

T.C.

Sağlık Bakanlığı

Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk

Hastalıkları Hastanesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

Şef: Doç. Dr. Aysu SAY

**BOĞMACA BENZERİ ÖKSÜRÜĞÜ OLAN SÜT
ÇOCUKLARINDA BORDETELLA PERTUSSİS VE
MYCOPLASMAE PNEUMONIAE ENFEKSİYONLARININ
ARAŞTIRILMASI**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Murat TURAN

İstanbul-2004

ÖNSÖZ

Hastanemiz Başhekimimiz Sayın Op. Dr. Sadiye Eren'e;

Eğitim sürem boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım, destek ve yakınlığını gördüğüm saygıdeğer hocam Şef. Doç. Dr. Aysu Say'a;

Asistanlığım boyunca eğitimime katkıları bulunan değerli hocalarım Şef. Dr. Savaş İnan'a, Şef. Dr. Abdülkadir Bozaykut'a, destek ve yardımlarını esirgemeyen Şef muavinlerimiz Sayın Dr. Meral İnalhan ve Dr. Feray Güven'e teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Her zaman yanımızda olan Başasistanlarımız ve uzmanlarımıza özellikle Dr. Nihan Uygur ve Dr. Ümit Akyüz'e teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Asistanlığım boyunca dostluklarını ve yardımlarını esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma, her zaman destek, ilgi ve sevgilerini gördüğüm sevgili aileme teşekkür ederim.

Dr. Murat TURAN

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ	3
2. GENEL BİLGİLER	4
3. MATERYAL ve METOT	29
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	40
6. ÖZET.....	47
7. KAYNAKLAR	48

GİRİŞ

Boğmaca hastalığı, daha çok yenidoğanlarda ve küçük süt çocuklarında görülen, ciddi seyirli, akut bir solunum yolu hastalığıdır. Tüm dünyada hemen her zaman çocuklar arasında endemik olarak bulunabilir ve zaman zaman salgınlara yol açar.

Dünya Sağlık Örgütü her yıl yaklaşık 51 milyon boğmaca vakası görüldüğünü, bunların yaklaşık 600 bininin ölümle sonuçlandığını ve bunların tümünün aşısız çocuklar olduğunu bildirmektedir (1, 2). Kızamıktan sonra en çok bildirimi yapılan hastalık olan boğmaca 0-12 aylık bebeklerde en sık ölüm nedenlerinden biridir (3).

Boğmacanın laboratuvarda kanıtlanması güç olabildiğinden, klinisyenler genellikle uzun süreli paroksizmal öksürük nöbetleri, öksürükten sonra inspiryumda duyulan karakteristik ses (whooping, reprim), öksürük sonrasında kusma ve lenfositoz gibi bulguların oluşturduğu özelliklere bakarak tanı koymak zorunda kalabilmektedir (4).

Boğmaca benzeri öksürüğü ve boğmacanın yaptığı klinik tabloyu Mycoplasma Pneumoniae, Chlamydia Pneumoniae, Bordetella Bronchiseptica, belli Adenovirus enfeksiyonları taklit edebilir ve “Boğmaca Benzeri Sendrom” a yol açabilirler (4).

Bu çalışmada 2003 ve 2004 tarihleri arasında boğmaca benzeri öksürük ve klinik tabloyla Zeynep Kamil Hastanesi’nde yatarak tedavi gören 50 süt çocuğunda Bordetella Pertussis ve Mycoplasma Pneumoniae enfeksiyonlarının sıklığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

GENEL BİLGİLER

BOĞMACA

Önemli enfeksiyon hastalıklarının başında gelen boğmaca, daha çok yenidoğan bebeklerde ve küçük çocuklarda görülen, yüksek derecede bulaşıcı özellik taşıyan bir hastalıktır.

Hastalığın etkeni; üst solunum yollarından öksürük ile saçılan partiküller yoluyla yayılan küçük, gram negatif, aerobik bir kokobasil olan Bordetella Pertussis'tir. Bakteri insanların trakea ve bronşlarının epitel yüzeylerine yerleşerek hızla çoğalır. 1-2 hafta süren inkübasyon periyodunun ardından hastalığa özgü klinik bulgular ortaya çıkmaya başlar (4,5).

Tarihçe ve Epidemiyoloji

Hastalığın etkeni olan Bordetella Pertussis ilk olarak 1906 yılında izole edilmiştir. Tarihte boğmacaya dair ilk salgın 16. yy'da tarif edilmesine rağmen; özellikle 1900'lerin başında tüm dünyada en sık görülen çocukluk çağı enfeksiyonlarından biri haline gelmiş ve çocukluk çağı morbiditesinin en büyük sebebini oluşturmuştur.

1922 ve 1940 yılları arasında ortalama boğmaca insidansı 150/100.000 gibi bildirilmiştir (6,7). 1940-1980 yılları arasında boğmaca aşısının kullanılmaya başlanmasıyla birlikte boğmaca insidansı 1/100.000'e kadar düşmüştür. Her ne kadar 1980'lerde boğmaca insidansının bir miktar arttığı belirtilmişse de, tanıda kullanılan testlerdeki gelişmelerin ve özellikle adolesanlar ile adult vakaların bu artışa neden olduğu düşünülmektedir (8).

Hastalık 3-5 yılda bir artan çevrimler halinde endemiler yapmaktadır. Ev içinde temas edenlerden bağışık olmayanların % 90 gibi büyük bir bölümü hastalığı almaktadır. Ev içi yoğun temas sonrası aşıli kişilerde dahi enfeksiyon gelişme oranı %80'dir. Ergenler ve erişkinler hastalığın önemli bir kaynağı olup, 1987'de bildirilen vakaların % 46'ya varan bölümünü oluşturmaktadır.

Bebeklere ve küçük çocuklara hastalık, çoğu zaman asemptomatik hastalık bulunan büyük kardeşleri ve erişkinlerden bulaşmaktadır.

1997'de ABD'de bildirilen vakaların; % 24'ü 6 aydan küçük bebekler, %18'i 3 aylıktan küçük olanlar ve % 43 kadarı 5 yaşından küçük çocuklardır (4, 8, 9).

Etken

Bordetella Pertussis; sporsuz, hareketsiz, çok küçük (yaklaşık 0.2-0.5 µm en ve 0.5-1.0 µm boy) gram negatif, aerobik, çomak, kokoid, ovoid veya kokobasildir. Tek tek veya çift olarak görülebilir (5, 10).

Balgamda başlangıçta çift veya tek olarak hücre dışında görülen bakteriler, hastalık ilerledikçe lökositlerin iç ve dışlarında kümeler halinde bulunurlar. Yeni izole edilen ve S kolonilerdeki bakterilerin ince bir kapsülü vardır. Bakteriyolojik boyalarla kolay boyanır, kutupsal boyanma eğilimindedir. Fermentatif değildir. Taksonomik olarak Bergey's Manuel'de "Gram Negatif Aerobik Çomak ve Koklar" bölümünde benzer morfolojiye sahip, yakın ilişkili birkaç türü de içeren Alcaligenaceae ailesinin Bordetella genusunda yer alır (3, 5, 10).

Bordetella Pertussis ilk olarak 1906 yılında Bordet ve Gengau tarafından izole edilmiştir. Kan ilave edilmiş zengin besiyerinde ürer. Tampon, tuz, nikotinamid gibi büyüme faktörleri ve enerji kaynağı aminoasitleri içeren sentetik besiyerinde de üreyebilir. Mikroorganizma, kanlı agarda yavaş üremektedir. Organizmadan ilk izolasyonlarında üretilmesi güç olup; bu amaçla kullanılacak en uygun besiyeri: Bordet Gengou besiyeridir. Bakteri bu besiyerinde ekimlerde 3-4 günde ürer. S tipinde, düz, yuvarlak, küçük koloniler yapar.

Biyokimyasal olarak karbonhidratlar, jelatin ve süt üzerine etki etmezler. Glukoz ve laktoza gaz oluşturmadan asit oluşturarak etki ederler.

Bordetella Pertussis; dayanıksız bir bakteridir. Isı, dezenfektanlar ve kuruluk karşısında çabuk ölür (10).

Bordetella Pertussis'in çeşitli antijenik ve biyolojik olarak aktif yapısal komponentleri de gösterilmiştir (11).

Bordetella Pertussis sentetik besiyerinde ürerken kapsülünü kaybeder ve bir takım değişikliklere uğrar. Bu değişim Faz I'den, Faz II, Faz III ve Faz IV'e olacak şekilde karakterize edilmiştir (10, 12, 13).

Faz I mikroorganizmaları konaktan yeni izole edilen bakterilerin özelliklerini taşır. Faz II ve Faz III'teki bakteriler ara şekillerdir. Faz IV suşları ise spontan değişimin son ürünleri olup, antijenik yapıdan oldukça fakirdir (10, 13).

Bordetella Pertussis'in Toksinleri ve Aglutininleri

Bordetella Pertussis; çok yönlü biyolojik aktiviteleri olan patojenik bir mikroorganizmadır. Hastalık oluşumunda birden fazla faktör rol oynar; bunlar içinde biyokimyasal özellikleri henüz tam olarak bilinmeyenler de vardır.

Filamentöz Hemagglutinin (FHA):

Bordetella Pertussis'in önemli kolonizasyon faktörleri; Filamentöz Hemagglutinin, Pertussis Toksin ve aglutinojenlerdir.

FHA: 220 kDa molekül ağırlığında, 2 nm genişliğinde 50 nm uzunluğunda, β heliks yapısında hücre yüzeyinde bulunan filamentöz yapıda bir proteindir. Toksik özelliği yoktur. Koyun, tavuk, kaz gibi birçok hayvanın eritrositlerini aglutine edebilir.

FHA; pertussis patogenezinde bakterinin üst solunum yoluna tutunmasında ve kolonizasyonun başlamasında yer almaktadır. FHA'ya karşı oluşan antikorlar enfeksiyona karşı korunmada önemlidir. Birçok hücrenin farklı reseptörlerini tanıyan 3 farklı bölgesi bilinmektedir (14).

FHA'nın yapısal geninde meydana gelen mutasyonlar organizmanın kolonizasyon yeteneğini azaltmaktadır. Yapısal FHA geni klonlanmış ve komponent, aşıda kullanılmak üzere E. Coli'de eksprese edilmiştir. Bugün asellüler boğmaca aşısında saf FHA molekülleri yer almaktadır (14, 15).

Pertussis Toksin (PT):

Pertussis Toksin, invitro ve invivo üreme boyunca hem ekstrasellüler sıvıya salgılanan hem de bakteri hücrelerine bağlı bulunan protein yapıda bir toksindir. 5 alt birimi mevcuttur. Toksin 105 kDa ağırlığındadır.

Pertussis Toksin, enfeksiyonun kolonizasyon basamağında yer alan önemli bir virulans faktörüdür. Pertussis Toksin komponentlerine karşı oluşmuş antikorlar, bakterinin silli hücrelere kolonizasyonunu önler ve enfeksiyonlara karşı etkili bir koruma sağlar.

FHA ve PT'nin patogenezdaki rolleri, insan solunum yolunda silli hücrelere bakterinin tutunmasını sağlamaktır. Her iki molekül de kolonizasyon gelişiminde önemlidir. Bununla beraber PT, adenilat siklaz toksini ile patogenezdən birinci derecede sorumlu molekül olarak tanımlanmaktadır. PT hastalığın sistemik bulgularının büyük bölümünden, lenfositozdan ve solunum yolu bulgularına neden olan epiteliyal hasardan sorumludur(16).

Adenilat Siklaz Toksin:

Bordetella Pertussis, kendine ait invazif adenilat siklaz toksini salgılayarak bakterinin memeli hücrelerine girmesini sağlar. (Bacillus anthracis benzeri bir enzim, Edema Faktör (EF) üretir.)

Toksin; Bordetella Pertussis'in hücre yüzeyinde bulunur. Bakterinin hücre içine alınması sırasında fagositik hücrelere salgılanmaktadır. Bu toksin lokal olarak fagositik aktiviteyi azaltarak; mikroorganizmanın enfeksiyonu başlatmasına yardımcı olmaktadır (13, 14).

Toksin uygun koşullarda kalmodulin tarafından aktive edilerek fagositlere girer ve endojen ATP'nin cAMP'ye dönüşümünü katalize eder. Ayrıca, konak hücrenin immün sistemini etkileyerek konak savunmasının bozulmasına neden olur (Monosit ve NK hücreleri ile alveolar makrofajların oksidatif aktivitelerini inhibe eder.) (1, 3, 5, 17).

Dermonekrotik Toksin:

Bordetella Pertussis, yerleştiği yerlerde inflamasyon ve lokal nekroza neden olan dermonekrotik toksin (letal toksin, heat-labil toksin) üretmektedir. DT; protoplazmada bulunur. DNA ve protein sentezini stimüle ederek polinükleasyona neden olmaktadır. Güçlü vazokonstriktif etkisi vardır. Trakeal sitotoksin ve lipoproteinler ile ilişki kurarak solunum yollarında doku hasarına neden olmaktadır (5, 18).

Trakeal Sitotoksin :

Klasik bir bakteriyel ekzotoksin olmayıp, bakterinin ürediği yerde ekstrasellüler sıvıda bulunan disakkarid-tetrapeptid yapısında bir peptidoglikan fragmanıdır. İn vitro, silli solunum yolu epitelini için toksik olup mukozadan dökülmesine, DNA inhibisyonuna ve hücre ölümüne neden olmaktadır. Ayrıca IL-1 salınımını ve nitrikoksit üretimini artırarak ateşe neden olabilmektedir (13, 14, 18).

Lipopolisakkaritler (LPS):

Diğer gram negatif bakteriler gibi, Bordetella Pertussis'in dış membranında da lipopolisakkarit bulunmaktadır (Endotoksin). Ancak diğer gram negatiflerde bulunan LPS yapısında değildir (1). Lipid A ve Lipid X denen 2 farklı oligosakkarid zincirinden meydana gelmiştir. Fonksiyonel olarak Lipid X'in klasik bir endotoksin aktivitesi vardır. Buna karşılık Lipid A'nın patojenite ve toksisitesi düşüktür; adjuvant ve antiviral aktivite bakımından kuvvetli etkisi vardır (13, 15, 18).

