirir (26).

## 2.2 *Mycoplasma Pneumoniae* Pnömonisi

### 2.2.1 Tarihçe

Mycoplasmalar doğada serbest yaşayan en küçük bakterilerdir. 100'den fazla tipi saptanmıştır. Bunlardan 16'sı insanlarda normal florada bulunur (41).

Jenerik ad olarak Mycoplasma, Yunanca ve Latince kökenli olup, 'myco' miçelyal, filamentöz özelliğini, 'plasma' ise pleomorfizmini, şekil değiştirebilmesini gösterir (42).

1898'de Nocard ve Roux Mycoplasma türlerini, bulaşıcı plöro-pnömonisi olan sığırlardan elde etmişlerdir. Bunun devamında birçok mycoplasma türleri diğer hayvanlardan da izole edilmiştir. Genellikle hastalık etkeni olmayan bu türler 'pleuropneumoniae-like organisms: PPLO' olarak adlandırılmıştır (43).

1937 yılında ilk defa Dienes ve Edsall insandan mycoplasmaları izole etmeyi başarmışlardır. 1944 yılında ise Eaton ve arkadaşları 'Eaton ajanı' olarak adlandırılan ve primer atipik pnömonisi olan hastalardan izole edilen bir etken tanımlamışlardır (44).

Streptomisin ve klortetrasiklin ile inhibe edilmesine rağmen Eaton ajanı yıllarca bir virüs olarak kabul edilmiştir.

1961'de, Marmion ve Goodburn'ün PPLO'nun ve Eaton ajanının morfolojik benzerliğini belirtmesinden sonra 1962 yılında bugün *M. pneumoniae* olarak bilinen

mikroorganizma, hücreden yoksun agar ortamda kültüre edilerek ve gönüllü insanlar üzerinde yapılan çalışmalarla primer atipik pnömoni etkeni olarak belirlenmiştir (121).

### 2.2.2 Sınıflama

*M. pneumoniae* Mollicutes sınıfının ve Mycoplasmataceae ailesinin bir üyesidir (45,46). Stoplazmalarında NADH oksidaz içeren mycoplasmaların büyümek için sterole gereksinimi vardır.

Tüm mollicutes sınıfında olduğu gibi hücre duvarları yoktur ve üreyi hidrolize edemezler (42,47-50).

Solunum yollarında sıklık sırasına göre izole edilen mycoplasmalar; *Mycoplasma salivarium*, *Mycoplasma orale*, *M. pneumoniae*, *Mycoplasma buccale*, *Mycoplasma faucium*, *Mycoplasma Lipophilum*'dur. Bunlardan *M. salivarium* ve *M. orale* normal solunum florasının bir parçası olup hastalığa neden olmazlar. *M.buccale*, *M. faucium*, *M. lipophilum* nadiren izole edilirler. *M. pneumoniae* ise özellikle solunum yolu hastalıkların en sık görülen etkenlerinden biridir (121).

### 2.2.3 Morfoloji

Mycoplasma 0,1-0,3 mikronmetre boyutlarındadır. Hücre membranları sterol içermektedir. Hücre duvarları olmadığı için hücre duvar sentezini engelleyen penisilin, sefalosporin, vankomisin gibi antibiyotiklere doğal dirençlidirler. Mycoplasma ve Ureaplasma türleri fakültatif anaerob olup tek istisna zorunlu aerob olan *M. pneumoniae*'dir. Mycoplasma ailesinin antijenik yapıları membran glikolipid ve proteinleridir. Bu antijenler insan ve hayvan dokuları ile çapraz reaksiyon verirler.

Mycoplasma türleri arasında insanlarda hastalık yapan en önemli patojen *M. pneumoniae* olup okul çağı çocuklarında ve genç erişkinlerde solunum yolu enfeksiyonlarına yol açar. *M.hominis*, *M. genitalium* ve *U. urealyticum* türleri ise insanlarda genitoüriner sistem enfeksiyonlarına neden olur (7).

## 2.2.4 Üreme ve Fiziksel Özellikler

*M. pneumoniae* hayvan serumu, buyon ve maya ekstraktlı ortamda üretilir. Büyüyebilmesi için ortamda sterol bulunması zorunludur. Organizma karbonhidratları fermente ederken hem aerobik hem de anaerobik ortamlarda büyüebilir. *M. pneumoniae*'nin agar kolonilerinin görüntüsü sferik ve pürüklü kaba bir yüzeye sahiptir.

Deterjanlara karşı dayanıksız olan mycoplasmalar, osmotik çevresel değişikliklere dayanıklıdır. Altın tuzları ve hücre duvarını etkilemeyen antibiyotiklerle inhibe olurlar.

*M. pneumoniae* laktik dehidrogenaz, süksinik dehidrogenaz, NADH<sub>2</sub> oksidaz, NADPH<sub>2</sub> oksidaz ve diaforaz içerir (51).

Peroksit salınımına bağlı agar ortamlarda eritrositleri hemolize ederler. Eritrosit ve diğer hücrelerin mycoplasma kolonilerine adsorbe olmaları sonucu, karışım halindeki organizma hemaglutinasyon oluşturabilir. Isıya karşı fazla duyarlıdırlar. 50 derece sıcaklıkta 2 dakikadan az yarı ömür gösterirken, oda ısısında 1 haftada yaşam fonksiyonlarını kaybederler. -20 derece sıcaklıkta yıllarca yaşamlarını sürdürebilirler, ancak -70 derece sıcaklıkta uzun süreli saklama için optimal ısı sağlanır (121).

## 2.2.5 Antijenik Yapı

Spesifik kompleman fiksasyonu, büyümenin inhibisyonu, indirekt hemaglutinasyon, jelde presipitasyon, ELISA (enzyme linked immunosorbent assay), radioimmunoassay, metabolik inhibisyon aderans inhibisyonu, non-spesifik kompleman fiksasyonu (+serolojik sifilis testleri) ve aglutinasyon (soğuk ve streptokok MG aglutininleri) yöntemleriyle tanımlanabilirler (52).

*M. pneumoniae*'nin membran determinantları I antijenini içeren eritrosit glikoproteini ile pnömokok serotip 23 ve 32, ıspanak, havuç glikoproteinleri, GAS, seçilmiş *S. aureus* ile çapraz reaksiyon verirler (53).

*M. pneumoniae*'nin P1 proteini de önemli bir antijen olup, yapışmada ve hücrenin kayma hareketinde etkilidir. Bu proteine karşı gelişen antikorlar solunum yolu epiteline adheransı ve hemadsorbsiyonu inhibe ederler (54).

## 2.2.6 Epidemiyoloji

*M. pneumoniae* enfeksiyonları tüm dünyada, yılın herhangi bir zamanında görülebilmekle birlikte çoğunlukla sonbahar ve kış aylarında salgınlara neden olurlar. Bazı solunum yolu viral ajanlarının akut, kısa süreli epidemilerinin aksine *M. pneumoniae* daha büyük topluluklarda endemiktir ve epidemik salgınlar her 4-7 yılda bir oluşur. Daha küçük topluluklarda enfeksiyonlar sporadiktir ve düzensiz aralıklarla salgınlara neden olabilirler.

*M. pneumoniae* enfeksiyonları küçük çocuklarda nadir görülür, çoğunlukla subklinik enfeksiyona neden olmaktadır. Hastalık genellikle okul çağındaki çocuklarda görülüp, 3-15 yaş grubu çocuklarda toplumdan kazanılmış pnömonilerin %7-30'undan *M. pneumoniae* sorumludur (7).

## 2.2.7 İnkübasyon Periyodu ve Bulaşıcılık

*M. pneumoniae* enfeksiyonlarında yakın temas ile yüksek bulaşma oranı bildirilmiştir. Sekonder vakaların önemli bir kısmında alt solunum yolu enfeksiyonları görülmüştür. Damlacık yolu ile bulaş görülüp inkübasyon süresi 7-21 gündür. Diğer solunumsal hastalıkların (kızamık, influenza gibi) aksine, *M. pneumoniae*'nin neden olduğu hastalıklar hem açık toplumlarda, hem de kışla, yatılı okul gibi kapalı toplumlarda daha yavaş yayılırlar. Asemptomatik kişilerden bulaş bildirilmemiştir (42). Bir ailede görülen enfeksiyon kliniği hafif solunum yolu enfeksiyonundan, trakeobronşite ve pnömoniye kadar değişebilmektedir. Foy ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada ailelerdeki sekonder enfeksiyon oranlarının çocuklarda %64, erişkin bireylerde %17 olduğu gösterilmiştir (55).

## 2.2.8 İnsidans

Son yıllara dek *M. pneumoniae* enfeksiyonlarının toplumda çok sık olmadığı düşünülmekteydi. Ancak ordu ve okul gibi kapalı topluluklarda *M. pneumoniae* pnömonilerinin görülmesiyle ilk çalışmalar başlatılmıştır. Son 30 yılda, toplumun genelinde *M. pneumoniae* enfeksiyon ve hastalığını gösteren önemli araştırmalar yapılmıştır. (41,55-60).

Yapılan araştırmaların birçoğu gösteriyor ki küçük çocuk popülasyonunda yılda %20-30 gibi bir enfeksiyon insidansı mevcuttur (63). Syracuse'da bir çocuk evinden alınan örneklerde insidans sadece %5 olarak bulunmuştur. Ayrıca Fernald'ın yaptığı bir çalışma

yıllık enfeksiyon oranının %12 civarında olduğunu göstermiştir. En yüksek oran 5-9 yaş grubunda saptanmıştır (%8,8). Yaşla birlikte antikor titresinin artmaya eğilimli olduğu gösterilmiştir. Bu durum büyük çocuklarda reenfeksiyonu düşündürmektedir (57,64). Foy ve arkadaşları tarafından endemik-epidemik periyotlar ve yaşa bağlı insidans gösterilmiştir. En fazla epidemik atak, %1,4 oranıyla 5-9 yaş arası çocuklarda, en fazla endemik atak, %0,4 oranıyla yine aynı grupta görülmüştür. 10-14 yaş arası çocuklar endemik ve epidemik periyotlarda 2.en sık atak oranına sahiptirler (65). Semptomatik-aseptomatik enfeksiyon oranları çalışmalara göre farklılık göstermektedir (48). Aseptomatik enfeksiyon oranı %15-55 arasında verilmektedir (55,61,67). Enfeksiyonların yalnızca %3,3'ünün pnömoni kliniği ile uyumlu olduğu saptanmıştır (43).

*M. pneumoniae* ile oluşan hastalıkların insidansına, cinsiyetlere göre bakıldığında çok az bir fark görülmektedir (48). Erişkin kadınlarda *M. pneumoniae* pnömonisinin erkeklerden daha yüksek oranda bulunduğu görülmüştür. Ancak çocuklardaysa *M. pneumoniae* oranı erkeklerde daha yüksektir (60).

### 2.2.9 Patogenez

*M. pneumoniae* enfeksiyonunun ana hedefi, silli solunum yolu epiteli hücreleridir. Organizma uzun, yılan benzeri bir yapıdır ve elektron yoğun bir çekirdek ve trilaminar bir dış membrandan oluşan tutulma ucu vardır. Silier membrana tutunma, bu özelleşmiş bağlanma ucuna tutunan interaktif adhezyon ve adherans-yardımcı proteinlerden karmaşık bir ağ aracılığı ile gerçekleşir. Bu proteinler yapısal ve işlevsel olarak kooperasyonu sağlar, adhezyon proteinlerini uç kısımda toplar ve mikoplazmanın mukoz membranlarda kolonizasyonuna izin verir. Yüksek frekanstaki spontan mutasyonlar aracılığıyla meydana gelen avirulan fenotipler spesifik sitoadherans ilişkili proteinleri sentezleyemezler ya da uç organelde bunları stabilize edemezler.

