

**T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
TIBBİ MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLUK ÇAĞINDA TOPLUMDAN GELİŞEN  
PNÖMONİLERDE ATİPİK PATOJENLERİN İNDİREKT  
İMMÜNFLORESAN YÖNTEMLE ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr.Recep Öncü**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Adnan SEYREK**

**ELAZIĞ  
2012**

## DEKANLIK ONAYI

**Prof. Dr. İrfan ORHAN**

**DEKAN**

Bu tez uzmanlık tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

\_\_\_\_\_

**Prof. Dr. Mustafa YILMAZ**

**Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

**Prof. Dr. Adnan SEYREK**

\_\_\_\_\_

**Danışman**

**Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri**

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

.....

\_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca bilgi ve birikimiyle yardımlarını esirgemeyen, sabırla destekleyen değerli hocam, tez danışmanım Prof. Dr. Adnan SEYREK'e,

Anabilim dalı başkanımız saygıdeğer hocam Prof. Dr. Mustafa YILMAZ'a,

Tez çalışmama önemli katkılar sağlayan İmmünoloji A.D Öğretim üyesi Prof. Dr. H. Handan AKBULUT'a,

Uzmanlık eğitimim sırasında yetişmemde önemli katkıları olan bilgi ve deneyim kazanmama olanak sağlayan değerli hocalarım Prof. Dr. Zülal AŞÇI TORAMAN, Prof. Dr. Ahmet KİZİRGİL ve Doç. Dr. Yasemin BULUT'a,

Tez konumla ilgili olarak bana Çocuk hastalıkları servisinin imkanlarını sunarak büyük kolaylık sağlayan değerli hocam Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE'ye,

Laboratuarda beraber çalıştığım araştırma görevlisi ve teknisyen arkadaşlarıma,

Tez çalışmalarından kaynaklanan her türlü zorluğa sabırla katlanan ve desteğini esirgemeyen eşime ve çocuklarıma,

Hoşgörü ve aflarına sığınarak isimlerini sayamadığım ancak üzerimde hak ve emekleri geçen tüm arkadaşlarıma içtenlikle teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

## ÖZET

Çocukluk çağında toplumdan gelişen pnömonilerin (TGP) etiyolojisinde çok çeşitli tipik ve atipik patojenler rol oynamakta olup, tür ayrımı tanı daha çok serolojik yöntemlerle yapılabilmektedir. İndirekt immünofloresan antikor (İFA) yöntemi, hasta serumunu birçok etken patojene karşı gelişen özgül antikorlar açısından aynı anda tarayıp tür ayrımı yapabilen serolojik bir yöntemdir. Bu çalışmada TGP tanısı almış çocuk hastalarda, atipik pnömoni etkenlerine karşı özgül IgM antikorlarının seropozitifliğinin İFA yöntemiyle araştırılması ve kontrol grubuyla karşılaştırması amaçlandı.

Gereç ve yöntem olarak, TGP tanısı konmuş 90 çocuk hasta ile 30 sağlıklı çocuktan alınan serum örnekleri, en çok görülen 20 atipik patojen açısından tek bir İFA kiti (Respiratory Tract Profile IgM, Euroimmun, Lübeck, Germany ) ile tarandı. Hasta grubunda 61, kontrol grubunda 7 çocukta seropozitiflik görüldü. Testin duyarlılık ve özgüllüğü % 76,7 olarak saptandı. Yapılan istatistiksel analizde hasta grubunun seropozitiflik oranı, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ( $p<0.05$ ). İnfluenza virüsler 42 (%46,7), diğer respiratuar virüsler 9 (%25,6), Koksaki virüsler başta olmak üzere enterik virüsler 55 (%45,6), bakterilerden *Bordetella spp* 30 (%33,3), diğer bakteriler ise (*K. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *L.pneumophila*) 16 (%17,8) hastada pozitif saptandı. İstatistiksel analizde bu pozitiflikler kontrol grubuna göre anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Hasta grubunda seropozitiflik saptanan 61 hastanın 38 (%62,3)'ünde, kontrol grubundaki 7 kişinin 4 (%57,1)'ünde birden fazla etkene karşı seropozitiflik görüldü. Sonuç olarak TGP tanısı alan çocuklarda atipik etken seropozitifliği, sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ve çoğunluk olarak karma etkenler olarak saptandı.

Bu sonuç, bize çocukluk çağında TGP olgularında atipik etkenlerin önemli oranda sorumlu olabileceğini gösterirken, tanıda kullanılacak İFA yönteminin TGP etiyolojisini saptamada yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip bir yöntem olduğunu ve diğer klasik konvansiyonel yöntemlerle birlikte rutin uygulamalarda tercih edilebileceğini düşündürmüştür.

**Anahtar Kelimeler:** Çocukluk çağı, Toplumdan gelişen pnömoni, Atipik patojen, İndirekt immünofloresan yöntem

## ABSTRACT

### INVESTIGATION OF ATYPIC PATHOGENS IN PNEUMONIA ACQUIRED FROM COMMUNITY IN CHILDHOOD BY INDIRECT IMMUNO-FLUORESCENCE ASSAY

Various typical and atypical pathogens play a role in etiology of community acquired pneumoniae (CAP) in childhood and serological assays are more available in differentiating species. İFA assay is a serologic method which simultaneously scanning the patients' sera in terms of specific antibodies developed against various pathogens and differentiate species. The aim of this study is to investigate seropositivity of specific IgM antibodies developed against atypical pneumoniae pathogens and to compare with control group.

Material and method; serum samples were taken from 90 pediatric patients diagnosed with CAP and 30 healthy children were screened with a single İFA kit in terms of the most seen 20 atypical pathogens. There were seropositivity at 61 children in patients' group and 7 children in control group. Sensitivity and specificity of the test were %76,7. In statistical analyze, seropositivity of patients' group was significantly higher than control group ( $p < 0,05$ ). In sera of 42 (46,7%) patients Influenza virüses, 9 (25,6%) patients other respiratory virüses, 55 (45,6 %) patients enteric virüses particularly Coxackie virüs, from bacteria *Bordetella spp.* 30 (33,3 %), other strains (*K. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, *L. pneumophila*) 16 (17,8 %) were positive. In statistical analyze, these positivities were found meaningful to control group ( $p < 0,05$ ). 38 (62,3 %) of 61 sera in patients' group and 4 (57,1 %) of 7 seropositive sera in control group, there was seropositivity against multiple agents.

In conclusion, seropositivity in children with CAP was significantly higher than healthy control group and the majority of pathogens were found to be mixed. This result showed that in patients with CAP atypical pathogens may be substantially responsible and the İFA assay, which has high sensitivity and specificity, can be preferred in routine applications with other classic conventional methods to determine the etiology of CAP.

**Key words:** Childhood, pneumonia acquired from community, Atypic pathogen, İndirect immuno-fluorescence assay

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>I</b>
<b>DEKANLIK ONAYI</b>	<b>II</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>III</b>
<b>ÖZET</b>	<b>IV</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>V</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>VI</b>
<b>ŞEKİLLER LİSTESİ</b>	<b>VIII</b>
<b>TABLolar LİSTESİ</b>	<b>IX</b>
<b>KISALTMALAR</b>	<b>XI</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Türkiye’de Toplumdan Gelişen Pnömoniler	2
1.2. Çalışmanın Kapsamı ve Amacı	3
1.3. Tanımlar	3
1.3.1 Akut Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları	3
1.3.2. Pnömoni	4
1.4. Epidemiyoloji ve Etiyoloji	5
1.4.1. Tipik pnömoniler	8
1.4.2. Atipik Bakteriyel Pnömoniler	9
1.4.3. Atipik Viral Pnömoniler	10
1.5. Tanı	11
1.5.1. Öykü ve fizik muayene	11
1.5.2. Radyoloji	13
1.5.3. Laboratuvar İncelemeleri	13
1.5.3.1. Enfeksiyon varlığı ile ilişkili genel testler	13
1.5.3.2. Etkenin belirlenmesine yönelik testler	14
1.5.3.2.1. İnvazif yöntemler	14
1.5.3.2.2. Kan kültürü	14
1.5.3.2.3. Balgam yayması ve kültür	15
1.5.3.2.4. Hücre kültürü yöntemi	15
1.5.3.3. Hızlı tanı testleri	15
1.5.3.3.1 Direkt yöntemler	16

1.5.3.3.2. Serolojik testler	16
1.6. İndirekt İmmüno Floresan Antikor Testi	16
1.7. Ayırıcı Tanı	19
1.8. Tedavi	20
1.9. Korunma	21
1.10. Bağışıklama	21
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>22</b>
2.1. Gereç	22
2.2. Yöntem	22
2.2.1. İndirekt İmmüno Floresan Antikor Testi	22
2.2.2. İndirekt İmmüno Floresan Antikor Testinin Uygulama Aşamaları:	23
2.2.2.1. Hazırlık aşaması	23
2.2.2.2. Dilüsyon aşaması	23
2.2.2.3. Pipetleme ve 1. inkübasyon aşaması	24
2.2.2.4. Birinci Yıkama aşaması:	26
2.2.2.5. Konjugat inkübasyonu:	26
2.2.2.6. İkinci yıkama aşaması	26
2.2.2.7. Lamların kapatılması:	27
2.3. Mikroskopik inceleme ve değerlendirme	27
2.4. İstatistiksel Analiz	27
<b>3. BULGULAR</b>	<b>28</b>
3.1. IgM Seropozitifliği Saptanan Virüslerin İrdelenmesi	29
3.1.1. Respiratuar Virüsler	29
3.1.1.1. İnfluenza grubu respiratuar virüsler	30
3.1.1.2. İnfluenza dışındaki respiratuar virüsler	31
3.1.2. Enterik Virüsler	31
3.2. IgM Seropozitifliği Saptanan Bakterilerin İrdelenmesi	32
3.3. Etken Patojenlerin Yaş Gruplarına göre Mevsimsel Dağılımının İrdelenmesi	34
3.3.1. 0-6 Ay Yaş Grubu	34
3.3.2. 7-11 ay yaş grubu	36
3.3.3. 12-23 ay yaş grubu	39
3.3.5. 5 yaş ve üzeri yaş grubu	41

3.4. Tüm yaş gruplarında etken patojenlerin mevsimlere göre dağılımı	42
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>43</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>60</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>74</b>

## ŞEKİLLER LİSTESİ

<b>Şekil 1.</b> Respiratuar Tract Profile kitinin genel görünümü	25
<b>Şekil 2.</b> Respiratuar Tract Profile'nin şematik görünümü	25
<b>Şekil 3.</b> Titerplane tekniği, Reagent Try ve Respiratuar Tract Profile kitinin görünümü	25
<b>Şekil 4.</b> Hasta grubunda etken patojenlerin dağılımı	29
<b>Şekil 5.</b> Hasta grubundaki respiratuar virüslerin dağılımı	30
<b>Şekil 6.</b> Hasta grubunda enterik virüslerin dağılımı	32
<b>Şekil 7.</b> Hasta grubunda bakterilerin dağılımı	36
<b>Şekil 8.</b> Hasta grubunda TGP etkenlerinin dağılımı	34
<b>Şekil 9.</b> 0-6 yaş grubunda etken patojenlerin mevsimsel dağılımı	36
<b>Şekil 10.</b> 7-11 ay yaş grubunda etken patojenlerin mevsimsel dağılımı	38
<b>Şekil 11.</b> 1-2 yaş grubunda etken patojenlerin mevsimsel dağılımı	40
<b>Şekil 12.</b> Tüm yaş gruplarında etken patojenlerin mevsimlere göre dağılımı	42

## TABLolar LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Alt solunum yolları enfeksiyonlarına zemin hazırlayan risk faktörleri	6
<b>Tablo 2.</b> Çocukluk çağı TGP'lerinin nedenleri	7
<b>Tablo 3.</b> Respiratuar Tract Profile kiti ile çalışılan patojenler	24
<b>Tablo 4.</b> Hasta grubunun yaş ve cinsiyete göre dağılımı	28
<b>Tablo 5.</b> Etken sayısına göre hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması	29
<b>Tablo 6.</b> Çocuklarda hasta grubu TGP etkenlerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması	34
<b>Tablo 7.</b> 0-6 ay yaş grubunda seropozitif etkenlerin etken sayısına göre mevsimsel dağılımı	35
<b>Tablo 8.</b> 0-6 ay yaş grubunda etken patojen gruplarının mevsimsel dağılımı	36
<b>Tablo 9.</b> 7-11 ay yaş grubunda seropozitif etkenlerin etken sayısına göre mevsimsel dağılımı	37
<b>Tablo 10.</b> 7-11 ay yaş grubunda etken patojen gruplarının mevsimsel dağılımı	38
<b>Tablo 11.</b> 12-23 ay yaş grubunda seropozitif etkenlerin, etken sayısına göre mevsimsel dağılımı	39
<b>Tablo 12.</b> 7-11 ay yaş grubunda etken patojen gruplarının mevsimsel dağılımı	40
<b>Tablo 13.</b> 2-5 yaş grubunda seropozitif etkenlerin, etken sayısına göre mevsimsel dağılımı	41
<b>Tablo 14.</b> 2-5 yaş grubunda etken patojen gruplarının mevsimsel dağılımı	41

## KISALTMALAR

<b>AASYE</b>	: Akut alt solunum yolu enfeksiyonu
<b>ABD</b>	: Amerika Birleşik Devletleri
<b>Ag</b>	: Antijen
<b>Ark</b>	: Arkadaşları
<b>BAL</b>	: Bronkoalveolar lavaj
<b>BK</b>	: Beyaz küre sayısı
<b>BT</b>	: Bilgisayarlı tomografi
<b>KF</b>	: Kompleman fiksasyon testi
<b>CMV</b>	: Sitomegalovirüs
<b>CRP</b>	: C-reaktif protein
<b>DARB</b>	: Direkt asidorezistan basil
<b>DFA</b>	: Direkt floresan antikor testi
<b>ESH</b>	: Eritrosit sedimentasyon hızı
<b>ETA</b>	: Endotrakeal aspirat
<b>FITC</b>	: Floresin izotiyosiyanat
<b>HSV</b>	: Herpes simpleks virüsü
<b>Hib</b>	: <i>Haemophilus Influenzae</i> type B
<b>hMPV</b>	: <i>Human Metapneumovirus</i>
<b>IgM</b>	: İmmüoglobulin M
<b>Infl</b>	: İnfluenza
<b>İFA</b>	: İndirekt immunofloresan antikor testi
<b>KOAH</b>	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
<b>MIF</b>	: Mikroimmünofloresan
<b>NFA</b>	: Nazofaringeal aspirat
<b>nm</b>	: Nanometre
<b>O</b>	: Oksijen
<b>PA</b>	: Partikül aglütinasyon
<b>PBS</b>	: Fosfat-buffer tuzu
<b>PZR</b>	: Polimeraz zincir reaksiyonu
<b>PIV</b>	: Parainfluenza virüs

<b>PCT</b>	: Prokalsitonin
<b>Rpm</b>	: Revolutions per minute
<b>TRITC</b>	: Rodamin izotiyosiyanat
<b>RSV</b>	: Respiratuar Sinsityal Virüs
<b>SARS-CoV</b>	: SARS-Coronavirus
<b>TB</b>	: Tüberküloz
<b>TGP</b>	: Toplumdan gelişen pnömoni
<b>TTA</b>	: Transtrakeal aspirat
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>vb</b>	: Ve benzeri
<b>µl</b>	: Mikrolitre

## 1. GİRİŞ

Dünya genelinde her yıl, 150 milyondan daha fazla çocuk pnömoniye yakalanmakta, bu çocukların 11-20 milyonu hastaneye yatırılmakta ve 2 milyondan fazlası ölmektedir (1, 2). Başka bir deyişle beş yaş altında, her yıl gerçekleşen 10 milyondan fazla çocuk ölümünün, %19'undan pnömoniler sorumludur (3). Bu oran %10'luk bir oranda görülen yenidoğan dönemindeki sepsis ve pnömoniye bağlı ölümlerle birlikte %29'a, rakamsal ifadeyle üç milyona çıkmaktadır (4).

Çocukluk çağında toplumdan gelişen pnömoniler (TGP), en çok geri kalmış ve gelişmekte olan ülkelerde görülmekte olup yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahiptir (5). Bu ülkelerin çocuklarında TGP insidansını arttıran en önemli ortak özellikler, alt yapı yetersizliği, kalabalık ve çok çocuklu ailelerde sağlıksız barınma koşulları, malnütrisyon, eğitim eksikliği, köylerden kentlere göçlerin çok olması, sağlık hizmetlerine ulaşamama v.b olarak sayılabilir (6, 7).

Çocukluk çağındaki tüm pnömoni olgularının dörtte üçü geri kalmış 15 ülkede görülmektedir. Beş yaş altı çocuk ölümlerinin %70'i bu ülkelerde gerçekleşir. Önlenabilir çocuk ölümlerinin ikinci sıklıktaki nedeni pnömonilerdir. Bu coğrafyada 0-5 yaş çocukların dörtte biri her yıl en az bir kez pnömoni atağı geçirir ve pnömoni ataklarının üçte ikisi hastaneye yatışı gerektirecek kadar ağır ve ölümcül seyredir. Bu ülkelerde 5 yaş altında, canlı doğan her 1000 çocuktan 12-20'si pnömoniler nedeniyle ölmektedir. Malnütrisyon ve sağlık hizmetlerine ulaşamama, mortaliteyi arttıran en önemli risk faktörleri olarak ortaya çıkmaktadır (8).

Günümüzün kalkınmış ve sanayileşmiş ülkelerinde pnömoniye bağlı ölümler nadir görülür ve genellikle *S.pneumoniae* bakteriyemisi ve sepsisine bağlıdır (9). Amerika Birleşik Devletleri (ABD)'nde, bindokuzyüzlü yılların başında pnömonilere bağlı olarak binde 47 oranında çocuk ölümü görülmekteydi. Sonraki yıllarda bu ülkede, gelişmeye, yaşam standartlarının yükselmesine, uygun beslenme şartlarının oluşmasına, antibiyotiklerin, özellikle sülfonamidlerin klinik kullanıma girmesine bağlı olarak pnömonilere bağlı çocuk ölümleri çok büyük oranda azalmıştır (10).

Kuzey Avrupa ülkeleri ve ABD'nde, 5 yaş altındaki her 100 çocuk yılda 4 pnömoni atağı geçirirken, 12-15 yaş grubunda bu rakam 0.7'dir. Gelişmekte olan ülkelerde ise 5 yaş altındaki her 100 çocuk yılda 21-296 atak geçirmektedir (11).

Bu tez çalışmasının amacı; ülkemiz ve bölgemiz çocuklarında önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olan TGP’de, gereksiz antibiyotik kullanımına ve tedavinin yetersiz kalmasına yol açan atipik pnömoni etkenlerini tespit edip, epidemiyolojik ve klinik özellikleri arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktır. Böylece etkin tedavi ve korumanın gerçekleşmesine katkı sağlanıp, pnömoniye bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmaya yardımcı olunacaktır.

Bu çalışmamızın sonucunda elde edeceğimiz bulgular ışığında, çocukluk çağında toplumda gelişen pnömonilerdeki atipik patojenler tespit edilecektir. Böylece etkin tedavi ve korumanın gerçekleşmesine katkı sağlanıp, pnömoniye bağlı morbidite ve mortaliteyi azaltmaya yardımcı olunacaktır.

### **1.1. Türkiye’de Toplumdan Gelişen Pnömoniler**

Türkiye’nin doğu ve güneydoğusu başta olmak üzere kırsal kesimlerinde ve büyükşehirlerin çok göç alan gecekondu bölgelerinde yaşayan çocuklarda sağlıksız yaşam koşullarına bağlı olarak önemli oranda TGP görülmektedir. Sağlık Bakanlığı verilerine göre, bir yaşından küçük bebek ölümlerinin %48.4’ünden, 1-4 yaş grubu çocuk ölümlerinin %42.1’inden pnömoniler sorumludur (12).