Aglutinojenler:

Aglutinojenler, bakterinin solunum yolu mukozasına bağlanmasını sağlayarak enfeksiyonun başlamasında rol oynayan, heterojen özellik gösteren yüzey antijenleri olup, bu antijenlere karşı oluşan antikorlar bakterinin invitro aglutinasyonuna neden olmaktadır. Bugüne dek 14 farklı aglutinojen tanımlanmıştır.

AGG 1, 2, 3 başlıca aglutinojenler olup, bütün tam hücre boğmaca aşılarında bulunur ve koruyucu etkileri olduğu gösterilmiştir (13, 14, 18).

69 kDa Protein (Pertactin, OMP 69):

69 kDa protein virulan Bordetella Pertussis suşlarının membran yüzeyinde saptanmıştır. Bu moleküle ait spesifik antikorlar, boğmaca hastalığından sonra veya tam hücre boğmaca aşısı uygulanmasından sonra insan serumunda gösterilmiştir. Hayvan çalışmaları, bu proteinin koruyucu olduğunu ve antikorlarının Bordetella Pertussis hücrelerini aglutine edebildiğini göstermiştir. 69 kDa protein, memeli hücrelerine tutunur ve Bordetella Pertussis ile konak organizma arasında oluşan köprüde yer alır. Bu nedenle bu proteine “pertactin” ismi verilmiştir (18, 19).

Patogenez

Bordetella Pertussis, primer olarak solunum yolu damlacıklarıyla bulaşır. Enfeksiyon; kolonizasyon ve bakterinin solunum yolu mukoza membranlarında çoğalmasıyla meydana gelmektedir. Bakteriyemi oluşmamaktadır. Elektron mikroskopik çalışmada Bordetella Pertussis Faz 1 suşlarının sadece insan solunum yolu mukozasında silli hücrelerin kirpiklerine tutunduğu, silli olmayan hücrelere tutunmadığı gösterilmiştir (16).

Bordetella Pertussis toksini ve biyolojik aktiviteleri ile ilgili çalışmalar, boğmaca hastalığının birçok semptomunun açıklanmasını sağlamıştır. Bunlar sıklıkla tam bir lenfositozis (bakteriyel enfeksiyonlarda sık görülmeyen bir durum), hipoglisemi ve ilgisiz antijenlere immün cevapta Pertussis Toksin'in adjuvan etkisini içermektedir.

Toksinler, konağın fagositik aktivitesini inhibe eder, ilk önce peribronşial lenfoid hiperplazi oluşur, bununla beraber veya takiben larinks, trakea ve bronşlarda nekrotizan enflamasyon ve lökosit infiltrasyonu görülmektedir (20).

Konak Savunması

Bordetella Pertussis enfeksiyonundan sonra oluşan bağışıklık, diğer bordetella türlerine karşı koruma sağlamamaktadır. Pertussis Toksin; birinci derecede koruyucu antijendir. Fakat Filamentöz hemaglutinin, Dermonekrotik toksin, Aglutinojenler, dış membran proteinleri ve adenilat siklaz gibi çok sayıda

diğer komponentlerin katkısıyla enfeksiyon veya aşılardan sonra bağışıklık oluştuğu gösterilmiştir (20).

Savunma mekanizması hem nonspesifik (lokal inflamasyon, makrofaj aktivite artışı, interferon üretimi) hem de spesifiktir (B ve T hücre proliferasyonu) (19, 20).

Klinik Bulgular

Hastalık, üst solunum yolu enfeksiyonu belirtileriyle başlar (kataral evre) ve şiddetli öksürük nöbetleri (paroksizmal evre) ile devam eder (4, 20).

Boğmacanın kuluçka dönemi 6-20 gündür. Bu dönemin nadiren 42 gün kadar uzun olabileceği de belirtilmiştir. Hastalığın toplam süresi 6-10 hafta kadardır. (4,21)

Hastalık 3 dönemde gelişir:

- Kataral evre
- Paroksizmal (spazmodik) öksürük dönemi
- İyileşme dönemi

Kataral dönem; 1-2 hafta sürer ve genellikle düşük ateş, titreme, rinore ve intermittant produktif olmayan öksürük ile karakterizedir. Bu dönem kolonizasyon dönemidir. Hastalar oldukça enfeksiyözdür. Bu dönem boyunca mikroorganizma yüksek oranda faringeal kültürde saptanabilir.

Paroksizmal dönem; 2-4 hafta sürer, spazmodik öksürük epizodlarıyla karakterizedir. Uzun süren ve karakteristik solunum sesi ile sonlanan paroksizmal bir öksürükle başlar. Öksürük; nöbetler halinde ve genellikle geceleri gelir. Birbiri ardına sıralanan 5-10 öksürük oluşmaktadır. Çocuk öksürük nöbeti nedeniyle siyanoze olabilir, öksürük ardından derin bir inspiriyum sonucu keskin bir ses duyulur (repriz). Bu şekilde, günde ortalama 15 öksürük atağı görülebilir. Nöbet

sonunda bulantı ve kusma oluşabilir. Nöbetler sırasında terleme, baş ve boyun venalarında şişme, bilinç bozukluğu ve konvülziyon görülebilir. Epistaksis ve konjunktival kanamalar gelişebilir. Bu dönem boyunca Bordetella Pertussis nadiren kültürde saptanır, bu dönemde kullanılan antimikrobiyal ajanlar hastalığın seyrinde etkili olmamaktadır. Kimi vakalarda bu dönemin 3 aya kadar uzadığı ifade edilmektedir (4, 8).

Konvelasan dönem (iyileşme dönemi); 1-3 hafta sürer. Hasta normale dönmeden önce öksürüğün azalmasıyla karakterizedir.

Aşılı çocuklarda hastalığın tüm evreleri daha kısa sürer ve nöbetlerin şiddeti azdır.

Hastalık küçük bebeklerde atipik seyredebilir; apne sık görülen belirtilerdendir. Tipik öksürük nöbetleri görülmeyebilir. Bununla birlikte adult ve adolesanlarda da hastalık tipik öksürük şekli olmadan inatçı bir öksürük şeklinde seyredebilir.

Hospitalizasyon genellikle süt çocuklarında gerekli olmaktadır (6, 8, 16).

Klinik tablonun ortaya çıkmasında solunum yolunun bakteri ile invazyonu rol oynamaz. Bu tablonun haftalarca devam etmesine neden olan toksik etkidir. En çok korkulan komplikasyonlardan biri olan sekonder enfeksiyonlara hastaların duyarlı hale gelmesini, bu toksik etkiye ve sonuçta konağın antikör yanıtının zayıflamasına bağlayan yayınlar da mevcuttur (22).

Komplikasyonlar

Hastalığın komplikasyonları açısından infantlar daha risklidir. En fazla görülen komplikasyon ve pertussise bağlı ölümlerin en sık nedeni; sekonder bakteriyel pnömonilerdir. 1997-2000 yılları arasındaki verilere göre pnömoni tüm pertussis vakalarında % 5.2 olarak gözlenmiş ve %11.8 infantın 6 ay altında olduğu belirtilmiştir (4).

Nörolojik komplikasyonlar (konvülziyonlar, ensefalopati gibi) öksürük nöbetlerine bağlı hipoksi sonucu ortaya çıkabileceği gibi toksin kaynaklı da olabilir.

Daha az ciddi komplikasyonlar arasında; otitis media, anoreksi, dehidratasyon sayılabilir.

Paroksizmal nöbetlerin etkisiyle pnömotoraks, epistaksis, subdural hematom, herniler ve rektal prolapsus gelişebilir (3, 4).

Tablo 1: Boğmacada Görülebilen Komplikasyonlar

Solunum sistemi	Sindirim sistemi	MSS	Kanamalar	Diğer
Bronkopnömoni Atelektazi	Kusma Rektal prolapsus Dil	Kortikal atrofi Ensefalopati	Epistaksis Hemoptizi	Herniler Tetani
Mediastinal amfizem	frenulumunda ülserasyon	İntrakranyal kanama	Subkonjoktival kanama	Otitis media
Primer tüberkülozun yayılması Bronşektazi Asfiksi Pnömotoraks			Peteşiyal kanama	Anoreksi Dehidratasyon

Laboratuvar Bulguları ve Tanı Testleri

Boğmaca tanısı genellikle karakteristik anamnez ve fizik muayene bulgularıyla konmaktadır. Laboratuvar testleri infantlarda, atipik vakalarda ve aşıyla modifiye vakalarda yararlı olmaktadır.

Tanı için standart ve önerilen laboratuvar testi, Bordetella Pertussis'in kültürle izole edilmesidir. B.Pertussis'in nazofaringeal sürüntü ve sekresyonlarından kültürü yapılabilir.

B. Pertussis'in izolasyonu kültür için alınan materyallerin dikkatle taşınması ve uygun işlenmesine bağlıdır. Eğer klinik mikrobiyolog organizma hakkında tecrübeliyse, izolasyon başarısı daha da artar. Örnek 1-2 saat içinde ekilemeyecekse, mukusun kurummasını önlemek için pH 7.2'lik 0.25-0.50 ml casamino asit solüsyonunda tutulmalıdır. Örnek başka bir laboratuvara gönderileceği veya 2 saati aşkın süre saklanması gerektiği zaman diğer organizmalar B. Pertussis'in

büyümesini önleyebilir. Bunun için örnek; Modifiye Stuart besiyeri veya Mishalow Charcoal agarda tutulmalıdır. Bu besiyerleri organizmaların canlılığını sürdürebilmesi ve taşıma durumlarında büyümeyi desteklemek için daha iyidir, fakat direkt inokulasyona kıyasla taşıma ortamındaki B. Pertussisin saptanma oranı düşüktür.

Organizmanın primer izolasyonu için aspirasyonla ya da Dakran (Polietilen tereftalat) ya da kalsiyum alginat eküvyonla sürüntü alınıp özel bir besiyerine (Örn: Regan-Lowe ya da Modifiye Bordet Gengau) ekilir; 10-14 gün beklenir. Ortalama 0.25-0.5 u/ml penisilin eklenmesi, B. Pertussis'in büyümesini etkilemeksizin solunum yolunun gram (+) florasının büyümesini önlemek bakımından faydalıdır.

Kataral evrede direkt ekimle (hasta başında öksürtülerek) oldukça başarılı sonuçlar alınabilmektedir.

Mikroorganizma en sık kataral ve erken paroksizmal evrede izole edilebilir, hastalığın 4. haftasından sonra nadiren saptanır (Şekil 1).

Floresan Antikor boyama (FA), nazofaringeal örneklerin direkt smear'lerinden Bordetella Pertussis'i ayırdetmek için kullanılabilir. Ancak örnek materyalinde floresan antikor araştırılması tecrübeli ellerde bile genellikle zordur. FA işlemi, organizmanın kültürel izolasyonu sonrası daha hızlı laboratuvar ayırımı yapılmasında avantaj sağlayabilmektedir. Testin yalancı (+) ve yalancı (-) sonuçları sık olabildiği için, tanıyı kültürle doğrulamak için çaba sarf edilmelidir (3, 4, 23).

Son yıllarda pertussis tanısında yeni bir yaklaşım polimeraz zincir reaksiyonudur (PCR). PCR yardımıyla B. Pertussis'in karakteristik gen evreleri (sekans) respiratuvar sekresyonlarda ayırdedilebilir. Örnekte göreceli olarak az organizma gerektiren PCR, çok duyarlı ve yüksek oranda spesifik bir testtir. Günümüzde pratik uygulaması oldukça sınırlı ve pahalıdır, ileride daha yaygın olarak kullanılacağı düşünülmektedir (3, 18, 23, 24).

B. Pertussis'e karşı oluşan antikor yanıtının ölçülmesi klinik çalışmalarda sıkça kullanılmaktadır, ancak henüz tam olarak standardize edilmemiştir. Antikor yanıtını ölçmek için:

1. Bakteriyel aglutinasyon
2. ELISA
3. In vitro nötralizasyon
4. Indirekt hemaglutinasyon (IHA)
5. Bakterisidal reaksiyon
6. Immunoblot
7. Immunodifüzyon
8. Kompleman fiksasyon gibi çeşitli testler kullanılabilir (1, 4, 25).

Hastalığın en geç 3. haftasında ortaya çıkan antikorlar, 8. ve 10. haftalarda maksimuma ulaşır, aglutinasyon testleri ile gösterilebilirler. Aglutinasyon testleri pediatriye daha çok epidemiyolojik çalışmalarda kullanılmaktadır. İşlemin pratikliği, az miktarda hasta serumunun kullanılması, titrasyonlu olarak sonuçların ifade edilebilmesi, kullanılabilirliğini sağlamıştır. Ancak kullanılan antijen konsantrasyonu, kullanılan suş, inkübasyon süresi gibi özellikler test sonucu açısından farklılıklara yol açabilir (25, 26).

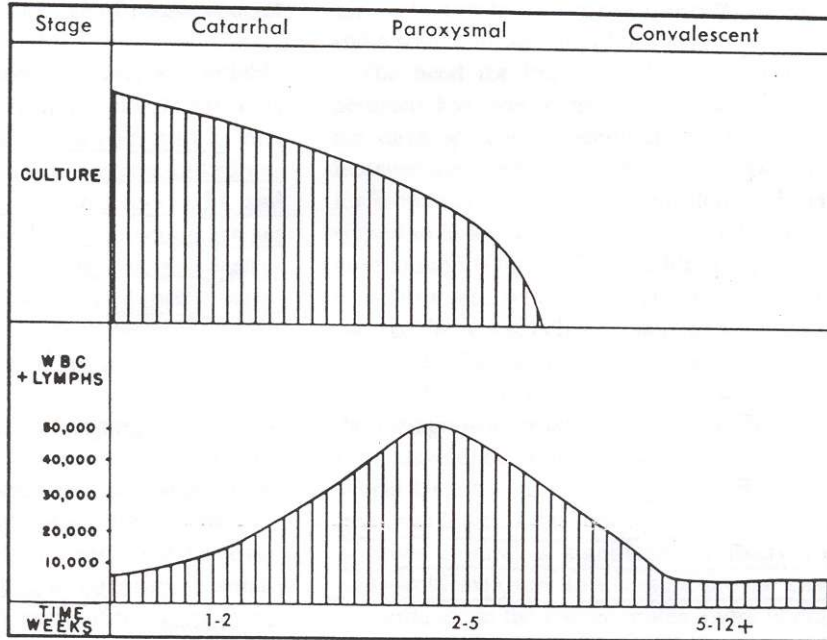
Son yıllarda hem Bordetella Pertussis hücrelerinin tamamına hem de izole edilmiş komponentlerine karşı IgG, IgM, IgA ve IgE antikorların ELISA gibi modern serolojik yöntemlerle saptanması tanıda en seçkin yöntem haline almıştır. Spesifik IgM ve IgA cinsi antikorların saptanması, enfeksiyona işaret eder ve uzun süren öksürük fazında ayırıcı tanıda kullanılabilir. Pertussis toksin ve filamentöz hemaglutinine karşı IgA antikorları doğal enfeksiyondan sonra bulunmaktadır ve nazofaringeal sekresyonlarda salgısal IgA, hastalığın 2-3. haftasından itibaren görülmektedir. Bazı infantlar IgA türü antikor hemen geliştirmeyebilir; tanıda IgM cinsi antikorlar saptanabilir (3, 4, 26).