Virulan organizmalar siyalize glikoprotein ya da sülfatlı glikoprotein reseptörleri sayesinde solunum yolunun silli respiratuar hücrelerine tutunurlar ve hücreler arasında derine giderler. Böylece siliyostazla birlikte, bu hücrelerde dökülmeye sebep olurlar. Sitopatolojinin mekanizması tam olarak çözülememiştir. Hidrojen peroksit gibi çeşitli sitotoksinlerin hücrelere aktarılmasının buna neden olabileceği düşünülmektedir. *M. pneumoniae* boğmaca toksininin S1 alt birimine benzeyen bir protein de oluşturabilir. Hücre içi organizmalar in vivo

bulunamamıştır ve *M. pneumoniae* bazal membranının ötesine nadiren invazyon yapar. Ancak *M. pneumoniae* in vitro birkaç hücre sırasını invaze edebilir ve sitoplazmada ya da perinükleer bölgede uzun süre yaşayabilir. *M. pneumoniae* polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yoluyla solunum sistemi dışındaki birçok bölgede saptanmıştır. Bu gözlemler *M. pneumoniae*'nin tahmin edilenden daha fazla ekstrapulmoner enfeksiyon ve kronik hastalığa sebep olduğunu düşündürmektedir.

*M. pneumoniae* enfeksiyonu için önemli bir mekanizma da çeşitli proenflamatuar ve antienflamatuar sitokinlerin salıverilmesidir. *M. pneumoniae* enfeksiyonu çok sayıda interlökin, interferon, tümör nekrozis faktör alfa ve başka sitokinlerin salınımını indükleyebilir.

Spesifik hücre aracılı bağışıklık ve *M. pneumoniae* ye karşı antikorların yaş ile arttığı bilirse de enfeksiyona karşı koruyan ya da enfeksiyonu temizleyen immun mekanizmalar tanımlanmamıştır. Hipogamaglobulinemi ve orak hücre hastalığı gibi immun yetersizlikleri olan hastalarda bağışıklığı normal konaklardan daha şiddetli mikoplazma pnömonisi olabilir. Birden çok antibiyotik kürüne karşın *M. pneumoniae* hipogamaglobulinemisi olan hastaların solunum yolunda yıllarca sebat edebilir. *M. pneumoniae* orak hücre hastalığında akut göğüs sendromunun sık bir enfeksiyöz etkenidir ancak AIDS hastalarında sık değildir (62).

## 2.2.10 İmmunolojik Bulgular

**Spesifik Antikor Yapımı:** *M. pneumoniae* enfeksiyonundan sonra spesifik bir serum antikor yanıtı oluşur. Bu antikorlar: İmmunofloresans, kompleman fiksasyon, indirekt hemaglutinasyon, presipitasyon, büyüme inhibisyonu, mikoplazmasidal antikor testi, ELISA, radyoimmunoassay, adherence inhibition assay ve radyo immunopresipitasyon testi gibi serolojik tekniklerle ölçülebilir (68,69). Kompleman fikse eden antikorlar, *M. pneumoniae* enfeksiyonunun ilk zamanlarında meydana gelir, 4 haftada pik titreye ulaşır, sonra yavaşça değişken bir zaman periyodunda azalır. Floresan boyanan ve ELISA ile saptanan antikorlar, kompleman fikse eden antikorlara benzer patern gösterir. Büyümeyi inhibe eden antikorlar daha geç görülürler (2-3 hafta sonra), daha geç pik yaparlar ve kompleman fikse eden antikorlardan daha uzun süre persiste ederler. Başlangıç serum immun yanıtı spesifik IgM, IgG ve IgA antikorlarından oluşur. Klinik hastalık ve iyileşme döneminden sonra, spesifik antikorlar IgG serum fiksasyonundadır, ancak IgM antikorları, enfeksiyondan aylar-

yıllar sonrada bulunabilirler. Antikor titresi çocuklarda büyüklere göre daha düşüktür (57). Ayrıca astım ve/veya atopik dermatitli hastaların serumlarında da *M. pneumoniae* spesifik IgE antikorları görülebilmektedir.

**Spesifik Hücresel Bağışıklık:** Fernald ve arkadaşları geçmişte *M. pneumoniae* ile enfekte olmuş erişkinlerde, in vitro kültür yapıldığında *M. pneumoniae*'nin varlığında lenfositlerde blast transformasyonu oluştuğunu tespit etmişlerdir. Yaşa bağlı çalışmalarda 4 yaşın altındaki önceden enfeksiyon geçirmiş çocuklardan yalnızca birinde lenfosit stimülasyonu ile ölçülebilen spesifik hücrel bağışıklık bulgusu kaydedilmiştir (57). Aksine, 4 yaşından büyük çocukların %60'ı ve erişkin grubun %87'sinde spesifik lenfosit stimülasyonu bulunmuştur. Bu çalışma sonucunda spesifik hücreye bağımlı bağışıklığın yaşla arttığı ve tekrarlayan enfeksiyonlara bağlı olduğu ortaya konmuştur (70).

**Nonspesifik Yanıtlar:** *M. pneumoniae* ile enfeksiyon sırasında farklı antijenlere karşı antikorlar oluşur (68). Bunların en iyi bilineni soğuk aglütininer olup *M. pneumoniae* pnömonisinin tanısında kullanılmışlardır. Soğuk aglütininer, eritrositlerin I antijenlerine karşı ortaya çıkar. *M. pneumoniae* pnömonili hastaların %75'inde serumda soğuk aglütininer saptanmıştır. Pnömoni dışı *M. pneumoniae* enfeksiyonlarında oluşumları daha azdır (71).

*M. pneumoniae* enfeksiyonlu hastaların serumlarında saptanan diğer heterolog antikorlar düz kas, mitotik spindle apparatus, beyin, akciğer, karaciğer ve Wasserman kardiyolipin antijene karşıdır. Ayrıca serumda trombosit agregasyon tekniği ile immun kompleksler gösterilmiştir. *M. pneumoniae* enfeksiyonunda, serumda romatoid faktörün olduğu tespit edilmiştir (122).

### 2.2.11 Klinik

*M. pneumoniae*'nin sebep olduğu klinik tablolar; pnömoni, pnömoni dışı solunum yolu hastalıkları (üst solunum yolu enfeksiyonu, larenjit, nazofarenjit, otitis media, sinüzit, akut bronşit, krup, bronşiolit, enfeksiyöz astım, kronik obstrüktif akciğer hastalığı), enanitem, ekzanem, gastrointestinal bulgular, artrit, kardiyak, nörolojik ve hematolojik hastalıklardır (48,72,73).

## **Pnömoni:**

M, pneumoniae enfeksiyonunun en önemli klinik tablosu pnömonidir. Toplumda pnömoni olgularının %10-20'sini oluşturur. En sık görüldüğü yaş grubu 5-14 yaşır (73).

Hastalığın erken semptomları; ateş, halsizlik ve baş ağrısıdır. Öksürük bu belirtilerden sonra yaklaşık 3-5 gün içinde ortaya çıkar. Tedavi edilmemiş hastalarda, klinik seyir değişkenlik göstermekle beraber; 2. Haftada öksürük şiddetlenir ve 3-4. haftalarda tüm semptomlar yavaş yavaş kaybolur. Öksürük başlangıçta nonproduktif iken giderek produktif hale gelir. Öksürük devam ettikçe hastada parasternal göğüs ağrısı gelişir, ancak plevral göğüs ağrısı nadirdir. Diğer semptomlar arasında titreme, boğaz ağrısı, ses kısıklığı, myalji, döküntü, kusma, ishal sayılabilir. Burun akıntısı sık görülen bir semptom değildir, sıklıkla küçük çocuklarda görülür (48,74). M. pneumoniae enfeksiyonlarında klinik bulgu ve semptomların görülme sıklığı Tablo 8'de verilmiştir.

Fizik muayenede en sık duyulan oskultasyon bulgusu kuru rallerdir. Ekspiryum sırasında müzikal raller de duyulabilir. Raller 2 hafta persiste eder, 1 ay ya da daha uzun süre devam edebilir. Akciğer grafisindeki anormal bulgulara rağmen, hastalarda dinleme bulgusu olmayabilir (75).

*M. pneumoniae* enfeksiyonlarında ciddi ve yaygın pulmoner hastalıklar oluşabilmektedir. Masif lobar pnömoni, plevral effüzyon görülebilir (76,77).

*M. pneumoniae*'ye bağlı pnömonilerin radyolojik bulguları non spesifikdir. *M. pneumoniae* pnömonileri, radyolojik olarak interstisyel veya bronkopnömonik olarak tanımlanır. Hastaların %75'inde sıklıkla tek bir lobda merkezi daha radyopak infiltrasyonlar, %33'ünde ise hiler lenfadenopati görülür. Lobar pnömoni nadiren görülür. Belirgin plevral sıvı sık görülmez, ancak belirgin plevral effüzyonu olan hastalarda, hastalık daha ağır ve uzun seyreder (78).

Hastalarda total lökosit sayısı ve formülü genellikle normaldir, eritrosit sedimentasyon hızı artmıştır (79,80,81). Serum soğuk aglütinini ve streptokok MG antijenine karşı antikorlar saptanabilir (71,82). Direkt coombs testi çoğunlukla pozitifdir, serum IgM değeri yükselmiştir. İdrar tetkikleri normaldir (64,66).

**Tablo 8:** *M. pneumoniae* enfeksiyonlarında klinik bulgu ve semptomların görülme sıklığı

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

**Pnömoni dışı solunum yolu hastalıkları:**

**Soğuk algınlığı ve üst solunum yolu enfeksiyonları:** Soğuk algınlığı nadiren görülür, farenjit eşlik etmez, hafif ateş ve nazal semptomlar bulunur. Çocuklarda ve adölesanlarda *M. pneumoniae* enfeksiyonlarının en sık bulgusu üst solunum yolu enfeksiyonları olarak ortaya çıkmaktadır. Üst solunum yolu enfeksiyonlu çocuklarda yapılan çalışmalarda *M. pneumoniae* hastaların %2-5'inde saptanmıştır (55, 57, 61, 79, 86, 87).

**Farenjit ve nazofarenjit:** Major bulgu olarak nadiren görülür ancak pnömonilere sıklıkla eşlik eder (78).

**Sinüzit:** *M. pneumoniae* enfeksiyonlarında nadiren görülmektedir (78).

**Otitis media ve büllöz hemorajik mirenjit:** *M. pneumoniae*'nin otitis media etyolojisindeki rolü tam olarak açıklanamamıştır. Otitis medialı çocuklarda serolojik olarak %12 oranında bulunmuş ancak kültürde üretilenmemiştir. *M. pneumoniae* enfeksiyonlarının seyri sırasında büllöz mirenjit görülebilmektedir (55).

**Akut bronşit:** *M. pneumoniae* enfeksiyonlarının sık rastlanan bir tablosudur. Ateş, öksürük ve ronküsler ile karakterizedir. Akut bronşit olgularının %10-20'sinde etken *M. pneumoniae*'dir (88,89).

**Krup:** Çok nadir olarak meydana gelir. Hafif seyirli ve ayırt edici bir özelliği yoktur (78).

**Bronşiolit ve enfeksiyöz astım:** Bronşiolit olgularının yaklaşık %5'inden *M. pneumoniae* sorumludur. Bronşiyal astım ve astmatik çocuklardaki tekrarlayan wheezing ataklarının da önemli bir sebebidir. *M. pneumoniae* pnömonisi esnasında da wheezing ortaya çıkmaktadır. (90,91,92).