Yine Sağlık Bakanlığı tarafından gerçekleştirilen Türkiye Hastalık Yüklü Çalışması’ na göre solunum yolu infeksiyonları; 0-4 yaş grubunda %13.4, 5-14 yaş grubunda % 6.5 ile en sık ikinci ölüm nedenidir ve 0-14 yaş grubundaki tüm ölümlerin %14’ünden sorumludur (13). Ayrıca Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2003 yılı verilerine göre, araştırmadan önceki iki hafta içinde, 5 yaş altı çocuklarda akut alt solunum yolu infeksiyonu geçirme oranı %29 olarak saptanmıştır(14).

Çocukluk çağında, ayaktan tedavi edilen hastaların %23’ü, hastaneye yatırılan hastaların ilk yaşta %33-50’si, tüm yaş gruplarında %29-38’i pnömoni tanısı almaktadır. Tüm TGP olgularının %37’si çocukluk yaş grubunda oluşmaktadır (14).

Bu veriler, gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi, Türkiye’de de, özellikle 5 yaş altı çocuklarda başta pnömoniler olmak üzere alt solunum yolu infeksiyonlarının yüksek mortalite ve morbiditeye yol açan önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir.

## **1.2. Çalışmanın Kapsamı ve Amacı**

Çocuklarda toplumdaki gelişen pnömoni olgularında etken patojenlerin dağılımı bölgeden bölgeye değişmektedir. TGP bildirim zorunlu hastalıklar grubunda olmaması ve geniş kapsamlı epidemiyolojik çalışmaların yeterince yapılmaması nedeniyle günümüzde hala önemli oranda morbidite ve mortaliteye neden olan bir hastalıktır. Yaptığımız literatür taramasında Elazığ ve çevre illerde, çocukluk çağındaki TGP olgularında atipik patojenlerin tespit edilmesine yönelik çalışmaların oldukça yetersiz olduğu görülmüştür. TGP olgularında klasik konvansiyonel yöntemlerle etken patojenlerin tespit edilmesi oldukça zahmetli ve sonuçları açısından yetersizdir. Çeşitli merkezlerde indirekt immünfloresan antikor yöntemi (İFA) kullanılarak yapılan pnömoni etkenlerini saptama çalışmaları sınırlı sayıda kalmış ancak bu çalışmalarda verimli sonuçlar elde edilmiştir. Bu çalışmada, Elazığ ve çevre illerde, çocukluk çağındaki TGP olgularında atipik pnömoni etkenlerine karşı IgM antikor pozitifliğinin araştırılması ve kontrol grubuyla karşılaştırılması planlanmıştır. Çalışmaya 0-14 yaş grubundan TGP tanısı alan, durumu hastaneye yatırmayı gerektirecek kadar ciddi olan çocuk hastalar ve kontrol grubu olarak aynı yaş grubundan sağlıklı çocuklar alınmıştır. Hasta ve kontrol grubuna dahil çocukların serum örneklerinden İFA yöntemi kullanılarak atipik pnömoni etkenlerine karşı oluşan özgül IgM türünden antikorlar araştırılmış ve atipik pnömoni etkenleri belirlenmiştir. Bu etkenlerin sıklığı, etkenlerin yaşa, cinsiyete ve mevsimlere göre dağılımı tespit edilmiştir. Bu çalışma, doğumsal ya da kazanılmış bağışıklık yetmezliği olan hastalar ile, altta yatan kronik hastalığı olan hastalarda gelişen pnömonileri kapsamamaktadır. Bu çalışmanın amacı Elazığ ve çevresinde çocuklarındaki TGP olgularında atipik patojenleri tespit ederek epidemiyolojik veri elde etmek ve literatüre katkı sağlamaktır.

## **1.3. Tanımlar**

### **1.3.1 Akut Alt Solunum Yolu Enfeksiyonları**

Akut alt solunum yolu enfeksiyonları (AASYE); bronşit, bronşiolit, pnömoni ya da her üç klinik tablonun herhangi iki bileşenini içeren tanımdır. Özellikle süt çocuklarında pnömoninin, akut bronşiolitten ayırımı güç olduğundan, bu iki hastalığı da kapsayan AASYE tanımlaması kullanılmaktadır (15).

### **1.3.2. Pnömoni**

Pnömoni; sıklıkla bakteriler ve virüsler gibi enfeksiyöz ya da enfeksiyöz olmayan etkenlere yanıt olarak akciğer parankiminde (alveol ve interstisyum) gelişen akut bir inflamasyon olup ateş, solunumsal belirtiler ve parankimal tutulumun fizik muayene ve/veya göğüs radyografi bulguları ile tanımlandığı klinik bir tablodur (15).

Pnömoni; akciğerdeki küçük hava keselerine yani alveollere solunum, damlacık ya da enjeksiyon yoluyla ulaşan mikroorganizmaların birikmesi ve kan damarlarından gelen serumun bu bölgeye dolması sonucu oluşan önemli bir alt solunum yolu hastalığıdır. Normalde steril olan ve akciğer savunma sistemi tarafından korunan akciğer dokusu solunum, damlacık ve kan yoluyla ulaşan ve konak defansını aşan virülen mikroorganizmalarla enfekte olur ve pnömoni gelişir. Pnömoni akciğerin bir veya iki lobunda görülebilirken birkaç lob ya da loblar arası (interstisyel) bölgede görülen önemli bir akut enfeksiyon hastalığıdır (16).

### **1.3.3. Toplumdan Gelişen Pnömoni**

Toplumdan gelişen pnömoni; önceden sağlıklı olan, bilinen belli bir bağışıklık problemi olmayan ve yakınmalarının başlangıcından 14 gün öncesine kadar hastanede yatış öyküsü olmayan bir kişide, toplumda günlük yaşam sırasında ortaya çıkan pnömonidir. TGP, kişilerde günlük yaşam sırasında yani hastane dışında gelişen pnömonidir. TGP, tanı ve tedavi yöntemlerindeki gelişmelere rağmen hala dünyada en önemli morbidite ve mortalite nedenidir (17).

Toplumdan gelişen pnömoniler etken patojenlere göre üç sınıfta inelenir:

**1. Lober (alveoler) pnömoni:** Akciğerin bütün bir lobunda görülür. Pnömokoklar gibi tipik bakteriyel ajanlar sebep olur.

**2. Lobüler pnömoni (bronkopnömoni):** Mikroorganizmalar yer yer odaklar halindedir ve bronşları da tutmuşlardır. Genelde çocuk ve yaşlılarda görülür. Boğmaca, grip, difteri, kızıl, tifo gibi hastalıkların sonrasında meydana gelir.

**3. İntertisyel pnömoni:** Alveollar arasındaki interstisyel bağ dokusunu tutulumudur. Akciğer grafisinde buzlu cam görünümündedir (17).

Toplumdan gelişen pnömonilerde kuluçka süresi etkene göre değişmektedir. Bu süre bakteriyel pnömonilerde 36-72 saat iken, viral pnömonilerde 4-5 gün, hatta bir hafta olabilir (17).

#### 1.4. Epidemiyoloji ve Etiyoloji

Toplumdan gelişen pnömonilerin tek etkeni enfekte insanlardır. Pnömoni etkenleri hava yoluyla (aspirasyon) yayılabildiği gibi damlacık yoluyla (inhalasyon) ve kan yoluyla da (hematojen) yayılabilir. Özellikle askeri kışla, okul, toplu taşıma araçları ve bakımevleri gibi insanların yoğun olarak bulunduğu kapalı ortamlarda kolaylıkla yayılabilmekte ve salgınlar oluşturabilmektedir. Yılın her mevsiminde görülebilir; özellikle sonbahar ve kış aylarında yakalanma riski ve görülme sıklığı artar. Bunun en önemli sebebi; kapalı ve kalabalık ortamların inhalasyon yoluyla enfeksiyonun doğrudan geçişi arttırmasıdır. Çünkü kış aylarında soğuk hava sebebiyle kapalı ortamlarda bulunma oranı ve dolayısıyla kalabalık artmaktadır. Ancak kış aylarında daha sık görülmesine rağmen yılın her mevsimi görülebilen tek enfeksiyon hastalığı olma özelliğine sahiptir. Yaşamı tehdit eden ölümcül bir hastalık olup, tedavi maliyeti korkunç boyutlara ulaşabilir. TGP özellikle küçük çocuklarda, yaşlılarda ve hamilelerde büyük bir risk faktörüdür. Yaşlılarda ve çocuklarda yıllık insidans (görülme sıklığı) ve iyileşme dönemi erişkinlere göre çok daha fazla olup yakalanma riski de yetişkinlere göre oldukça yüksektir. Çocuklarda genelde 2-5 yaş arası ve yaşlılarda 50- 60 yaş arası daha sık görülmekte ve hastalık daha ağır seyretmektedir (18).

Pnömoni çocuklarda görülen enfeksiyon hastalıkları içinde en ölümcül olanıdır. Özellikle 5 yaş altı çocuklarda büyük risk oluşturur. Anneden çocuklarına geçen IgG sınıfı antikorlar birçok bakteri ve virüse karşı korunma sağlarken, IgM antikorları geçmediği için yenidoğan bazı mikroorganizmalara karşı savunmasızdır. Bu yüzden ilk üç ayda pnömoni görülme olasılığı yüksektir. Günümüzde gelişen tanı ve tedavi yöntemleri sayesinde çocuklarda pnömoni savaşı kolay, önlenebilir ve kolay tedavi edilebilir bir enfeksiyon hastalığı haline gelmiştir. Tüm dünyada 2001 yılında 5 yaş altı çocuk ölümleri yılda 5 milyon iken, bu rakam 2009 yılında 2 milyona gerilemiştir (19).

Çocukluk pnömonilerinde çocukların %20-60'ında etken saptanamamaktadır. 5 yaş altı çocuklarda en sık viral etkenler görülürken, daha büyük çocuklarda *M.pneumoniae*'ya sık rastlanır. AASYE en sık 0-5 yaş aralığında görülür. İnsidansı erkek çocuklarda kız çocuklara göre 2 kat daha fazladır (20, 21).

Toplumdan gelişen pnömoni olgularına birçok bakteriyel, viral, fungal ve protozoal etken patojen neden olabilir. En fazla görülen bakteriyel etken *S.pneumoniae* olup, atipik etkenler araştırıldığından bu çalışmada yer verilmemiştir. *S. pneumoniae*'den sonra en sık görülen bakteriyel etken *H.influenza*'dır. Bunu *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae* ve *L.pneumophila* izler. En sık görülen viral etken ise Respiratuar Sinsisyal Virüs (RSV)' tür. Özellikle bebeklik döneminde viral pnömoninin en sık nedeni RSV'dir. Hastalığın şiddeti; çocuğun yaşı, immün durumu, çevresel faktörler (kalabalık ortam) ve mevsim (kış mevsiminde sıktır) gibi faktörler tarafından etkilenir. Diğer viral etkenler; İnfluenza A ve B, Adenovirüs ve Parainfluenza virüsleridir. Bazı olgularda birden fazla etken patojenin birlikte bulunduğu karma enfeksiyon olguları da görülebilir. Bu nedenle tanı yöntemlerinin yetersiz olması ya da uygun tanı yöntemlerinin seçilememesi tedaviyi geciktirmekte, morbidite ve mortaliteyi arttırmaktadır (22).

Çocukluk çağı pnömonilerinin en sık görülen nedenleri bakteriyel ve viral etkenlerdir. İnsanlar, solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan bakteriyel ve viral etkenler için tek kaynaktır. Bulaş genellikle, ev içi yakın temas sonucu, enfekte damlacıkların inhalasyonu yoluyla gerçekleşir. Kontamine yüzeylerle direkt temas, viral etkenlerin, özellikle de RSV'ün bulaşında çok önemlidir (23).

Bakteriyel pnömoniler her mevsimde görülmesine karşın en sık kış ve ilkbahar aylarında görülür, ancak salgın oluşturmazlar. Hastalığın insidansı viral enfeksiyon salgınları sırasında artar. Tüm yaş gruplarında bakteriyel pnömonilerden en sık sorumlu olan etken *S. pneumoniae*'dir (24).

Solunum yolu virüslerinden RSV, süt çocuğu ve okul öncesi çağı çocuklarda viral pnömonilerin en sık görülen nedenlerinden biridir. Hastalıkta genellikle tek bir virüs etkendir. Ancak %5-20 oranında birden fazla virüs izole edilebilmektedir. Viral pnömoniler mevsimsel bir dağılım gösterirler. Soğuk iklimlerde sonbahar ve erken kış döneminde, tropikal iklimlerde yağışlı mevsimlerde salgınlar yaparlar. Adenovirüs ise mevsimsel dağılım göstermez, yıl boyu görülebilir (25).

Çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarına zemin hazırlayan risk faktörleri Tablo 1.'de verilmiştir.

Pnömonilerde etken patojenlerin dağılımı toplumdan topluma, bölgeden bölgeye ve yaş gruplarına göre değişkenlik gösterir. Çocuklarda, özellikle alt solunum yolu enfeksiyonlarında, etken olan patojenlerin tanımlanması oldukça güçtür. Enfekte akciğer dokusundan direkt kültür tanıda altın standart olmasına

karşın, örneklerin elde edilmesi invazif yöntemleri gerektirir. Bu nedenle genellikle nazofaringeal kültür, kan kültürü, seroloji ve polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) gibi indirekt yöntemlere başvurulur. Bu yöntemlerle olası enfeksiyöz etkenlerinin yaklaşık yarısının tanımlanması ve gerçek prevalansının gösterilmesi mümkün olmaktadır (26).

**Tablo 1.** Alt solunum yolları enfeksiyonlarına zemin hazırlayan risk faktörleri (15)

Konak faktörleri	Sosyal / Çevresel faktörler
<ul style="list-style-type: none"> <li>- Yaş (&lt; 1yaş),</li> <li>- Düşük doğum ağırlığı ve erken doğum,</li> <li>- Malnütrisyon,,</li> <li>- Alta yatan hastalık varlığı (doğumsal kalp hastalıkları, diabetes mellitus, vb.),</li> <li>- D vitamini eksikliği.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anne sütü ile beslenememe,</li> <li>- Düşük sosyoekonomik düzey</li> <li>- Kalabalık yaşam koşulları (geniş aile, kreş bakımı, vb.),</li> <li>- Sağlık hizmetlerine ulaşamama,</li> <li>- Anne yaşı ve annenin eğitimi,</li> <li>- Ev içi ve dış ortam hava kirliliği, (sigara vb.)</li> <li>-Yetersiz bağışıklama,</li> <li>- Kış mevsimi</li> </ul>

Çocukluk çağında TGP’de, bakteriyel-viral (*S.pneumoniae* ve virüs), ya da bakteri-atipik bakteri (*S.Pneumoniae* ve *M.pneumoniae* ya da *S. pneumoniae* ve *C.pneumoniae*) ya da ikili viral etken (RSV-İnfluenza) ile oluşan karma enfeksiyonlar %16-34 oranında bildirilmektedir (27, 28).

Karma enfeksiyon oranlarının yüksek olması, tanımlanan etkenlerin yorumlanmasını güçleştirmektedir. Çocukluk çağında pnömoni etkenleri yaş gruplarına göre farklılıklar gösterir. Sağlıklı çocuklarda TGP’lerin en sık görülen etiolojik nedenleri Tablo 2’de gösterilmiştir.

**Tablo 2.** Çocukluk çağı TGP’lerinin nedenleri (15)

Bakteriler	Atipik bakteriler	Virüsler
<i>S. pneumoniae</i>	<i>M. pneumoniae</i>	İnfluenza A virüs,
<i>H. Influenzae</i>	<i>C. pneumoniae</i>	İnfluenza B virüs
<i>M. catarrhalis</i>	<i>C. trachomatis</i>	RSV
<i>S. aureus</i>	<i>L. pneumophila</i>	Parainfluenza virüs tip 1, 2 ve 3
<i>S.pyogenes (GAS)</i>		Adenovirüs
<i>M. tuberculosis</i>		Rinovirüs
<i>K.pneumoniae</i>		Human metapnömo virüs (hMPV)
		Avian İnfluenza H5N1
		SARS-korona virüs (SARS-CoV)
		Bokavirüs
		Kızamık virüsü
		Herpes Simpleks virüsü (HSV)
		Sitomegalovirüs (CMV)

### 1.4.1. Tipik pnömoniler

Tipik pnömoniler çocukluk çağında en fazla mortaliteye sahip olan ve bakterilere bağlı gelişen pnömonilerdir. Hemen hepsi tipik bir görünüme sahiptir. Bütün bakteriyel pnömonilerin en önemli patolojik özelliği akciğer parankiminde polimorfonükleer hücre infiltrasyonunun varlığıdır. Hava boşlukları sıvı ile dolar. Oksijen değişimi bozularak hipoksemi gelişir. Ani başlangıçlıdır. Hastaların görünümü değişir, düşkün bir hal alır. Ateş 38.5°C'dan daha yüksektir. Ateşle birlikte takipne (solunum sayısının artması) ve göğüs duvarında çekilmeler görülür. Fizik muayenede akciğerlerdeki dinleme bulguları genellikle tutulan akciğer alanları ile sınırlıdır. Lokalize göğüs ve yan ağrısı ile sepsis bulguları vardır. Fizik muayenede hışıltı varlığı etiyojide tipik bakteriyel etkenleri düşündürmez (29).

*Streptococcus pneumoniae*; yenidoğan dönemi dışında çocuklarda en sık görülen bakteriyel pnömoni etkenidir. Çocukluk çağı pnömonilerinin en az % 20 - 37'sinden sorumludur. En sık okul öncesi dönemdeki çocuklarda görülür. Kış sonu ve ilkbaharın başlangıcında siktir (30).

*Haemophilus Influenzae*; çocukluk çağı pnömonilerinin %20'sinden sorumludur. En sık olarak 3 ay - 2 yaş arasındaki çocuklarda görülür. Genellikle bakteriyemi sonucu gelişir. Hib aşılmasının rutin olarak uygulandığı ülkelerde invazif Hib infeksiyonlarının görülme sıklığı %95 oranında azalmıştır (30).

*Staphylococcus aureus*; genellikle 1 yaş altında ve malnütrisyonlu çocuklarda pnömoniye neden olur. Kızamık, suçiçeği, İnfluenza gibi viral infeksiyonların seyri sırasında veya sonrasında ortaya çıkabilir (30).

Grup A Streptokoklar; genellikle suçiçeği başta olmak üzere kızamık, İnfluenza gibi bazı viral infeksiyonlardan sonra pnömonilere neden olur (30).

*Klebsiella pneumoniae* toplum kökenli pnömoniler arasında lobar pnömoninin önemli nedenlerinden biridir. TGP'lerin %1-5'ini oluşturmaktadır. Son yirmi yılda toplum kökenli pnömonilerde invazif bir patojen halini alan *K.pneumoniae* oldukça geniş bir yayılma göstermektedir. *K.pneumoniae* enfeksiyonların tedavisinde yaygın olarak kullanılan antibiyotikler sonucunda bu bakterilerde antibiyotiklere karşı direnç yüksek oranda artmıştır. *K. pneumoniae*, çocuklarda sık etken olarak görülmesi çalışmada yer alan hastaların altta yatan başka bir hastalığı olduğuna ya da önceden geçirilmiş viral enfeksiyon öyküsü bulunduğuna işaret edebilmektedir (31).

#### 1.4.2. Atipik Bakteriyel Pnömoniler

*Mycoplasma pneumoniae*, *C.pneumonia*, *C.trachomatis* gibi bakterilerle respiratuar ve enterik virüsler en önemli atipik pnömoni etkenleridir (32). Virüsler tek başına çocukluk çağı pnömonilerinin %14-35'inden sorumludur (33). Viral etkenler genellikle 5 yaş altındaki çocuklarda daha sıktır; 2 yaş altında %80, 2-5 yaşta %58, 5 yaş ve üzerinde %37 oranında saptanır. Enfeksiyon kış aylarında daha sık görülür (34). Erken doğan bebeklerde ve yaşamın ilk 6 ayında hastaneye yatışın, morbidite ve mortalitenin en önemli nedenidir. İnfluenza, Parainfluenza, hMPV, RSV epidemiler yaparken, Adenovirüs, Koronavirüs, Rinovirüs enfeksiyonları genellikle endemik seyrederek (35). Pnömoniden önce nezle, hafif ateş ve öksürük vardır. Klinik tabloya otitis media, farenjit, konjonktivit eşlik edebilir. Klinikte hastalar toksik görünmemesine karşın belirgin hipoksi bulguları saptanabilir. Fizik muayene bulguları yaygın ve bilateraldir. Tek bulgu takipne olabileceği gibi, hışıltı, raller, ronküsler, göğüste çekilmeler ve apneler bulunabilir. Ağır pnömoni geliştiğinde siyanoz, letarji, dehidratasyon ve solunum güçlüğü bulguları görülebilir. Viral pnömoni nedeni ile hastaneye yatırılan çocuklarda %30-40 oranında rastlantısal olarak bakteriyel enfeksiyon bildirilmiştir. Radyolojik olarak havalanma artışı, hiluslarda belirginleşme, segmental ya da çizgisel atelettaziler, peribronşiyal ve interstisyel infiltrasyonlar görülür. Alveolar konsolidasyon ve plevral efüzyonlar nadirdir (36).