Primer enfeksiyon boyunca IgM tipi antikorlar (PT ve FHA'ya karşı) paroksizmal dönemin başlangıcından 10 gün sonra saptanabilir ve 6-12 hafta boyunca persiste edebilir. IgA antikorları hastalık başlangıcından 11 gün sonra belirir ve 6-24 ay boyunca serumda saptanabilir (20).

Bizim çalışmamızda da Bordetella Pertussis'e karşı oluşan IgM ve IgA tipi antikorlar son yıllarda tanıda kullanılan en değerli, kullanışlı yöntem kabul edilen ve kültür sonuçlarıyla yüksek uyum saptanan ELISA yöntemiyle çalışılmıştır.

Finger H ve Wirsing'in boğmacanın serolojik tanısına yönelik yaptığı çalışmada; en sensitif test olarak ELISA gösterilmiş bunu takiben kompleman fiksasyon ve mikroaglutinasyon testleri duyarlı olarak saptanmıştır (27).

Klasik Bordetella Pertussis vakalarında mutlak bir lenfositozla birlikte lökosit sayısı genellikle yüksektir. Lenfositoz paroksizmal dönemin başlangıcında belirginleşir ve 3-4 hafta boyunca persiste edebilir (Şekil 1) (3, 4, 23).



Şekil 1: Pertussis evrelerinde tanısal laboratuvar bulguları

(Bordetella Pertussis kataral ve erken paroksizmal evrede (hastalığın ilk 4 haftası) kültürde saptanabilir. Beyaz küre sayısı paroksizmal evre boyunca (2.-5. haftalar) yüksek seyredebilir.

Ayırıcı Tanı

Bordetella Parapertussis; B. Pertussis'e benzeyen bir bakteridir. Boğmaca benzeri klinik tabloya yol açabilir ancak B. Parapertussis'in yaptığı enfeksiyon boğmacaya kıyasla semptomlar ve hastalığın şiddeti açısından çok daha hafif seyirlidir.

Adenovirusler, Mycoplasma Pneumoniae, Chlamydia Pneumoniae, Influenza, RSV etyolojide diğer enfeksiyon ajanları olarak düşünülmelidir.

Ayrıca küçük çocuklarda kistik fibroz, tüberküloz ya da diğer nedenlere bağlı gelişen lenfadenopati spazmodik öksürük ataklarıyla seyredebilmektedir (4, 23).

Tedavi

Küçük bebekler ve enfeksiyonun ciddi seyredebileceğinin düşünüldüğü hastalar yatırılarak tedavi edilmelidir. Kataral devrede antibiyotik kullanımı hastalığın seyrini hafifletebilmektedir (3, 4, 28).

Genellikle pertussis tedavisi destekleyicidir. Ağır pertussis olan bebekler paroksizmal nöbetlerde acil yardım açısından monitörize edilebilir. Bazen O₂ tedavisi gerekebilir. Kusmaları olan beslenmesi yetersiz hastalar hidrate edilmeli ve kalori alımı izlenmelidir.

Serum immünglobulin ve hiperimmün antipertussis globulin yaygın olarak kullanılmamıştır ve tedavi açısından faydalı olmadığı düşünülmektedir. Ancak 1991 yılında Granstrom'un yaptığı bir çalışmada olumlu sonuçlar alınmıştır ancak bu konuda daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Kataral evrede antibiyotik kullanımı, hastalığın seyrini hafifletmekle birlikte, öksürük nöbetleri başladıktan sonra hastalığın seyrinde fark edilebilir etki yaratmaz.

Ancak solunum sistemi sekresyonlarında bakterilerin saçılım süresini, haftalardan günlere kısaltarak, enfeksiyonun hassas kişilere yayılımını bir ölçüde sınırladığı belirtilmiştir. Bulaşmayı azalttığı için antibiyotik tedavisi önerilmektedir (3, 4, 23, 28, 29).

Bakteriyel nüksü önlemek için önerilen tedavi süresi 14 gündür. İlk seçilecek ilaç eritromisindir. Oral yoldan 4 dozda 40-50 mg/kg/gün (maksimum 2 gram/gün) olarak verilir.

Makrolid antibiyotikler olan azitromisin (oral tek doz 10-12 mg/kg/gün) ya da klaritromisin (oral 2 dozda 15-20 mg/kg/gün; en fazla 1 gram/gün) kullanımının 5-7 günlük kürler halinde verilmesinin etkili olduğu gözlemlense de henüz tam olarak kanıtlanamamıştır (4).

Ayrıca nöbetleri azaltmada kortikosteroidler, salbutamol etkili olabilse de önerilebilmeleri için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (4).

Korunma

Yakın teması olan 7 yaşından küçük çocuklardan aşılanmamış ya da 4 dozdan daha az boğmaca aşısı yapılmış (DTaP veya DTP) olanlara boğmaca aşılmasına başlanmalı veya eksik olanlar tamamlanmalıdır. Ayrıca 3. aşı dozu 6 ay ya da daha uzun süre önce yapılmışsa 4. aşı dozu yapılmalıdır. Dört doz aşılanan çocukların son dozları, 3 yıl içinde yapılamamışsa DtaP ile rapel yapılmalıdır (4).

Aynı evde bulunanlar ve yakın temaslılara 14 gün süreyle oral eritromisin verilmesi önerilmektedir. Son çalışmalarda 10 günlük eritromisin tedavisinin de etkinliği kanıtlanmıştır. Enfekte bir kişiyle temasta bulunanlar son temastan itibaren 20 gün süreyle solunum sistemi semptomları açısından takip edilmelidir (4, 28, 30).

Boğmaca geçiren çocuklar, klinik durumlarına göre tedaviye başlandıktan 5 gün sonra bakımevi ya da okullarına devam edebilirler (31).

Bağışıklama

1950'lerde boğmaca aşısının geliştirilmesiyle hastalık insidansı önemli ölçüde azalmıştır. Tarihsel olarak boğmaca aşısı Difteri-Tetanoz Boğmaca aşısının bir komponenti olarak ısı veya formalinle öldürülmüş Faz 1 bakteri süspansiyonundan hazırlanmıştır. Ancak tam hücre aşısının uygulandığı çocuklarda % 2 orta düzeyli yan etkiler gözlenmiştir. Bu çocukların ~ % 0.1'inde aşidan sonra konvulziyon ve küçük bir miktarında (1:150.000) ensefalopati oluşabilmektedir (32). Bu nedenle 1981'de Japonya'da hücresiz boğmaca aşısı geliştirilmiş, 2 yaşın üstündeki çocuklar için lisans alınmış ve 1990'dan bu yana infantlara da sistematik olarak uygulamaya geçilmiştir. Aşı çeşitli miktarlarda bakterinin yapısal komponentlerini (detoksifiye pertussis toksin, FHA, 69 kDa dış membran proteini, fimbrial antijen 2 ve 3) içermektedir. Asellüler pertussis aşısında yerel reaksiyon, ateş ve sık görülen diğer sistemik semptomlar (uyku hali, iştahsızlık, huysuzluk) tam hücreli boğmaca aşısına göre önemli ölçüde düşüktür. Boğmaca bağışıklama serisinde olanak bulunduğu sürece ilk 3 doz için aynı DtaP aşısının kullanılması önerilmektedir (4, 11, 20, 30, 32).

Boğmaca aşısı ilk 1 yaşta 3 doz (2. aydan sonra 2 ay arayla veya en kısa 4 hafta arayla 3 doz) olarak, 15-18. aylarda 4. doz olarak uygulanır. Çocuk 4-6 yaşına geldiğinde 5. dozun yapılması önerilmektedir.

7 yaşından sonra aşı reaksiyonları daha fazla gözlemlendiğinden ve bu yaşlarda boğmaca daha hafif seyrettiğinden dolayı aşı yapılması önerilmemektedir (4).

MYCOPLASMA PNEUMONIAE

Mycoplasma'lar doğada serbest olarak yaşayabilen en küçük bakterilerdir. İlk kez 1936 yılında kadın genitalyasından izole edilmiştir. Mycoplasma pneumoniae'nin primer atipik pnömonideki rolü ise 1940'lı yıllarda Eaton ve arkadaşları tarafından gösterilmiştir; bu hastalığın "Eaton ajanı" adı verdikleri virüs tarafından oluştuğu düşünülmüştür (33).

Mycoplasma pneumoniae; Mollicutes sınıfından Mycoplasmataceae ailesinin bir üyesidir. Birçoğu bakterilerin tutulduğu 0.45 µm çaplı filtrelerden geçebilirler. En önemli özellikleri diğer bakterilerden farklı olarak hücre duvarlarının olmamasıdır. Sitoplazma dışında sadece sitoplazmik membran bulunur. Sitoplazmalarında NADH içermezler ve büyümeleri için sterole ihtiyaç duyarlar. Bu nedenle besiyerlerine hayvan serumları eklenir (34, 35).

Bugüne kadar insanlarda solunum yollarından izole edilmiş mycoplasmalar: M. Salivarium, M. Buccale, M. Orale, M. Faucium, M. Lipophilum, M. Pneumoniae'dir.

Yapı ve Morfoloji

Mycoplasma terimi; bu bakterinin çok şekilliliğinden kaynaklanmaktadır. En sık rastlanan şekli 0.3-0.8 µm çaplı kokoid hücrelerdir. Fakat uzun, mantar benzeri, iplikçik şekilli hücrelere de sık rastlanır. En iyi faz kontrast ve karanlık alan mikroskopunda incelenirler. Hücre duvarı olmadığı için gram boya ile görülmezler. Genomları çift sarmal DNA'dır (36, 37).

Büyüme, Çoğalma ve Antijenik Yapı

Mycoplasmalar, protein ve kolesterin içeren izotonik yapay besiyerlerinde üretilebilirler. 2-6 hafta içinde sahanda yumurta görünümlü, kısmen agarın içine doğru üremiş küçük koloniler oluşur.

Mycoplasma Pneumonia'nın agar kolonileri tipik sahanda yumurta görüntüsünden farklı olarak sferik ve pürtüklü bir yapıda olabilir. Mycoplasmalar yüksek osmotik basınçta üretilebilirler, besiyeri sterolden zengin olmalıdır (35, 37).

Mycoplasma Pneumoniae'nın P₁ proteini; önemli bir antijenidir. Bu protein bakterinin yapışma ve kayma hareketlerinde rol oynar. Bu antijene karşı oluşan antikorlar; solunum yolları epiteline adhezyonu ve hemadsorpsiyonu inhibe eder (38).

Mycoplasma Pneumoniae Enfeksiyonu ve Yol Açtığı Klinik Tablolar

Epidemiyoloji:

Mycoplasma Pneumoniae tüm dünyada yaygındır. Tek enfeksiyon kaynağı insandır. Bu bakteriler yakın temasta damlacıklarla bulaşır. Hastalığa, aile içinde, çocuk yuvalarında, çalışma kamplarında, kışlalarda sıklıkla rastlanır.

Enfeksiyon; tüm mevsimlerde ve dünyanın tüm bölgelerinde görülebilmektedir (39).

Mycoplasma Pneumoniae; 4-8 yılda bir salgınlara neden olabilmektedir. Enfeksiyonu geçirmekle kazanılan bağışıklık uzun süreli değildir. Ayrıca enfeksiyon sonrası asemptomatik taşıyıcılık gösterilmiştir; fakat bulaştırıcılıktaki etkisi kanıtlanmamıştır (4).

Mycoplasma Pneumoniae enfeksiyonu ile ilgili ilk çalışmalar hastalığın ordu, okul gibi kapalı toplumlarda görülmesiyle başlamıştır (39, 40).

Sivil popülasyonda yapılan çalışmaların çoğunda çocuk popülasyonunda yılda %20-30 gibi bir enfeksiyon sıklığı belirlenmiştir (4, 41).

Çocuklara yönelik Foy ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada en fazla epidemik ve endemik atak 5-9 yaş grubunda saptanmıştır (34).

Wussel ve arkadaşlarının 1999 yılında Finlandiya’da pnömoni semptomları olan 5 yaş altı çocuklarda yaptığı bir çalışmada Mycoplasma Pneumoniae sıklığını %7 olarak saptamışlardır.

Patogenez

Mycoplasma Pneumoniae enfeksiyonu, enfekte kişilerin solunumsal sekresyon damlacıklarıyla bulaşır. Bulaşma için uzun süreli yakın temas gerekmektedir.

Hastalığın inkübasyon peryodu 1-4 hafta arasında değişmektedir. Solunum yolu enfeksiyonunun derecesi, inkübasyon peryodu boyunca artar. Organizma vücuda girdikten sonra müköz membranların yüzeyinde çoğalmaya başlar. Ateş, kırgınlık, boğaz ağrısı gibi nonspesifik semptomların ardından alt solunum yolu enfeksiyonu bulguları gelişebilir.

Hastalığın menenjit, hemolitik anemi, artrit gibi komplikasyonları kimi araştırmacılara göre solunum yollarındaki enfeksiyona bağlı ortaya çıkmaktadır. Bazı araştırmacılarda bu komplikasyonların sistemik jeneralize Mycoplasma Pneumoniae enfeksiyonu sonucu oluştuğunu savunmaktadırlar (42, 43).

Mycoplasma Pneumoniae; solunum yolları (üst solunum yolları, trakea da dahil olmak üzere bronş, bronşial ve alveol yüzeyi) epitelinde hasara sebep olur. Hasar sonucu mukozal deskuamasyon, ülserasyon meydana gelir ve lümen fibrin, mononükleer hücreler ve nötrofillerden oluşan eksudayla dolar, aynı eksuda alveollerde de birikir. Sonuçta makrofajların da göçüyle solunum yolu mukozası kalınlaşır. Pnömonik infiltrasyon ve plevral sıvı meydana gelir.