**Diğer:** Kronik obstrüktif akciğer hastalığı ile *M. pneumoniae* enfeksiyonlarının ilişkisi bildirilmiştir (93,94).

**Karma enfeksiyonlar:** *M. pneumoniae* enfeksiyonlarıyla ilgili yapılan araştırmalarda, kültür ve seroloji bulguları ile diğer enfeksiyon ajanlarının da aynı anda veya ardışık olarak bulunduğu tespit edilmiştir (67,79,95). Ancak ajanların birbirleri üzerine sinerjistik ya da antagonistik etkileri üzerine bir bulguya rastlanmamıştır. Bakteriyel enfeksiyonlarda çapraz reaksiyon sonucu *M. pneumoniae* kompleman fikse eden antikorlarda artış olabilmektedir (96).

**Diğer hastalıklarla ilişkiler:** *M. pneumoniae*, tonsillektomi nedeniyle opere olan çocuklarda, pnömoni ve kulak tutulumu şeklinde sık enfeksiyona neden olur. *M. pneumoniae* enfeksiyonuyla sarkoidozun birlikteliği de oldukça fazladır. (97).

**Tekrarlayan hastalık:** *M. pneumoniae* enfeksiyonlarında rekürrens oldukça fazla görüldüğü, çeşitli çalışmalarla ortaya konmuştur. Tekrarlayan enfeksiyonlar pnömoni gibi ciddi hastalıklarla ilişkilidir (98). *M. pneumoniae*'nin neden olduğu klinik durumlar Tablo 9'da verilmiştir.

**Tablo 9:** *M. pneumoniae*'nin neden olduğu klinik tablolar

<b>Respiratuar</b>	<b>Nonrespiratuar</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Pnömoni</li><li>• Farenjit</li><li>• Sinüzit</li><li>• Otitis media</li><li>• Büllöz mirenjit</li><li>• Laringotrakeobronşit</li><li>• Bronşiolit</li><li>• Krup</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• Meningoensefalit-Ensefalit</li><li>• Transvers miyelit</li><li>• Aseptik menenjit</li><li>• Serebellar ataksi</li><li>• Bell paralizi</li><li>• Guillian-Barre sendromu</li><li>• Perikardit-Miyokardit</li><li>• Konjestif kalp yetersizliği</li><li>• Eritema multiforme</li><li>• Hepatit, Pankreatit</li><li>• Otoimmün hemolitik anemi</li><li>• Trombositopeni</li><li>• Myalji-Artralji-Artrit</li><li>• Glomerülonefrit</li><li>• Steven-Johnson sendromu</li></ul>

### 2.2.12 Tanı

#### Ayırıcı Tanı

*M. pneumoniae* enfeksiyonlarının çocuklarda sık görülen, bakteriyel (*S. pneumoniae*, *H. influenzae*, *M. tuberculosis*), viral (adenovirüs, influenza, parainfluenza), fungal (*Histoplasma capsulatum*, *Coccidioides immitis*), ve chlamydia enfeksiyonları ile ayırıcı tanısı yapılmalıdır. Klinik belirtiler ve radyolojik bulgular benzer olduğundan, hastanın immünolojik durumu, çevre, yaş, inkübasyon periyodu ve mevsim gibi faktörler ayırıcı tanıda önemli bir yer tutmaktadır.

Sağlıklı çocuklarda göülen pnömonilerinde (özellikle 3 yaş üstünde) *M. pneumoniae* en sık etkenlerden biridir. *M. pneumoniae* pnömonilerinde nezle bulgularının bulunmaması, diğer viral etkenlerden ayırt edilmesinde yardımcı olmaktadır. Lökosit sayısında ve periferik

yaymada çomak oranında belirgin bir artış gözlenmemesi, *M. pneumoniae* enfeksiyonu için önemlidir. Ekzantem ve Steven-Johnson Sendromu, *M. pneumoniae* enfeksiyonundan şüphe ettirirken; hemolitik anemi, eklem bulguları ve nörolojik bulguların pnömoni ile birlikte görülmesi muhtmel *M. pneumoniae* enfeksiyonunu akla getirmektedir.

*M. pneumoniae*'nin pulmoner bulguları, her zaman tam belli olmadığı için olağandışı akut veya subakut bir olguda (aseptik menenjit veya diğer nörolojik hastalıklar, ekzantem, enantem, hepatit, pankreatit, perikardit, miyokardit ve artrit gibi) etken olarak *M. pneumoniae* akla gelmeli ve akciğer grafisi, kültür, seroloji ile tanıya yönelmek gerekmektedir (84,85).

### **Spesifik Tanı:**

**1. Serum Soğuk Aglutininleri:** *M. pneumoniae*'nin neden olduğu alt solunum yolu enfeksiyonlarında soğuk aglutininler tanı için oldukça önemlidir. Pnömoni olgularla yapılan çalışmalarda; serum soğuk aglutininleri, %50-90 olguda 1/32'ye eşit veya daha yüksek titrede pozitif bulunmuştur (63,71,75,82). Lober tutulumu fazla olan hastalarda hemen daima pozitif titreler (>1:32) saptanır. Adenovirüslara bağlı pnömonilerin de %18'inde serum soğuk aglutininleri pozitif olarak saptanır (66).

**2. Spesifik Antikor Tayini:** *M. pneumoniae* tanısında serum antikorlarını ölçmek için immunofloresan, presipitasyon, büyüme inhibisyonu, indirekt hemaglutinasyon, mikoplasmasidal antikor, kompleman fiksasyon, ELISA, adherans inhibisyonu, radioimmunopresipitasyon, radioimmunoassay yöntemleri kullanılabilirler. Tek yüksek titreler (>1:256) çoğunlukla yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyonu belirtirken, nadiren kesin *M. pneumoniae* enfeksiyonunu gösterir. *M. pneumoniae* enfeksiyonları, uzun bir inkübasyon periyodundan sonra oluştuğu için antikor oluşumu çoğunlukla akut hastalık sırasında anlamlı düzeylere erişir. Akut dönemde 5-7 gün ara ile alınan serum örneklerinde, antikor titresinde 4 kat artış saptanırsa tanı kesinleşir (64,66,75,100).

**3. Direkt antijen tayini (DNA Probe Testi):** I125 ile işaretlenmiş *M. pneumoniae*'nin ribozomal ribonükleik aside (RNA) homolog, komplementer DNA'yı kullanan, türe özel probe (Gen-Probe) ile boğaz sürüntüsü örneğinden direkt olarak tanı konabileceği gösterilmiştir (101,102). Pediatrik popülasyonda sensitivite %76,7, spesifite %91,7 olarak belirlenmiştir. PCR da hızlı bir tanı yöntemi olarak kullanılabilir (64,103).

**4. Kültür:** *M. pneumoniae*, yavaş üreyen bir mikroorganizmadır. Besiyerinde, *M. pneumoniae* kolonileri 5-14 gün sonunda görülmeye başlar (74). Modifiye SP4 ortamında üreme, diğer yöntemlerden daha sağlıklı olarak agar immunofloresan yöntemiyle sağlanabilir (100). En iyi koşullarda bile kültürle izolasyon 2-3 haftayı bulur; bu durum, enfeksiyonun erken döneminde mikroorganizmayı saptayıp, tedaviyi yönlendirmeye yardımcı olacak tanısal yöntemlere gereksinim olduğunu gösterir (74).

**5. Mikropartikül aglütinasyon ve ‘Antibody-capture Enzyme Immunassay (MAG, ELA-EIA):** Akut enfeksiyonda bakteriyel ajana karşı yükselen spesifik IgM ve IgG ölçümlerine dayanan testlerdir (64,103,104).

**6. Lateks Aglütinasyon Yöntemi:** Kompleman fiksasyon yöntemi ile kıyaslandığında spesifik değeri yüksek, duyarlı bir testtir (105).

**7. İndirekt Hemaglütinasyon Testi:** Kompleman fiksasyon testine göre daha duyarlı olduğu belirtilmiştir. Kompleman fiksasyonu >1:8 titrede, indirekt hemaglütinasyon >1:20 titrede anlamlı kabul edilmektedir (76,106).

## 2.2.13 Tedavi

Genellikle *M. pneumoniae* enfeksiyonları hafif seyirli olup hastaneye yatış gerektirmemektedir. Eritromisin, klaritromisin, azitromisin, tetrasiklin ve fluorokinolon grubu antibiyotikler tedavide kullanılabilir. Bu antibiyotikler etkene karşı bakterisidal etkili olmasalar da hastalık süresini önemli derecede kısaltırlar. Pediatrik çalışmalarda makrolid grubu antibiyotiklerden eritromisin, klaritromisin ve azitromisin tedavileri eşdeğer bulunmuştur. Solunum yolu eradikasyonunda klaritromisin (15 mg/kg/gün, günde 2 doz, oral, 10 gün) ve azitromisin (10 mg/kg/gün, oral, 1.gün, ardından 5 mg/kg/gün, 2-5.gün) tedavilerinin hastaların tamamında etkili olduğu görülmüştür.

*M. pneumoniae* enfeksiyonlarında yakın temas ile bulaşma sık olduğundan hastalığın izole edilmesi bulaşma olasılığını azaltır. Uygun antibiyotik tedavisi almasına rağmen hastalar uzun süre bulaştırıcı olmaya devam edebilir. Okullardaki salgınlarda azitromisin profilaksisinin sekonder atak oranını belirgin olarak azalttığı görülmüştür (65).

### 2.2.14 Komplikasyonlar

*M. pneumoniae* enfeksiyonlarında komplikasyonlar sık değildir. Eklem sıvısı, plevra sıvısı ve beyin omurilik sıvısında (BOS) etken nadiren izole edilmiştir. Son dönemlerde polimeraz zincir reaksiyonu yöntemi ile başta merkezi sinir sistemi (MSS) olmak üzere daha fazla tanınmaktadır. Hastalarda solunum sistemi tutulumundan bağımsız; MSS, deri, kan, kalp, gastrointestinal sistem (GİS) ve eklem bulguları olabilir. Deri lezyonları arasında özellikle adölesanlarda Stevens-Johnson sendromu, makülopapüler döküntüler, eritema nodosum, eritema multiforme, ürtiker gibi birçok ekzantematöz döküntüler yer alabilir. Stevens-Johnson sendromu ilk solunum yolu bulgularından 3-21 gün sonra gelişir ve iki haftadan az sürer. Nadiren ağır seyredebilir. *M. pneumoniae*'ye bağlı nörolojik komplikasyonlar arasında meningoensefalit, transvers miyelit, aseptik menenjit, serebellar ataksi akut demiyelinizan ensefalit ve Gullain-Barre sendromu sayılabilir. Nörolojik komplikasyonlar solunum yolu bulgularından 3-28 gün sonra ortaya çıkabilir. *M. pneumoniae* çocukluk çağındaki tüm ensefalit olgularının %1-15'inden sorumludur ve konvülsiyon, bilinç bulanıklığı, fasiyal paralizi, ataksi veya meningeal bulgularla seyreder. Hastalığa eşlik eden hematolojik bulgular arasında hemoliz, Coombs testi pozitifliği ve retikülositoz yer almaktadır. *M. pneumoniae* ile birlikteliği olan diğer komplikasyonlar arasında kalp ritm bozuklukları, konjestif kalp yetersizliği, miyokardit, perikardit gibi kardiyovasküler sistem tutulumları, hepatit, pankreatit ve protein kaybettiren gastroenteropati gibi GİS komplikasyonları bulunmaktadır. *M. pneumoniae* enfeksiyonlarında soğuk aglütininlerin neden olduğu düşünülen Raynaud fenomeni ve böbrek yetersizliği görülebilir (7).