*Mycoplasma pneumoniae*; genellikle 5 yaş üzerindeki çocuklarda pnömoni etkenidir. Tüm çocukluk çağı pnömonilerinin %10-20'sinden sorumludur. Sıklıkla okul çağı çocukları ve ergenlerde pnömoniye neden olur. 5-9 yaş arasındaki çocuklarda görülen tüm pnömonilerin %33'ünden sorumlu iken, 9 –15 yaş grubunda bu oran %70'dir. Türkiye'de çocuklarda *M.pneumoniae* seropozitivitesi; TGP nedeniyle hastanede yatan 2 ay-15 yaş grubundaki çocuklarda % 27 oranında görülür. Genel seropozitifite % 18-27'dir (37). Solunum sistemi yakınmaları ile hastaneye başvuran 5-15 yaş grubu çocuklarda *M.pneumoniae* IgM pozitifliği %30.2'dir (38).

*Chlamydia pneumoniae*; çocukluk çağı pnömonilerinin %6-10'undan sorumludur. Özellikle 5 yaş üzerindeki çocuklarda klinik ve radyolojik olarak mikoplazma pnömonisine benzer tablo oluşturabilir. Türkiye'de, *C.pneumoniae*

pnömonisi için yaş ortalaması 1.5 yaş olarak bildirilmiştir (39). Türkiye’ de *C.pneumoniae* seropozitivitesi; TGP nedeniyle hastanede yatan 2 ay-15 yaş grubu çocuklarda % 5, solunum sistemi yakınmaları ile hastaneye başvuran 5-15 yaş grubunda %3.5 olarak saptanmıştır (39).

*Chlamydia trachomatis*; yenidoğan döneminde infekte annenin doğum kanalından kazanılır. Pnömoni gelişme riski %5-20’dir (15).

*Legionella pneumophila* TGP’lerin %2-8’inden sorumludur. Lejyoner hastalığı keşfedildiğinden beri İFA *L. pneumophila*’ya karşı antikor tespitinde kullanılmaktadır. İFA artık neredeyse *L. pneumophila* için rutin bir test haline gelmiş serolojik testtir. Bu yüzden İFA’nın *L. pneumophila* için rutin bir test olarak uygulanması pnömoni olgularındaki tedavi gecikmelerini önleyebileceği gibi kesin tanıda önemli ölçüde kolaylık sağlar (40).

Bordetella türü bakteriler; daha çok 1 yaşın altındaki çocuklarda boğmaca benzeri öksürük nöbetlerine neden olur. Komplikasyon olarak sekonder bakteriyel pnömoniler gelişebilir (15).

### 1.4.3. Atipik Viral Pnömoniler

Bebeklerde ve çocuklarda bronşiolit ve viral pnömoninin en önemli nedeni RSV’dir. RSV’ye bağlı bronşiolit ve pnömoniyi birbirinden ayırt etmek güç olabilir. Ağır ve ölümcül pnömonilere neden olabilir (41).

İnfluenza A (H1N1 ve H3N2) ve İnfluenza B virüsleri çok bulaşıcı akut, ateşli bir solunum sistemi hastalığına neden olurlar. Bu virüsler yıl boyunca antijenik değişikliğe uğrar ve mevsimsel epidemiler yapar. Küçük bebeklerde, kronik kalp ve akciğer hastalığı olanlarda ağır hastalık riski artar. Çocuklarda İnfluenza enfeksiyonunu düşündüren en önemli bulgular  $\geq 38.5$  °C ateş, kuru öksürük, baş ağrısı ve farenjitir. İnfluenza pnömonisi, İnfluenza enfeksiyonunun nadir fakat ölümcül bir komplikasyonudur. Hastalığın ilk 24-48 saatinde gelişen takipne, solunum güçlüğü ve siyanoza yol açar. İnfluenza enfeksiyonu sonrası gelişen sekonder bakteriyel pnömoni genellikle *S.pneumoniae*, *S.aureus* veya *H.influenzae*’ya bağlıdır. Sekonder bakteriyel pnömoni, primer İnfluenza pnömonisinden daha siktir ve tipik olarak İnfluenza semptomları düzelirken ortaya

çıkar. İnfluenza neurominidase protein, pnömokokların solunum yolu epiteline tutunmasını sağlayarak pnömokok invazyonunu kolaylaştırır (42).

Enterik virüsler diğer bakteriyel veya viral pnömoni etkenlerine eşlik edebileceği gibi tek başlarına da pnömoniyeye neden olabilirler. Çeşitli kaynaklarda enterik virüsler farklı oranlarda pnömoni olgularında saptanmıştır (43).

### **1.5. Tanı**

Toplumdan gelişen pnömonilerde, fizik muayene bulguları doğrultusunda akciğer grafisinde görülen yama şeklindeki görünüm (infiltrat, loblarda biriken ödem) tanı için yeterlidir (14). Pnömoni tanısı konulan hastada, sorumlu mikroorganizmanın tespit edilmesi gerekir. Mikroorganizmanın belirlenmesi için mikroskopik inceleme, kültür hazırlama (kan ve balgam kültürü), mikrobiyolojik ve serolojik testler yapılır (15). Hemaglutinasyon testi, kompleman fiksasyon testi (KF), partikül aglutinasyon (PA), bronkoalveolar lavaj (BAL), ELISA, direkt floresan antikor testi (DFA) ve İFA testi serolojik testlerden bazılarıdır (17). Özellikle viral pnömoni etkenlerinin tanısını koymak oldukça güçtür. Önceleri solunum virüslerinin tanısında yaygın olarak kullanılan hücre kültürü yöntemi çok zaman aldığı ve ileri laboratuvar teknikleri gerektirdiği için günümüzde ancak referans laboratuvarlarda uygulanabilmektedir. Bu etkenlere yönelik tanı daha çok İFA ve ELISA gibi serolojik yöntemlerle konulmaktadır (28).

Toplumdan gelişen pnömoni olgularında; tanı ve tedavi rehberlerinin büyük katkısı olmaktadır. Birçok olguda tanı ve tedavide bu rehberlerden yararlanılmaktadır ve bu yolla mortalite riski ve oranı düşmektedir. Bu nedenle pnömonili hasta için tanı ve tedavi rehberlerinden yararlanmak ve tanı konulana kadar uygun tedavi yöntemi belirlemek hasta için çok yararlı bir yaklaşım olur. Türkiye, ABD, Kanada, Latin Amerika ülkeleri, İngiltere, İspanya ve daha birçok ülkede geliştirilen ve kullanılan çeşitli tanı ve tedavi rehberleri bulunmaktadır.

#### **1.5.1. Öykü ve fizik muayene**

Çocuklarda TGP'lerde klinik tablo öykü, fizik muayene ve göğüs radyografisi ile tanımlandıktan sonra, mikrobiyolojik, serolojik ve moleküler testlerle etiyoloji belirlenir (14). Pnömoni tanısında altın standart akciğer grafisidir. Tanıda klinik değerlendirme büyük önem taşır. Klinik değerlendirmede amaç, pnömoni varlığının

kanıtlanması ve şiddetinin derecelendirilmesidir. Birinci basamak sağlık kuruluşlarında tanı öykü ve fizik muayene bulgularına dayandırılır (15).

Öyküde mevsim ve mevsimsel olarak toplumda dolaşan mikroorganizmalar (salgın varlığı) dikkate alınarak hastanın yaşı, ateş ve/veya titreme, hızlı solunum (takipne), solunum gücülüğü belirtileri (göğüste çekilmeler, vb.), göğüs ağrısı ve/veya karın ağrısı, öksürük (balgamlı-balgamsız, boğmaca benzeri), ek belirtiler (halsizlik, iştahsızlık, uykuya eğilim, bulantı/kusma, başağrısı, miyalji, burun akıntısı, farenjit, ishal, vb.), 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, aşılama öyküsü, tüberkülozlu (TB'lu) kişi ile yakın temas öyküsü sorgulanmalıdır (17).

Fizik muayenede genel görünüm, vital bulgular, solunum gücülüğü bulguları, oksijen (O<sub>2</sub>) gereksinimi, göğüs muayenesinde oskültasyon bulguları değerlendirilir (17). 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 (28).

Pnömonili çocuklarda ateş en sık saptanan bulgulardan biridir. Ancak süt çocuklarında *C.trachomatis* ve diğer patojenlerle ateş olmadan da pnömoni görülebilir. Diğer taraftan, yüksek ateş küçük çocuklarda pnömoninin tek bulgusu olabilir. Beş yaşın altında, pnömoninin hiçbir klinik bulgusu olmayan, 39 dereceden yüksek ateş ve 1 milimetreküp kanda 20 binden fazla lökositozu olan çocukların %26'sında radyolojik olarak pnömoni varlığı gösterilmiştir (28, 29).

Takipne; hipoksemiye bağlı olarak solunum sayısının artmasıdır. Oda havasında, nabız oksimetresinde transkutanöz O<sub>2</sub> saturasyonunun %92 ve daha düşük olması hipoksemiye gösterir. Pnömoni tanısında temel bulgu takipnedir. Radyolojik olarak doğrulanmış pnömonilerde takipnenin özgülüğü ve duyarlılığı yüksektir. Takipnenin bulunmaması pnömoniyi dışlamada tek değerli bulgudur. Göğüste interkostal, subkostal veya suprasternal çekilmeler, burun kanadı solunumu ve inlemeye yol açar (15, 32).

Huzursuzluk; süt çocuklarında hipokseminin 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 (32).

İki aydan daha küçük 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 arttırır. Bir yaşından küçük pnömonili süt çocuklarında takipne (solunum sayısının dakikada 70'de fazla olması) hipoksemi ile doğrudan ilişkilidir (15, 32).

İki ay-5 yaş arasındaki çocuklarda ise en değerli fizik bulgular; burun kanadı solunumu, hipoksemi, takipne ve göğüsteki çekilmelerdir (15).

Akciğer seslerinin oskültasyon ile değerlendirilmesi pnömoni tanısında ve olası komplikasyonların gelişimini izlemede büyük önem taşır. Solunum seslerinde azalma; bronşial solunum, bronkofoni, vokal fremitusta artma. perküsyonla matitedir. Göğüs oskültasyonunda bronşial solunum olmaksızın hışıltı (wheezing) varlığı, alt solunum yolu enfeksiyonu etiyolojisinde viral etkenleri ya da atipik bakteriyel etkenleri düşündürür (15).

### **1.5.2. Radyoloji**

Ayaktan izlenen, ağır ve çok ağır pnömonisi olmayan çocuklarda radyolojik inceleme gerekli değildir. Pnömoni tanısı; birinci basamak düzeyinde öykü ve fizik muayene bulguları ile konulabilir. Göğüs radyolojisi etkeni ayırt etmek için kullanılmamalıdır. Radyolojik bulgular etiyolojik tanı için zayıf bir göstergedir (28).

### **1.5.3. Laboratuvar İncelemeleri**

Toplumdan gelişen pnömonilerde, klinik ve radyolojik bulgular etiyolojik etkenin belirlenmesinde güvenilir yöntemler değildir. Pnömoni etkenlerini belirlemek için yapılan tanısal araştırmalar, sadece hastaneye yatırılan çocuklar için gereklidir (15).

#### **1.5.3.1. Enfeksiyon varlığı ile ilişkili genel testler**

Beyaz küre sayısı (BK), mutlak nötrofil sayısı, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), C-reaktif protein (CRP) ve prokalsitonin (PCT) değerlerinin, bakteriyel pnömonilerin viral pnömonilerden ayırımında ve antibiyotik tedavisine karar

vermede duyarlık, özgüllük ve pozitif kestirim değerleri geniş bir değişkenlik gösterir. Birinci basamak hekimlik uygulamalarında bu araştırmaların yapılması önerilmez (32).

### **1.5.3.2. Etkenin belirlenmesine yönelik testler**

Hastaneye yatırılan hastalarda pnömoni etkenlerinin araştırılması ve tanımlanması; etkene yönelik tedaviye odaklanmaya, önemli epidemiyolojik veriler elde etmeye, özgül patojenlerle nazokomiyal bulaş riskini azaltarak enfeksiyon kontrol önlemlerini alınmaya olanak sağlar. Ancak çocuklarda özgül etiyolojik ajanları tanımlamak güç, çoğu kez de olanaksızdır. (14).

#### **1.5.3.2.1. İnvazif yöntemler**

Klinik durumu empirik antibiyotik tedavisine rağmen kötüleşen ağır hastalarda, bronkoskopi eşliğinde fırça ile örnek alınabilir ve BAL yapılabilir. Ayrıca bilgisayarlı tomografi (BT) veya ultrasonografi (USG) eşliğinde perkütan ince iğne aspirasyonu ile ya da torakoskopik - torakotomik akciğer biyopsisi ile enfekte akciğer dokusundan örnekler alınabilir. Alt solunum yolu enfeksiyonlarında hastalardan balgam, indüklenmiş balgam, nazofaringeal aspirat (NFA), entübe çocuklarda endotrakeal aspirat (ETA) ve BAL sıvısı gibi örnekler alınarak mikroskopik incelemelerde kullanılabilir veya kültürleri yapılabilir. Çocuklardan bu örnekleri elde etmek çoğu zaman imkansızdır. Ayrıca bu örneklerden elde edilen mikroorganizmalar, genellikle nazofaringeal flora ile kolonizasyonunu gösterir. Tanısal değeri düşüktür ve tedavinin başlamasını geciktirebilir (28).

Plevral sıvı incelemesi yeterli miktarda sıvı varlığında ve torasentezin teknik olarak yapılmasının uygun olduğu sağlık kuruluşlarında yapılabilir. Alınan plevral sıvı örneğinde hücre sayısı ve tipi, enfeksiyöz etkenler açısından Gram boyama, biyokimyasal inceleme (protein, glukoz, LDH, pH), ve kültür yapılır. Plevral sıvı steril ise, sıvıda antijen arayan testler ya da nükleik asit çoğaltma teknikleri ile özgül testler de yapılabilir (32).

#### **1.5.3.2.2. Kan kültürü**

Toplumdan gelişen pnömoni tanısıyla ayaktan izlenen hastalarda kan kültürüne rutin olarak gerek yoktur. Polikliniklerde ayaktan izlenen çocuklarda kan

kültürü pozitifliği oranı %2.7' dir. Hastaneye yatırılan hastalarda kan kültürü pozitifliği oranı %10-20 iken, bu oran parapnömonik efüzyonlu veya ampiyemli hastalarda %30-40'a çıkmaktadır (15).

Kan kültürü, bakteriyel patojenlerin tanımlanması ve antibakteriyel duyarlılıkların belirlenmesi için yararlı bir tanısal yöntemdir. Ancak birçok atipik patojen kan kültüründe üretilmemektedir. Bu nedenle etiyolojik kapsamı çok geniş olan TGP olgularında oldukça yetersiz kalmaktadır (32).

#### **1.5.3.2.3. Balgam yayması ve kültür**

Toplumdan gelişen pnömoni tanısıyla ayaktan izlenen hastalarda balgam yayması ve kültürüne rutin olarak gerek yoktur. Hastaneye yatırılan 10 yaş ve üzerindeki ağır hastalarda, yüksek kaliteli balgam örneklerinden yapılan yaymalarda, etiyolojik etkeni belirlemek için gram boyama ve kültür yararlı olabilir. Balgam örnekleri nazofarinkste kolonize olan mikroorganizmalarla kontamine olabileceği için balgam kültürleri dikkatle yorumlanmalıdır. Klinik, radyolojik ve epidemiyolojik olarak TB düşünülen hastalarda balgam veya açlık mide suyunda direkt asidorezistan basil (DARB) aranmalı ve TB için kültür yapılmalıdır (39).

#### **1.5.3.2.4. Hücre kültürü yöntemi**

Önceleri, özellikle viral pnömoni etkenlerinin tanısını koymak için solunum virüslerinin tanısında yaygın olarak hücre kültürü yöntemi uygulanmaktaydı. Ancak bu yöntem çok zaman aldığı ve ileri laboratuvar teknikleri gerektirdiği için günümüzde ancak referans laboratuvarlarda uygulanabilmektedir. Bu etkenlere yönelik tanı daha çok serolojik yöntemlerle konulabilmektedir (32).

#### **1.5.3.3. Hızlı tanı testleri**

Toplumdan gelişen pnömonilerde, fizik muayene bulguları doğrultusunda akciğer grafisinde görülen yama şeklindeki görünüm (İnfiltrat, loblarda biriken ödem) pnömoni ön tanısı için yeterlidir. Pnömoni ön tanısı konulan hastada, sorumlu mikroorganizma tespit edilerek kesin tanıya ulaşmak gerekir. Hızlı tanı testleri direkt yöntemler ve serolojik yöntemler olarak uygulanabilir (32).

#### **1.5.3.3.1 Direkt yöntemler**

Hastalardan balgam, indüklenmiş balgam, NFA, entübe çocuklarda ETA ve BAL sıvısı gibi örnekler alınarak PZR ve immünfloresan gibi yöntemlerle pnömoni etkeni olabilecek patojenlere ait antijenik yapılar aranır (44).

Uygun mevsimde, 18 ayın altındaki bebeklerde, RSV, Parainfluenza virüs tip 1, 2, 3, 4, İnfluenza A, İnfluenza B, Adenovirüs ve Rinovirüs infeksiyonlarının hızlı tanısı için nazofaringeal aspiratta özgül viral antijenler aranabilir. Viral antijen arayan testler, özellikle hastanede yatan hastalarda, elde edilecek sonuç tedavi kararını değiştirecek ise (gereksiz antibiyotik tedavisini önlemek) yapılmalıdır. Ancak bu grupta viral pnömonilere eşlik eden bakteriyel infeksiyon olasılığı da (%30-40) akılda tutulmalıdır (45, 46).

*Mycoplasma pneumoniae* ve *C. pneumoniae*'nin nazofaringeal aspiratta PZR gibi nükleik asit çoğaltma teknikleri ile gösterilmesi tanısal değeri olan araştırmalardır (47).

#### **1.5.3.3.2. Serolojik testler**

Örneklerden yapılan hızlı tanı testleri çocuk hastalar için oldukça zahmetli ve örneklerin alınması da çoğu kez imkansızdır. Alınan örneklerin solunum yollarıyla ilgili flora ile kontamine olma riski de oldukça yüksektir. Bu nedenle hızlı tanı testleri genellikle serolojik yöntemlerden seçilir (48).

Hastalardan alınan serum örneklerinden olası etken patojenlere ait anijen veya antikor arayan testler, hemaglutinasyon testi, KF, partikül PA, ELISA ve İFA serolojik testlerden bazılarıdır (49).

Serumda viral ve bakteriyel antijen saptamak için kullanılan PZR, viral etkeni belirlemede kullanılan hızlı tanı testleri, başlangıçtaki tedavi kararını etkilemediğinden, rutin olarak kullanılmazlar (50).