Konak Savunması

Mycoplasma Pneumoniae enfeksiyonuna, organizma spesifik bir antikor yanıtıyla cevap verir. Oluşan antikorlar immunfloresans, hemaglutinasyon, presipitasyon, ELISA, radioimmünassey gibi pek çok yöntemle saptanabilirler.

Erken dönemde oluşan antikorlardan biri ortalama 1. ayda doruk seviyeye ulaşan kompleman fikse edici antikorlardır. Hastalığın 2-3 haftasından sonra

büyümei inhibe edici antikorlar belirir. Başlangıçta spesifik IgM, IgG, IgA antikorları oluşurken nekahat döneminden sonra IgG antikoru saptanabilir ancak IgM tipi antikorlar enfeksiyondan sonra uzun süre (aylar-yıllar) persiste edebilir. (44).

Salgısal IgA nazal sekresyonlarda ve balgamda gösterilebilir. Mycoplasma Pneumoniae enfeksiyonu sonucu spesifik hücresel yanıt da oluşmaktadır (Lenfosit stimülasyonu ile ölçülür). Ancak hücresel yanıt; yaşla ve tekrarlayan enfeksiyonlarla birlikte artan bir eğilim göstermektedir (41).

Enfeksiyon sonucu oluşan en önemli antikorlardan biri de; eritrositlerin glikoprotein yapısındaki İ antijenine karşı meydana gelen soğuk aglutininlerdir. Bu antikorlar IgM yapısındadır. % 75 hastada enfeksiyondan 7-10 gün sonra oluşurlar ve 1:32'nin üstünde titre verirler (23, 45).

Mycoplasma ile enfekte kişiler; nonhemolitik streptokokların MG antijenine karşı da antikor oluşturur. Bazı hastalarda serumda romatoid faktör varlığı da bildirilmiştir. Sifiliz için serolojik testler yanlış pozitif sonuç verebilir. Direkt coombs testi çoğunlukla pozitiftir. Serum IgM değerleri yükselmiştir.

KLİNİK TABLOLAR

Mycoplasma Pneumoniae, çok çeşitli klinik tablolarla karşımıza çıkabilir. Solunum yolu hastalıkları (pnömoni, ÜSZE, farenjit, otitis media, büllöz hemorajik miringit, sinüzit, bronşit, enfeksiyöz astım, kronik öksürük, pertussis benzeri sendrom...), hematolojik, kardiyak, GİS tutulumu, artrit, nörolojik hastalıklara neden olabilir (Tablo 2).

Tablo 2: Mycoplasma Pneumoniae'nın sebep olduğu klinik durumlar

Mycoplasma Pneumoniae Enfeksiyonunun Klinik Tabloları	
Solunum Yolu	Farenjit, larenjit, akut bronşit, pnömoni, sinüzit, enfeksiyöz astım, kronik öksürük, pertussis benzeri hastalık
Deri ve Mukoza	Makülopapüler ve veziküler ekzantem, ürtiker, purpura, eritema nodosum, eritema multiforme, Stevens Johnson Sendromu
Santral Sinir Sistemi	Menenjit, meningoensefalit, akut psikoz, serebellit, Guillian Barre Sendromu
Parenkimatöz Organlar	Pankreatit, diabetes mellitüs, nonspesifik reaktif hepatit, subakut tiroidit
Diğer	Hemorajik büllöz miringit, hemolitik anemi, perikardit, tromboembolizm

Pnömoni

Mycoplasma Pneumoniae enfeksiyonunun en çarpıcı belirtisidir. Primer atipik pnömoniye sebep olur. Enfekte kişilerin sadece 1/30'unda pnömoni gelişmektedir. Semptomatik hastalık tablosu 3-4 yaşından önce nadirdir. Hastalık okul çocukluğu döneminde zirveye ulaşır. Etken tüm pnömonilerin yaklaşık % 10-20'sinden sorumlu tutulmaktadır (46).

Hastalık sinsi başlar, halsizlik, başağrısı, ateş olur. İlk semptomlar nonspesifiktir. Genellikle birkaç gün içinde fizik muayenede yaygın rallerle birlikte bulunan öksürük gelişir. Yaklaşık 3-4 hafta sürer. Öksürük başlangıçta balgamlı değilken daha sonra özellikle büyük çocuklarda balgamlı bir hal alır. Çocuklara % 40 vakada akut başlayan hışıltılı solunum görülebilir (47).

Yapılan çalışmalarda % 77-100 oranında maksimal vücut ısısı 38.9 °C'den yüksek bulunmuştur. Ancak 40.6°C'nin üstüne çıkan ateş nadirdir.

Ses kısıklığı, kulak ağrısı, boğaz ağrısı, GİS bulgular hastaların % 25'inde görülür (4, 23, 46).

% 10 vakada makülopapüler döküntü olabilir.

Mycoplasma Pnömonisindeki klinik bulgular, yakınma ve genel duruma kıyasla daha belirgindir. En sık rastlanan dinleme bulgusu kuru rallerdir. Raller 2 hafta ve bazen daha uzun devam edebilir; bazen de akciğer grafisindeki anormal bulgulara karşın hiçbir dinleme bulgusu olmayabilir.

Hışıltılı solunumla başvuran Mycoplasma ile enfekte hastaların 3 yıllık takibine yönelik bir çalışmada; akciğer fonksiyonları belirgin derecede düşük saptanmıştır (47).

Enfeksiyon; yaygın, ciddi pulmoner hastalıklara da yol açabilmektedir. Masif lobar pnömoni, plevral efüzyon, erişkin tip respiratuar distress sendromu görülebilir (48, 49).

Primer atipik pnömonide radyolojik bulgular değişkendir, tipik değildir. %33 hiler adenopati görülebilir. Bilateral, diffüz, retikuler infiltrasyon olabilir, nadiren lobar pnömoni görülebilir (50).

Total lökosit sayısı genelde normaldir. Periferik yaymada çomak artışı pek beklenen bulgu değildir. ESR tüm hastalarda artmıştır. Serum soğuk aglutininleri ve streptokok MG antijenine karşı oluşan antikorlar gözlenebilir (39).

Pnömoni Dışı Solunum Yolu Hastalıkları

Üst Solunum Yolu Enfeksiyonları: Mycoplasma Pneumoniae nadiren nezleye sebep olur. Farenjitin olmadığı hafif ateş, nazal semptomlar vardır. Bir çalışmada üst solunum yolu enfeksiyonu belirtileri olan çocuklarda % 2-3 oranında etken olarak mycoplasmalar tespit edilmiştir (51).

Farenjit ve Nazofarenjit: Mycoplasmae Pnömonisi olan çocukların yaklaşık yarısında farenjit saptanmıştır. Ancak tek başına majör bulgu olarak farenjit

görülmesi nadirdir. Glezen ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada farenjiti olan çocukların %3.1'inde etken olarak M. Pneumoniae saptanmıştır (52).

Otitis Media: Çocuklarda otitis mediada etken olarak Mycoplasmalar çeşitli çalışmalarda serolojik olarak gösterilmiş ancak kültürle üretilmemiştir; bu yüzden Mycoplasmaların otitis mediadaki rolü hakkında henüz tam fikir birliği oluşmamıştır (53).

Sinüzit: Nadiren mycoplasmalar sinüzite neden olabilirler.

Krup: Hafif seyirlidir. Diğer krup etkenlerinden ayırdedici bir özelliği yoktur.

A. Bronşit: Oldukça sık görülen bir klinik tablodur. Bir çalışmada akut bronşit semptomlarıyla başvuran çocuklarda % 10 kadarında etken olarak Mycoplasma Pneumoniae saptanmıştır (54).

Enfeksiyöz Astım: Bronşiolit vakalarının % 5 kadarında etken mycoplasma Pneumoniae olabilmektedir (54, 55). Astımlı çocuklarda wheezing ataklarıyla mycoplasma enfeksiyonu arasındaki ilişkiye yönelik çok sayıda çalışma yapılmıştır ve Mycoplasma Pneumoniae'nın astmatik çocuklarda tekrarlayan wheezing ataklarının sık bir sebebi olduğu kabul edilmiştir (47, 56).

Ayrıca; kronik obstruktif akciğer hastalığı ve pulmoner emboliyle, mycoplasma pneumoniae arasında ilişki olduğunu savunan çalışmalar da vardır (57, 58).

Boğmaca Benzeri Öksürük ve Mycoplasma Pneumoniae Enfeksiyonu

Boğmaca benzeri (paroksizmal, spazmodik) öksürük tablosuna; Bordetella Pertussis dışında Chlamydiae Pneumoniae, Chlamydiae Trochomatis, Mycoplasma Pneumoniae, Adenovirusler ve Bordetella Branchiseptica enfeksiyonları sırasında da rastlanabilir.

Özellikle 2 hafta ve daha uzun süren paroksizmal öksürükle başvuran hastalarda Wirsing'in yaptığı bir çalışmada etken % 1.3 oranında Mycoplasma Pneumoniae olarak tespit edilmiştir (59).

Ayrıca Ferrer ve arkadaşlarının İspanya’da yaptığı bir çalışmada Pertussis benzeri sendrom olarak düşünülen hastalarda % 2.9 oranında Mycoplasma Pneumoniae enfeksiyonuna rastlanmıştır (60).

Benzer şekilde öksürüğe Mycoplasmaların neden olabileceğini gösteren yayınlar dışında özellikle lise popülasyonunda Chlamydia enfeksiyonunun da % 20 oranında etken olabileceğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (61, 62).

Pertussis benzeri sendromun etyolojisine yönelik Wirsing’in çalışmasında bu çocuklarda etken % 3 oranında Adenovirusler olarak saptanmıştır (59).

Bordetella Pertussis izole edilemeyen veya serolojik olarak kanıtlanamayan ve boğmaca klinik tablosu gösteren hastalarda Mycoplasma, Chlamydia, Adenovirus gibi enfeksiyon ajanlarının araştırılması önerilmektedir (4).

Diğer Hastalıklar

Dermatolojik : Ekzantem, deri ve mukozalarda makülopapüler döküntüler, eritema multiforme veya eritema multiforme eksüdativum (Stevens-Johnson sendromu) şeklinde belirtiler görülebilir.

Merkezi Sinir Sistemi: MSS tutumu 1/1000 oranında görülür. En sık olarak meningoensefalit, daha az sıklıkla transvers miyelit, aseptik menenjit, serebellar ataksi, Bell paralizisi, sağırılık, beyin sapı sendromu ve Guillain-Barre sendromu gelişir. Vakaların %20’sinde solunum sistemi bulguları yoktur. BOS incelemesi normal sonuç verir. Tanı serumda antikor titresindeki artışın gösterilmesi ile konur. BBT’de yaygın ödem, MRI’da ak maddede postenfeksiyöz demiyelinizan ensefalomyelit ile uyumlu multifokal enflamasyon saptanır.

Kardiyak: En sık perikardit, miyokardit ve romatizmal ateş benzeri hastalık şeklinde gelişir. Nadiren aritmiler, ST ve T dalgası değişiklikleri ve kalp yetersizliği de gelişebilir.

Gastrointestinal Sistem: İştahsızlık, bulantı, kusma, ishal ve karın ağrısı şeklindedir. Hepatit, pankreatit ve protein kaybı ile birlikte olan hipertrofik gastropati de görülmektedir.

Hematolojik: Hastalığın 2-3. üncü haftasında hafif derecede hemoliz, Coombs testi pozitifliği ve retikülositoz, bazende ağır hemolitik anemi, trombositopeni ve koagülasyon bozuklukları gelişebilir.

Ortopedik: Miyalji ve artralji sık rastlanan bir bulgudur. Vakaların % 1'inde geçici monoartiküler artrit bildirilmektedir.

Mycoplasma Pneumonia Enfeksiyonlarında Tanı

- 1. Serum Soğuk Aglutininleri:** Pnömoni vakalarında 1:32 ve üstündeki titrelerde saptanan serum soğuk aglutininleri % 50-90 vakada etken olarak Mycoplasma Pneumoniae enfeksiyonuna işaret etmektedir. Yaygın lobar tutulum varsa hemen daima pozitif sonuç çıkmaktadır. Enfeksiyondan 7-10 gün sonra yükselmeye başlarlar (63).
- 2. Spesifik Antikor Tayini:** Akut ve konvelsan faz antikorlarında titredeki 4 kat artış akut enfeksiyonu gösterir. Tek yüksek titreler (1:256'nın üstündeki) de yakın geçmişteki enfeksiyonu göstermektedir. İmmunfloresans, ELISA, hemaglutinasyon gibi yöntemlerle bu antikorlar saptanabilir (64, 65, 66).
- 3. Kültür:** Kültürde üretilmesi 1 hafta kadar sürebilmektedir. Bazen 3 haftayı ve daha uzun süreleri de bulabilir. Üretilmesi zor ve uzun süreli olduğundan tanısal yararlılığı sınırlıdır (35, 37).
- 4. Direkt Antijen Tayini:** DNA Probe testi de denmektedir. Bu yolla boğaz sürüntüsünden patojene direkt olarak tanı konabilmektedir. Çocuklarda sensitivitesi % 76.7; spesifitesi % 11.7 olarak bulunmuştur (67, 68).

- 5. Mikroaglutinasyon ve Enzyme Immunassey:** Akut enfeksiyonda bakteriyel ajana karşı yükselen spesifik IgM ve IgG titreleri ölçülür. Erken tanıda faydalı oldukları düşünülmektedir (64, 69).
- 6. İndirekt Hemaglutinasyon:** Test 1/20'nin üstündeki titrelerde anlamlı sayılmaktadır. Bir çalışmada kompleman fiksasyon yöntemine göre daha sensitif bulunmuştur (70).
- 7. Lateks Aglutinasyon Yöntemi:** Spesifik değeri yüksek, duyarlı bir yöntemdir. Kültür, seroloji ve PCR'la karşılaştırılınca yüksek derecede uyumlu olduğu ve tanı koydurucu değerinin yüksek olduğu bulunmuştur (71).