### 2.2.15 Prognoz

Günümüzde etkin antibiyotik tedavisinin *M. pneumoniae* enfeksiyonlarına bağlı komplikasyonları azaltıp azaltmadığına dair yeterli veri bulunmamaktadır. Ayrıca komplikasyonlar için de belirlenmiş özgül bir tedavi yoktur. Bunun yanında kortikosteroidler ciddi komplikasyonlarda, özellikle nörolojik komplikasyonların tedavisinde en çok kullanılan ilaçlardır. *M. pneumoniae*'ye bağlı enfeksiyonlarda mortalite son derece nadir olup hastaların çoğu komplikasyonsuz iyileşirler (65).

### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmada Ocak 2014-Aralık 2015 tarihleri arasında Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde *M. pneumoniae* enfeksiyonu tanısı alan 1 ay-14 yaş arası 102 olgunun klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları retrospektif olarak incelenmiştir.

Olguların tümünün *M. pneumoniae* IgM Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA) test sonucu pozitifdir. Olguların tümünün başvuru semptomları (ateş, boğaz ağrısı, baş ağrısı, öksürük, ses kısıklığı, göğüs ağrısı), geçirilmiş enfeksiyon öyküsü, antibiyotik kullanımı, astım öyküsü, ailede sigara kullanımı ve kliniğimizdeki takipleri sırasında alınan hemogram, biyokimya, sedimentasyon, C-reaktif protein (CRP), immunglobulinler için kan örneklerinin sonuçları, pürifiye protein derivatifi (PPD) test sonuçları, çekilen posterior-anterior akciğer grafileri değerlendirildi.

#### 3.1. Yöntem:

##### **Mycoplasma Pneumoniae IgM ELISA Testi**

İnsan serumunda *M. pneumoniae*'ya karşı oluşmuş IgM sınıfı antikorları saptamada kullanılan kalitatif ve semikantitatif bir methodur.

1. Öncelikle kuru tüpe 5cc hasta tam kan örneği sentrifuje edilerek serumu ayrılır.
2. Hasta serum örneği dilüe edilir; eş zamanlı olarak romatoid faktörü çıkarmak ve spesifik IgG'nin yarışmalı inhibisyonunu önlemek için IgG sınıfı antikor içeren insan serumu içeren dilüe edilmiş IgM örneğiyle absorbe edilir.
3. Mikrotitre stripleri *M. pneumoniae* antijenleriyle kaplı katı fazlı maddelerdir. Absorbe ve dilüe edilmiş hasta örnekleri ve kullanıma hazır kontroller bu striplere uygulanır.
4. İnkübasyon boyunca, pozitif örneklerdeki ve kontrollerdeki *M. pneumoniae*'ya spesifik antikorlar strip üzerindeki antijenlere bağlanırlar.
5. Hasta serumu ve kontrol materyalindeki scribe bağlanmamış serum örneğini temizlemek için yıkama yapıldıktan sonra, horseradish peroxidase ile konjuge edilmiş anti-insan IgM antikorları striplere püskürtülür. İkinci bir inkübasyondan sonra, bu anti-IgM konjugatların IgM antikorlarına spesifik olarak bağlanması enzimle bağlı immün kompleks oluşumuna yol açar.
6. Pozitif sonuç veren örneklerde, bağlı olmayan konjuge immün kompleksleri

temizlemek için yapılan ikinci bir yıkama aşamasından sonra, TMP maddesiyle inkübasyona alınır ve mavi renk oluşması gözlenir. Mavi renk, sülfirik asitle olan enzimatik indikatör reaksiyonu sonlanarak sarı renge dönüşür.

7. Bu rengin yoğunluğu, direkt olarak hasta serumundaki *M. pneumoniae* spesifik IgM antikorlarının miktarıyla doğru orantılıdır. 450 nm'deki absorban, bir ELISA mikrotitre okuyucu tablosu kullanılarak okunur.

Toplam inkübasyon zamanı: 1 saat, 45 dakika

### **3.2. İstatistiksel Analiz:**

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için NCSS (Number Cruncher Statistical System) 2007 Statistical Software (NCSS LLC, Kaysville, Utah, USA) programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlardan ortalama, standart sapma, medyan, sıklık ve oran hesaplamalarının yanısıra niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi ve Fisher Exact testi kullanıldı. Anlamlılık  $p < 0,05$  düzeyinde değerlendirildi.

#### 4.BULGULAR

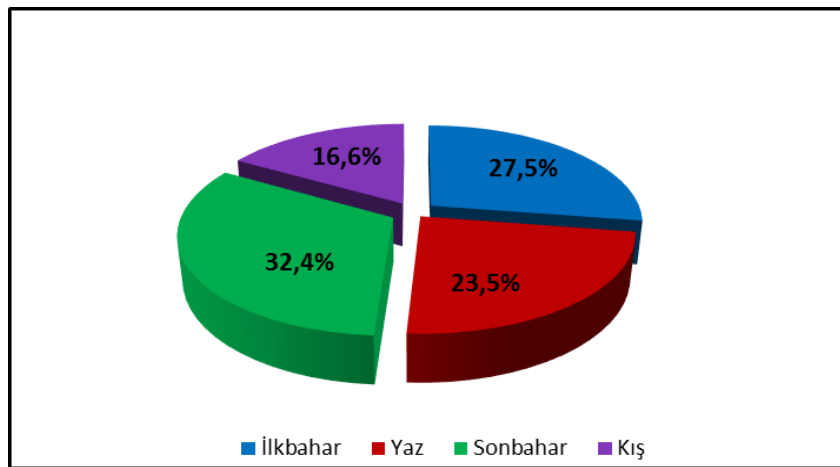
Çalışma 1 Ocak 2014 ile 31 Aralık 2015 tarihleri arasında Bakırköy Dr. Sadi Konuk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'nde *M. pneumoniae* IgM (+) olan 1 ay-18 yaş arası 102 olgu ile yapılmıştır. Olguların 52'si kız (%51), 50'si erkek (%49) olup, yaşları ortalaması 6,94±3,12yıldır ( $p>0,05$ ). Olguların 80'i (%78,5) 5 yaş ve üzerinde olup, 22'si (%21,5) 5 yaşından küçüktür ( $p<0,05$ ). Olguların yaş ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 10'da gösterilmiştir.

**Tablo 10:** Olguların yaş ve cinsiyete göre dağılımı

		Hasta Sayısı (n)	%
Cinsiyet <sup>1</sup>	Erkek	50	49
	Kadın	52	51
Yaş <sup>2</sup>	5 yaş ve üzeri	80	78,5
	5 yaş altı	22	21,5

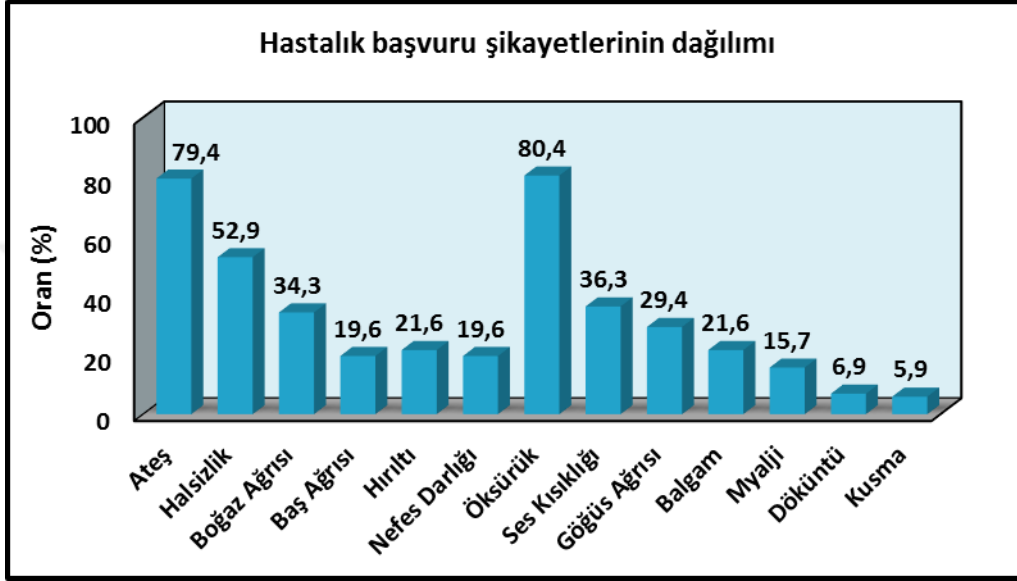
<sup>1</sup>  $p>0,05$ , <sup>2</sup>  $p<0,05$

Olguların mevsimlere göre başvuru sayıları incelendiğinde sonbaharda başvuru oranı %32,4 (n:33), kışın başvuru oranı %16,7 (n:17), ilkbahar başvuru oranı %27,5 (n:28), yazın başvuru oranı %23,5 (n:24) olarak saptanmıştır ( $p>0,05$ ). Mevsimlere göre başvuru sayılarının dağılımları Şekil 1'de verilmiştir.



**Şekil 1:** Mevsimlere göre başvuru sayılarının dağılımları

Olguların %79,4'ü (n=81) ateş, %52,9'u (n=54) halsizlik, %34,3'ü (n=35) boğaz ağrısı, %19,6'sı (n=20) baş ağrısı, %21,6'sı (n=22) hırıltı, %19,6'sı (n=20) nefes darlığı, %80,4'ü (n=82) öksürük, %36,3'ü (n=37) ses kısıklığı, %29,4'ü (n=30) göğüs ağrısı, %21,6'sı (n=22) balgam, %15,7'si (n=16) myalji, %6,9'u (n=7) döküntü ve %5,9'u (n=6) kusma şikâyetleriyle kliniğimize başvurmuştur. En çok başvuru öksürük, ateş ve halsizlik şikâyetleriyle yapılmıştır (p<0,05).



Şekil 2: Hastalık başvuru şikâyetlerinin dağılımları

Muayene bulgularına göre; Ral oranı %56,9 (n=58), Wheezing oranı %13,7 (n=14), Expiryum uzunluğu oranı %29,4 (n=30) ve servikal lenf adenit oranı %6,9 (n=7) olarak saptanmıştır. Fizik muayene bulgularının dağılımı Tablo 11'de verilmiştir.

Tablo 11: Fizik muayene bulgularının dağılımı

Muayene Bulgusu	Hasta Sayısı (%)
Ral	58 (56.9)
Wheezing	14 (13.7)
Expiryum Uzunluğu	30 (29.4)
Servikal Lenf Adenit	7 (6.9)

Olguların başvuru sırasında yapılan tam kan sayımı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESR), alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), C-reaktif protein (CRP) değerleri incelenmiştir.

Lökosit ölçümleri 2600-25900 arasında değişmekte olup, ortalama 11353,24±4981,68'dir. Lökosit değerlerinin 12000'den yüksek olma (lökositoz) oranı %41,1 (n:42), 4000-12000 arasında (normal değerler) olma oranı %56,9 (n:58), 4000'in altında (lökopeni) olma oranı %1,96 (n:2) olarak saptanmıştır.

Trombosit ölçümleri 1500-883000 arasında değişmekte olup, ortalama 363722,55±160202,68'dir. Trombosit ölçümleri 150000'den düşük olma (trombositopeni) oranı %2,9 (n=3), 150000-450000 arasında olma (normal) oranı %74,5 (n=76) ve 450000'den yüksek olma (trombositoz) oranı %22,5 (n=23) olarak saptanmıştır.

CRP ölçümleri 0-30 mg/dl arasında değişmekte olup, ortalama 3,34±5,95 mg/dl'dir. CRP ölçümleri 0,01-0,5 mg/dl arasında olma oranı %34,7'tür (n=35). 0,5 mg/dl'den yüksek olma oranı ise %65,3 (n=66) ile istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p<0,05).

ESR ölçümleri 3-112 mm/saat arasında değişmekte olup, ortalama 32,93±23,63 mm/saat'tir. ESR ölçümleri 0-20 mm/saat arasında olma oranı %33,3'tür (n=18). 20 mm/saat'ten yüksek olma oranı ise %66,7 (n=36) ile istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (p<0,05).