#### **1.6. İndirekt İmmünofloresan Antikor Testi**

İndirekt immünofloresan antikor testi; hasta serumundaki antijene bağlanan antikorun floresan kaplı başka bir antikora yani immünoglobuline (anti-antikor) bağlanması sonucu floresan mikroskop altında parlamasıyla, aranan etkenin tespit edilmesine dayanan bir histokimyasal laboratuvar boyama tekniğidir. Bu yöntemde iki çeşit antikor kullanılır. Biri primer antikor da denilen aranan antijene karşı

kullanılan antikor, diğeri sekonder (indirekt) antikor da denilen primer antikoru tanıyan floresan kaplı anti-antikordur. Sekonder antikor kompleman sistemin bir üyesi olan ve akut dönemde en yüksek değerine ulaşan IgM'dir. İFA, ELISA köken alınarak ve antijen-antikor birleşmesine dayanılarak geliştirilmiş bir yöntemdir. Antijen-antikor birleşmesi spesifik bir olaydır. Fakat birbirine benzeyen gruplar arasında da birleşme olabilir. Buna *çapraz reaksiyon* adı verilir. Kimyasal bir olay olup, bu birleşmede kovalent olmayan bağlar rol oynar. Antijen ve antikor molekülü tam olarak reaksiyona girer ve birleşen moleküller parçalanmazlar. Reversibl bir olaydır. Bu yöntem birçok hastalığın tanısında kullanılmaktadır. Bunların arasında pnömoni, HIV ve SARS gibi önemli hastalıklar bulunmaktadır (51).

İmmünofloresan tekniği gerçek anlamda 1941 yılında Albert Hewett Coons ve koleje arkadaşları tarafından keşfedilmiştir. Ancak Coons bu tekniği geliştirdiğinde bu teknikle ilgili 300 kadar yapılmış çalışma vardı. 1930-36 yılları boyunca Reiner (1930), Bronnfenbrenner (1931) Marrack (1934) ve Eagle (1936) gibi araştırmacılar antikor proteinlerini antijenle reaksiyona girme kapasitesine zarar vermeden basit kimyasal yapılarla birleştirmeyi başardılar. 1942 yılında Coons ve arkadaşları antikoru floresan izosiyanat ile birleştirebilen ve bu bileşimi spesifik bir histokimyasal boya olarak kullanan bir metod geliştirdiler. Yine 1942'de Coons ve arkadaşları bu yeni metodu ilk defa fare dokularındaki pönomokokların yerini belirlemek için kullandılar. 1954 yılında Weller ve Coons virüslerin floresan boyanmasında bir metod geliştirdiler. Bu metoda göre; antiserumu enfekte dokuya direk uygulamak yerine, önce antijenle insan immüno globulini birleştirdiler, daha sonra bu komplekse işaretlenmiş bir anti insan gama globulini eklediler. Böylece antijen immün kompleksin alt katmanı, işaretlenmemiş antikor orta katman ve floresan antikor üst katmanı oluşturdu. Bu teknik floresan boyamada indirekt metod olarak kabul edildi. 1958 yılında Carter ve Leise tarafından bakteriyel boyama için uyarlandı (52).

1963'de lupus eritematozus lezyonlarında ilk defa IgG ve C3 tanımlanmıştır. 1964 yılında Beutner ve Jordon indirekt immunofloresan tekniğini pemfigus (bir çeşit deri hastalığı) hastalarının serumunda antikorları göstermek için kullandılar (52).

İmmunofloresan tekniklerde kullanılan floresan boyalara fluorokrom adı verilir. Fluorokromun antikorlara bağlanması işaretlenmiş antikor yönteminin temelidir. Şimdiye kadar en yaygın kullanılan iki fluorokrom; floresin izotiyosiyanat (FITC) ve rodamin izotiyosiyanat (TRITC) dır. Floresin sarımtırak yeşil bir ışınımına sahiptir. Rodamin ise kırmızımsı turuncu renktedir. Bu fluorokromlar diğer fluorokromlara göre daha parlak ve verimli olduklarından tercih edilmiştir. Ayrıca floresin rodamine göre daha avantajlıdır. Bunun sebebi; floresin ve rodaminin aynı parlaklığa sahip olmalarına rağmen gözün kırmızımsı turuncudan çok elma yeşiline daha duyarlı olması ve kırmızı otofloresansın (otofloresans: herhangi bir boya verilmeksizin gözdeki yapılardan floresan ışık yayılımı) doğada yeşil otofloresansdan daha yaygın olmasıdır (51).

Daha sonraki yıllarda immünofloresan teknik geliştirilmiş ve farklı yöntemler denemiştir. Bunlardan birkaç immünolojik reaksiyon dizisinden yarar sağlanmıştır. Bu yöntemler:

1. Coons'un orijinal prosedürüne göre; floresan kaplı antikor çözeltisi antijen içeren preparata muamele edilir. Antijen antikor kompleksi oluşur. Bu prosedür DFA teknik olarak adlandırılır.

2. Antijen içeren preparat önce işaretlenmemiş spesifik antiserumla muamele edilir. Sonuçta oluşan antijen-antikor kompleksi floresan kaplı spesifik antikorla muamele edilerek floresan ışık altında görünür hale gelir. Bu prosedür İFA tekniği olarak adlandırıldı. 1954 yılında Weller ve Coons bu prosedürü ilk defa tanımladılar. Watson ise ilk defa bu yöntemi Coons'un laboratuvarında uyguladı. İFA tek bir konjugat kullanarak verilen örneği farklı antiserumlarla çalışmayı mümkün kılar. Bu prosedür DFA yönteminden daha duyarlı ve kolay kontrol edilebilir bir yöntemdir. İFA floresan antikor yöntemleri içinde en fazla yararlanılan yöntemidir (52).

3. Diğer bir yöntem olan kompleman boyama yöntemi Goldwasser ve Shepard tarafından bulundu. Bu tekniğe göre; 56°C' de 30 dakika ısıtılarak kompleman aktivasyonu yıkılan bir serum, kompleman yönünden zengin ve genelde serolojik reaksiyonlarda kompleman kaynağı olarak kullanılan kobay serumu ile karıştırılır ve daha sonra antijenle birleşmesi sağlanır. Antijen, antikor ve kompleman kompleksi kobay serumundaki floresan kaplı antikor sayesinde slayt üzerinde görünür hale gelir. Goldwasser ve Shepard bu reaksiyonun İFA'dan daha duyarlı

olduğunu bildirmişlerdir. Ancak bu yöntem çok fazla işlem içerdiği için lüzumsuz bulunmuştur (53).

İndirekt İmmünofloresan Antikor testi; pnömonide ilk kez 1944 yılında Eaton ve arkadaşları tarafından primer atipik pnömonide etyolojik ajanların gösterilmesi için kullanılmıştır (54).

1955 ve sonrasında Liu, Eaton, ve Heyl yaptıkları çalışmalarla viral pnömoni antijenlerini İFA ile gösterdiler. Ayrıca aynı bilimadamları yaptıkları çalışmada pnömoni için yapılan soğuk aglünütasyon testi ile İFA'yı karşılaştırmışlar ve sonuçta İFA'nın daha duyarlı, özgül ve güvenilir bir test olduğunu göstermişlerdir. 1957 ve daha sonrasında ise yapılan çalışmalarla İFA'nın bakteriler için de spesifik bir yöntem olduğu ortaya konmuştur (55-58).

Zamanla İFA yöntemi geliştirilmiş ve yaygın bir biçimde kullanılmaya başlanmıştır. Birçok hastalığın tanısında önemli sensitivite (duyarlık) ve spesifite (özgüllük) gösterdiği özellikle bazı bakteri ve virüsler için özgül bir metod olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmış ve sonuçta İFA günümüzde önemli bir yöntem haline gelmiştir. 1968 yılında Mc Quillin ve Gardner tarafından *RSV* için en hızlı ve duyarlı yöntem kabul edilen İFA'yı, *L. pneumophila* ve *C. pneumoniae* için de özgül yöntem olarak kullandılar (54).

İndirekt immünofloresan antikor testi yönteminin en önemli özelliği, özgülüğünün yüksek oluşudur. Ancak, konjugata boyanın bağlanamaması veya antiserum içersinde immünolojik çapraz reaksiyon (iki farklı antijen tarafından antijenik belirteçlerin paylaşılması) oluşursa özgülüğü azalabilir. Bu nedenle İFA deneyimli personel tarafından kaliteli malzemeler kullanılarak uygulanmalıdır (53).

### **1.7. Ayırıcı Tanı**

Öykü, fizik muayene, radyoloji ve laboratuvar bulguları hastalığı tanımlamada yetersiz kalıyor ise komplikasyon gelişimi, eşlik eden durumlar ya da hastalıklar (kistik fibroz, bağışıklık yetmezliği, tüberküloz, yabancı cisim aspirasyonu, primer siliyer diskinezi, vb.) ile takipne ve solunum güçlüğü yapan diğer nedenler (bronşiyolit, kalp yetmezliği, sepsis, metabolik asidoz, vb.) ayırıcı tanıda düşünülmalıdır (59).

## 1.8. Tedavi

Çocuklarda TGP'lerde tedavinin temel hedefleri, oksijenlenmenin sağlanması yaşamsal fonksiyonların desteklenmesi, etken mikroorganizmanın temizlenmesi ve klinik hastalığın iyileşmesidir (60).

Daha güvenilir ve hızlı tanısal testler geliştirilene kadar, çocuk hastaların büyük bir bölümünde antibiyotik tedavisi empiriktir. Empirik tedavi, yaşa göre en sık görülen olası patojenler ve yerel mikrobiyolojik veriler temel alınarak düzenlenir. Tedavinin seçimi; hastanın yaşı, klinik, laboratuvar ve radyolojik bulguları, farklı patojenlerin bölgesel ve mevsimsel prevalansı, bölgesel antibiyotik direnci bilgileri ve direnç gelişimini kolaylaştıran kişisel risk faktörlerine dayandırılmalıdır. Bu verilerin dikkate alınarak hazırlandığı pnömoni tanı ve tedavi rehberlerine uyulması morbidite ve mortaliteyi azaltır (61).

İki aydan küçük bebeklerde solunum güçlüğü varsa hastaneye yatırılmalı ve aksi kanıtlanana kadar bakteriyel pnömoni olarak kabul edilmelidirler. Bakteriler için antibiyotiklerin yanı sıra olası viral etkenler için antiviral tedavi de uygulanmalıdır (62).

Çocuklarda TGP'lerde tedavinin süresi konusunda randomize kontrollü çalışmalar yoktur. Fakat genellikle komplike olmayan pnömonilerde 7-10 gün veya ateş düştükten sonra en az 5 günlük bir tedavi süresi önerilir. Ancak etkenin saptanamadığı ağır pnömoniler ve gram negatif basillerle gelişen pnömonilerde 10-21 günlük tedaviler gereklidir (63).

Viral pnömonilerden İnfluenza pnömonisinde nöraminidaz inhibitörleri (oseltamivir), Varisella Zoster virüsü veya Herpes Simpleks virüsü pnömonisinde ise parenteral asiklovir kullanılır (64).

Çocuklarda TGP'de antibiyotik tedavisinin yanı sıra ciddi destek tedavisi gerekir. Hipoksemi için oksijen tedavisi, ağrı ve ateş için analjezikler ve antipiretikler, yeterli sıvı tedavisi ve beslenme çocuklar için hayati önem taşır (65).

Tedavi yanıtızlığında; uygun olmayan antibiyotik seçimi, dirençli mikroorganizmalar, komplikasyon gelişimi veya altta yatan hastalık varlığı düşünülmelidir. Etiyolojik etkenler açısından laboratuvar olanakları değerlendirilir ve antibiyotik tedavisi dirençli suşlar gözönünde bulundurularak yeniden düzenlenir.

Komplikasyon gelişimi açısından gerekirse ileri görüntüleme tekniklerine başvurulabilir, bronkoskopi uygulanabilir (66, 67).

### **1.9. Korunma**

Anne sütünün önemi, sağlıklı beslenme, vitamin-mineral desteği, hijyen, aşılanmanın önemi ve uygulanması, sigara içiminin engellenmesi, hastalığın tanınması ve izlemi konusunda annenin ve ailenin, kitle iletişim araçları ile toplumun eğitimi hastalıktan korunmada temel strateji olmalıdır.

Uygun beslenme ve gelişmenin dikkatli bir biçimde izlenmesi, malnütrisyonu önleyerek pnömoni gelişimine zemin hazırlayan en önemli risk faktörünün ortadan kaldırılmasını sağlar. Anne sütü ile beslenmenin, küçük bebeklerde pnömoni insidansını %32 oranında azalttığı gösterilmiştir. Yaşamın ilk 6 ayında anne sütü ile beslenme desteklenmelidir. Malnütrisyonu olan ve hastaneye yatırılan pnömonili çocuklar rutin bakımın bir parçası olarak başta çinko olmak üzere eser element desteği almalıdırlar. Özellikle solunum yolu infeksiyonu olan kişilerle temas sonrası mutlaka eller yıkanmalıdır. Kalabalık yaşam koşullarında çocuklar sigara dumanına ve yemek buharlarına maruziyetten korunmalıdırlar (68).

### **1.10. Bağışıklama**

Türkiye’de bütün çocuklara, pnömoni gelişimini önlemek amacıyla ulusal bağışıklama programında bulunan BCG, kızamık, boğmaca, konjuge pnömokok ve Hib aşılı rutin olarak uygulanmalıdır. Özgül bağışıklamada ise yüksek riskli ve yüksek riskli olduğu tahmin edilen çocuklarda pnömokok, İnfluenza ve suçiçeği aşılı uygulanmalıdır (69,70).

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Gereç

Araştırma kapsamında; hasta grubu olarak Nisan 2011 – Nisan 2012 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi'nin çocuk hastalıklarıyla ilgili polikliniklerine başvuran, yapılan fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik tetkikleri sonucunda TGP ön tanısı konulan ve yatarak tedavisi uygun görülen 0-14 yaş arası 90 çocuk değerlendirildi. Kontrol grubu olarak ise, aynı tarihlerde değişik nedenlerle Fırat Üniversitesi Hastanesinin çocuk hastalıklarıyla ilgili polikliniklerinde ayaktan takip edilen, kontrol muayenesi ve laboratuvar tetkikleri yaptırmak için gelen, solunum yollarıyla ilgili bir hastalığı bulunmayan aynı yaş grubundan 30 çocuk dahil edildi. Bu çalışmada doğumsal ya da kazanılmış bağışıklık yetmezliği olan hastalar ile altta yatan kronik hastalığı olan çocuklarda gelişen pnömoniler kapsam dışında bırakıldı.

Hasta ve kontrol gruplarına dahil tüm çocuklardan, mevcut hastalıklarının teşhis ve tedavisi gereği alınan ve santrifüjle serumları ayrılan kan örneklerinden artan yaklaşık olarak 1cc miktarındaki serum alınıp, ayrıldı. Bu serumlar, çalışılacağı güne kadar -80°C'de dondurularak saklandı.

### 2.2. Yöntem

Serumlar çalışma günlerinde -80°C'lik ortamdan çıkarıldı ve oda ısısında çözülmeleri beklendi. Bu serumlar, TGP etkeni olabilecek RSV, Adenovirüs, İnfluenza virüs tip A ve B, Parainfluenza virüs tip 1,2,3 ve 4, *C.pneumoniae*, *M.pneumoniae*, *B.pertussis* ve *B.parapertussis*, Koksaki virüs tip B1 ve A7, Eko virüs tip 7, *H.influenzae*, *K.pneumoniae*, *L.pneumophila* serotip 1 ve 12'ye karşı oluşan özgül IgM tipi antikorları tespit edebilmek için İFA yöntemi (Respiratory Tract Profile IgM, EUROIMMUN, Lübeck, Germany ) kullanıldı. Yöntem üretici firmanın önerilerine göre uygulandı.

#### 2.2.1. İndirekt İmmunofloresan Antikor Testi

Bu çalışmada kullanılan İFA kitleri (Respiratory Tract Profile IgM) set halinde üretilmiş olup, uygulama sırasında kullanılmak üzere birtakım malzemeler içermektedir. İFA yöntemi aşamalar haline uygulanır ve her aşamada set içinde bulunan malzemeler sırasıyla kullanılır. Set içinde bulunan malzemeler; Fosfat-

buffer tuzu (PBS), Tween 20, inkübasyon tepsisi (slayt), konjugat ve gliserolden oluşmaktadır. Bir İFA kitiyle 2 hastanın serumu çalışılmaktadır.

### **2.2.2. İndirekt İmmunofloresan Antikor Testinin Uygulama Aşamaları:**

Yöntem, üretici firma tarafından geliştirilen, hasta serumunun tüm antijenik yapılarla aynı anda inkübasyonunu sağlayan ve kontaminasyon riskini azaltarak duyarlılık ve özgüllüğü arttıran Titerplane adı verilen bir teknikle uygulandı. Bu tekniğin aşamaları aşağıda sırasıyla anlatılmıştır.

#### **2.2.2.1. Hazırlık aşaması**

a) -80°C'lik ortamdaki çıkarılan ve oda ısısında çözündürülen hasta serumları 5 saniye vortekslenerek karıştırıldı.

b) Buzdolabında +4 °C'da saklanan Respiratory Tract Profile IgM kit setleri dışarı çıkarıldı ve oda ısısında tutularak ısınmaları sağlandı.

c) Sorbent hazırlanması: Kit seti içinde 5g'lık paketlerde toz halinde bulunan PBS'nin 1 paketi, 1 L distile su içinde çözündürülerek PBS solüsyonu hazırlandı. Bu solüsyon içine 2 ml'lik plastik şişelerde sıvı halde bulunan Tween 20'den 1şişe boşaltıldı ve bir PBS-Tween 20 solüsyonu olan ve Euroorb adı verilen sorbent hazırlanmış oldu. Euroorb diğer aşamalarda hasta serumlarının dilüe edilmesi ve slaytların yıkanması işlemlerinde bol miktarda kullanıldı.

#### **2.2.2.2. Dilüsyon aşaması**

İki çeşit dilüsyon hazırlandı. İlk olarak bir eppendorf tüp içine 200 µl Euroorb ve 22,2 µl hasta serumu konularak 1/10 oranında dilüe serum elde edildi. Bu dilüsyon 2000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek yabancı maddeler çöktürüldü. İkinci olarak tüpün üst kısmındaki dilüsyondan (süpernatant) başka bir tüpe 22,2 µl aktarılıp üzerine 200ml Euroorb eklendi ve 1/100 oranında başka bir dilüsyon hazırlandı. Bu dilüsyon da 2000 rpm'de 5 dakika santrifüjlenip çöktürme işlemine tabi tutuldu. Sonuçta hasta serumundan 1/10 ve 1/100 oranında iki çeşit dilüsyon hazırlanmış oldu. Hazırlanan dilüsyonlar oda sıcaklığında 15 dakika bekletildi. Bu bekleme çökmeninin tamamlanması ve dilüsyon içinde kalan yabancı partiküllerin sorbent tarafından ortamdaki uzaklaşmasını sağlamak amacıyla yapıldı. Daha sonraki

aşamalarda santrifüjlenen dilüsyonların üstünde kalan ve süpernatant olarak isimlendirilen kısmı kullanıldı.