Tedavi

Mycoplasma Pneumoniae eritromisin, tetrasiklin, kloramfenikol ve çoğu aminoglikozidlere *in vitro* ortamda duyarlıdır. Hücre duvarı olmadığı için tüm penisilin ve sefoposporinlere dirençlidir. Eritromisin 50 mg/kg/gün 4 dozda oral 10 gün kullanılır. Yeni makrolidlerden klaritromisin ve azitromisin de etkili olabilmektedir. Yapılan çalışmalarda klaritromisin (15 mg/kg/gün, 2 doz, 10 gün) veya azitromisin (10 mg/kg/gün 1. gün ve 5 mg/kg/gün 2-5 günler arasında) tedavisi vakaların tümünde *M. Pneumoniae*'nin eradikasyonunu sağlamıştır. (4,72)

Ağır akciğer hastalığında, hemolitik anemide ve Stevens-Johnson Sendromunun tedavisinde kortikosteroidler tedaviye eklenebilir.

Aşılama

Bugüne dek mycoplasmalara karşı çeşitli aşılar denenmişse de klinik olarak başarılı bulunmamıştır. Hastalığın patogenezinde reenfeksiyonlar ve sensitizasyon da rol oynadığı için aşılamanın rutine alınması şimdilik zor gözükmektedir (73, 74).

MATERYAL VE METOD

Araştırmamızda 2003 ve 2004 tarihleri arasında boğmaca benzeri öksürük (paroksizmal, spazmodik) şikayetiyle acile başvuran klinik tanı olarak boğmaca düşünülerek hastaneye yatırılıp tedavi edilen 50 süt çocuğu incelendi.

Hastaların tümünden steril şartlarda venöz kan örnekleri alındı, oda ısısında pıhtılaştırıldıktan sonra dekole edildi ve 3000 devirde 10 dakika santrifüjleme işlemine tabii tutulup serumları ayrıldı.

Serumdaki antikor düzeyleri kantitatif olarak Bordetella Pertussis IgM, IgA için ELİSA yöntemi kullanılarak (Genzyme Virotech), Mycoplazma IgM için ise Latex Aglutinasyon Testi (Meristar TM-MP) uygulanarak ölçüldü.

Bordetella Pertussis IgM, IgA ELİSA testi

Test Prensipleri:

Bordetella Pertussis IgM, IgA Elisa testi; Pertussis toksin ve Filamentöz Hemaglutinine karşı serumda oluşmuş antikorları kalitatif ve semikantitatif ölçmeye dayanan bir testtir.

Aranan antikorun; antijenle kaplı mikroçukurlarda immunkompleks oluşturması esasına dayanır. Aşağıdaki reaksiyonlar meydana gelir:

- A) Hasta serumundaki Bordetella Pertussis antikorları mikrostrip çukurlardaki polistiren yüzeyde Bordetella Pertussis antijenleriyle birleşir.
- B) Rezidüel hasta numunesi yıkamayla uzaklaştırılır ve peroksidaz içeren enzim konjugatı eklenir.

- C) Kompleks tekrar yıkanır ve TMB (tetrametilbenzidin) içeren substrat solüsyonu ortama eklenir. Substrat enzim tarafından hidrolize edilerek renkli son ürün oluşumuna yol açar.
- D) Enzim-substrat reaksiyonu sonlandırıldıktan sonra oluşan renk hassasiyeti hasta numunesindeki Bordetella Pertussis IgM ve IgA antikorlarının konsantrasyonu ile direkt ilgilidir.

Kitin İçeriği

- A) Bordetella Pertussis antijeni kaplı çukurlar (96 testlik mikroçukur saflaştırılmış, inaktif Bordetella Pertussis bakterileriyle kaplanmıştır.)
- B) PBS tamponu (Phosphate buffered saline) mavi renkli PH:7,2
- C) Yüksek ve düşük (+) kontrol için kullanılacak insan serumları
- D) IgG ve IgA konjugat solüsyonları
- E) Substrat solüsyonu (TMB içeren)
- F) PBS yıkama solüsyonu
- G) Citrate-Stopping solüsyonu (Reaksiyonu durdurmak için)

Testin Uygulanışı

- A) Serum örnekleri sulandırma tamponuyla 1/100 oranında sulandırıldı, standart serumlarsa sulandırılmadan önceden belirlenmiş mikroçukurlara pipetlendi.
- B) Çukurların üstü kapatılıp 37°C deki su banyosunda 1 saat inkübe edildi.
- C) Bir saatin sonunda mikroçukurlar ters çevrilip boşaltıldı ve yıkama solüsyonu ile yıkandı.
- D) Tüm çukurlara sulandırılmış konjugattan eklendi ve 1 saat 37°C'de inkübe edildi.
- E) Çukurlar tekrar yıkandı ve substrat solüsyonu ilave edildi. 30 dakika 37°C'de karanlık ortamda inkübe edildi.

F) 50 ML sitratlı solüsyon ilave edildi ve reaksiyon duruncaya kadar karıştırıldı.

G) Plakların alt kısmı silindi ve 1 saat içinde her bir çukurun optik dansite değerleri 450/620 nm’de okundu.

Sonuçların Değerlendirilmesi

Reaksiyon sonucu meydana gelen rengin koyuluğu, serum örneğindeki antikor konsantrasyonuyla doğru orantılıdır. Konsantrasyonları önceden bilinen standart serumlardaki optik dansite değerleri, yarı logaritmik bir kağıda işaretlenerek, standart eğri elde edilir. Daha sonra serum örneklerinin optik dansite karşılığı, standart eğriden antikor düzeyi tespit edilir.

Mycoplasma Pneumoniae Latex Aglutinasyon Testi

Latex Aglutinasyon Testi, serumda Mycoplasma pneumoniae için oluşmuş IgM/IgG cinsi antikorları kalitatif olarak ölçen bir testtir.

Testin Prensibi

Latex partikülleri; M.pneumonia'nın hücre membranı antijenleriyle kaplanmıştır, latex belirleme ayırıcı (latex detection reagent) hasta serumuyla karşılaştırılınca, serumda IgM ve/veya IgG cinsi antikor varsa aglutinasyon oluşumu esasına dayanır.

Testin Uygulanışı

A) Serum örneği, dilüsyon sıvısı ile dilüe edilir.

B) Cam test zeminde hasta ve kontrol bölümleri önceden işaretlenir.

C) İşaretli bölümlere (+) ve (-) kontrol ayraçlarından birer damla ilave edilir.

D) Dilüe edilen serumdan uygun yerlere birer damla damlatılır.

E) Latex ve belirleyici ayraç hafifçe sallanarak karıştırılır, hasta kontrol ve test bölümlerine birer damla ilave edilir.

F) Her daire içinde alınan bölümdeki serumlar hafifçe karıştırılır.

G) 90-100 rpm ile rotatörde yada elde 4 dakika cam zemin sallanır.

H) İşlem sonunda test bölümündeki aglutinasyon, (+) ayıraçtaki aglutinasyon oluşumu ile karşılaştırılır. (Pozitif kontrol ayıracında her zaman aglutinasyon oluşmalı, negatif ayıraç ile ise hiçbir zaman aglutinasyon oluşmamalıdır, eğer bu durum gözlenmezse hatalı sonuç kabul edilmelidir)

Sonuçların Değerlendirilmesi

Pozitif sonuç: Hasta serumunun bulunduğu bölgede herhangi bir derecede aglutinasyon oluşumu demektir.

Negatif sonuç: Kontrol bölümünde hasta serumu ile hiçbir aglutinasyon belirtisi gözlenmez ise hasta serumu *M.pneumoniae* antikoru içermediği anlamına gelmektedir.

Testin ELISA ve kompleman testiyle uyumu yüksektir.

Çalışma Sonuçlarının Değerlendirildiği İstatistiksel İncelemeler

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman's korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Boğmaca benzeri öksürüğü olan çocuklardaki Bordetella Pertussis ve Mycoplasma Pneumoniae enfeksiyonlarının sıklığını belirlemek amacıyla yaptığımız çalışmada; 2003-2004 yılları arasında Zeynep Kamil Hastanesi'nde yatarak tedavi gören 50 sütçocuğu incelendi.

Hastalarda 2-10 gün arasında devam eden spazmodik öksürük nöbetleri (ardarda 5-10 kez olan karakteristik solunum sesiyle sonlanan paroksizmal öksürük) bulunmaktaydı. Hastalarımızın tamamının boğmaca aşısı mevcut değildi ve hiçbir hastada boğmaca ile temas öyküsü alınmadı. Ayrıca hastalar bize başvurmadan önce herhangi bir antibiyotik tedavisi almamışlardı. Fizik muayenede oskültasyonla akciğer alanlarında ince raller duyulmadı ve akciğer röntgenlerinde pnömonik infiltrasyon düşündürecek herhangi bir bulgu yoktu. Hastalara ELİSA yöntemiyle Bordetella Pertussis IgM ve IgA, Latex Aglutinasyon yöntemiyle de Mycoplasma IgM seviyesi bakıldı.

Olguların yaşları 1-12 ay arasında değişmekte olup ortalama yaşları $4,78 \pm 3,04$ aydır.

Olguların % 50'si erkek (25), %50'si kız (25) hastadır.

17 olguda (% 34) Bordetella IgM ve /veya IgA pozitifliği görülürken 33 olguda (%66) Bordetella IgM/IgA negatif olarak bulundu.

Mycoplasma IgM pozitifliği; 2 vakada (%4) saptandı.

Mycoplasma IgM'nin (+) olduğu vakalardan birinde Bordetella IgM/IgA da (+) olarak bulundu.

Bordetella IgM/IgA (+)'liği gösteren hastaların yaş ortalaması (-) olan hastalardan anlamlı düzeyde düşük bulundu. Cinsiyet açısından 2 grup arasında herhangi bir fark görülmedi.

Bordetella (+)' liği olan olgularda öksürük süresi Bordetella (-) olan olgulara göre daha uzun olarak saptandı ($p<0,01$).

Öksürük beraberindeki klinik bulguların (öksürük sonrası kusma, siyanoz, apne gibi) varlığı Bordetella (+) olan hastalarda anlamlı derecede yüksek bulundu. Yine Bordetella (+) hastalarda lenfositozun (% 70'in üstünde) eşlik ettiği lokositoz % 58,8 oranında görüldü.

Mevsimsel dağılıma baktığımızda; çalışmamızda Bordetella (+) vakaların Mayıs-Ağustos ayları arasında başvurduğunu görmekteyiz.

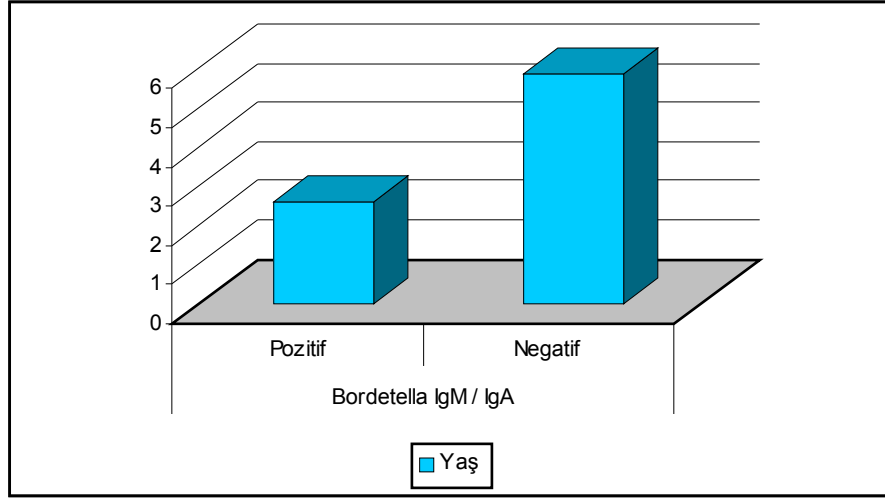
Hastaların yatış süresi açısından Bordetella (+) ve (-) vakalar arasında herhangi bir fark saptanmadı.

Tablo 3: Bordetella IgM/IgA pozitifliği ile yaş ve cinsiyet ilişkisi

		Bordetella IgM/IgA				<i>p</i>
		Pozitif (n=17)		Negatif (n=33)		
		Ort.	S.D.	Ort.	S.D.	
Yaş		2,62	0,93	5,89	3,16	0,001**
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Kız	7	41,2	18	54,5	0,370
	Erkek	10	58,8	15	45,5	

** $p<0,01$ ileri düzeyde anlamlı

Bordetella IgM/IgA (+) olgularda ortalama yaş $2,6\pm 0,93$ (1-11) ay olarak bulundu. Bu değer Bordetella IgM/IgA negatif olguların yaş ortalamasından istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı düşüktür ($p<0,01$).



Şekil 2: Bordetella IgM/IgA (+) ile yaş ilişkisi

Cinsiyet açısından bakıldığında Bordetella (+) grup ile (-) olanlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamaktadır ($p>0,05$).

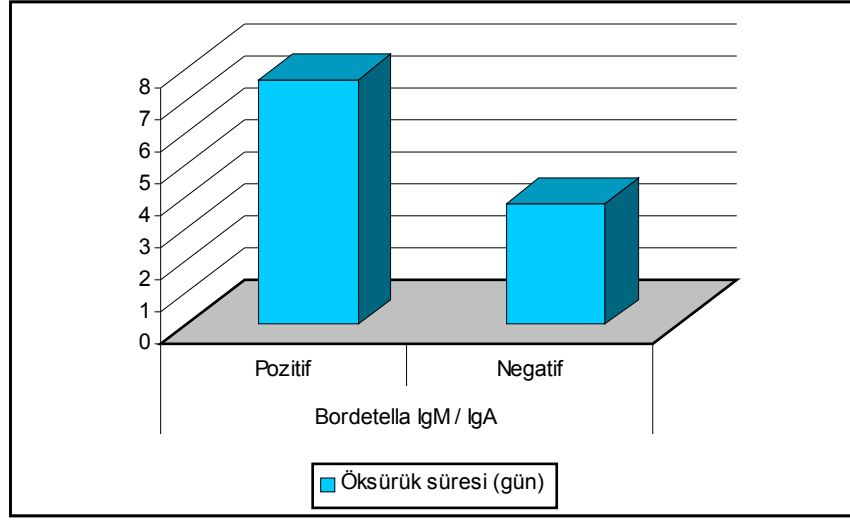
Tablo 4: Bordetella IgM /IgA pozitifliği ile öksürük süresi arasındaki ilişki

	Bordetella IgM/IgA				<i>p</i>
	Pozitif (n=17)		Negatif (n=33)		
	Ort.	S.D.	Ort.	S.D.	
Öksürük süresi (gün)	7,65	0,93	3,76	0,93	0,001**

** $p<0,01$ ileri düzeyde anlamlı

Tüm olguların öksürük süresi 2 -10 gün arasında değişmekte olup; ortalama öksürük süresi $5,08\pm 2,08$ gündür.