AST ölçümleri 12-195 U/L arasında değişmekte olup, ortalama 42,67±32,35 U/L'dir. AST ölçümleri 0-34 U/L arasında olma oranı %69 (n=69), 34 U/L'den yüksek olma oranı %31 (n=31) olarak saptanmıştır.

ALT ölçümleri 5-356 U/L arasında değişmekte olup, ortalama 31,48±51,90'dir. ALT ölçümleri 0-41 U/L arasında olma oranı %86 (n=86), 41U/L'den yüksek olma oranı %7 (n=7) olarak saptanmıştır. Pnömoni olgularının başvuru sırasındaki laboratuvar bulguları Tablo 12'de verilmiştir.

**Tablo 12:** Pnömoni olgularının başvuru sırasındaki laboratuvar bulguları

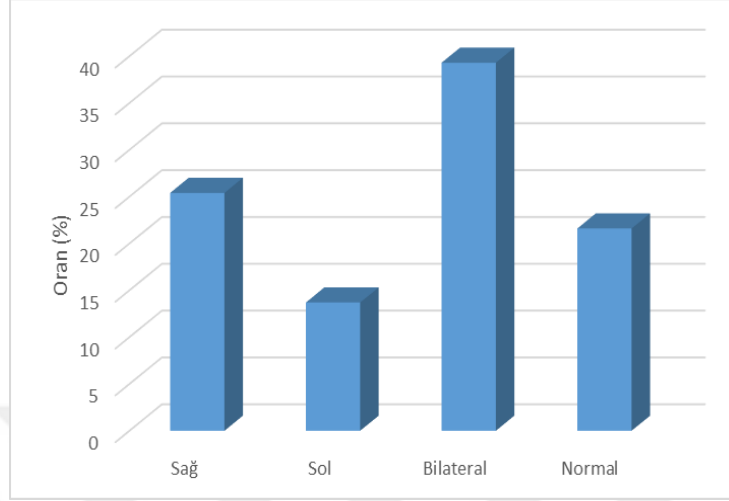
Laboratuvar Tetkiki	Birim	Ortalama ± SS	Dağılım
Lökosit	10 <sup>3</sup> /uL	11353,24±4981,68	2600-25900
Trombosit	10 <sup>3</sup> /uL	363722,55±160202,68	1500-883000
C-reaktif Protein	mg/dl	3,34±5,95	0-30
Eritrosit Sedimentasyon Hızı	mm/saat	32,93±23,63	3-112
Aspartat Aminotransferaz	U/L	42,67±32,35	12-195
Alanin Aminotransferaz	IU/L	31,48±51,90	5-356

Olgulardan alınan kan örneklerinde serum immunglobulin değerleri de incelenmiştir. Total IgE 4-1970 arasında değişmekte olup, ortalama 198,1±344,68'dir. Total IgE ölçümü 100'den düşük olma oranı %62,1 (n=36), 100 ve üzeri olma oranı %37,9 (n=22) olarak saptanmıştır. IgA ölçümleri 24-417 arasında değişmekte olup, ortalama 133,71±76,49'dur. IgA ölçümleri 18-200 arasında olma oranı %82,8 (n=48), 200'den yüksek olma oranı %17,2 (n=10) olarak saptanmıştır. IgM ölçümleri 38-912 arasında değişmekte olup, ortalama 206,19±179,87'dir. IgM ölçümleri 45-200 arasında olma oranı %67,5 (n=27), 200'den yüksek olma oranı %32,5 (n=13) olarak saptanmıştır. IgG ölçümleri 177-1540 arasında değişmekte olup, ortalama 969,65±301,78'dir. IgG ölçümleri 340-1200 arasında olma oranı %78,9 (n=45), 1200'den yüksek olma oranı %21,1 (n=12) olarak saptanmıştır. Olguların immunglobulin değerlerine göre dağılımı Tablo 13'te verilmiştir.

**Tablo 13:** Olguların immunglobulin değerlerine göre dağılımı

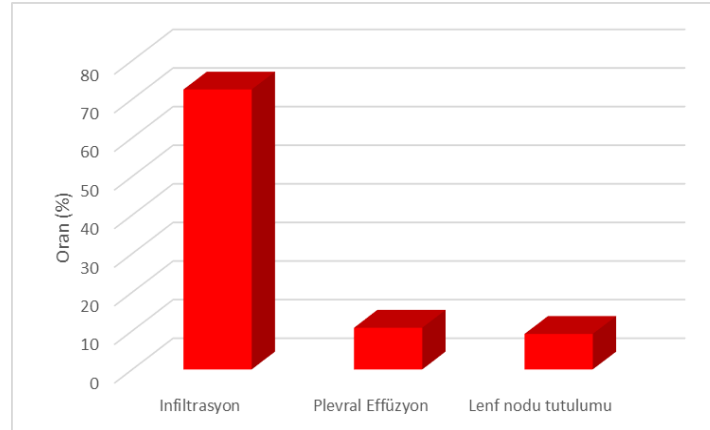
Immunglobulinler	Birim	Değerler	Hasta Sayısı	%
IgE	IU/ml	<100	36	62,1
		>100	22	37,9
IgA	mg/dl	18-200	48	82,8
		>200	10	17,2
IgM	mg/dl	45-200	27	67,5
		>200	13	32,5
IgG	mg/dl	340-1200	45	78,9
		>1200	12	21,1

Olguların %25,4'ünde (n:26) sağ akciğerde, %13,7'sinde (n:14) sol akciğerde, %39,3'ünde (n:40) bilateral yerleşim görülmektedir. %21,6 (n:22) oranında olguda ise akciğer bulgusu saptanmamıştır. Akciğer bulgularının yerleşimi Şekil 3'te verilmiştir.



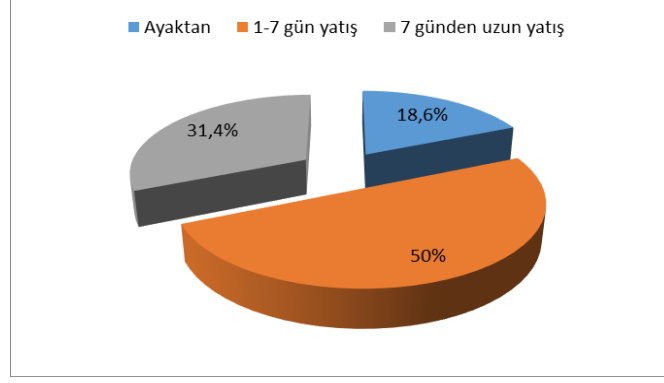
**Şekil 3:** Akciğer bulgularının yerleşimi

Olguların %72,5'inde (n:74) akciğer grafisinde infiltrasyon, %10,8'inde (n:11) plevral effüzyon, %9,8'inde (n:10) lenf nodu tutulumu izlenmiştir. Akciğer bulgularının yerleşimi Şekil 4'te verilmiştir.



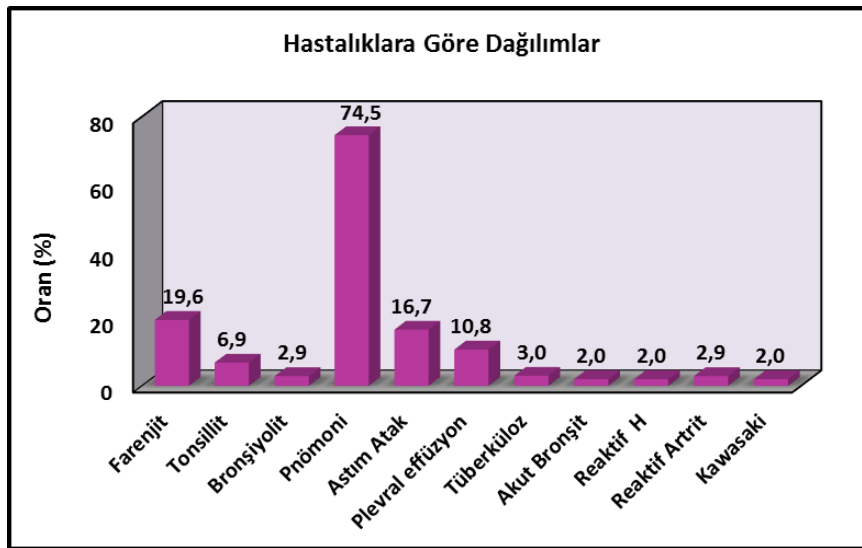
**Şekil 4:** Akciğer bulgularının dağılımı

Olguların %18,6'sı (n:19) ayaktan, %50'si (n:51) 7 gün ve daha az süreyle hastanede yatırılarak, %31,4'ü (n:32) 8 günden daha uzun süre hastanede yatırılarak tedavi edilmiştir. Hasta takip şekillerinin dağılımı Şekil 5'te verilmiştir.



**Şekil 5:** Hasta takip şekillerinin dağılımı

Ailesinde sigara kullanımı olan olguların oranı %31,4 (n:32) olarak saptanmıştır. Olguların enfeksiyon öyküsü oranı %52 (n:53), antibiyotik kullanım oranı %97,1 (n:99) olarak saptanmıştır. Olguların %24,5'ine (n:25) PPD testi uygulanmış olup, 2 olguda test pozitif (>15mm) olarak saptanmıştır. Görülen hastalıklar incelendiğinde; farenjit oranı %19,6 (n=20), tonsillit oranı %6,9 (n=7), bronşiyolit oranı %2,9 (n=3), pnömoni oranı %74,5 (n=76), astım atak oranı %16,7 (n=17), plevral effüzyon oranı %10,8 (n=11) olarak bulunmuştur. Bununla birlikte daha az olarak tüberküloz oranı %3,0 (n=3), akut bronşit oranı %2,0 (n=2), reaktif havayolu hastalığı (Reaktif H) oranı %2,0 (n=2), reaktif artrit oranı %2,9 (n=3) ve kawasaki oranı %2,0 (n=2) olarak saptanmıştır. Pnömoni diğer hastalıklara göre oldukça yüksek oranda görülmektedir. Olguların hastalıklara göre dağılımı Şekil 6'da verilmiştir.



**Şekil 6:** Olguların hastalıklara göre dağılımı

## 5. TARTIŞMA

Bu çalışmada kliniğimize başvuran *M. pneumoniae* IgM pozitif olan 102 çocuk olgunun klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları incelenmiştir.

Literatüre bakıldığında *M. pneumoniae* IgM pozitifliğinin; birbirine yakın oranlarda olmakla birlikte kızlarda erkeklere göre daha fazla bulunduğu görülmektedir (100). Bizim çalışmamızda da 102 vakanın %51'i (n=52) kız, %49'u (n=50) erkek olmak üzere literatürle benzer şekilde bulunmuştur.

*M. pneumoniae*'ye bağlı enfeksiyonlar tüm dünyada, her mevsimde ve tüm coğrafi bölgelerde ortaya çıkar. Kuzey yarımkürede yaz sonu ve sonbahar başında biraz daha sıklıkla (34,83,99).

Şili'de, 2016'da yayımlanan 10 yıllık bir çalışmanın sonucunda, *M. pneumoniae* tanılı hastaların seropozitiflik oranlarının mevsimlere göre değişimini incelemiş ilkbahar aylarında ortalama %32, sonbahar aylarında ortalama %35 olmak üzere bir oran elde etmişlerdir (100).

Bu çalışmada *M. pneumoniae* IgM pozitifliği olan olguların mevsimlere göre dağılımı tespit edildi. Sonbahar ve ilkbahar mevsimlerinde hasta başvuru oranları daha yüksek görülse de bu yükseklik istatistiksel olarak anlamlı değildi.