### 2.2.2.3. Pipetleme ve 1. inkübasyon aşaması

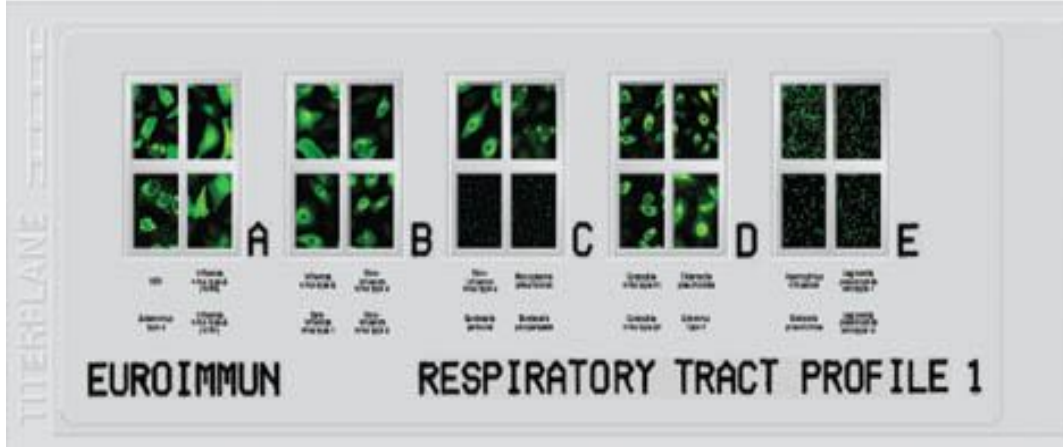
Bu aşamada hasta serumu içeren dilüsyonlar Respiratuar Tract Profile kitleri ile inkübe edildi. Respiratuar Tract Profile kitleri 5 bölge içermektedir. Her bölge daha küçük 4 parçaya bölünmüştür. Bu en küçük bölümlerde araştırılacak olan etken patojene ait antijenik yapı bulunmaktadır. Böylece bu beş büyük bölümde toplam 20 patojenin araştırılması yapılabilmektedir (Tablo 3.) Her bir kit ile 2 hasta serumu çalışılmaktadır

**Tablo 3.** Respiratuar Tract Profile kiti ile çalışılan patojenler

No	A	B	C	D	E
1	RSV	İnfluenza virüs type B	Parainfluenza virüs type 4	Coxsackie virüs type B1	<i>Haemophilus Influenzae</i>
2	Adenovirüs Type 3	Parainfluenza virüs type 1	<i>Bordetella pertussis</i>	Coxsackie virüs type A7	<i>Klebsiella pneumoniae</i>
3	Infl. virüs type A (H1N1)	Parainfluenza virüs type 2	<i>Bordetella parapertussis</i>	Echo virüs type 7	<i>L.pneumophila serotype 1</i>
4	Infl. virüs type A (H3N2)	Parainfluenza virüs type 3	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>	<i>Chlamydia pneumoniae</i>	<i>L.pneumophila serotype 12</i>

Respiratuar Tract Profile kitinin genel görünümü Şekil 1.'de, şematize edilmiş hali Şekil 2.'de gösterilmiştir. Ayrıca bu kitlere uyumlu Reagent Try denilen lamalar bulunmaktadır. Bu lamalar da 5 bölme ve 20 bölmecikten oluşmaktadır. Ancak bu bölme ve bölmecikler boştur ve antijenik yapı içermez. Şematize edilmiş şekli Respiratuar Tract Profile kitine benzemektedir. Bu aşamada eurosorb ile enkübe edilmiş ve santrifüjlenerek çökmesi sağlanmış olan her bir örneğin üstte kalan süpernatant kısmından, Reagent Try'ın her bölmesine 25'er µl pipetlendi. Üretici firmanın önerisine göre ilk 4 bölge için 1/10'lük dilüsyon, 5. bölge için ise 1/100'lük dilüsyon kullanıldı. Antijen içerikli Respiratuar Tract Profile kiti paketinden çıkarıldıktan sonra etiketlenip numaralandırılarak, örnek eklenmiş olan boş slaytın üzerine ters olarak kapatıldı. Bu şekilde pipetlemenin direkt asıl slayta değilde boş bir slayta yapılıp daha sonra asıl slaytın bunun üzerine kapatılması Titerplane tekniği olarak isimlendirilmektedir. Bu tekniğin amacı tüm bölmelere örneklerin eş zamanlı inkübasyonunu sağlamaktır. Bu aynı zamanda kontaminasyon riskini de

azaltmaktadır. Şekil 3’de Titerplane tekniğinin uygulanması sırasında kullanılan Reagent Try ve Respiratuar Tract Profile kiti görülmektedir.

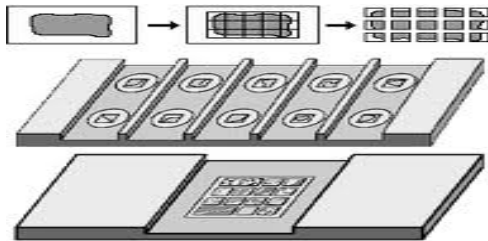


Şekil 1. Respiratuar Tract Profile kitinin genel görünümü (71).

	A		B		C		D		E	
1. HASTA	1	4	5	8	9	12	13	16	17	20
	2	3	6	7	10	11	14	15	18	19
2. HASTA	1	4	5	8	9	12	13	16	17	20
	2	3	6	7	10	11	14	15	18	19

Şekil 2. Respiratuar Tract Profile'nin şematik görünümü

Titerplane yöntemiyle oluşan hasta serumu - Respiratuar Tract Profile kiti kompleksi 30 dakika oda sıcaklığında (24°C) inkübe edildi.



A: Reagent Try



B: Respiratuar ile Tract Profile kiti

Şekil 3. Titerplane tekniği, Reagent Try ve Respiratuar Tract Profile kitinin görünümü (71).

#### **2.2.2.4. Birinci Yıkama aşaması:**

Otuz dakika oda sıcaklığında (24°C) inkübe edilen hasta serumu - Respiratuar Tract Profile kiti kompleksindeki Reagent Try kaldırıldı ve slaytlar PBS-Tween solüsyonu ile yıkandı. Yıkama işlemi çok hafif bir şekilde slaytların arka yüzünden ön yüzüne doğru yapıldı. Yıkama işleminden sonra PBS-Tween solüsyonu içeren şale içinde 5 dakika bekletildi ve tekrar aynı şekilde yıkanarak 2. bir 5 dakika daha şale içinde bekletildi. Dik tutularak sıvı kısmının süzülmesi sağlandı ve kurutma kağıdıyla durulandı. Bu yıkama ve şale için de bekletmenin amacı tespit edilmesi hedeflenen antikorların dışındaki oluşumların iyice temizlenmesini sağlamaktır.

#### **2.2.2.5. Konjugat inkübasyonu:**

Respiratuar Tract Profile seti içinde bulunan floresan işaretli IgM konjugatı (Floresan Kaplı ikincil antikor =FITC) pipetaj yöntemiyle karıştırıldı ve Reagent Try üzerinde bulunan bölmeciklerin her birine 25µl pipetlendi. Bunun üzerine daha önceden hasta serumlarıyla inkübe edilmiş olan Respiratuar Tract Profile slaytı ters olarak kapatıldı. Buradaki amaç da Respiratuar Tract Profile slaytındaki tüm bölmelerin eş zamanlı olarak konjugatla konjuge edilmesiydi. Konjugat eklenmesinin amacı örneklerin floresan ışık yaymasını sağlamak ve floresan mikroskopunda incelemek için görüntü sağlayabilmektir. Konjugatla muamele edilen Respiratuar Tract Profile kompleksi inkübasyon için 30 dakika bekletildi. Konjugat ışığa duyarlı olduğu için güneş ışığından korumak amacıyla bu bekleme karanlık bir ortamda yapıldı.

#### **2.2.2.6. İkinci yıkama aşaması**

Birinci yıkamada olduğu gibi 30 dakika oda sıcaklığında (24°C) inkübe edilen hasta serumu - Respiratuar Tract Profile kiti – konjugat kompleksinden Reagent Try kaldırıldı ve slaytlar yine PBS-Tween solüsyonu ile yıkandı. Yıkama işlemi önceki yıkamadaki gibi çok hafif bir şekilde slaytların arka yüzünden ön yüzüne doğru yapıldı. Yıkama işleminden sonra aynı şekilde PBS-Tween solüsyonu içeren şale içinde 5 dakika bekletildi ve tekrar aynı şekilde yıkanarak 2. bir 5 dakika daha şale içinde bekletildi. Dik tutularak sıvı kısmının süzülmesi sağlandı ve kurutma

kağıdıyla durulandı. Bu yıkama ve şale için de bekletmenin amacı tespit edilmesi hedeflenen antikorların dışındaki oluşumların iyice temizlenmesini sağlamaktı.

#### **2.2.2.7. Lamaların kapatılması:**

Respiratuar Tract Profile kiti üzerinde bulunan her bölmeçiğin yanlarında bulunan boşluklara Respiratuar Tract Profile seti içinde bulunan gliserolden küçük damlacıklar damlatıldı. Bunun üzerine de Respiratuar Tract Profile kiti ile uyumlu Cower-Glass adı verilen özel lameller konuldu. Gliserol, Cower-Glass'ın kitlelere yapışmasını sağladı. Bu işlem antikor-antijen kompleksinin lama fiksasyonunu sağladı.

#### **2.3. Mikroskopik inceleme ve değerlendirme**

Hazırlanan slaytlar floresan mikroskopunda incelendi. İnceleme için objektif 40x, uyarı filtresi 488nm, renk ayırıcı 510nm, bloke filtresi ise 520 nm olarak ayarlandı.

Değerlendirmede her bölmecikte tek tek floresan ışıkla parlayan sarı-yeşil görüntü arandı. Hangi bölmede bu görünüm varsa o bölümle ilgili patojen pozitif kabul edildi. Görüntünün şidetine göre 1+, 2+ ve 3+ olarak derecelendirildi. 1+ dereceler şüpheli olarak değerlendirildi. Bunların bir kısmı patojenin özelliğine göre elimine edildi.

#### **2.4. İstatistiksel Analiz**

Sonuçların istatistiksel analizinde SPSS 16.0 paket programında 'khi kare' ve 'Fischer'in exact khi kare' testi kullanıldı ve anlamlılık  $p < 0.05$  düzeyinde değerlendirildi. Sayıca az olan patojenler benzer özelliklerine göre 4 ana grupta toplandı. Gruplar; respiratuar virüsler, enterik virüsler, Bordetella türü bakteriler ve diğer bakteriler olarak isimlendirildi. RSV ile İnfluenza ve Parainfluenza virüs türleri respiratuar virüsler grubunda, Adenovirüs, Koksaki virüs türleri ve Ekovirüs enterik virüsler grubunda, *B.pertussis* ve *B.parapertussis* Bordetella türü bakteriler grubunda, *K.pneumoniae*, *M.pneumoniae* ve *L.pneumophila* ise diğer bakteriler grubunda değerlendirildi.

### 3. BULGULAR

Çalışmaya hasta grubu olarak Nisan 2011-Mart 2012 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Hastanesi'nin çeşitli çocuk servislerinde TGP nedeniyle yatarak tedavi gören 0-14 yaş grubundan toplam 90 pnömoni hastası çocuk ve kontrol grubu olarak aynı yaş grubundan 30 sağlam çocuk alındı. Hasta grubunun 53 (% 58,9)'ü erkek ve 37 (%41,9)'si kız çocuklarından oluştu. Yaş grubu olarak; yaşları 0-6 aylar arasında olan 33 (%36,7) hasta, 7-11 aylar arasında olan 29 (%32,2) hasta, 12-23 aylar arasında olan 16 (%17,8) hasta, 2-5 yaşlar arasında olan 10 (%12,2) hasta, 5 yaş üzerinde ise 2 (%2,2) hasta değerlendirilmeye alındı. Hasta grubunun yaş ve cinsiyete göre dağılımı Tablo 4'de, özetlenmiştir.

**Tablo 4.** Hasta grubunun yaş ve cinsiyete göre dağılımı

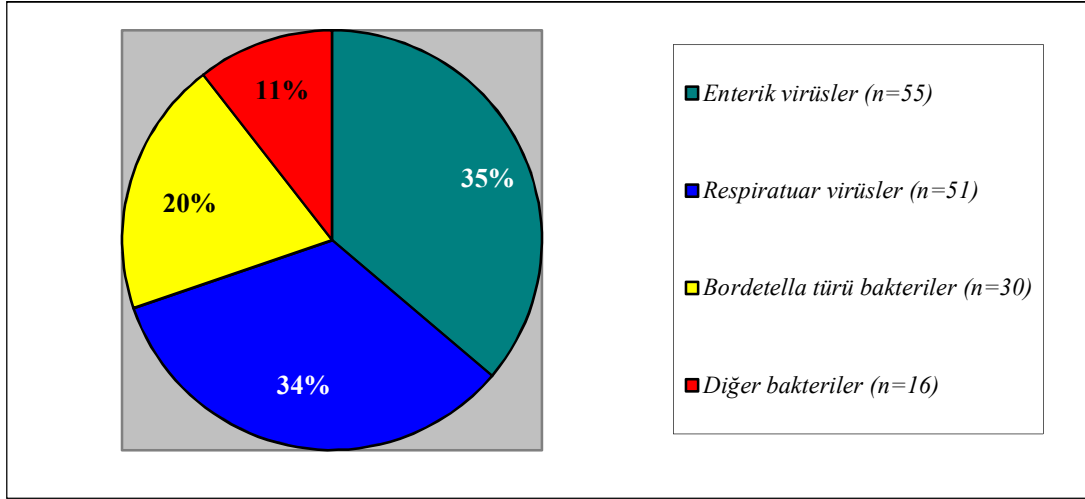
	0-6 ay n(%)	7-11 ay n(%)	12-23 ay n(%)	2-5 yaş n(%)	>5yaş n(%)	TOPLAM n(%)
<b>Erkek</b>	19 (%21,1)	17 (%18,9)	10 (%11,1)	6 (%6,7)	1 (%1,1)	53 (%58,9)
<b>Kız</b>	14 (%15,6)	12 (%13,3)	6 (%6,7)	4 (%4,4)	1 (%1,1)	37 (%41,1)
<b>TOPLAM</b>	33 (%36,7)	29 (%32,2)	16 (%17,8)	10 (%11,1)	2 (%2,2)	90 (%100)

Çalışmaya dahil edilen hasta grubuna ait 90 çocuktan 61 (%66,7)'inde toplam 152 IgM seropozitifliği saptandı. Seropozitiflik saptanan bu 61 hastanın 23 (% 37,7)'ünde tek etken, 38 (%62,3)'inde ise iki veya daha fazla etken pozitifliği görüldü. Kontrol grubuna dahil 30 çocuktan 7 (%23,3)'sinde toplam 13 IgM seropozitifliği görüldü. Seropozitiflik saptanan bu 7 hastanın 3 (%42,9)'ünde tek etken, 4 (%57,1)'ünde ise iki veya daha fazla etken pozitifliği görüldü. Bu sonuçlara göre İFA yönteminin duyarlılık ve özgüllüğü %76,7 olarak tespit edildi. Hasta ve kontrol gruplarında IgM seropozitifliğinin etken sayısına göre dağılımı Tablo 3.2.'de özetlenmiştir. Yapılan istatistiksel analizde hasta grubuna ait toplam IgM seropozitiflik sayısı kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu ( $p<0,05$ ). Hasta grubunda saptanan toplam 152 IgM seropozitifliğinin 106 (%69,7)'sı virüslere, 46 (%30,3)'sı ise bakterilere aitti. Kontrol grubunda saptanan 13 seropozitifliğin 9 (%69,2)'u virüslere, 4 (%30,8)'ü ise bakterilere aitti. Hasta grubunda virüsler içerisinde en çok gözlenenler %51,9 ile enterik virüsler, % 48,1 ile respiratuar virüsler

oldu. Kontrol grubunda da virüslerin %55,6'sini enterik virüsler, % 44,4'ünü respiratuar virüsler oluşturdu. Etken patojenlerin hasta ve kontrol gruplarındaki genel dağılımı Şekil 4.'deki grafikte özetlenmiştir.

**Tablo 5.** Etken sayısına göre hasta ve kontrol gruplarının karşılaştırılması

Etken sayısı	Hasta grubu n, %	Kontrol grubu n, %	TOPLAM
0 n(%)	29, % 32,2	23, % 76,7	53, %44,2
1 n(%)	23, % 25,6	3, % 10,0	26, %21,7
≥2 n(%)	38, % 42,2	4, % 10,0	16, %13,3
<b>TOPLAM</b>	<b>90</b>	<b>30</b>	<b>120</b>



**Şekil 4.** Hasta grubunda etken patojenlerin dağılımı

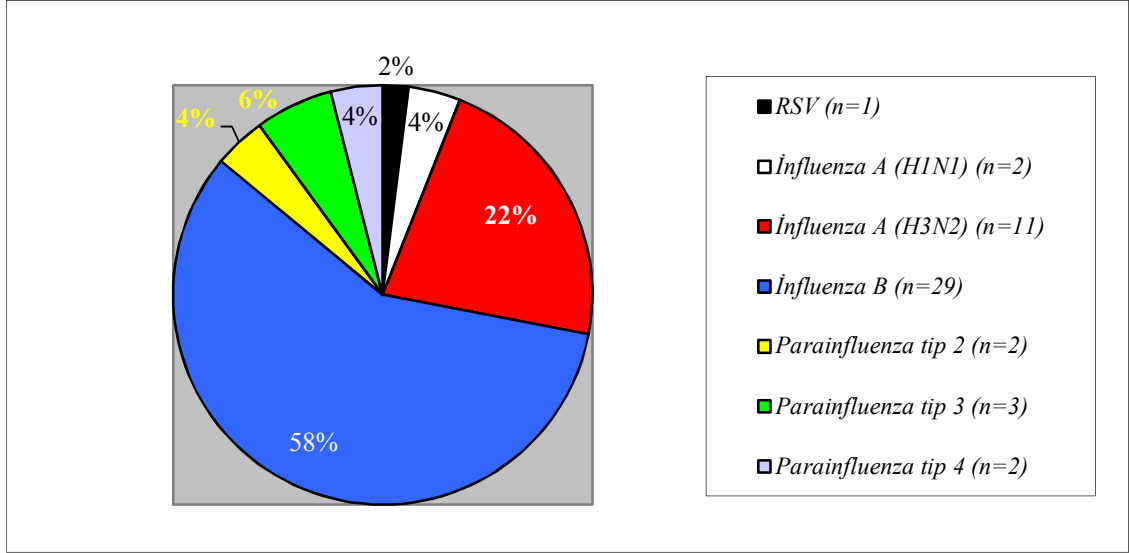
### 3.1. IgM Seropozitifliği Saptanan Virüslerin İrdelenmesi

Hasta grubunda çoğunlukla enterik virüsler viral etken olarak belirlenmiştir. IgM seropozitifliği saptanan toplam 106 virüsün 55 (%51,9)'i enterik virüslere, 51 (%48,1)'i ise respiratuar virüslere aittir. Kontrol grubunda ise seropozitiflik saptanan 9 virüsten 5 (%55,6)'i enterik virüslere, 4 (%44,4)'ü ise respiratuar virüslere aittir.

#### 3.1.1. Respiratuar Virüsler

Bu çalışmada respiratuar virüsler hasta grubundaki tüm seropozitifliklerin %33,6'sını oluşturdu. Kontrol grubunda ise 4 respiratuar virüs seropozitifliği gözlenmiş olup kontrol grubundaki seropozitifliğin % 44,4'ünü oluşturmaktadır.

Hasta grubunda, respiratuar virüslerden en çok İnfluenza grubu virüsler tespit edildi. 51 respiratuar virüsten 42 (%82,4)'si İnfluenza, 8 (%15,7)'i Parainfluenza, 1 (%1,9)'i ise RSV olarak tespit edildi. Kontrol grubunda ise 4 respiratuar virüsten 3 (%75)'ü İnfluenza virüs grubuna, 1 (%25)'i Parainfluenza virüse aittir. Hasta grubunda saptanan respiratuar virüslerin dağılımı Şekil 5.'de gösterilmiştir.



**Şekil 5.** Hasta grubundaki respiratuar virüslerin dağılımı

Respiratuar virüslerin istatistiksel analizinde İnfluenza A H3N2 ve İnfluenza B kontrol grubuna göre anlamlı farklılık gösterirken ( $p < 0.05$ ), diğer virüsler kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ( $p > 0.05$ ). Respiratuar virüsler İnfluenza grubu respiratuar virüsler ve İnfluenza dışındaki respiratuar virüsler olarak iki ana grupta incelendi.

### 3.1.1.1. İnfluenza grubu respiratuar virüsler

Bu çalışmada saptanan İnfluenza virüsler hasta grubundaki tüm seropozitifliklerin % 27,6'sını, virüslerin %39,6'sını, respiratuar virüslerin ise %82,4'ünü oluşturdu. Kontrol grubunda tespit edilen İnfluenza virüsler kontrol grubundaki tüm seropozitifliklerin %23,1'ini, virüslerin %33,3'ünü respiratuar virüslerin ise %75'ini oluşturdu. Hasta grubunda seropozitiflik saptanan 42 İnfluenza virüsünden 29 (%69,0)'u İnfluenza virüs tip B, 11 (%26,2)'i İnfluenza virüs tip A H3N2, 2 (%4,8)'si ise İnfluenza virüs tip A H1N1'e aitti. Kontrol grubunda ise İnfluenza virüs grubu toplam 3 seropozitiflikle kontrol grubundaki tüm

seropozitifliklerin %21,4'ünü, virüslerin % 33,3'ünü, respiratuar virüslerin ise %75'ini oluşturdu. Hasta ve kontrol grubunda en çok gözlenen virüs, İnfluenza B virüs oldu. İnfluenza virüs tip A H3N2, hasta grubunda 11 kişide gözlenirken, kontrol grubunda hiç gözlenmedi. İnfluenza virüs tip A H1N1, hasta grubundan 2 kişide, kontrol grubundan da 1 kişide saptandı.