Bordetella pozitifliği ile öksürük süresi arasındaki ilişki incelendiğinde; Bordetella IgM/IgA pozitif olan olguların ortalama öksürük sürelerinin, negatif olan olgulara göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek olduğu görülmektedir ($p<0,01$).



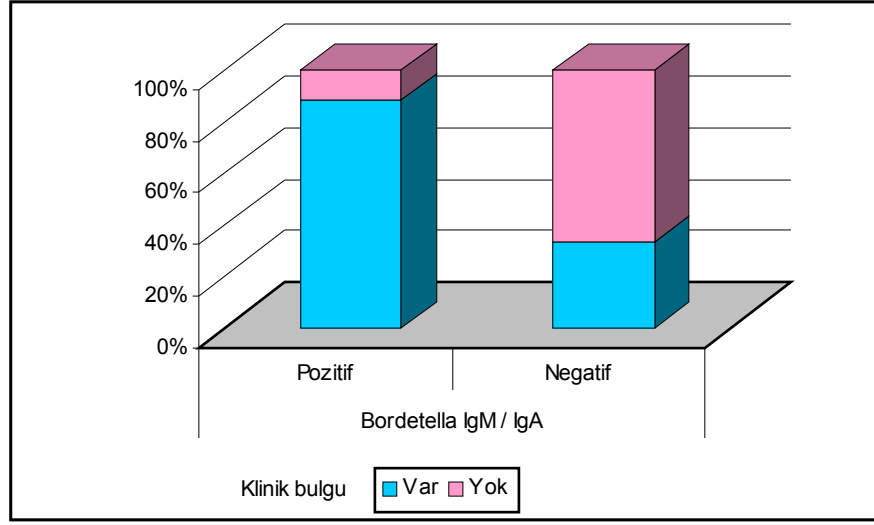
Şekil 3: Bordetella IgM/IgA pozitifliği ile öksürük süresi arasındaki ilişki

Tablo 5: Bordetella IgM/IgA pozitifliği ile öksürük beraberindeki klinik bulgu (öksürük sonrası kusma, siyanoz, apne...) ve lökositozla beraber lenfositoz (% 70'in üstünde) arasındaki ilişki

		Bordetella IgM/IgA				p
		Pozitif (n=17)		Negatif (n=33)		
		n	%	n	%	
Klinik bulgu	Var	15	88,2	11	33,3	0,001**
	Yok	2	11,8	22	66,7	
Lökositoz beraberinde lenfositoz	Var	10	58,8	5	15,2	0,001**
	Yok	7	41,2	28	84,8	

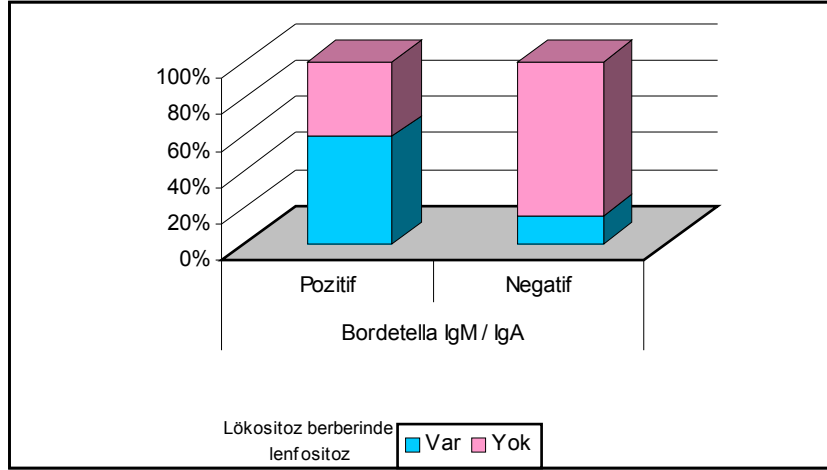
** $p < 0,01$ ileri düzeyde anlamlı

Bordetella IgM/IgA pozitif olan olgularda öksürük beraberindeki klinik bulgu (kusma, apne, siyanoz...) varlığı oranı (% 88,2); Bordetella negatif olgulardaki klinik bulgu varlığı oranından (% 33,3) istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p < 0,01$).



Şekil 4: Bordetella IgM/IgA pozitifliği ile öksürük beraberindeki klinik bulgu ilişkisi

Bordetella IgM/IgA pozitif olan olgularda lökositozla beraber lenfositoz varlığı oranı (% 58,8); Bordetella negatif olgulara oranla (% 15,2) istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksektir ($p<0,01$).



Şekil 5: Bordetella IgM/IgA pozitifliği ile lökositoz ile birlikte lenfositoz varlığı arasındaki ilişki

Tablo 6: Bordetella IgM/IgA pozitifliği ile hastanede kalış süresi ilişkisi

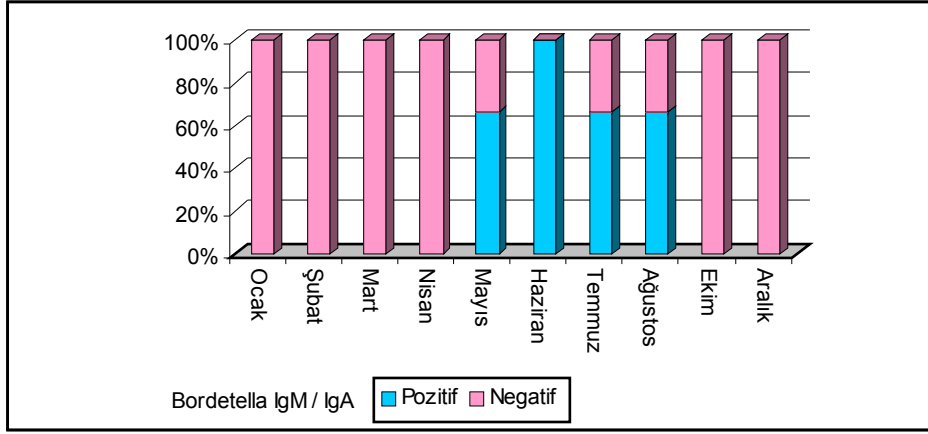
	Bordetella IgM/IgA				<i>p</i>
	Pozitif		Negatif		
	(n=17)		(n=33)		
	Ort.	S.D.	Ort.	S.D.	
Hastanede kalış süresi (gün)	10,11	6,08	10,39	3,95	0,306

Tüm olguların hastanede kalış süresi 5 ile 32 gün arasında değişmekte olup; ortalama hastanede kalış süresi $10,30 \pm 4,72$ gündür.

Bordetella pozitif olan olgular ile negatif olan olguların ortalama hastanede yatış süreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamaktadır ($p > 0,05$).

Tablo 7: Aylara göre Bordetella IgM/IgA pozitifliği dağılımı

	Bordetella IgM/IgA			
	Pozitif		Negatif	
	(n=17)		(n=33)	
	n	%	n	%
Ocak	-	-	6	100,0
Şubat	-	-	8	100,0
Mart	-	-	7	100,0
Nisan	-	-	4	100,0
Mayıs	6	66,7	3	33,3
Haziran	5	100,0	-	-
Temmuz	2	66,7	1	33,3
Ağustos	4	66,7	2	33,3
Ekim	-	-	1	100,0
Aralık	-	-	1	100,0



Şekil 6: Aylara göre Bordetella IgM pozitifliği dağılımı

Aylara göre dağılıma baktığımızda; Bordetella (+) olguların Mayıs ve Ağustos ayları arasında saptandığını görmekteyiz.

TARTIŞMA

Boğmaca tipik öksürük nöbetleriyle seyreden, çocukluk dönemlerinin sık görülen enfeksiyon hastalıklarından biridir. Özellikle yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde hastalık daha ciddi seyretmekte ve ölümlere yol açabilmektedir (1,2,4,23).

Boğmacanın kültürde üretilmesi güç olabildiğinden ve itina istediğinden (ekimin hasta başında yapılması, yapılamıyorsa nakil besiyerleri aracılığıyla nakledilmesi...) rutin boğmaca tanısı konmasında klinik bulguların yanı sıra serolojik testlere sıkça başvurulmaktadır.

Boğmacanın klinik tanısında; anamnezde ilk araştırılan şeylerden biri öksürüğün karakteridir. Ardarda 5-10 kez gelen, karakteristik inspiratuar ses ile sonlanan (whooping-repriz) spazmodik öksürük boğmaca için tipik kabul edilmekle birlikte, boğmaca hastalığı dışında Chlamydia Pneumoniae, Mycoplasma Pneumoniae, Adenovirus, RSV, Bordetella Bronchiseptica enfeksiyonlarının sonucu olarak da ortaya çıkabilmektedir (4, 23, 59, 60, 61).

Paroksizmal tipik öksürüğü olan çocuklarda Bordetella pertussis enfeksiyonunu araştırmaya yönelik çok sayıda çalışma mevcuttur. Fakat bu şikayetle gelen hastalarda etyolojiyi aydınlatmak için yapılan geniş içerikli viral ve bakteriyel serolojik çalışmalar kısıtlı sayıdadır (75).

1940'ların sonunda uygulanmaya başlanan tam hücreli boğmaca aşısı ve 1980'lerde uygulanıma giren asellüler boğmaca aşısı sayesinde ülkemizde ve dünyada görülen boğmaca vakalarının sayısı oldukça azalmıştır (2, 3, 7, 23). Bu yüzden boğmaca benzeri semptomları olan hastalarda Bordetella Pertusis yanında diğer enfeksiyon ajanlarını da etyolojide aramak ihtiyacı hissedilmiştir.

Wirsing'in boğmaca benzeri öksürüğü olan hastalarla yaptığı 1179 vakalık çalışma; bu konuda yapılmış en geniş çalışmalardan biridir. Bu çalışmada 1030 hastada (%89,6) Bordetella Pertusis enfeksiyonu serolojik ve laboratuvar olarak

kanıtlanmıştır. Mycoplasma Pneumoniae enfeksiyonu ise 15 hastada (%1,27) tespit edilmiştir. Çalışmada hastalar RSV, Adenovirus, Parainfluenza virus ve Chlamydia açısından da serolojik olarak araştırılmış ve pertussis benzeri öksürüğün etyolojisinde bu mikroorganizmaların da rol oynadığı gösterilmiştir (59).

Çalışmamızda boğmaca enfeksiyonunu kanıtlamak için enfeksiyon süresince erken yükselen Bordetella Pertussis IgA ve IgM titreleri en sensitif testlerden biri kabul edilen ELISA yöntemiyle ölçülmüştür. Bu konuda Finger'in boğmacanın serolojik tanısına yönelik çalışmasında; ilk önce IgA ve IgM antikorlarında hızlı yükseliş daha sonra IgG artışının olduğu belirtilmiştir.(27)

Boğmaca hastalığı özellikle 1 yaş altında daha siktir ve klinik seyir daha ağır olmaktadır. Japonya'da pertussis etyolojisini belirlemek için 1992 yılında yapılan 2501 klinik tanıli pertussis vakasının 403'ünde kültür pozitifliği saptanmış ve bu hastaların büyük çoğunluğunun 1 yaş altında olduğu belirtilmiştir. Klinik semptomların 1 yaş altı hastalarda daha şiddetli gözlemlendiği vurgulanmıştır (76). Ayrıca benzer şekilde Fransa'da yapılan bir çalışmada boğmaca enfeksiyonuna en sık 3-6 ay arası bebeklerde rastlanmıştır ve enfekte olguların % 74'ünün hiç aşı yapılmamış hastalar olduğu belirtilmiştir. Hastalığın 2. en sık görüldüğü grup olarak da 0-3 aylık bebekler gösterilmiştir(77).

Çalışmamızdaki hastaların yaşları 0-12 ay arasında değişmekteydi ve Bordetella pozitifliği olan olguların yaş ortalaması 2.62 aydı. Bu yaş grubunda bulaşmanın sık olarak enfekte aile fertleri yoluyla olduğu bilinmektedir. Hastalarımızın aile öyküsünde boğmaca enfeksiyonu düşündürecek öksürüğü olan aile fertlerinin bulunmadığı öğrenildi.

Çalışmamızda Boğmaca benzeri öksürüğü olan hastalarda Bordetella Pertussis enfeksiyonu % 34 olarak saptanmıştır.

Klinik olarak boğmaca tanıli hastalarda etkenin Bordetella Pertussis olarak saptanma (kültür ve serolojik yöntemlerle) yüzdesi çeşitli yayınlarda geniş farklılıklar göstermektedir. Wirsing'in çalışmasında klinik olarak boğmaca benzeri öksürüğü olan 1179 vakanın 1030'unda (%89.6) laboratuvar ve serolojik olarak

Bordetella Pertussis enfeksiyonu gösterilmiştir. 100 vakalık diğer bir çalışmada ise 42 tanesinde Bordetella Pertussis nazofarenksten izole edilmiştir. Benzer şekilde Japonya’da boğmaca benzeri semptomları olan hastalarda % 26.2 oranında Bordetella Pertussis enfeksiyonu kanıtlanmıştır. Daha önce bahsettiğimiz Kimura M’ nin çalışmasında (2501 vakalık çalışma) ise %16.1 vakada izole edilmiştir. Bordetella Pertussis pozitifliği saptanan vakaların ise sadece %7’sinde 2-3 dozluk aşılama öyküsü alınmıştır (59, 76, 78, 79).