1998'de Finlandiya'da yapılan bir çalışmada *M. pneumoniae* enfeksiyonu tanısı konulmuş hastaların %21,5'u 5 yaşın altında bulunmuştur (130). 2010-2012 yılları arasında Danimarka'da moleküler PCR tanı tekniğini kullanarak tanı koydukları *M. pneumoniae* enfeksiyonlu 101 vakanın %43'ünün 5 yaş ve altında olduklarını tespit etmişlerdir (131). Bu çalışmada *M. pneumoniae* enfeksiyonlu hastaların 5 yaş altında olanlar %21,5, 5 yaş ve üzerinde olanlar ise %78,5 olarak bulunmuştur.

Bu çalışmalardan yola çıkarak *M. pneumoniae* enfeksiyonunun tanısında; moleküler PCR tekniğinin kullanımıyla birlikte, 5 yaş altındaki çocuklarda *M. pneumoniae* tanı konulan vaka sayısının anlamlı şekilde arttığı görülmektedir. Ayrıca 5 yaş altındaki çocukların kreş ve anaokulu eğitimine başlama oranlarının artmış olması da bu oranı daha da arttırmaktadır.

Hastaların hastaneye başvuru şikayetlerine bakıldığında; her 5 hastanın 4'ünde öksürük ve ateş ön plandaydı. En az yarısında halsizlik şikayeti mevcuttu. En az başvuru nedenleri ise döküntü ve kusmaydı (Şekil-2).

Camcıoğlu 1995'te İstanbul'da yaptığı bir çalışmada, *M. pneumoniae* IgM pozitif 20 hastanın, hastaneye en sık başvuru nedenlerini öksürük %100, ateş %75, boğaz ağrısı %15 ve en az olarak da döküntüyü %10 oranında bulmuştur (110).

Yine bir başka çalışmada 2002'de Hindistan'da *M. pneumoniae* IgM pozitifliği bulunan hastalarda en fazla olarak, öksürük %100, ateş %90,1, boğaz ağrısı %13,6, en az olarak diyare %4,5 ve döküntü %4,5 oranlarını tespit edilmiştir (130).

Tüm bu verilerin ışığında *M. pneumoniae* IgM pozitifliği bulunan hastalarda en sık hastaneye başvuru şikayetlerinin; bu çalışmada da görüldüğü gibi öksürük, ateş, boğaz ağrısı, en az görülenlerinse kusma ve döküntü şikayetleri olduğudur.

Bu çalışmada hastaların fizik muayene bulgularını değerlendirildiğinde, olguların %56,9'unda raller, %13,7'sinde wheezing, %29,4'ünde ekspriyum uzunluğu, %6,9'unda büyümüş olan servikal lenf nodlarının klinik bulgulara eşlik ettiği bulunmuştur. Literatüre bakıldığında ral-wheezing sıklığının %80-84, servikal lenfadenopati sıklığının ise %18-27 oranlarında olduğu görülmektedir.

Yine, Camcıoğlu'nun çalışmasında hastaların laboratuvar bulguları da incelenmiştir. Hastaların %60'ında CRP pozitifliği, %70'inde sedimantasyon yüksekliği, %30'unda lökositoz, %20 oranında ise geçici transaminaz yüksekliği saptanmıştır (110). Yine, Danimarka'da yapılan çalışmada CRP pozitifliğini %56, lökositoz oranını %15 olarak bulmuşlardır (131).

İtalya'da 2008'de yapılan dermografik bir çalışmada *M. pneumoniae* enfeksiyonlu 102 olgunu laboratuvar bulguları incelenmiş olup, lökositoz oranını %19, CRP pozitifliğini %77, trombositoz oranını ise %32 olarak saptamışlardır (132).

Bu çalışmada laboratuvar bulgularınada bakıldığında; benzer şekilde CRP pozitifliği ve sedimentasyon yüksekliği, tetkiklerin çalışıldığı her 3 hastadan 2'sinde olmak üzere anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Lökositoz, trombositoz ve transaminaz yüksekliği

açısından anlamlı bulguya rastlanmamıştır. Bu çalışma sonuçları değerlendirildiğinde, kliniğe başvuran *M. pneumoniae* enfeksiyonu şüpheli hastalardan mutlaka CRP ve sedimentasyon tetkiklerinin istemesinin uygun olduğu görülmektedir.

İtalya'da 2008'de yapılan dermografik çalışmada, *M. pneumoniae* enfeksiyonlu hastaların radyografik bulgularını; olguların %76,5'unda konsolidasyon, %17'sinde interstisyel değişiklikler, %7,4'ünde plevral effüzyon olarak saptamışlardır (132). Yine Camcıoğlu'nun çalışmasında %45 oranında bilateral, %25 oranındaysa unilateral pnömonik infiltrasyon, %20 oranında hiler lenfadenopati, %20 oranında plevral effüzyon saptanmıştır. Bu çalışmadaysa olguların 39'unda bilateral, %39'unda unilateral pnömonik tutulum tespit edilmiştir. Olguların %72,5'unda akciğer grafisinde infiltrasyon, %10,8'inde plevral effüzyon, %9,8'inde lenf nodu tutulumu izlenmiştir. Sonuçlar değerlendirildiğinde *M. pneumoniae* enfeksiyonu şüphesi olan her hastada mutlaka akciğer grafisi çekilmesi gerektiği görülmektedir.

Bu çalışmada incelenen *M. pneumoniae* IgM (+) olan 102 çocuk olguda, en çok saptanan hastalık %74,5 oranıyla pnömoni olmuştur. Benzer şekilde ülkemizde ve dünyada bu konuyla ilgili yapılan hemen hemen tüm çalışmalarda da en çok saptanan hastalığın pnömoni olduğu görülmektedir.

Çocuklarda görülen pnömoniler, tüm toplumda görülen pnömonilerin %37'lik kısmını oluşturmaktadır (107,108,109).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre her yıl 155 milyon çocuk pnömoni tanısı almakta ve 2 milyona yakınında hayatını kaybetmektedir.

Sağlık Bakanlığı'nın 1998 yılı verilerine göre ülkemizde, 1 yaşından küçük bebek ölümlerinin %48,4'ünü, 1-4 yaş grubu çocuk ölümlerinin ise %42,1'ini pnömoniler oluşturmaktadır (111).

Tüm bu veriler, pnömonilerin çocukluk çağında yüksek mortalite ve morbiditeye sebep olan çok önemli bir toplum sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir. Bu nedenle ülkemizde pnömonilerin epidemiyolojik özelliklerinin belirlenmesi, klinik seyrinin takip edilmesi, risk faktörlerinin araştırılarak ortaya çıkarılması, uygun tanı ve tedavi yöntemlerinin belirlenmesi ve etkin koruyucu önlemlerin alınması son derece önemlidir.

Ayrıca toplumdan kazanılmış pnömoniler çocukluk çağında hastaneye yatışın en önemli nedenlerinden biridir. Hekimlerin karşılaştığı en temel sorun, etken patojeni belirleyemeden tedaviye başlama zorunluluğudur. Çocukluk çağı pnömonilerinin tedavisinde genellikle penisilin grubu antibiyotikler ve sefalosporinler kullanılmaktadır. Fakat bu antibiyotiklerin *M. pneumoniae* ve benzer atipik patojenlerin tedavisinde yeri yoktur. Atipik etkenler ile meydana gelen pnömoni hastalarının tedavisinde makrolid grubu antibiyotikler kullanılmaktadır. Etken doğru tespit edildiyse ve tedavi süresine uyulduysa makrolid grubu tama yakın tedavi sağlamaktadır. Bizim çalışmamızda hastaların %99'una makrolid grubu antibiyotikler ya tedavinin başlangıcında ya da serolojide *M. pneumoniae* IgM pozitifliği saptandığında tedaviye eklenmiştir ve hastaların tamamının tedaviye olumlu cevap verdiği saptanmıştır. Bu nedenle toplumda atipik patojenler olarak bu etkenlerin tespit edilmeleri ve sıklıklarının belirlenmesi büyük önem taşımaktadır.

Bu çalışmada pnömoniden sonra, akut *M. pneumoniae* enfeksiyonlu olgularda en sık farenjit %19,6, astım atak %16,7, plevral effüzyon %10,8 hastalıkları saptandı. Farenjit teşhisi konulan hastalarda tedavinin 4-5 gününden sonra devam eden öksürük ve ateş yüksekliği tablosu görüldüğünde *M. pneumoniae* enfeksiyonu düşünülmeli ve tetkik edilmelidir. Astım tanısıyla takip edilen hastalar, atak nedeniyle hastaneye başvurdıklarında, *M. pneumoniae* tetkikleri çalışılmalıdır bu sayede *M. pneumoniae* ile astım atak arasındaki ilişki daha net anlaşılabilir. Bu çalışmada tüm astım ataklı hastalara bakılmadığı için bu ilişki hakkında net bir bilgi vermemektedir. *M. pneumoniae* enfeksiyonlu tüm hastaların akciğer grafisini çektirildiği için %10,8 lik plevral effüzyon oranı çok değerlidir. Bu oran tüm *M. pneumoniae* enfeksiyon şüphesi olan hastalarda akciğer grafisi mutlaka çekilmelidir önermesini desteklemektedir.

Bu çalışmada ayrıca *M. pneumoniae* enfeksiyonu ile tüberküloz, reaktif artrit ve Kawasaki hastalıkları arasında küçük oranlarda birliktelikler gözlemlenmiştir. Bu hastalıklardan şüphelenildiğinde hem ayırıcı tanı için hem de etken olarak küçük bir olasılıkla *M. pneumoniae* de düşünülmeli ve gerekli tetkikler yapılmalıdır.

## 6. SONUÇLAR

*M. pneumoniae* enfeksiyonları küçük çocuklarda görülen pnömonilerin özellikle de 5-15 yaş arası çocuklarda toplumdan kazanılmış pnömonilerin %7-30'undan sorumludur. Ölüm oranı 5 yaşından küçük çocuklarda en yüksektir. Bu veriler göz önüne alındığında pnömoni ile mücadelenin önemi ortaya çıkmaktadır. Bu mücadelede önemli bir yeri *M. pneumoniae* enfeksiyonları almaktadır.

*M. pneumoniae* enfeksiyonları ne kadar erken tanınırsa, pnömoniyi kontrol altına almak o kadar kolaylaşmaktadır. *M. pneumoniae* enfeksiyonlarının tanısında serolojik testler spesifitesi ve sensitivitesi en yüksek, hızlı sonuç alabildiğimiz, maliyeti düşük, uygulaması kolay ve güvenilir bir metod olan Enzyme linked immunosorbent assay (ELİSA) tekniği kullanıldığında kesin tanı konulmaktadır. Bunun yanında son yıllarda tüm dünyada giderek yaygınlaşan kitlerle nazofarengal ve boğaz sürüntü örneklerinden polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile *M. pneumoniae* DNA'sının saptanması son derece hızlı, duyarlı ve özgül bir yöntemdir. PCR yönteminin, özellikle hastanemizde ve ülkemizde klinik pratikte rutin olarak kullanılmasıyla erken tanı oranının önemli şekilde artacağı ve haliyle tedavi edilen pnömoni oranının da artacağı da görülmektedir.

Olguların önemli oranda sonbahar ve ilkbahar mevsimlerinde hastaneye başvurdukları görüldüğünden bu mevsimlerde hekimlerin, özellikle de öksürüğün ön planda olduğu pnömoni enfeksiyonlarında öncelikli olarak *M. pneumoniae* aklına gelmelidir.