İnfluenza grubu virüsler tüm olarak ele alındığında, hasta grubu istatistiksel olarak kontrol grubuna göre anlamlı fark göstermektedir ( $p<0.005$ ). Tek tek ele alındığında ise İnfluenza virüs tip B ve İnfluenza virüs tip A H3N2 seropozitifliği kontrol grubuna göre anlamlı fark göstermiştir ( $p<0,005$ ). İnfluenza virüs tip A H1N1 seropozitifliği istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p>0,005$ ).

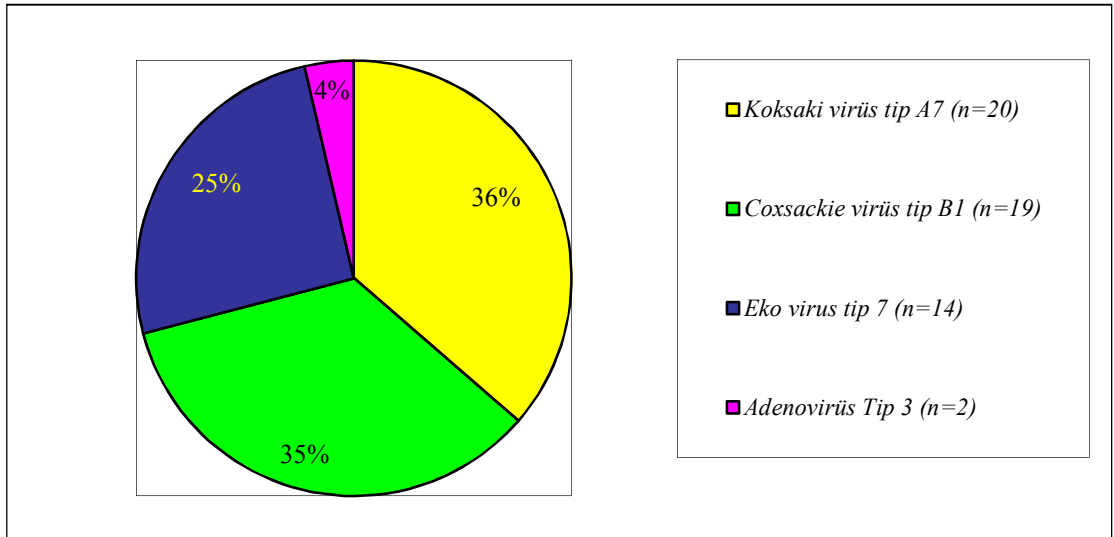
### **3.1.1.2. İnfluenza dışındaki respiratuar virüsler**

İnfluenza dışında kalan respiratuar virüsler hasta grubundaki tüm seropozitifliğin % 5,9'unu, virüslerin %8,5'ini, respiratuar virüslerin ise %17,6'sını oluşturdu. Kontrol grubunda ise kontrol grubundaki tüm seropozitifliğin %7,7'sini, virüslerin % 11,1'ini, respiratuar virüslerin ise %25'ini oluşturdu. İnfluenza dışında kalan respiratuar virüs grubunda Hasta grubundan toplam 8 hastada ve kontrol grubundan bir bireyde Parainfluenza virüs grubu pozitif bulundu. Hasta grubunda Parainfluenza virüs grubu içinde tip 2 ve tip 3, 3'er kişide, tip 4 ise 2 kişide pozitif bulundu. Kontrol grubundaki tek seropozitiflik Parainfluenza tip 4'e aitti. Parainfluenza tip 1 ise hasta ve kontrol grubunda tespit edilemedi. İnfluenza virüsler dışında kalan respiratuar virüslerinden RSV, hasta grubunda 1 kişide tespit edildi. Kontrol grubunda hiç tespit edilmedi. İnfluenza virüsler dışında kalan virüslerin seropozitifliği istatistiksel olarak kontrol grubuna göre anlamlı farklılık göstermedi. ( $p>0,05$ ).

### **3.1.2. Enterik Virüsler**

Bu çalışmada seropozitifliğini araştırdığımız toplam 4 çeşit enterik virüs (Adenovirüs tip 3, Koksaki virüs tip B1, Koksaki virüs tip A7 ve Eko virüs tip 7) hasta grubunda toplam 55 (%61,1) kişide pozitif bulundu. Enterik virüsler hasta grubundaki tüm pozitifliklerin %33,3'ünü, virüslerin ise %51,9'unu oluşturdu. Kontrol grubunda ise toplam 5 kişide seropozitiflik saptandı. Enterik virüsler kontrol grubu içindeki tüm pozitifliklerin %38,5'ini, virüslere ait pozitifliğin ise %55,6'sını

oluşturdu. Hasta grubunda enterik virüsler içinde en yüksek sayıda 20 seropozitiflikle Koksaki virüs tip A7 görüldü. Koksaki virüs tip A7 hasta grubundaki tüm seropozitifliğin %13,2'sini, virüslerin %18,9'unu, enterik virüslerin ise % 36,3'ünü oluşturdu. Koksaki virüs tip A7'yi 19 seropozitiflikle izleyen Koksaki virüs tip B1 hasta grubundaki tüm seropozitifliklerin %12,5'ini, virüslerin %17,9'unu, enterik virüslerin ise %34,5'ini oluşturdu. Ekovirüs tip 7, 14 hastada tespit edilirken tüm seropozitifliğin % 9,2'sini, virüslerin %13,2'sini, enterik virüslerin ise %25,5'ini oluşturdu. Adenovirüs Tip 3 toplam 2 hastada pozitif olarak tespit edildi. Kontrol grubunda 2 Koksaki virüs tip A7, 2 Koksaki virüs tip B1 ve 1 Ekovirüs tip 7 seropozitifliği saptanırken, Adenovirüs tip 3'e rastlanmadı. Enterik virüslerin dağılımı Şekil 6.'da gösterilmiştir.



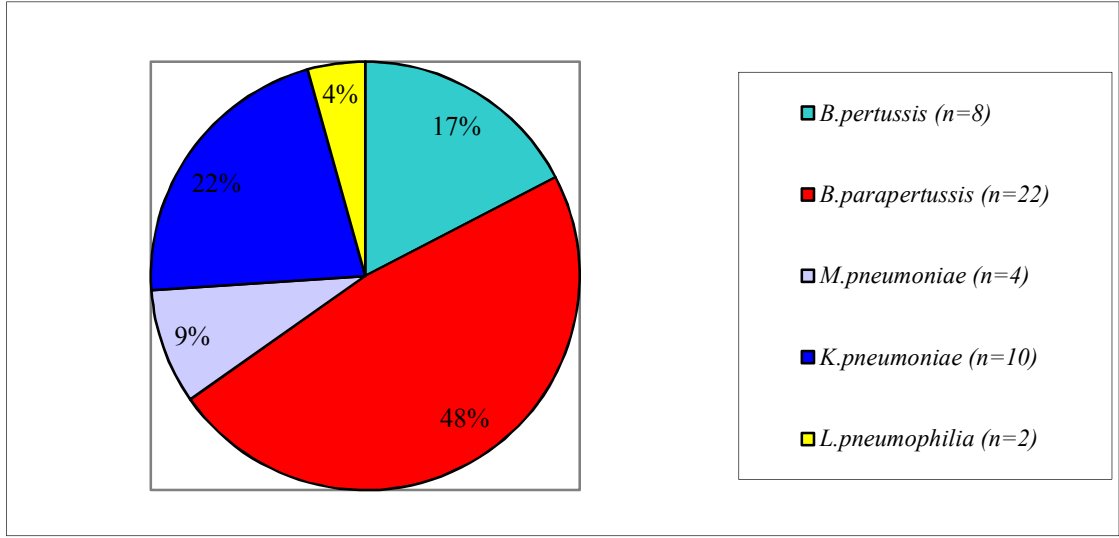
**Şekil 6.** Hasta grubunda enterik virüslerin dağılımı

Enterik virüsler tek tek ele alındığında hiçbiri, hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı fark göstermedi ( $p>0,05$ ). Ancak bir grup olarak ele alındığında hasta grubunun seropozitifliği kontrol grubuna göre anlamlı derecede farklı bulundu ( $p<0,05$ ). Bu nedenle bu çalışmada enterik virüsler grup olarak ele alınacaktır.

### 3.2. IgM Seropozitifliği Saptanan Bakterilerin İrdelenmesi

Bakteriler hasta grubunda tespit edilen toplam 152 seropozitifliğin 46 (%30,3)'sını oluşturdu. Kontrol grubunda ise toplam 4 (%30,8) bakteri

seropozitifliği görüldü. Bakteriler içerisinde en çok görülen 22 seropozitiflikle *B.parapertussis* olurken, *K.pneumoniae* 10 hastada, *B.pertussis* 8 hastada, *M.pneumoniae* 4 hastada, *L.pneumophila* serotype 1 ve *L.pneumophila* serotype 12 ise, birer hastada pozitif olarak tespit edildi. *C.pneumoniae* ve *H.influenzae* ise hiç görülmedi. Kontrol grubunda ise 3 *B.parapertussis* ve 1 *K.pneumoniae* seropozitifliği görüldü. Hasta grubunda bakterilerin dağılımı Şekil 7.'de gösterilmiştir.



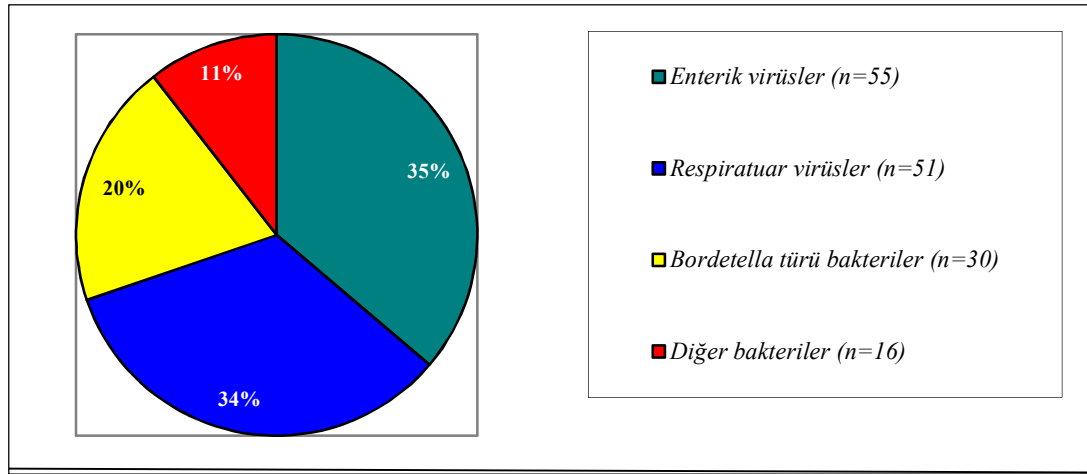
**Şekil 7.** Hasta grubunda bakterilerin dağılımı

Tek tek incelendiğinde bakterilerin hiçbirinde istatistiksel anlamlılık gösterecek sayısal yeterlilik yoktu. Ancak bir grup olarak ele alındığında ise hasta grubu bakteriyel seropozitiflik açısından kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gösterdi ( $p<0,05$ ). Bu çalışmada bakteriler *Bordetella* türleri ve diğer bakteriler olarak iki ana grupta incelendi. Her iki grupta istatistiksel olarak hasta grubu kontrol grubuna göre anlamlı bir farklılık gösterdi ( $p<0,05$ ).

Sonuç olarak bu çalışmada IgM seropozitifliği açısından incelediğimiz TGP etken patojenlerini 4 ana grupta topladık. Bütün gruplarda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark gördük (Tablo 6. ve Şekil 8.).

**Tablo 6.** Çocuklarda hasta grubu TGP etkenlerinin kontrol grubuyla karşılaştırılması

Patojeninin adı	Hasta n=90	Kontrol n=30	TOPLAM	P
Respiratuar virüsler	51	4	55	<0,001
Enterik virüsler	55	5	60	<0,001
Bordetella grubu bakteriler	30	3	33	0,008
Diğer bakteriler	16	1	17	0,001
<b>TOPLAM</b>	<b>152</b>	<b>13</b>	<b>165</b>	<b>0,002</b>



**Şekil 8.** Hasta grubunda TGP etkenlerinin dağılımı

### 3.3. Etken Patojenlerin Yaş Gruplarına göre Mevsimsel Dağılımının İrdelenmesi

#### 3.3.1. 0-6 Ay Yaş Grubu

0-6 ay pediatrik yaş grubunda 19'u erkek, 14'ü kız olmak üzere toplam 33 çocuk hasta çalışmaya alındı. Bu yaş grubundaki hastalar çalışmadaki hastaların %36,7'sini oluşturdu. Bu 33 hastadan 9'unda etken saptanamadı. Kalan 24'ünün 8'inde tek etken, 5'inde 2 etken, 8'inde 3 etken ve 3'ünde 4 etken olmak üzere toplam 54 etken saptandı. Etken saptanma oranı % 72,7 oldu. Etkenlerin mevsimsel dağılımı incelendiğinde en çok hasta ve pozitiflik kış akış aylarında görüldü. Bu yaş grubundaki 33 hastanın 19'u, pozitiflik saptanan 24 hastanın da 13'ü kış aylarında saptandı. İlkbahar aylarında ise 10 hasta tespit edildi ve bunların 8'inde etken saptandı. Yaz ve sonbahar aylarında ise 4 hasta görüldü ve 3'ünde etken saptandı (Tablo 7 ve 8).

**Tablo 7.** 0-6 ay yaş grubunda seropozitif etkenlerin etken sayısına göre mevsimsel dağılımı

	0 Etken	1 Etken	2 Etken	3 Etken	4 Etken	TOPLAM
<b>İlkbahar</b>	2	1	3	3	1	<b>10</b>
<b>Yaz</b>	1	0	0	1	1	<b>3</b>
<b>Sonbahar</b>	0	0	1	0	0	<b>1</b>
<b>Kış</b>	6	7	1	4	1	<b>19</b>
<b>TOPLAM</b>	<b>9</b>	<b>8</b>	<b>5</b>	<b>8</b>	<b>3</b>	<b>33</b>

0- 6 ay yaş grubunda saptanan 8 tek etken seropozitifliğinden 4'ü İnfluenza tip B, 1'er tanesi RSV, Koksaki virüs tip A7, *B.parapertussis* ve *K.pneumoniae*' olarak tespit edildi. Tek etken pozitifliğinde respiratuar virüs hakimiyeti gözlemlendi.

Beş hastada görülen ikili karma etken pozitifliğinden 2'si Koksaki virüs tip B1 + Koksaki virüs tip A7, biri İnfluenza virüs tip A (H3N2) + İnfluenza virüs tip B, 1'i *B.pertussis* + *B.parapertussis*, 1'i de İnfluenza virüs tip B + *B.parapertussis* oldu. Sonuçta 2 hastada saf enterik virüs kombinasyonu, 1 hastada saf respiratuar virüs kombinasyonu, 1 hastada saf bakteri kombinasyonu, 1 hastada da respiratuar virüs-bakteri kombinasyonu görüldü.

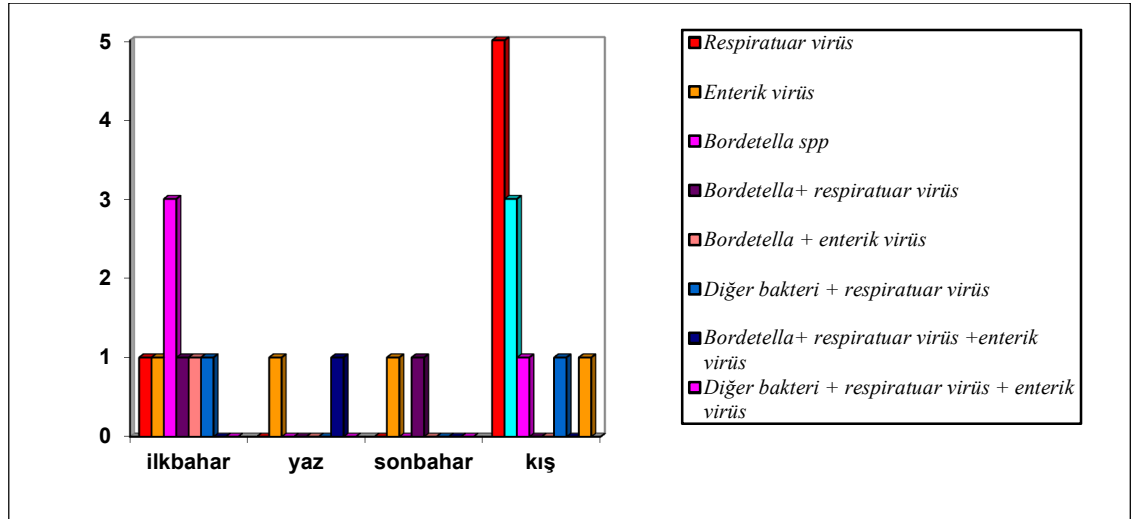
Sekiz üçlü karma etken pozitifliğinden 3 tanesi Koksaki virüs tip B1 + Koksaki virüs tip A7 + Eko virüs tip 7, 2 tanesi İnfluenza virüs tip A (H3N2 + İnfluenza virüs tip B + *B.parapertussis*, 1'er tanesinde İnfluenza virüs tip A (H3N2) + İnfluenza virüs tip B + *B. parapertussis*, İnfluenza virüs tip A (H3N2) + İnfluenza virüs tip B + *K.pneumoniae*, İnfluenza virüs tip B + *B.pertussis* + *B.parapertussis* şeklinde oldu. Buradaki kombinasyonların 3 tanesi saf enterik virüs, 3 tanesi 1 bakteri + 2 respiratuar virüs, 1 tanesi 2 bakteri + 1 respiratuar virüs, 1 tanesi de 1 bakteri + 1 respiratuar virüs şeklinde gerçekleşti.

Dörtlü kombinasyonlardan hepsi de 1 bakteri + 3 virüs şeklinde gerçekleşti. Virüsler 1 tanesinde saf respiratuar, 2 sinde ise enterik virüslerle kombineydi. Bakterilerden *K.pneumoniae* 2, *B.parapertussis* ise bir kombinasyonda görüldü. Etken patojenlerin mevsimsel dağılımı Şekil 9.'de özetlenmiştir.

**Tablo 8.** 0-6 ay yaş grubunda etken patojen gruplarının mevsimsel dağılımı

Mevsim	Etken sayısı	Patojenin grupları
İlk bahar	1	<i>RSV</i> <i>B.pertussis</i> + <i>B.Parapertussis</i>
	2	<i>Coxsackie B1</i> + <i>Coxsackie A7</i> <i>İnfluenza virüs type B</i> + <i>B parapertussis</i>
	3	<i>B.parapertussis</i> + <i>Coxsackie B1</i> + <i>Coxsackie A7</i> <i>İnfluenza A (H3N2)</i> + <i>İnfluenza B</i> + <i>B.Parapertussis (2)*</i>
	4	<i>İnfluenza A (H1N1)</i> + <i>İnfluenza A (H3N2)</i> + <i>İnfluenza B</i> + <i>K pneumoniae</i>
Yaz	1	-
	2	-
	3	<i>Coxsackie B1</i> + <i>Coxsackie A7</i> + <i>Echo virüs 7</i>
	4	<i>İnfluenza B</i> + <i>B. parapertussis</i> + <i>Coxsackie B1</i> + <i>Coxsackie A7</i>
Sonbahar	1	-
	2	<i>Coxsackie B1</i> + <i>Coxsackie A7</i>
	3	-
	4	-
Kış	1	<i>İnfluenza A (H3N2) (4)*</i> <i>B. parapertussis</i> <i>Coxsackie A7</i> <i>K. pneumoniae</i>
	2	<i>İnfluenza A (H3N2)</i> + <i>İnfluenza B</i>
	3	<i>Coxsackie B1</i> + <i>Coxsackie A7</i> + <i>Echo virüs 7 (2)*</i> <i>İnfluenza A (H3N2)</i> + <i>İnfluenza B</i> + <i>K. pneumoniae</i>
	4	<i>İnfluenza A (H3N2)</i> + <i>Coxsackie A7</i> + <i>Echo virüs 7</i> + <i>K. pneumoniae</i>

\*Parantez içindeki rakam hasta sayısını göstermektedir.