Boğmaca hastalığında özellikle 3 haftadan uzun süren öksürük süresi tipik kabul edilmekle birlikte, infantların tipik öksürük nöbetleri ve uzun süren bir öksürük dönemi göstermeden de enfekte olabileceği bilinmektedir. Çalışmamızda Bordetella pozitif olguların ortalama öksürük süresini 7.65 gün olarak saptadık; diğer olgulara kıyasla boğmaca vakalarında öksürük süresi anlamlı olarak yüksek bulundu. Literatüre baktığımızda kimi yayınlarda 14 günün üstünde kimi yayınlarda ise 3 haftanın üstündeki öksürük süresi boğmacaya spesifik kabul edilmektedir. Bu konuda erişkinler ve adultlar üzerinde yapılan çalışmalar, infantlara göre daha fazla sayıdadır. Bir çalışmada Bordetella (+) olguların %82’sinde 3 hafta ve daha uzun süren öksürük gözlenmiş ve 3 aydan uzun süren öksürük şikayetiyle gelen hastalarda %83 olguda Bordetella Pertussis etken olarak izole edilmiştir (75, 80). Son yıllarda erişkinler ile adolesanların hastalığı bulaştırmada etkili oldukları ve bu grupta boğmaca enfeksiyonunun atipik seyrettiği görülmüştür. Bunun üzerine paroksizmal ve kronik öksürüğü olan erişkin ve adolesan çocuklar da boğmaca açısından incelenmeye alınmışlardır (81).

Boğmaca hastalığında tipik öksürük yanında öksürük sonrası kusma, siyanoz, apne gibi klinik bulguların görülmesi oldukça sıktır. Çalışmamızda öksürük nöbetleriyle birlikte kusma, siyanoz ya da apne gibi klinik bulgu gösteren hastalarda Bordetella IgM/IgA pozitifliği daha anlamlı olarak yüksek oranda saptanmıştır. Fransa’da klinik olarak Pertussis tanılı hastalarda yapılan çalışmada öksürüğe en çok eşlik eden bulgunun kusma olduğu ve Bordetella (+) vakaların %60’ında görüldüğü bildirilmiştir (77).

Davis'in 1995 yılında yayınlanan çalışmasında da benzer olarak tipik öksürüğün yanında kusma ve klinik bulguların eşlik ettiği hastalarda Pertussis spesifitesi %90 olarak bulunmuştur (80).

Periferik yaymada lökositozla beraber %70'in üstünde lenfosit hakimiyetinin olması laboratuvar tanı olarak boğmacayı desteklemektedir. Lökosit sayısında artış ve lenfositoz derecesi genellikle öksürüğün şiddetiyle paraleldir. Başka enfeksiyonların seyrinde de lökositoz ve lenfositoz gelişebileceği için boğmacaya özgül değildir (4). Literatürde Kabayashi ve arkadaşlarının 3 yaş altı çocuklarda yaptığı Bordetella enfeksiyonu üzerine epidemiyolojik bir çalışmada lökosit bulgularının boğmaca enfeksiyonunda sık görüldüğü fakat tek başına değerlendirilmesinin tanı koymada anlamsız olduğunu belirtmişlerdir (82). Benzer şekilde Fransa'da yapılan çalışma Bordetella pozitifliği saptanan olguların %55'inde lenfositozun olduğunu göstermiştir (77). Bizim çalışmamızda Bordetella pozitifliği olan vakaların % 58.8'inde lenfositozun olduğunu gördük ve Bordetella (-) olgularla kıyaslanınca bu oranın Bordetella (+)'liği gösteren vakalara daha spesifik olduğu sonucuna vardık. Fakat literatürle uyumlu biçimde tanı koymada tek başına değerlendirilmesinin anlamlı olmayacağını düşünmekteyiz.

Boğmacanın kız ve erkek çocuklarda görülme sıklığı açısından net bir ayrım olmamakla beraber; hastalığın kızlarda daha çok görüldüğü ve daha ağır seyrettiği bildirilmektedir. Nedene yönelik bu durumun net bir açıklaması yapılamamaktadır. Bizim yaptığımız çalışmada ise boğmaca enfeksiyonu ile cinsiyet arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (23, 83).

Boğmacanın insidansı üzerindeki mevsimsel etkilenmeleri yorumlamak oldukça güçtür. Aşının yaygın kullanımı öncesinde de pertussisin mevsimsel epidemiyolojisinin tanımlamaları arasında fikir birliği bulunmamaktaydı. Genç infantlar muhtemelen diğer yaşlılarıyla daha çok temasta olduğundan yaz aylarında daha yüksek insidans bildiren çalışmalar çok sayıdadır.

Çalışmamızda Bordetella IgM/IgA pozitifliğinin özellikle Mayıs ve Ağustos ayları arasında olduğunu gördük. Gerçekten de pertussisin mevsimsel

epidemiolojisi günümüzde çok değişkendir. Amerika'da yapılan çalışmalarda güney eyaletlerinde pikin yaz ortasında olduğu; kuzey eyaletlerinde ise Temmuz-Ekim ayları arasında olduğu gözlenmiştir. Bunların yanı sıra mevsimsel değişkenlik olmadığını da bildiren çok sayıda çalışma vardır. Pertussis'in geçmiş ve yeni mevsimsel özelliği ve belirgin değişkenliğe sahip olmasının şu ana dek tatmin edici bir açıklaması yapılamamıştır (9, 23).

Boğmaca geçiren hastalarda hospitalizasyon özellikle 1 yaşın altındaki infantlarda çoğunlukla gerekli olmaktadır. Çalışmamıza alınan hastaların hepsi hospitalize edilmişlerdir. Baron'un Fransa'daki çalışmasında hospitalizasyon oranı Bordetella (+) olgularda %73 olarak saptanmıştır (77). Araştırmamızda hastanede kalış süresi ve boğmaca enfeksiyonu arasında boğmaca olmayan hastalara kıyasla herhangi bir ilişki görülmemiştir. Hastalar ortalama 10 gün yatarak tedavi edilmiştir.

Boğmaca oldukça bulaşıcı olabilen bir hastalıktır. Bordetella tespit ettiğimiz 4 olgunun asemptomatik, aşısız ve 7 yaşın altında olan kardeşlerine boğmaca aşılmasına başlanmış ve oral eritromisin tedavisi verilmiştir.

Boğmaca benzeri öksürüğe sebep olan mikroorganizmalardan biri olan Mycoplasma Pneumonia da çalışmamıza katılan olgularda Lateks aglutinasyon testi metoduyla araştırılmıştır.

Mycoplasma Pneumonia enfeksiyonlarının pik yaşı 4 yaş olmasına rağmen, % 10-20 oranında süt çocuklarında da rastlanabilmektedir. Süt çocuklarında bulaş genellikle enfekte aile fertleri yoluyla olmaktadır. Wirsing'in yaptığı çalışmada boğmaca benzeri öksürüğü olan çocuklarda etken % 1.27 oranında M.Pneumonia olarak saptanmıştır. Hallender'in persistan öksürüğü olan çocuklarda yaptığı çalışmada ise % 19 oranında Mycoplasma Pneumonia enfeksiyonuna rastlanmıştır. Ferrer'in Pertussis benzeri sendrom etyolojisine yönelik çalışmasında Mycoplasma Pneumoniae sıklığı % 2.9 olarak bulunmuştur (59, 60, 75).

İnfanlarda Mycoplasma Pneumoniae enfeksiyonu sıklığını araştırmaya dair sınırlı sayıda yayın mevcuttur. Pnomoni semptomları olan infantların değerlendirildiği bir çalışmada 6 ay altındaki hastalarda hiçbirinde

M.Pneumoniae'ya rastlanmazken, diğerk bir çalışmada 1 yaş altında M.Pneumoniae sıklığı % 3.3 olarak bulunmuştur (84, 85).

Boğmaca benzeri öksürüğü olan infantlarda yaptığımız çalışmada M.Pneumoniae enfeksiyonu sıklığını benzer çalışmalara paralel olarak %4 oranında saptadık.

M.Pneumoniae'nın infantlar üzerindeki çalışmalarında erkek çocuklarda daha sık görüldüğü, diğerk yaş gruplarında ise cinsiyete bağlı bir farklılık olmadığı saptanmıştır (86). Çalışmamızda 1'i kız, 1'i erkek 2 vakada M.Pneumonia IgM (+) olarak bulunmuştur.

Boğmaca hastalığı genellikle düşük ya da hafif ateşle seyretmesine karşın mycoplasma enfeksiyonlarında ateş ortalama 38.9°C'yi bulabilmektedir. Mycoplasma IgM'yi (+) saptadığımız 2 olguda ateş 38°C'nin üzerindeydi. Boğmaca tanısı konulan hastaların 2'sinde ise 37°C-38°C arasında ateş görülmüştür.

Laboratuvar bulgusu olarak sedimentasyon yüksekliği M.Pneumoniae enfeksiyonlarında sık rastlanan bir bulgudur. Çalışmamızda M.Pneumoniae tespit ettiğimiz olguların birinde sedimentasyon yüksek bulunurken; boğmaca tanısı alan vakalarda literatüre uygun şekilde normal kalmıştır.

Boğmaca benzeri öksürüğü olan hastalarda Bordetella Pertussis yanında diğerk respiratuvar patojenlerle eş zamanlı enfeksiyon olabileceğini belirten çalışmalar da mevcuttur (80). Aynı şekilde M.Pneumoniae ile ilgili bazı çalışmalarda diğerk enfeksiyon ajanlarıyla aynı anda ya da ardışık olarak bulunabileceği kaydedilmiştir (87, 88).

Çalışmamızda Mycoplasma IgM (+) saptadığımız olgularımızdan biri aynı zamanda Bordetella (+)'liği de göstermekteydi. Davis SF; 1995 yılında eş zamanlı Pertussis ve Mycoplasma salgınıyla ilgili yaptığı çalışmada hastaların anamnez, öksürük süreleri ve tipik öksürük nöbetlerine göre Mycoplasma enfeksiyonu ile Bordetella enfeksiyonu ayırımı yapılabilmesi için yeterli farklılıkların olmadığını göstermiştir (80).

0-12 ay arası süt çocuklarında boğmaca benzeri öksürük etyolojisine yönelik yaptığımız çalışmada, klinik olarak boğmaca düşündüğümüz hastalarda etkenin nadir de olsa Mycoplasma Pneumoniae olabileceğini saptadık. Klinik semptomlarla her iki hastalık (zellikle boğmaca) arasında ilişki kurmaya çalıştık.

Ancak lkemizde farklı bölgelerde ve farklı yaş gruplarında da klinik olarak boğmaca düşündüren öksürüğü olan ocuklarda; RSV, Adenovirus, Chlamydia Pnemoniae, Bordetella Bronchiseptica gibi etkenlere karşı da geniş çaplı araştırmaların yapılması gerekmektedir.

Ülkemizin kendi epidemiyolojik özellikleri dikkate alınarak yapılacak geniş çaplı viral ve bakteriyel etkenlere yönelik vaka grubu daha yüksek olan araştırmaların daha sağlıklı olabileceğini düşünmekteyiz.

ÖZET

2003 ve 2004 tarihleri arasında kliniğimize boğmaca benzeri öksürük şikayetiyle başvuran ve boğmaca ön tanısıyla yatırılarak tedavi gören 25'i kız, 25'i erkek 50 süt çocuğu değerlendirilerek boğmaca ve Mycoplasma Pneumoniae enfeksiyonu sıklığı araştırıldı.

Olgulara; Bordetella Pertussis IgM ve IgA için yüksek sensitivitesi olan ELISA testi ve Mycoplasma Pneumoniae IgM ölçümü için pratik ve uygulanımı kolay olan Latex Aglutinasyon testi uygulandı.

Olguların %34'ünde B.Pertussis IgM ve/veya IgA (+) bulunurken; 2 vakada (%4) Mycoplasma IgM'i (+) olarak saptadık.

Olguların birinde eş zamanlı olarak hem Mycoplasma IgM'i hem de Bordetella'yı (+) olarak bulduk.

Bordetella (+) olan vakaların tümünün Mayıs ve Ağustos ayları arasında başvurduğunu saptadık.

Bordetella (+) olan vakalarda öksürük sonrası kusma, apne, siyanoz gibi klinik bulgularla, % 70'in üstünde lenfositoz hakimiyetindeki lökositoz görülme sıklığı Bordetella (-) olan vakalardan anlamlı derecede yüksek olmakla birlikte; tek başına tanı koydurucu olmadığı sonucuna vardık.

Boğmaca tespit ettiğimiz olgularda klinik izlemleri boyunca, boğmacaya ait herhangi bir komplikasyon gözlenmedi.

Boğmaca benzeri klinik tabloyla başvuran hastalarda Bordetella Pertussis saptanmayanlarda, etken olabilecek diğer mikroorganizmaların da (Mycoplasma, Chlamydia, Adenovirus ...) şartlar elverdiğince araştırılması gerektiği, etkene yönelik olarak yapılacak klinik takip ve tedavinin daha faydalı olacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Cherry J.D., Brunnel P.A., Goldon G.B., Korzon D.T.: Report of the Task Force an Pertussis and Pertussis Immunization. *Pediatrics*, 939-984, (1988)
2. World Health the Magazine of the World Health Organization, January-February (1997)
3. 2002 Kenneth Todar University of Wisconsin-Madison Department of Bacteriology-Bordetella Pertussis and Whooping Cough.
4. American Academy of Pediatrics, Red Book 2003, Pertussis.
5. Moffet H.L.: *Clinical Microbiology*, Second ed., J.B-Lippincott Company, Philadelphia, Toronto, 78-81
6. Davis S.F., Strebel P.M., Cochi S.L., et al. Pertussis surveillance-USA, 1989-1991, *MMWR* 1992; 41 (55-8): 11-9
7. Pertussis in the preantibiotic and prevaccine area with an emphasis on adult pertussis. Cherry J.D., *Clinic. Inf. Dis.* 1999; 28 (Suppl 2): S107-11
8. Guris D., Strebel P.M., Bordenheler B., et al. Changing epidemiology of pertussis in the United States. Increasing reported incidence among adolescents and adults, 1990-1996. *Clin. Inf. Dis.* 1999; 28: 1230-7
9. Christle C.D.C., Marx M.L., Marchant C.D., The 1993 epidemic of pertussis in Ciicinnati: Resurgence of disease in a highly immunized population of children. *N.Engl.J.Med.* 1994; 331: 16-21
10. Dolby J.M.: *Bordetella*, *Microbiology*, (Braude, A.I.)ed.) First ed., Igaku, Shoin, Saunders/International Edition, 378-287 (1982)
11. Schleiss, M.R., DAHL, K. (2000) Acelluler pertussis vaccines. *Current Problems in Pediatrics*.30,(6): 181-201
12. Ketchum, P.A.; *Microbiology (Introduction for Health Professionals)*, 361-3, (1984)
13. Akman M., Gülmezoğlu E.: *Tıbbi Mikrobiyoloji*, II.Baskı, Hacettepe Üniversitesi Yayınları, Ankara, 374-376