Bu çalışmada saptanılan sonuçlar değerlendirildiğinde, *M. pneumoniae* enfeksiyonu şüphesi olan hastalarda rutin olarak lökosit, CRP, sedimentasyon ve akciğer grafisi tetkikleri mutlaka istenmelidir. Ayrıca astım hastalarından da atak anında bakılan *M. pneumoniae* IgM tetkiki arasında şüpheli bir ilişki saptanmıştır bu yüzden astım atağı nedeniyle başvuran hastalarda da *M. pneumoniae* enfeksiyonu araştırılması yararlı olacaktır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Mulholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bul World Health Organ* 2008; 86: 408-16.
2. Wardlaw T, Salama P, Johansson EW, Mason E. Pneumonia: the leading killer of children. *Lancet* 2006; 368: 1048-50.
3. Ünüvar N, Mollahaliloğlu S, Yardım N (editör). Türkiye Hastalık Yüğü Çalışması 2004. T.C. Sağlık Bakanlığı, Refik Saydam Hıfzıssıhha Merkezi Başkanlığı, Hıfzıssıhha Mektebi Müdürlüğü. 1. Baskı. Ankara: Aydoğdu Ofset Matbaacılık San. ve Tic.Ltd.Şti; 2006; p.1-56.
4. Henrickson KJ. Viral pneumonia in children. *Sem Pediatr Infect Dis J* 1998; 9: 217-33.
5. Denny FW. Acute lower respiratory tract infections in nonhospitalized children. *J Pediatr* 1986; 108:635-46.
6. Grayston JT, Kuo CC, Wang SP, et al. A new *Chlamydia psittaci* strain, TWAR, isolated in acute respiratory tract infections. *N Eng J Med* 1986; 315:161-8.
7. Salman N, Somer A, Yalçın I. Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları, 2. Baskı., İstanbul, Akademi Yayınevi, 2015.
8. Black RE, Morris SS, Bryce J. Where and why are 10 million children dying every year? *Lancet* 2003; 361(9376):2226-34.
9. Mulholland K. Global burden of acute respiratory infections in children: Implications for interventions, *Pediatr Pulmonol* 2003;36(6):46 <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.10344> PMID:14618637.
10. Scott JA, Brooks WA, Peiris JS, Holtzman D, Mulholland EK. Pneumonia research to reduce childhood mortality in the developing world, *J Clin Invest* 2008;118(4):1291-300. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI33947> PMID:18382741 PMCID:2276784.
11. WHO. The World Health Report 2005: Redesigning child care: Survival, growth and development, p.127-43, World Health Organization, Geneva (2005).
12. Kumar P, McKean MC. Evidence based paediatrics: review of BTS guidelines for the management of community acquired pneumonia in children, *J Infect* 2004;48(2):134-8.
13. Michelow IC, Olsen K, Lozano J et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children, *Pediatrics* 2004;113(4):701-7.
14. Barson WJ. Epidemiology, pathogenesis, and etiology of pneumonia in children.
15. British Thoracic Society Standards of Care Committee. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in childhood, *Thorax* 2002;57(Suppl 1):i1-24.
16. Kocabaş E, Ersöz DD, Karakoç F ve ark. Türk Toraks Derneği Çocukluklarda Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Uzlaşı Raporu, *Toraks Derg* 2009;10(Ek-3):1-24.
17. Mani CS, Murrey DL. Acute pneumonia and its complications, "Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 3rd ed." kitabında s.245-53, Churchill Livingstone, Philadelphia (2008).
18. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children, *N Eng J Med* 2002;346(6):429-37.

19. Ostapchuk M, Roberts DM, Haddy R. Community-acquired pneumonia in infants and children, *Am Fam Physician* 2004;70(5):899-908.
20. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdüleri Enstitüsü. Akut solunum yolu enfeksiyonu ve ateşin prevalansı ve tedavisi, *Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması* 2003,s.136-9, Hacettepe Üniversitesi, Ankara (2004).
21. Barson WJ. Clinical features and diagnosis of community-acquired pneumonia in children, Version 11. (accessed January, 2012).
22. Juven T, Mertsola J, Waris M et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalized children, *Pediatr Infect Dis J* 2000;19(4):293-8.
23. Sandora TJ, Sectish TC. Community-acquired from invasive pneumococcal pneumonia in the era of antibiotic resistance, 1995-1997, *Am J Public Health* 2000;90(2):223-9.
24. Stocker DM, Kirelik S. Pediatric respiratory emergencies: Disease of the lungs, "Marx JA, Hockberger RS, Walls RM, Adams J, Rosen P (eds). *Rosen's Emergency Medicine, 7th ed*" kitabında s.2127-35, Mosby/Elsevier, Philadelphia (2010).
25. Woods CR. Acute bacterial pneumonia in childhood in the current era, *Pediatr Ann* 2008;37(10):694-702.
26. Klein JO. Bacterial pneumonias. In: Feigin RD, Cherry JD, eds. *Textbook of Pediatric Infection Diseases*. 4th ed. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 1998:273-84.
27. Murphy S, Florman AL. Lung defenses against infection: A clinical correlation. *Pediatrics* 1983;72:1-15.
28. Chin TW, Nussbaum E, Marks M. Bacterial Pneumonia. In: Hilman BC, ed. *Pediatric Respiratory Disease*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1993:271-81
29. Stein RT, Marostica PJ. Community-acquired pneumonia, *Paediatr Respir Rev* 2006;7(Suppl 1): S136-7.
30. World Health Organization. The management of acute respiratory infections in children. In: *practical guidelines for outpatient care*. World Health Organization, Geneva, 1995.
31. Heath PT. Epidemiology and bacteriology of bacterial pneumonias. *Paediatr Respir Rev*. 2000;1;4-7.
32. Bachur R, Perr H, Harper MB. Occult pneumonias: empiric chest radiographs in febrile children with leukocytosis. *Ann Emerg Med* 1999;33:166- 73.
33. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. *N Eng J Med* 2002; 346: 429-37.
34. Paul MA, García C, Vega-Briceño L. Infección por *Mycoplasma pneumoniae*. *Neumol Pediatr*. 2007;23:140-6.
35. Community Acquired Pneumonia Guideline Team, Cincinnati Children's Hospital Medical Center: Evidence based care guideline for medical management of Community Acquired Pneumonia in children 60 days to 17 years of age, Guideline 14, pages 1-16, 2005.
36. Margolis P, Gadomski A. The rational clinical examination. Does this infant have pneumonia. *JAMA* 1998;279:308-13.
37. Ketchum DG, Van Dayke RB. Viral pneumonia. In: Hilman BC, ed. *Pediatric Respiratory Disease*. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1993:285-90.

38. Kocabaş.E, Yalçın E,Akın L, ve ark. Çocukluk Çağında Toplum Kökenli Pnömoni Tanı ve Tedavi Rehberi. Erişkin ve Çocuklarda Toplum Kökenli Pnömoniler ve Akut Bronşiolit Tanı ve Tedavi Rehberleri. Toraks Dergisi 2002
39. Waris M, Toikka P, Saarinen T, Nikkari S, Meurman O, Vainionpaa R, et al. Diagnosis of Mycoplasma pneumonia pneumonia in children. J Clin Microbiol 1998;36(11):3155e9.
40. Barson WJ. Clinical features and diagnosis of community-acquired pneumonia in children.
41. Tully JG. Current status of the mollicute flora of humans. Clin Infect Dis 1993;17 (Suppl1) :2-9.
42. Cherry JD. Mycoplasma and Ureaplasma Infections. in: Feigin RD, Cherry JD Textbook pediatric infectious diseases. 3rd ed. Pennsylvania: WB Saunders; Company.1992:1866-79.
43. 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 Sci48:41-49,1962.
44. Eaton M.D., Liu C.: Studies on sensitivity to streptomycin of the atypical pneumonial agent. J Bacteriol 74:784-787. 1957.
45. Ruuskanen O, Mertsola J. Childhood community-acquired pneumoniae. Semin Respir Infect 1999;14:163-72.
46. Noriega Er, Simberkoff MS, Gilroy FJ. Life-threatening Mycoplasma pneumoniae pneumonia. JAMA 1974; 229: 1471-2.
47. Bove, JM. Molecular features of mollicutes. Clin Infect Dis 1993; 17 (Suppl 1):10-31.
48. Broughton RA. Infections due to Mycoplasma pneumoniae in childhood. Pde Infect Dis. 1986;5/1:71-85.
49. Wallace AC. Clinical overview of typical Mycoplasma pneumoniae infections. Clin Infect Dis 1993; 17 (Suppl 1) : 32-6
50. Watson HL, Zheng Y, Cassell GH. Structural variations and phenotypic switching of Mycoplasma pneumoniae. Clin Infect Dis 1993; 17 (Suppl 1):183-6.
51. Brunner H., James W.D., Horswood R.L., et al: Measurement of Mycoplasma pneumoniae mycoplasma-specific antibody in human serum. J Immunol 108:1491-1498, 1972.
52. Pollack J.D., Somerson V.L., Senterfit L.B.: Isolation characterization and immunogenicity of Mycoplasma pneumoniae membranes. Infect Immun 2: 326-329, 1970.
53. Kenny G. E., Newton R.M.: Close serological relationship between glycolipids of Mycoplasma pneumoniae and glycolipids of spinach. Ann Ny Acad 225:54-61, 1973.
54. Krause D.C., Baseman J.B: Inhibition of Mycoplasma pneumoniae hemadsorption and adherence to respiratory epithelium by antibodies to a membrane protein. Infect immun 39:11802-1186, 1983.
55. Foy HM, Grayston JT, Kenny GE, Epidemiology of Mycoplasma pneumoniae infection in families. JAMA 1966; 197:859-66.
56. Alexander ER, Foy HM, Kenny GE. Pneumonia due to mycoplasma pneumoniae. Its incidence in the membership of a co-operative medical group. N Engl J Med 1966;275: 131-6b.

57. Fernold GW, Collier AM, Clyde WA. Respiratory infections due to *Mycoplasma pneumoniae* in infants and children. *Pediatrics* 1975; 55: 327-35.
58. Foy HM, Kenny GE, Mc Mahan R. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia in an urban area. Five years of surveillance. *JAMA* 1970; 214: 1666-72
59. Glezen WP, Denny FW. Epidemiology of acute lower respiratory disease in children. *N Engl J Med* 1973; 288: 498-504.
60. Jensen KJ, Senterfit LB; Scully WE. *Mycoplasma pneumoniae* infections in children. An epidemiologic appraisal in families treated with oxytetracycline. *Am J Epidemiol* 1967; 86: 419-32.
61. Saliba GS, Glezen WP, Chin TDY. *Mycoplasma pneumoniae* infection in a resident boys home. *Am J Epidemiol* 1967; 86:408-18.
62. Dwight A. Powell pediatric mycoplasma infections. In: Kliegman RM, Stanton BF, St. Geme JW, Schor NF, Behrman RE, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 20th ed. Philadelphia: Saunders, 2016: 1030-215.
63. George RB, Ziskind MM, Rasch JR. *Mycoplasma* and adenovirus pneumonias. Comparison with other atypical pneumonias in a military population. *Ann Intern Med* 1966; 65: 931-42.
64. Editorial. *Mycoplasma pneumoniae*. *Lancet* 1991, 337:651-2.
65. Cherry JD. *Mycoplasma* and *Ureaplasma* Infections. in: Feigin RD, Cherry JD. *Textbook pediatric infectious diseases*. 3rd ed. Pennsylvania: WB Saunders; Company, 1998:2259-86.
66. Clinical characteristics of children with *Mycoplasma pneumoniae* infection hospitalized during the Danish 2010-2012 epidemic. Sørensen CM, Schønning K, Rosenfeldt V. *Dan Med J*. 2013 May;60(5):A4632.
67. Balassanian N, Robbins FC. *Mycoplasma pneumoniae* infection in families. *N Engl J Med* 1967; 277: 719-25.
68. Simecka JM, Ross SE, Casell GH, Davis JK. Interactions of *Mycoplasmas* with B cells: antibody production and non specific effects. *Clin Infect Dis* 1993; 17 (Suppl 1): (76-82).
69. Taylor – Robinson D, Shiari A, Sobeslausky O. Serologic response to *Mycoplasma pneumoniae* infection. II. Significance of antibody measured by different techniques. *Am J Epidemiol* 1966; 84:301-13.
70. Nakayama T, Urano T, Osano M, et al. Alpha interferon in the sera of patients infected with *Mycoplasma pneumoniae*. *J Infect Dis* 1986; 154: 904-6.
71. Chanock RM. *Mycoplasma* infections of man. *N Eng J Med* 1965:273: 1199-206, 1257-64.
72. Cherry JD. Anemia and mucocutaneous lesions due to *Mycoplasma pneumoniae* infections *Clin Infect Dis* 1993; 17(Suppl 1): 47-51.
73. Kenney RT, L: JS, Clyde WA, Wall TC. *Mycoplasma pneumoniae* pericarditis evidence of invasive disease. *Clin Infect Dis* 1993; 17 (Suppl 1): 58-62.
74. Baum SG. Introduction to *Mycoplasma pneumoniae*. In: Mandell GL, Bennett JE, Mandell RD, eds. *Douglas and Bennett's Principles and Practices of Infectious Diseases*. Churchill Livingstone fifth edition Volume 1.2000: 2015-27.
75. Clyde WA. *Mycoplasma pneumoniae* respiratory disease symposium: summation and significance. *Yale J Biol Med* 1983; 56:523-7.