**Şekil 9.** 0-6 yaş grubunda etken patojenlerin mevsimsel dağılımı

### 3.3.2. 7-11 ay yaş grubu

7-11 ay pediatrik yaş grubunda 17'u erkek, 12'ü kız olmak üzere toplam 29 çocuk hasta bu çalışmaya alındı. Bu yaş grubundaki hastalar bu çalışmadaki hastaların %32,2'sini oluşturdu. Bu 29 hastadan 10'unda etken saptanamadı. Kalan

19 hastanın 5'inde tek etken, 4'ünde 2 etken, 2'sinde 3 etken ve 3'ünde 4 etken 3'ünde 5 etken, 2'sinde 6 etken olmak üzere toplam 54 etken saptandı. Etken saptanma oranı % 65,5 oldu. Etkenlerin mevsimsel dağılımı incelendiğinde en çok hasta ve pozitiflik sonbahar aylarında görüldü. Bu yaş grubundaki 29 hastanın 12'si, pozitiflik saptanan 19 hastanın da 7'si sonbahar aylarında saptandı. Kış aylarında 8 hastanın 5'inde, ilkbahar aylarında 5 hastanın 4'ünde, yaz aylarında 4 hastanın 3'ünde etken saptandı (Tablo 9 ve 10).

**Tablo 9.** 7-11 ay yaş grubunda seropozitif etkenlerin etken sayısına göre mevsimsel dağılımı

	0 Etken	1 Etken	2 Etken	3 Etken	4 Etken	5etken	6 etken	TOPLAM
<b>İlkbahar</b>	1	-	1	-	-	1	2	5
<b>Yaz</b>	1	1	-	1	1	-	-	4
<b>Sonbahar</b>	5	1	2	1	1	2	-	12
<b>Kış</b>	3	3	1	-	1	-	-	8
<b>TOPLAM</b>	<b>10</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>29</b>

7-11 ay yaş grubunda 5 tek etken seropozitifliğinden 2'ser tanesi İnfluenza tip B ve *Bordetella parapertussis*'e 1 tanesi ise *Mycoplasma pneumoniae*, olarak saptandı. Bakteriler 3 hastada, respiratuar virüsler ise 2 hastada tek etken olarak pozitif bulundu.

Dört hastada görülen ikili karma etkenden pozitifliğinden 2'si *Bordetella pertussis* + *parapertussis*, 1'i İnfluenza virüs tip B + *Bordetella pertussis*, 1'i de İnfluenza virüs type B + *B.parapertussis* şeklinde oldu. Burada ikisi saf olarak, ikisi de karma olarak pozitif saptanan *Bordetella* türleri dikkat çekici bulundu.

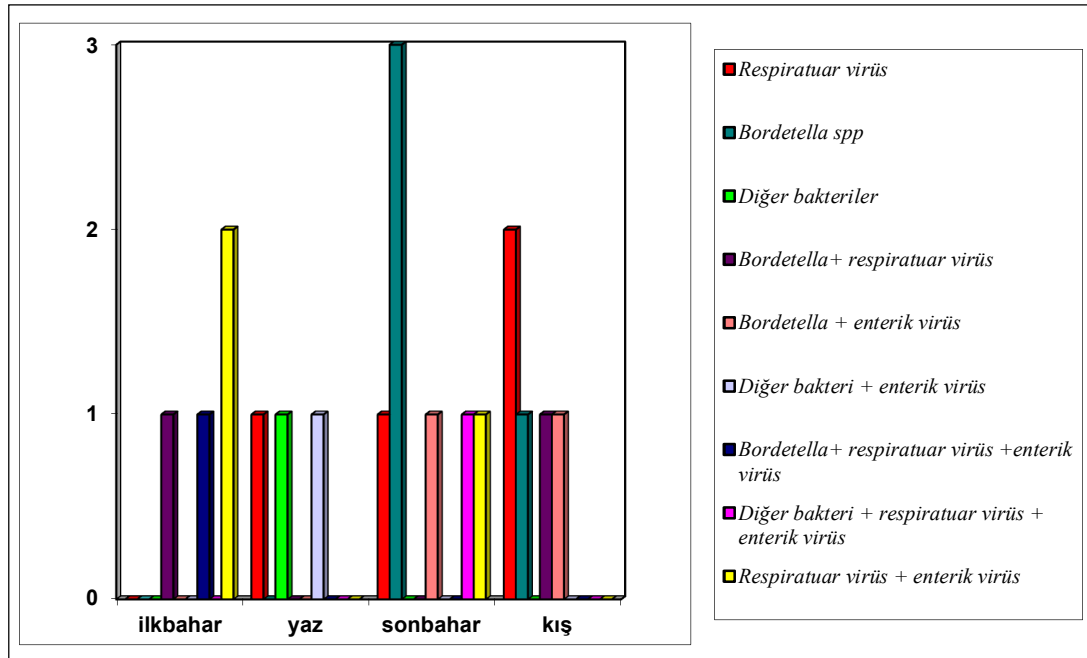
İki hastada rastladığımız üçlü karma etken pozitifliğinden biri *L.pneumophila serotype 1* + *L.pneumophila serotype 12* + Adenovirüs tip 3 diğeri de Koksaki virüs tip B1 + Koksaki virüs tip A7 + Eko virüs tip 7 oldu. Buradaki kombinasyonların biri 1 enterik virüs + 2 bakteri, diğeri de saf enterik virüs kombinasyonuydu.

Toplam 8 kişide görülen 4 ve daha fazla etkenli kombinasyonlardan 4 tanesi respiratuar ve enterik virüslerin oluşturduğu saf virüs kombinasyonuydu. Diğer 4 kombinasyondan 3'ünde *Bordetella parapertussis* + respiratuar virüs +enterik virüs, 1'inde de *Klebsiella pneumoniae* + respiratuar virüs +enterik virüs kombinasyonları görüldü. Etken patojenlerin mevsimlere göre dağılımı Şekil 10.'da özetlenmiştir.

**Tablo 10.** 7-11 ay yaş grubunda etken patojen gruplarının mevsimsel dağılımı

Mevsim	Etken sayısı	Patojenin grupları
İlk bahar	1	-
	2	<i>Infl. B + B.pertussis</i>
	3	-
	>4	<i>Infl. A (H3N2) + Infl. B + Cox. B1 + Cox. A7 + Echo 7</i> <i>B. parapertussis + Infl. A (H3N2) + Infl. B + Cox. B1 + Cox. A7 + Echo 7</i> <i>Infl A (H1N1) + Infl A (H3N2) + Infl B + Cox. B1 + Cox. A7 + Echo virüs 7</i>
Yaz	1	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	2	-
	3	<i>L.pneumophila serotype 1 + L.pneumophila serotype 1 + Adenovirüs Type 3</i>
	>4	-
Sonbahar	1	<i>B. parapertussis</i>
	2	<i>B. pertussis + B. Parapertussis (2)*</i>
	3	<i>Cox. B1 + Cox. A7 + Echo 7</i> <i>B. parapertussis + Cox. B1 + Cox. A7 + Echo 7</i>
	>4	<i>Infl. A (H3N2) + Infl. B + Cox. B1 + Cox. A7 + Echo 7</i> <i>Parainfl. 3 + Coxsackie B1 + Coxsackie A7 + Echo virüs 7 + K. pneumoniae</i> <i>Infl. A (H3N2) (2)*</i>
Kış	1	<i>B. parapertussis</i>
	2	<i>İnfluenza A (H3N2) + B. Parapertussis</i>
	3	-
	4	<i>B. parapertussis + Cox. B1 + Cox. A7 + Echo 7</i>

\*Parantez içindeki rakam hasta sayısını göstermektedir.



**Şekil 10.** 7-11 ay yaş grubunda etken patojenlerin mevsimsel dağılımı

### 3.3.3. 12-23 ay yaş grubu

12-23 ay pediatrik yaş grubunda 10'u erkek, 6'sı kız olmak üzere toplam 16 çocuk hasta bu çalışmaya alındı. Bu yaş grubundaki hastalar bu çalışmadaki hastaların %17,8'ini oluşturdu. Bu 16 hastadan 6'sında etken saptanamadı. Kalan 10 hastanın 6'sında tek etken, 2'sinde 2 etken, 1'inde 3 etken ve 1'inde 4 etken olmak üzere toplam 17 etken saptandı. Etken saptanma oranı % 62,5 oldu. Etkenlerin mevsimsel dağılımı incelendiğinde hastalar kış, sonbahar ve ilkbahar aylarında dağılım yaptı. Yaz aylarında sadece 1 hasta görüldü. Bu yaş grubundaki 16 hastanın 15'i, pozitiflik saptanan 19 hastanın da 15'i kış, sonbahar ve ilkbahar aylarında saptandı. Kış aylarında 6 hastanın 3'ünde, sonbahar aylarında 5 hastanın 3'ünde, ilkbahar aylarında 4 hastanın 3'ünde, yaz aylarında 1 hastada etken saptandı (Tablo 11 ve 12).

**Tablo 11.** 12-23 ay yaş grubunda seropozitif etkenlerin, etken sayısına göre mevsimsel dağılımı

	0 Etken	1 Etken	2 Etken	3 Etken	4 Etken	TOPLAM
<b>İlkbahar</b>	1	1	1	1	-	<b>4</b>
<b>Yaz</b>	-	-	1	-	-	<b>1</b>
<b>Sonbahar</b>	2	3	-	-	-	<b>5</b>
<b>Kış</b>	3	2	-	-	1	<b>6</b>
<b>TOPLAM</b>	<b>6</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>1</b>	<b>16</b>

12-23 ay yaş grubunda tek etken pozitifliğinin diğer yaş gruplarına göre daha yüksek olması ve bunlardan 4'ünün bakteri olması dikkat çekiciydi. 6 tek etken seropozitifliğinden 2 tanesi İnfluenza tip B'ye 1'er tanesi ise *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, *Mycoplasma pneumoniae*, ve *Klebsiella pneumoniae* olarak saptandı. İki hastada görülen ikili karma etkenden pozitifliğinden 1'i saf enterik virüs, biri de saf respiratuar virüs kombinasyonuydu. 1'er kişide saptanan 3 ve 4 etkenli karma pozitifliklerde ise İnfluenza tip B + *Bordetella pertussis* + *parapertussis* ve İnfluenza tip B + *Bordetella pertussis* + *Mycoplasma pneumoniae* + *Klebsiella pneumoniae* şeklinde çoğu bakterilerden oluşan kombinasyonlar da dikkat çekici bulundu.

**Tablo 12.** 7-11 ay yaş grubunda etken patojen gruplarının mevsimsel dağılımı

Mevsim	Etken sayısı	Patojenin grupları
İlk bahar	1	<i>K. pneumoniae</i>
	2	<i>Cox. B1 + Cox. A7</i>
	3	<i>Infl. B + B. pertussis + B. Parapertussis</i>
	4	<i>Cox. B1 + Cox. A7 + Echo 7</i>
Yaz	1	-
	2	<i>Infl. A (H3N2) + Infl. B</i>
	3	-
	4	-
Sonbahar	1	<i>B. pertussis</i>
	2	<i>Infl. B</i>
	3	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	4	-
Kış	1	<i>Infl. B</i>
	2	<i>B. parapertussis</i>
	3	-
	4	<i>Infl. B + B. pertussis + Mycoplasma pneumoniae + K. Pneumoniae</i>



**Şekil 11.** 1-2 yaş grubunda etken patojenlerin mevsimsel dağılımı

### 3.3.4. 2-5 yaş grubu

2-5 yaş grubunda 6'sı erkek, 4'ü kız olmak üzere toplam 10 çocuk hasta bu çalışmaya alındı. Bu yaş grubundaki hastalar bu çalışmadaki hastaların %11,1'ini oluşturdu. 10 hastadan 6'sında etken saptandı. Bu altı hastanın 3'ünde tek etken, 1'inde 2 etken, 2'sinde 4 veya daha fazla etken seropozitifliği saptandı. Seropozitiflik oranı % 60 oldu. Seropozitiflik saptanan 6 hastanın 5'inde bakterilerin rol aldığı görüldü. Tüm yaş grupları içerisinde en yüksek oranda *K. pneumoniae* seropozitifliği

bu grupta görüldü. Diğer yaş gruplarında en sık kış ve ilkbahar aylarında hasta görülürken, 2-5 yaş grubunda ise yaz aylarında daha çok hasta saptandı. Bu yaş grubundan bu çalışmaya aldığımız toplam 10 hastanın 5'i yaz aylarında görüldü ve bunlardan 3'ünde seropozitiflik saptandı. Kış, ilkbahar ve sonbahar aylarında ise birer hastada seropozitiflik saptandı (Tablo 13 ve 14).

**Tablo13.** 2-5 yaş grubunda seropozitif etkenlerin, etken sayısına göre mevsimsel dağılımı

	0 Etken	1 Etken	2 Etken	>4 Etken	TOPLAM
<b>İlkbahar</b>	-	-	-	1	<b>1</b>
<b>Yaz</b>	2	1	1	1	<b>5</b>
<b>Sonbahar</b>	-	1	-	-	<b>1</b>
<b>Kış</b>	2	1	-	-	<b>3</b>
<b>TOPLAM</b>	<b>4</b>	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>10</b>

2-5 yaş grubunda, diğer aylara göre yaz aylarında daha yüksek oranda seropozitiflik saptanması, seropozitifliklerin içinde bakterilerin ve özellikle *K. pneumoniae*'nin sık görülmesi dikkat çekici bulundu.

**Tablo 14.** 2-5 yaş grubunda etken patojen gruplarının mevsimsel dağılımı

Mevsim	Etken sayısı	Patojenin grupları
<b>İlk bahar</b>	1	-
	2	-
	3	-
	4	<i>Adenovirüs Type 3 +Cox. B1 + Cox. A7 + Echo 7</i>
<b>Yaz</b>	1	<i>B. parapertussis</i>
	2	<i>Infl. B + K. Pneumoniae</i>
	3	-
	4	<i>Infl. A (H3N2) + Infl. B + Parainfl. type 2,3,4 + 2Cox. B1 + Cox. A7 + Echo 7</i> <i>B. parapertussis + K. pneumoniae</i>
<b>Sonbahar</b>	1	<i>K. pneumoniae</i>
	2	-
	3	-
	4	-
<b>Kış</b>	1	<i>B. parapertussis</i>
	2	-
	3	-
	4	-

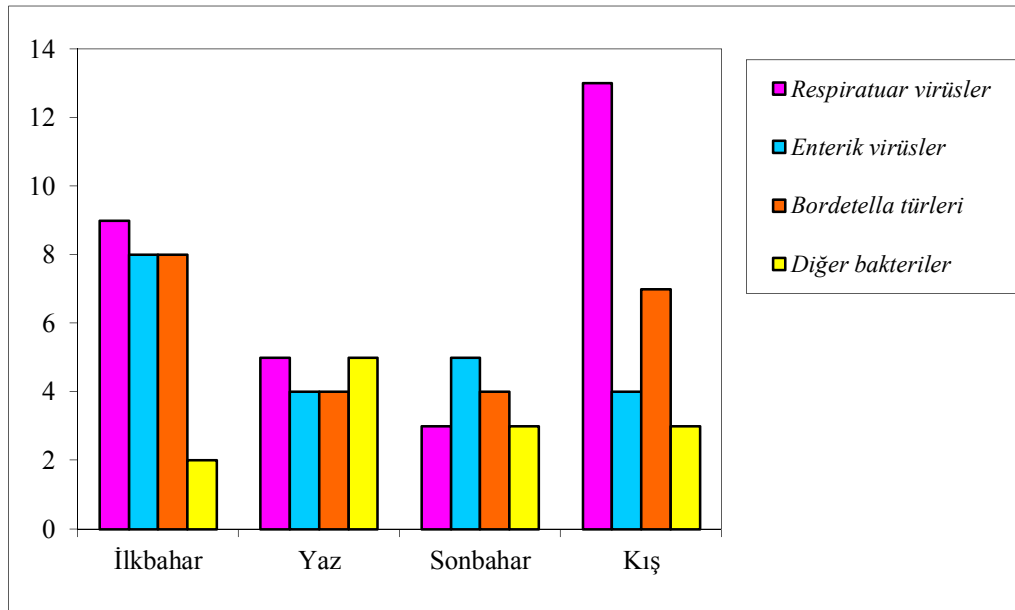
### 3.3.5. 5 yaş ve üzeri yaş grubu

Bu yaş grubundan 2 hasta çalışma grubumuza alındı ve 1 pozitiflik saptandı. Ancak bu pozitifliğin *M.pneumoniae* olması kayda değer bulundu. Bu pozitiflik

karma bir pozitiflik olup *M.pneumoniae* + *B. parapertussis*+ Parainfluenza tip 2 kombinasyonunda gerçekleşti.

### 3.4. Tüm yaş gruplarında etken patojenlerin mevsimlere göre dağılımı

Tüm yaş gruplarında en çok seropozitiflik kış mevsiminde saptanmıştır. Sonbahar ve ilkbahar mevsimlerinde birbirlerine yakın oranlarda seropozitiflik görülmüştür. Yaz ayları ise seropozitifliğin en az görüldüğü aylar olmuştur. Tüm yaş gruplarında seropozitiflik dağılımı Şekil 12.'de özetlenmiştir. Toplamda saptanan 51 respiratuar virüs 30 hastada, 55 enterik virüs 21 hastada, 30 Bordetella türü bakteri 23 hastada, 16 Boordetella dışındaki bakteriler ise 13 hastada dağılım göstermiştir. Burada ortaya çıkan tablo TGP olgularındaki etken patojen dağılımının çeşitliliğine vurgu yapan diğer çalışmaları desteklemektedir. Karma etkenli TGP olgularında farklı gruplardan etkenler rol alabileceği gibi, aynı gruptan birden fazla sayıda tür rol alabilmektedir. Özellikle enterik ve respiratuar virüslerin birden fazla türü aynı hastada görülebilmektedir.



Şekil 12. Tüm yaş gruplarında etken patojenlerin mevsimlere göre dağılımı

#### 4. TARTIŞMA

Toplumdan gelişen pnömoniler (TGP), geçmişte olduğu gibi günümüzde de çocukların hayatını tehdit eden önemli bir sağlık sorunu olmaya devam etmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde ve Türkiye’de TGP ölümlerin fazla olmasının sebebi; sosyoekonomik düzeyin düşük oluşu, kişi başına düşen milli gelirin az olması, karbonhidrattan zengin proteinden fakir beslenme, nüfus ve aile planlamasının yetersiz olması gibi nedenlerdir. Ayrıca sağlık yönünden az gelişmiş olan bu ülkelerde, toplumun tedavi maliyetlerinin karşılanmasında güçlükler yaşanması ve enfeksiyon hastalıkları hakkında yetersiz ve yanlış bilgiye sahip olmanın doğurduğu sonuçlar (bilinçsiz antibiyotik kullanımı gibi) yüzünden, pnömoni her geçen gün artan ve büyük oranda ölümlere yol açan enfeksiyon hastalıklarının en tehlikelisi olarak yerini korumaktadır (72).

Toplumdan gelişen pnömonilerin tanısı klinik ve radyolojik olarak konulabilmektedir. Ancak etken patojenlerin tespit edilebilmesi çoğu vakada mümkün olmamaktadır. Bunun nedeni etken yelpazesinin başta bölgesel ve mevsimsel faktörler olmak üzere pek çok faktöre bağlı olarak değişmesidir. Bunun yanında TGP’e neden olan tipik mikroorganizmaların yanında atipik ve değişik özellikler gösteren birçok mikroorganizma bulunmaktadır. Bu mikroorganizmalar temas, küçük veya büyük damlacık gibi farklı yollarla bulaşarak hızla yayılabilmektedir. Bu nedenle tür ayrımlarının kısa sürede yapılmasıyla epidemilerin ve nozokomiyal enfeksiyonların da önüne geçilmiş olacaktır. Tanı ve tedavideki gelişmelere ve tıptaki teknolojik ilerlemelere karşın etken patojenlerin tür ayrımındaki süregelen yetersizlik, yanlış ve geç tedaviye, gereksiz antibiyotik kullanımına ve antibiyotik direncinin artmasına yol açmaktadır. Oysa TGP olgularında, mümkün olan en kısa sürede tanı koymak ve sonrasında en az ilk dört ve sekiz saatte doğru tedaviye başlamak mortaliteyi azaltmaktadır. Sonuç olarak çocuklarda TGP, yüksek mortalite oranlarına sahip önemli bir sağlık sorunu olmayı ve yaşamı büyük ölçüde tehdit etmeyi sürdürmektedir (73).