14. Babu M.M., Bhargavi J., Sauno R.S., Singh S.K., (2002) Molecular Pathogenesis of Bordetella Pertussis.
15. Tarhan G., Özcengiz E., (1995) Değişik Bordetella Pertussis suşlarının bağışıklama gücü ve patojeniteleri. Mikrobiyoloji Bülteni, 29: 219-226
16. Tuomanen E., Weiss A., Rich R., Zak F., Zak O., (1985) Filamentous hemagglutinin and Pertussis toxin promote adherence of Bordetella Pertussis to child. Develop. Biol. Standard. 61: 197-204
17. Rogel A., Meler., Hanski E.: Adenylate Cyclase Toxin from Bordetella Pertussis The Journal of Biological Chemistry, 255: 3154-3161 (1991)
18. Wirsing Van Koenig, C.H. (2002). Bordetella Pertussis.
19. Leinenger E., Kenimer, J.G., Brennon M.3. (1990) Surface proteins of Bordetella Pertussis role in adherence. Proceedings of the sixth International Symposium on Pertussis.
20. Kerr, J.R., Matthew, R.C. (2000) Bordetella Pertussis infection: pathogenesis, diagnosis, management and the role of protective immunity. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 19: 77-88
21. Fine Pem, Clarkson J.A., Miller E. The efficacy of pertussis vaccines under conditions of household exposure: Further analysis on the 1978-80. PHLS, ERL study in 21 area health authorities in England. Int. J. Epidemiol. 1988; 17: 635-42
22. Court D., Jackson H., Knox G. The recognition of whooping-cough. The Lancet 1953: 1057-1060
23. Krugman's Infectious Diseases of Children. Edward A., Mortimer, Jr. P: 335-348
24. Reizenstein E., Johansson B., Martin L., Abens J., Möllby R., Hallender H.O. Diagnostic evaluation of polymerase chain reaction discriminative for Bordetella Pertussis, Bordetella Parapertussis and B.Bronchiseptica.
25. Galazko A.M: Pertussis. The Immunological Basis for Immunization. WHO, EPI, Genova, 1-20 (1983)

26. Manclark, C.R., Meade B.D., Brustyn D.G.: Serological Response to Bordetella Pertussis. *Manuel of Clinical Laboratory Immunology*. Third ed, American Society for Microbiology, Washington. D.C., 388-394, (1986)
27. Finger H., Wirsing von Koenig C.H. Serological diagnosis of whooping cough. *Dev. Biol. Stand*, 1985; 61: 331-5
28. Ritta H. The effect of early erythromycine treatment on the infectiousness of whooping cough patients. *Acta Pediatric Scand* 1982; 288: 10-12
29. Edelman K., Nikkari S., Ruuskanen O., et al. Detection of Bordetella Pertussis by polymerase chain reaction and culture in the nasophaynx of erythromycin treated infants with pertussis. *Ped Inf Dis J* 1996; 15: 54-7
30. Hewlett E. A Comment on the pathogenesis and prevention *Ped. Infect. Dis. J.* 1997; 16: 878-84
31. Mortimer E.A.: Pertussis and its prevention: a family affair. *J.Inf.Dis.* 1990: 161: 473-9
32. Sato Y., Sato H., (1999) Development of acellular pertussis vaccines. *Biologicals* 27: 61-69
33. Tully J.G. Current status of the mollicute flora of humans. *Clin. Infect. Dis.* 1993, 17 (Suppl 1): 2-9
34. Cherry J.D., *Mycoplasma and Ureoplasma Infectious*. In: Feigin R.D., Cherry J.D. *Textbook pediatric infectious diseases* 3rd ed. 1992: 1866-79
35. *Mikrobiyoloji 2000*. Dr.Alper Tünger, Dr.Cengiz Çavuşoğlu, Dr.Metin Korkmaz P: 202-203
36. Meimark H.C.: Division of mycoplasmas into subgroups. *J.Gen.Microbiol.* 63: 249-63
37. *Tıbbi Mikrobiyoloji*. Fritz H.Kayser, Kurt A, Bienz, Johannes Eckert, Jean Lindenmann P: 267-268
38. 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: 1180-1186, 1983

39. Chonock R.M., Mufsan M.A., Blomm H.H.: Eaton agent pneumoniae. JAMA 1961; 175: 213-20
40. Saliba G.S, Giezen W.P., Chin T.D.Y. Mycoplasma Pneumoniae infection in a resident boys home. Am J.Epidemiol. 1967; 86: 408-18
41. Fernold G.W., Collier A.M., Clyde W.A. Respiratory infectious due to Mycoplasma Pneumoniae in infants and children. Pediatrics 1975; 55: 327-35
42. Klimek J.J., Russman B.S., Quatigliani R: Mycoplasma Pneumonia meningoencephalitis and transverse myelitis in association with low cerebrospinal fluid glucose. Pediatrics 1976, 58: 135-139
43. Kasohara I., Otsuba Y., Yonose T. Isolation and characterization of mycoplasma pneumoniae from cerebrospinal fluid of a patient with pneumoniae and meningoencephalitis. J.Inf.Dis. 1985; 152: 823-5
44. Emmans J., Schlyendenberg A., Cordero L. An aid to the rapid diagnosis of mycoplasma pneumonia infections. J. Inf Dis. 1969; 119: 650-3
45. Ramsey B.W., Marcuse E.K., Foy H.M. use of bacterial antigen detection in the diagnosis of pediatric lower respiratory tract infections. Pediatrics 1986; 78: 1-9
46. Foy H.M., Kenny G.E., McMahan R. Mycoplasma Pneumoniae in an urban area. Flue years of surveillance. JAMA 1970; 214: 1966-72
47. Sabato A.R., Martin A.S., Marmion B.P., Kok T.W. Mycoplasma Pneumonia: acute illness, antibodies and subsequent pulmonary function. Arch. Dis. Child. 1984, 59: 1034-37
48. Decancg H.G., Lee F.A. Mycoplasma Pneumoniae pneumonia. Massive pulmonary involument and pleural effusion. JAMA 1965; 194: 1010-1
49. Noriged E.R., Simberkoff M.S., Gilroy F.J. Life threatening Mycoplasma Pneumoniae Pneumonia. JAMA 1974; 229: 1471-2
50. Wallace A.C. Clinical overview of typical Mycoplasma Pneumoniae infections. Clin. Inf. Dis. 1993; 17 (Suppl 1): 32-6
51. Loda F.A., Glezen W.P., Cylder W.A. Respiratory disease in groupday care. Pediatrics 1972; 428-37

52. Glezen W.P., Cylder W.A., Senior R.T. Group A streptococci, mycoplasmas and viruses associated with acute pharyngitis. *JAMA* 1967; 202: 455-60
53. Halsted C., Lepow M.L., Balassonion R: Clinical observations microbiology and evaluation of therapy. *Am. J. Dis. Child.* 1968; 115: 542-51
54. Chanock R.M., Parrott R.H. Acute respiratory disease in infancy and childhood: present understanding and prospects for prevention. *Pediatrics* 1965; 36: 21-39
55. Broughton R.A Infections due to *Mycoplasma Pneumoniae* in childhood. *Ped. Infect. Dis.* 1986; 511: 71-85
56. Metsola J., Ziegler I., Ruussanen O., Vonto I. Recurrent wheezybronchitis and viral respiratory infections. *Arch. Dis. Child.* 1991; 66: 124-9
57. Simmons B.P., Aber R.C., *Mycoplasma Pneumoniae*. Symptoms mimicking pulmonary embolism with infarction. *JAMA* 1979; 241: 1268-9
58. Mc Namara M.J., Phillips I.A., Williams O.B. Viral and mycoplasma pneumoniae infections in exacerbations of chronic lung disease. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1996; 100: 19-24
59. Wirsing V.K., C.H., Rottl. Bogaerts H., Schmitt H.J.: A Serologic study of organisms possibly associated with pertussis like coughing. *Ped. Inf. Dis. J.* 1998 Jul; 17 (7): 645-9
60. Ferrer A., Calicol I., Monresa J.M., Andrew A. Microorganisms isolated in cases of pertussis like syndrome. *Enferm. Infect. Microbiol. Clin.* 2000 Nov; 18(9): 433-8
61. Wright S.W., Edwards K.M., Decker M.D. Prevalance of positive serology for acute chlamydia pneumoniae infection in emergency department patients with persistent cough *Acad. Emerg. Med.* 1997 Mar. 4(3): 179-83
62. Hagiwara K., Ouchi K., Tashiro N., Azuma M., An epidemic of pertussis like illness caused by chlamydia pneumoniae. *Ped. Inf. Dis. J.* 1999 Mar; 18(3): 271-5
63. Ali N.J., Sills B.E., Andrews P.F: The clinical spectrum and diagnosis of mycoplasma pneumoniae infection. *Quart J. Med* 1986; 58/227: 241-51
64. Editorial *Mycoplasma Pneumoniae*. *Lancet* 1991: 337; 651-2

65. Jacobs E., Bennewitz A., Bredt W. Antibodies in enzyme linked immunosorbent assay and immunoblotting. *J.Clin. Microbiol.* 1986; 23-3, 517-22
66. Lee S.H., Choroenyng S., Brennon T. Comparative studies of three serologic methods for the measurement of mycoplasma pneumoniae antibodies. *Am. J. Clin. Pathol.* 1989; 92: 342-7
67. Hata D., Kuze F., Mochizuki Y. Evaluation of DNA probe test for rapid diagnosis of Mycoplasma pneumonia infections. *J.Ped.* 1990; 116: 273-6
68. Kleemala S.R., Karlalinen J.F., Raty R.K.H. Rapid diagnosis of mycoplasma pneumoniae infection: clinical evaluation of a commercial probe test. *J Infect Dis* 1990; 162: 70-5
69. Echevarria J.M., Leon P., Balfagon P., Lopez J.A. Diagnosis of mycoplasma pneumoniae infection by microparticle agglutination and antibody capture enzyme immunoassay. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 1990; 913: 217-20
70. Hassain A., Bakır M., Ramia S., Serological diagnosis of mycoplasma pneumoniae infections. *Trop. Georg. Med.* 1985; 37: 250-7
71. Waris M., Toikka P., Saarinen T., et al. Diagnosis of mycoplasma pneumoniae in children. *J.Clin.Microbiol.* 1998; 36: 3155-9
72. Robinson T., Bebedr C., Antibiotic susceptibilities of mycoplasmas and treatment of mycoplasmal infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy* 1997; 40: 622-30
73. Fernald G.W.B., Glezen W.P.: Humoral and cellular immune responses to an inactivated mycoplasma pneumoniae.
74. Jensen K.E., Senterjit L.B., Chanock R.M.: An inactivated mycoplasma pneumonia vaccine. *JAMA* 1995; 194: 248-252
75. Hollander H.O., Gnarpe J., Gnarpe H., Olin P.: Bordetella Pertussis, Bordetella Parapertussis, mycoplasma pneumonia, Chlamydia Pneumonia and persistent cough in children. *Scand J.Infect. Dis.* 1999; 31(3): 281-6
76. Kimura M., Kuno-Sakai H., Kunita N., Isomura S., Funahashi M., Sato Y.: Epidemiology of pertussis and studies on culture positive pertussis cases in Japan. *Kansenshogaku Zasshi.* 1996 Jan; 70(1): 19-28

77. S.Baran, S.Haeghebaert, E.Grimpel, P.Beque, N.Govisa. Pediatric Hospital Sentinel Network for Pertussis surveillance in France.
78. Keller M.A., Aftandielias R., Connor J.D. Etiology of pertussis syndrome: Pediatrics. 1980 Jul; 66(1): 50-5
79. Matsumoto M., Sakakibara T., Arakawa S., Saito M. Isolation of Bordetella Pertussis from patients with pertussis like syndromes and estimation of vaccine efficacy. Kansenshogaku Zasshi. 1994 Dec; 68(12): 1147-50
80. Davis S.F., Sutter R.W., Strebel P.M., Arton C., Concurrent outbreaks of pertussis and mycoplasma pneumoniae infection: clinical and epidemiological characteristics of illness manifested by cough. Clin. Infect. Dis. 1995 Mar; 20 (3): 621-8
81. Linda D.Senzilet, Scott A. Halperin, John S.Spika, Merrillyn Alagaratnam and Sentinel Health Unit Surveillance System Pertussis Working Group: Pertussis is a frequent cause of prolonged cough illness in adults and adolescents. Clin. Infect. Dis. 2001; 32: 1691-1697
82. Kabayashi K., Maegawa T., Takeuchi F. An epidemiological study on Bordetella Pertussis infection in Fukui Prefecture from 1986 to 1991 especially observation on the patients of culture confirmed pertussis. Kansenshogaku Zasshi 1992 Sep; 66 (9): 1248-55.
83. Cherry J.D. The Epidemiology of Pertussis and pertussis vaccine in the United Kingdom and the United States: a comparative study. In Lockhart D (ed). Current problems in pediatrics. Chicago: Year Book Medical Publishers. 1984.
84. Puthavathana P., Habanananda S., Wasi C., Kasitanontu, Chantaro Janas Siri T.: Incidence of mycoplasma pneumoniae, Chlamydia trachomatis and viral infections in pneumonia cases under six months of age. Southeast Asian J. Trop Med. Public. Health 1994 Dec; 24 (4): 657-63
85. Pochewille Gruceta, Angulo Barreno P., Ortiz Andreas A., Fernandez F.B: Clinical and epidemiological spectrum of mycoplasma pneumoniae infections at a pediatric hospital. An. Esp. Pediatr. 1988 Feb; 48 (2): 127-31

86. Jensen K.J., Senterfit L.B., Scully W.E. Mycoplasma Pnomoniae infections in children. An epidemiological appraisal in families treated with oxytetracycline. Am. J. Epidemiol. 1967; 86: 419-32
87. Megabgab W.J., Beta-hemolytic streptococcal and concurrent infections in adults and children with respiratory disease. 1958 to 1969 Am. Rew. Dis. 1970; 102: 28-34
88. Stadel B.W., Foy H.M., Nuckolls J.M. Mycoplasma Pneumoniae infection followed by Haemophilus influenza pneumonia and bacteremia. Am. Rew. Respir. Dis. 1975; 112: 131-3