76. Fine NL, Smith LR, Sheedy Pf. Frequency of pleural effusions in mycoplasma and viral pneumonias. *N Engl J Med* 1970; 283: 790-3.
77. Mufson MA, Sanders V, Wood SC. Primary atypical pneumonia due to *Mycoplasma pneumoniae*. Report of a case with a residual pleural abnormality. *N Engl J Med* 1963;268: 1109-11
78. Powell DA. *Mycoplasma pneumoniae* Infections. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2004: 990-2.
79. Mogalobab WJ. *Mycoplasma pneumoniae* and adenovirus respiratory illnesses in military and university personnel, 1959-1966. *Am Rev Respir Dis* 1968; 97:345-58.
80. Nohynek H, Valkeila E, Leinonen M, et al. Erythrocyte sedimentation rate, white blood cell count and serum C-reactive protein in assessing etiologic diagnosis of acute lower respiratory infections in children. *Pediatric Infect Dis J* 1995;14:484-90.
81. Evans AS, Allen V, Suelmann S. *Mycoplasma pneumoniae* infections in University of Wisconsin students. *Am Rev Respir Dis* 1967; 96: 237-44.
82. Chanock RM, Mufson Ma, Blomm HH. Eaton agent pneumonia. *JAMA* 1961; 175:213-20.
83. Meyer P, Van Rossum A, Vink C. *Mycoplasma pneumoniae* in children: carriage, pathogenesis, and antibiotic resistance. *Curr Opin Infect Dis*. 2014;27:220-7.
84. Ali NJ, Sillis BE, Andrews PF: The clinical spectrum and diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Quart J Med* 1986; 58/227: 241-51.
85. Hata D, Kuze F, Mochizuki Y. Evaluation of DNA probe test for rapid diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *J Pediatr* 1990; 116: 273-6.
86. Dowdle WR, Stewart JA, Heyward JT. *Mycoplasma pneumoniae* infections. In all children's population: A five year study. *Am J Epidemiol* 1967; 85:137-46.
87. Loda FA, Glezen WP, Clyde WA. Respiratory disease in groupday care. *Pediatrics* 1972; 428-37.
88. Chanock RM, Parrott RH. Acute respiratory disease in infancy and childhood: present understanding and prospects for prevention. *Pediatrics* 1965; 36: 21-39.
89. Chanock RM, Cook MK, Fox HH. Serologic evidence of infection with Eaton agent in lower respiratory illness in childhood. *N Engl J Med* 1960; 262: 648-54.
90. Seggev JS, Lis I, Siman – Tour R. et al. *Mycoplasma pneumoniae* is a frequent cause of exacerbation bronchial asthma in adults. *Ann Allerg* 1986; 57. 263-5. 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.
91. Seggev JS, Lis I, Siman – Tour R. et al. *Mycoplasma pneumoniae* is a frequent cause of exacerbation bronchial asthma in adults. *Ann Allerg* 1986; 57. 263-5.
92. Mertsola J, Ziegler I, Ruuskanen O, Vanto I. Recurrent wheezy bronchitis and viral respiratory infections. *Arch Dis Child* 1991; 66: 124-9.
93. Simmons BP; Aber RC. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. Symptoms mimicking pulmonary embolism with infarction. *JAMA* 1979; 241: 1268-9.
94. Mc Namara MJ, Phillips IA, Williams OB. Viral and mycoplasma pneumonia infections in exacerbations of chronic lung disease. *Am. Rev Respir Dis* 1966; 100: 19-24.

95. Glezen WP, Clyde WA, Senior RJ. Group A streptococci, mycoplasmas and viruses associated with acute pharyngitis. *JAMA* 1967; 202: 455-60.
96. Kleemola M, Kaythy HL Increase in titers of antibodies to *Mycoplasma pneumoniae* in patients with purulent meningitis. *J Infect Dis* 1982; 146: 284-8.
97. Thomas M, Jones M, Ray S. *Mycoplasma pneumoniae* in a tuboovarian abscess. *Lancet* 1975; 2: 774-5.
98. Foy HM, Nugent CG, Kenny GE. Repeated *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia after 4,5 years. *JAMA* 1971; 216: 671-2.
99. Ferwerda A, Moll H, Groot R. Respiratory tract infections by *Mycoplasma pneumoniae* in children: a review of diagnostic and therapeutic measures. *Eur J Pediatr* 2001;160:483-91.
100. Increased prevalence of *Mycoplasma pneumoniae* serological positivity in Chilean young children J. Carcey, P. Garcıab, O. Padilla c, J.A. Castro-Rodrigueza, c,2016.
101. Sidal M, Kilic A, Unuvar E, et al. Frequency of *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* infections in children. *J Trop Pediatr* 2007;53:225-31.
102. Kleemola SR, Kariainen JF, Raty RKH. Rapid diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection: clinical evaluation of a commercial probe test. *J Infect Dis* 1990; 162: 70-5.
103. Marmion BP, Williamson J, Worswick DA, Kok TW. Experience with newer techniques for the laboratory detection of *Mycoplasma pneumoniae* infection: A delaide,1978-1992. *Clin Infect Dis* 1993; 17 (Suppl): 90-0.
104. Echevarria JM, Leon P, Balfagon P, Lopez JA. Diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection by microparticle agglutination and antibody-capture enzymeimmunoassay. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1990; 9/3: 217-20.
105. Bosnak M, Dikici B, Bosnak V, et al. Prevalence of *Mycoplasma pneumoniae* in children in Diyarbakir, the south-east of Turkey. *Pediatr Int.* 2002;44:510-2.
106. Hokkain A, Bakır TMF, Ramia S. Serological diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infections. *Trop Geogr Med.* 1985; 37: 250-7.
107. Berger I, Argaman Z, Schwartz SB. Efficacy of corticosteroids in acute bronchiolitis: Short-term and long term follow up. *Pediatr pulmonol* 1998;26:162-6.
108. Black- Payne V. Bronchiolitis. In: Hilman BC, ed. *Pediatric Respiratory Disease: Diagnosis and treatment*, 5th ed. Philadelphia: WB Saunders, 1993:205-18.
109. Everard ML, Bara A, Kurian M. Anticholinergic drugs for wheeze in children under the age of two years. *Cochrane database Syst rev* 2000;(2):CD 001279.
110. Camcıoğlu Y. Çocukluk Çağında *Mycoplasma Pneumoniae* Pnömonisi. *Ankem Derg.*1996; 335-341.
111. T.C. Hükümeti – UNICEF 2001-2005 İşbirliği Programı. Türkiye’de Çocuk ve Kadınların Durumu Raporu, Aralık 2000:103-85.
112. Welliver JR, Vherry JD. Bronchiolitis and infectious asthma. In: feigin RD, cherry JD, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, first ed. Philadelphia: WB Saunders 1987:278-87.
113. Mathai E, Padmavathy K, Cherion T, İnbamalar U, Varkki S. *Mycoplasma pneumoniae* antibodies in children with acute respiratory infection. *Indian Pediatrics* 2001;38:157-160.

114. Ramsey BW, Marcuse EK, Foy HM, et al. Use of bacterial antigen detection in the diagnosis of pediatric lower respiratory tract infections. *Pediatrics* 1986;78:1-9.
115. Turner RB, Lande AE, Chase P, Hilton N, Weinberg D. Pneumonia in pediatric outpatients: cause and clinical manifestations. *J. Pediatr* 1987;194:200.
116. Nohynek H, Eskola J, Laine E, et al. The causes of hospital-treated lower respiratory tract infection in children. *Am J Child* 1991; 145:618-22.
117. Ruuskanen O, Nohynek H, Ziegler T, et al. Pneumonia in childhood: etiology and response to antimicrobial therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 1992;11:217-23.
118. Wubbel L., Muniz L, Ahemed A, et al. Etiology and treatment of community acquired pneumonia in ambulatory children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 98-104.
119. Decancg HG, Lee FA. *Mycoplasma pneumoniae* pneumonia. Massive pulmonary involument and plevral effusion. *JAMA* 1965; 194: 1010-1.
120. Bütün Y, Köse S, Babayiğit A, et al . Chlamydia and *Mycoplasma* serology in respiratory tract infections of children. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2006; 54:254-8.
121. Tellioglu, Yeşim Eker Çocukluk Çağı Pnömonilerinde *Mycoplasma Pneumoniae*'nin Sıklığı Ve Rolü, İstanbul, 2005.
122. Somer A, Salman N, Yalçın I, Ağaçfidan A. Role of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in children with community-acquired pneumonia in Istanbul, Turkey. *J Trop Pediatr* 2006;52: 173-8.
123. American Academy of Pediatrics. (Respiratory syncytial virüs). In: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Redbook: 2012 Report of The Commitee on Infectious Diseaseses*. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2012: 609-18.
124. Cardinale F, Cappiello AR, Mastrototaro MF, Pignatelli M, Esposito S. Community-acquired pneumonia in children. *Early Human Development* 2013; 89: S49-S52.
125. Esposito S, Cohen R, Domingo JD, et al. Antibiotic therapy for pediatric community-acquired pneumonia: do we know when, what and for how long to treat? *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: e78-85.
126. Hale KA, Isaacs D. Antibiotics in childhood pneumonia. *Pediatric Respiratory Reviews* 2006; 7: 145-51.
127. Harris M, Clark J, Coote N, et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011. *Thorax* 2011; 66 (Suppl 2): ii1-ii23.
128. Klein JO. Bacterial pneumonias. In: Feigin RD, Demler-Harrison, Cherry JD, Kaplan SL, eds. *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 6th ed. Philedelphia: Saunders, 2009: 302-14.
129. Principi N, Esposito S. Management of severe community-acquired pneumonia of children in developing and developed countries *Thorax* 2011; 66:815-e822.
130. Shenoy VD, Upadhyaya SA, Rao SP, Shobha KL. *J Trop Pediatr*.2005 Aug;51(4):232-5. Epub 2005 Jun 24.
131. Sorensen CM, Schonning K, Rosenfeldt V. Clinical characteristics of children with *Mycoplasma pneumoniae* infection hospitalized during the Danish 2010-2012 epidemic. *Dan Med J*. 2013 May; 60(5): A4632.
132. 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*