Klasik konvansiyonel yöntemlerle, etken patojenlerin tür ayrımı zor, bazen de imkansız hale gelmektedir. Ayrıca tanı yöntemlerini uygulamak için gereken süre, tanı ve dolayısıyla tedaviyi geciktirdiği için ciddi morbidite ve mortalite sorunları yaşanmaktadır. Bunu önlemek için başlangıç olarak empirik tedavi uygulanmakta,

ancak bu tedavi yanlış antibiyotik seçimi yüzünden tedaviye yanıtın gecikmesine ve mikroorganizmaların direnç kazanmasına neden olmaktadır. Bu yüzden erken tanı için en pratik ve en hızlı tanı yönteminin belirlenmesi çok önemlidir (74,75).

Toplumdan gelişen pnömonilerin etyolojik tanısı için kanıta dayalı bir yaklaşım çok zordur. 100'den fazla TGP etkeni vardır ve bunların hemen hemen hepsi en azından ilk seferinde pulmoner dokudan izole edilebilir. Ancak buradaki en büyük sorun her seferinde akciğer dokusu elde edilemeyeceğidir. Bu yüzden etyolojik bir teşhis yapmak için kan, balgam, plevral sıvı gibi örneklerin mikroskopik incelemeleri yapıp kültürlerde üretilmeye çalışılmıştır. Kan kültürü pnömonili hastaların sadece % 6-10'nda pozitif sonuç verir. Plevral sıvı ise sadece ağır plevral efüzyonu olan hastalardan elde edilir. Balgam kültürü için balgam, hastaların sadece üçte birinden elde edilir ve balgam ağız boşluğundaki kolonize mikroorganizmalar arasından geçerken, en iyi ihtimalle pnömoni etkeni olarak tahmin edilen bir patojen balgamdan ayrılıp, izole edilebilir (76,77).

Toplumdan gelişen pnömonilerde etken patojenler tüm tanısal olanakların kullanılmasına rağmen genel olarak %50'den fazla olguda etken izole edilememektedir. Bunun nedeni tüm potansiyel patojenleri değerlendirebilen bir tanı testi olmaması ve her testin bazı eksiklerinin bulunmasıdır. Bu nedenle etken patojenlerin tespit edilebilmesi için kullanılan klasik konvansiyonel yöntemlerin yanında yeni geliştirilen veya geliştirilmeye çalışılan birçok yöntem bulunmaktadır. Yeni geliştirilmeye çalışılan yöntemlerden çoğu, etkenin direkt olarak tespit edildiği moleküler temele dayanan yöntemler veya etken patojenlere karşı insan vücudunun verdiği tepkinin göstergesi olan serum antikörlerinin ölçüldüğü immünojenik temele dayanan serolojik yöntemlerdir. Serolojik yöntemlerle tek bir serum örneğiyle birçok etken araştırılabildiği için, günümüzde bu yöntemlerin yıldızı gittikçe parlamakta ve ilgi odağı olmaya devam etmektedir. Serolojik yöntemlerden İFA hızlı tanı koyabilen kolay ve modern bir yöntemdir. İFA yöntemi aynı anda birçok etken tespit edebilmekte ve etkenleri büyük bir oranda saptayabilmektedir. Erken ve etkili tanıda, birçok yöntemle göre daha pratik ve güvenilir yöntem olduğundan, TGP tanısı için etkili bir tanı yöntemi olarak yer almaktadır (78).

İndirekt immünfloresan antikör yöntemi; hasta serumundaki antijene bağlanan antikörün floresan kaplı başka bir antikora yani immünoglobuline (anti-

antikor) bağlanması sonucu floresan mikroskop altında parlamasıyla, aranan etkenin tespit edilmesine dayanan bir histokimyasal laboratuvar boyama tekniğidir (78).

İndirekt immünfloresan antikor yönteminin en önemli özelliği özgüllüğünün yüksek oluşudur. Yüksek özgüllüğe sahip olan İFA, eğer düşük özgüllük gösterirse bunun iki nedeni vardır. Bunlardan birincisi konjugata boyanın bağlanamaması, ikincisi ise antiserum içindeki immünolojik çapraz reaksiyon (İki farklı antijen tarafından antijenik belirteçlerin paylaşılması) düşük özgüllüğe neden olur. En düşük sensitivite sınırı 1958 yılında Pressman tarafından hesaplanmış ve radyootografik teknikten 20 000 kat daha duyarlı bulunmuştur (78).

İndirekt immünfloresan antikor yöntemi pnömoni tanısında ilk kez 1944 yılında Eaton ve ark. (54) tarafından primer atipik pnömonide etyolojik ajanların gösterilmesi için kullanılmıştır. 1955 ve sonrasında Liu, Eaton ve Heyl yaptıkları çalışmalarla viral pnömoni antijenlerini İFA ile göstermişlerdir (55-58). Ayrıca Liu, Eaton ve Heyl yaptıkları başka bir çalışmada pnömoni için yapılan soğuk aglütinasyon testi ile İFA'yı karşılaştırmışlar ve sonuçta İFA'nın daha duyarlı, özgül ve güvenilir bir test olduğunu göstermişlerdir. 1957 ve daha sonrasında ise yapılan çalışmalarla İFA'nın bakteriler için de spesifik bir yöntem olduğu ortaya konmuştur (55-58).

Zamanla İFA yöntemi geliştirilmiş ve yaygın bir biçimde kullanılmaya başlanmıştır. Birçok hastalığın tanısında önemli sensitivite (duyarlılık) ve spesifite (özgüllük) gösterdiği özellikle bazı bakteri ve virüsler için özgül bir metod olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmış ve sonuçta İFA günümüzde önemli bir yöntem haline gelmiştir. 1968 yılında McQuillin ve Gardner tarafından RSV için en hızlı ve duyarlı yöntem kabul edilen İFA'yı, *Legionella pneumophila* ve *Chlamydia pneumoniae* için de özgül yöntem olarak kullanmışlardır (78).

Piyasada, çok sayıda sık rastlanılan pnömoni etkenlerini aynı anda araştıran ticari İFA testleri mevcuttur. İFA ile yapılan çalışmalar henüz çok sınırlı sayıdadır. Ancak bu çalışmalarda elde edilen sonuçlar TGP'de etken patojenlerin tespit edilmesinde İFA'nın iyi bir alternatif tanı yöntemi olabileceğini göstermiştir. Özellikle viral ajanları hızlı tanımlamada potansiyel değere sahip olduğu yaygın bir şekilde düşünülmesine rağmen, hala rutin tanı aracı olarak kullanılmamaktadır (78).

Türkiye’de ve Dünyada yapılan çalışmalarda pnömoni tanı yöntemleri arasında İFA’nın hızlı, pratik, özgül, duyarlı ve güvenilir bir test olduğu kanıtlanmıştır.

Babaoğlu ve ark. (79) 2003 yılında İstanbul’da yaptıkları çalışmada klinik olarak atipik pnömoni tanısı konmuş 83 hastada, aralarında İFA yönteminin de bulunduğu çeşitli yöntemlerle *L.pneumophila* varlığını araştırmışlar ve fazla İFA ile tanı koymuşlardır.

Bozkurt ve ark. (80) 2007’de Van’da yaptıkları bir çalışmada *M. Pnömonia* tanılı erişkin hastalarda kan kültürü, balgam kültürü ve İFA yöntemlerini karşılaştırılmıştır. Etken tespiti konusunda en başarılı yöntem olarak İFA belirlenmiştir. Bu çalışma İFA’nın pnömoni etkenlerini belirlemede kan ve balgam kültürüne göre daha duyarlı ve güvenilir bir test olduğu sonucuna varılmıştır (80).

Bram ve ark. (81) Hollanda ‘da *L.pneumophila* serogroup 1’e karşı antikorları İFA ve ELISA yöntemleriyle ölçmüşler ve İFA’yı daha duyarlı ve sensitif bir yöntem olarak tespit etmişlerdir (81).

Fulton ve ark. (82) ABD’nde yaptıkları bir çalışmada çocuklarda solunum yolu hastalıklarına yol açan virüslerin tespitinde İFA ve hücre kültürü yöntemini karşılaştırmışlar ve İFA ile daha fazla pozitiflik tespit etmişlerdir.

Hirai ve ark. (83) Japonya’da yaptıkları bir çalışmada *M.pneumonia* tanısında İFA, KF ve PA yöntemlerini karşılaştırmışlar ve etken saptamada en fazla özgüllüğün İFA yöntemi olduğunu belirlemişlerdir.

Elder ve ark. (84) ABD’nde *L.pneumophila*’ya karşı gelişen antikorları ölçmek için yaptıkları tanısal bir araştırmada ELISA, DFA ve İFA karşılaştırılmış ve ELISA IgM sensitivitesi %70, İFA IgM sensitivitesi ise %38 olarak belirlenmiştir. Ancak bu çalışmada ELISA için örnek alımı İFA için örnek alımının 4-8 hafta sonrasında gerçekleştirilmiştir.

Martinez ve ark. (85) 2008’de Şili’de yaptıkları bir çalışmada PZR ve İFA ile *M.pneumoniae* pozitifliği araştırmışlar ve İFA yöntemini tanı için daha duyarlı olarak rapor etmişlerdir. Bu çalışmada PZR ile 23 hastada pozitiflik saptanırken İFA ile 27 hastada pozitiflik saptanmıştır.

Lauer ve ark. (86) ABD Colorado’da yaptıkları başka bir çalışmada İFA ve kültür yöntemi ile RSV araştırılmıştır. İFA ile 154 hastada pozitiflik saptanırken

kültür yöntemi ile sadece 8 hastada ajan tespit edilmiştir. Böylece İFA duyarlılığı %95,1, özgülüğü %86,5 ve tahmini pozitif değer %88,5 oranında saptanmıştır. Bu çalışma sonuçlarına göre İFA ile etken tespit etme oranı % 67,8 olarak bulunmuştur. Bu da diğer yöntemlerin etken tespit etme oranlarına göre oldukça yüksektir.

Toplumdan gelişen pnömonilerde etken olarak bakterilerin görülme sıklığı; dünya çapında ülkeden ülkeye değişiklik göstermektedir. Almirall ve ark. (87), İspanya Barselona'dan %71,1'lik bakteri oranı bildirirken, Jonstone ve ark. (88) Kanada'dan %20, Luna ve ark. (89) Arjantin'den %33, Okesola ve ark. (90) Nijerya'dan %83 Michelow ve ark. (91) ABD Texas'dan %78,6, Paganin ve ark.(92) Fransa'dan %33, Templeton ve ark. (93) Hollanda'dan, %44, Jennings ve ark. (94) Danimarka'dan %16, Yoshimoto ve ark. (95) Japonya'dan %44 oranlarında bakteriyel etken bildirimini yapmışlardır.

Türkiye'de yapılan çalışmalarda Özyılmaz ve ark. (96) Ankara'dan %65,5, Seviç ve ark. (97) İzmir'den %35 bakteri oranları bildirmişlerdir.

Toplumdan gelişen pnömonilerin yaklaşık %10-20'sini oluşturan *C.pneumoniae* tüm dünyada yaygın bir enfeksiyon nedenidir ve seroprevalansı Amerika ve diğer birçok ülkede gençler arasında %50 civarındadır (98). Japonya'da 1991 yılında yapılan bir çalışmada *C.pneumoniae*'nin endemik rolü araştırılmıştır. Mikroimmünfloresan (MIF) yöntemiyle *C.pneumoniae* olduğu tahmin edilen hastalar üzerinde yapılan testlerle yıllık insidans oranı %44 oranında 4-7 yaş arası çocuklarda %50 oranında yaşlı hastalarda tespit edilmiştir (99). Macaristan'da 1992'de yapılan başka bir çalışmada *C.pneumoniae* antikorları İFA yöntemiyle 120 hasta üzerinde araştırılmış ve %4,2'lik bir oranda bulunmuştur. Ayrıca kırsal kesimlerde prevalans daha düşük bulunmuş ve Budapeşte endemik olarak değerlendirilmiştir (100). İsrail'de 1994'de bir çalışmada ise tüm akut solunum yolu enfeksiyonlu hastalar arasında *C.pneumoniae* antikor pozitifliği prevalansı %51,3 olarak bulunmuştur (101). Kore'de 1997'de yapılan bir çalışmada *C. pneumoniae* oranı oldukça yüksek bulunmuş ve bu sonuca göre Kore endemik olarak değerlendirilmiştir. MIF yöntemiyle yapılan bir çalışmada %52 oranında *C.pneumoniae* IgM antikorunu tespit edilmiştir (102). Finlandiya'da yapılan bir çalışmada *C.pneumoniae* ve *M.pneumoniae* prevalansı MIF ve ELISA testleriyle araştırılmıştır. *C.pneumoniae*'nin 10-20 yaş arası çocuklarda oranı %70 olarak tespit edilmiştir.

*C.pneumoniae* yaşlılarda prevalansı %75 bulunmuştur (103). Türkiye’de yapılan bir çalışmada ise yine benzer sonuçlar bulunmuş ve yine en yüksek prevalans 10-20 yaş arası çocuklarda (%77) saptanmıştır. İzmir’de 1998’de yapılan bu çalışmada MIF test kullanılmış ve yetişkinlerde %64,3 oranında ve küçük çocuklarda %18,7 oranında *C.pneumoniae* tespit edilmiştir (104).

Bu çalışmada *C.pneumoniae* seropozitifliği saptanmamıştır. Bunun nedenleri hastaların demografik özellikleri, etken patojen yelpazesinin bölgesel değişimi, belki de İFA yönteminin *C.pneumoniae* tanısında yetersiz olabilmesi gibi faktörlere bağlanabilir. Bu nedenle *C.pneumoniae* tanısında diğer yöntemlerle araştırma yapılıp sonuçların karşılaştırılmasının yararlı olacağı görüşüdeyiz.

*Legionella pneumophila* TGP’lerin %2-8’inden sorumludur (104). Oluşturduğu hastalığa Lejyoner hastalığı da denilmektedir. Lejyoner hastalığının keşfedilmesinden bu yana İFA *L.pneumophila*’ya karşı antikor tespitinde kullanılmaktadır. Atlanta’da altı *L. pneumophila* ve dört pnömoni salgını İFA ile test edilmiş ve sonuçta *L. pneumophila* için İFA’da %78-91 sensitivite ve yaklaşık %99 spesivite tespit edilmiştir (105). Latonio ve ark (106) yaptıkları çalışmada 95 hastada İFA ile atipik pnömoni etkenlerini araştırılmışlar ve sonuçta hastaların % 31,1’inde *L.pneumophila* tespit etmişlerdir. Babaoğlu ve ark. (79) yaptığı çalışmada pnömoni olgularından *L.pneumophila*’nın direkt ve indirekt mikrobiyolojik yöntemlerle araştırılması yapılmış ve sonuçta bazı hastalarda balgam ve kan kültürleri, BAL (bronkoalveolar lavaj) ve TTA (Transtrakeal aspirat)’da *L.pneumophila* negatif olduğu halde, İFA’ da pozitiflik saptanmıştır. Ayrıca yine bu çalışmada bazı örneklerde DFA testi ile *L.pneumophila* negatif çıkmasına rağmen İFA ile pozitiflik saptanmıştır. Bu yüzden İFA’nın *L. pneumophila* için rutin bir test olarak uygulanması pnömoni olgularındaki tedavi gecikmelerini önleyebileceği gibi kesin tanıda önemli ölçüde kolaylık sağlayabilir. Hollanda’da Bram ve ark. (81) *L.pneumophila* tespitinde İFA ve ELISA yöntemlerini karşılaştırmışlardır. İFA IgM için sensitivite %76,4 ve spesivite %96,6, IgM ELISA için sensitivite %92,3 ve spesivite %100 olarak bulunmuştur. Hemen hemen yakın sonuçlar bulunmasına karşın daha pratik ve daha çabuk yapılan İFA yöntemi *L.pneumophila* tanısında daha uygun bir yöntem olarak tespit edilmiştir.. 1979’da, Houston, Teksas’da kanser hastası bir kadın bilatere pnömoni sonucu hayatını kaybetmiş ve bunun nedeni

anlaşılamamıştır. Kültür ve serolojik testlerle etken saptanmaya çalışılmıştır. Kültür sonucu bilinmeyen bakterinin gram negatif olduğu anlaşılmıştır. ELISA testi istenilen duyarlılıkta sonuç vermemiştir. İFA yöntemiyle yapılan testler sonucunda etkenin *L.pneumophila* olduğu tespit edilmiştir (91). İlk defa 1976 yılında görülen bu patojen, yeni bir bakteri türü olduğundan tanısı da zor olmuştur. Ancak İFA ile uzun bir süredir pnömoni etkenleri çok basit, pratik ve güvenilir bir şekilde tespit edilmektedir. İFA ile dört kat titre artışı dikkate alındığında testin sensitivitesi %60-75 ve spesifitesi ise %95-99 olarak bildirilmektedir. *C.pneumoniae* tanısında ise immünofloresan tekniğinin sensitivitesi %50-90 olarak bildirilmektedir (84). İspanya'da Ruiz ve ark.(107) 395 hastayla yaptıkları çalışmada 182 hastada (%46) mikrobiyal ajan tespit etmişlerdir. 41 hastada (%10) miks enfeksiyon saptanmış, bunların %9'u iki patojen, %1'i üç patojenden oluşmuştur. Erelel ve ark. (108) ELISA ve İFA ile bir salgında oluşan atipik pnömoni etkenlerini araştırmışlardır. Olguların %70,6 oranında *M.pneumoniae*, %17,6 *C.pneumoniae* ve %11,8 olguda *M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae* miks enfeksiyonu saptanmıştır. Hiçbir olguda *L.pneumophila* saptanamamıştır.

Bu çalışmada bakteriyel etken olarak çoğunlukla Bordetella türleri tespit edilmiştir. Bordetella türlerinden *B.pertussis* boğmaca hastalığına, diğer türler ise boğmaca benzeri klinik tabloya yol açmaktadır. Bu hastalıklar tipik öksürük nöbetleriyle seyreden, çocukluk dönemlerinin sık görülen enfeksiyon hastalıklarındandır. Özellikle yenidoğan ve süt çocukluğu döneminde hastalık daha ciddi seyretmekte ve ölümlere yol açabilmektedir (109).

Bordetella türleri kültürde güç üretilmediğinden, rutin tanısında klinik bulguların yanı sıra serolojik testlere de 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 *C.pneumoniae*, *M.pneumoniae*, Adenovirüs, RSV, *B.parapertussis* enfeksiyonlarının sonucu olarak da ortaya çıkabilmektedir (110,111).

Paroksizmal tipik öksürüğü olan çocuklarda *B.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 (112).

1940'ların sonunda uygulanmaya başlanan tam hücreli boğmaca aşısı ve 1980'lerde uygulanıma giren asellüler boğmaca aşısı sayesinde Türkiye'de ve dünyada görülen boğmaca vakalarının sayısı oldukça azalmıştır (113-115).

Bu nedenle boğmaca benzeri semptomları olan hastalarda *B.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) *B.pertusis* enfeksiyonu serolojik ve laboratuvar olarak kanıtlanmıştır. *M.pneumoniae* enfeksiyonu ise 15 hastada (%1,27) tespit edilmiştir. Çalışmada hastalar RSV, Adenovirüs, Parainfluenza virüs ve Klamidya açısından da serolojik olarak araştırılmış ve pertussis benzeri öksürüğün etyolojisinde bu mikroorganizmaların da rol oynadığı gösterilmiştir (116).

Boğmaca benzeri hastalıklar özellikle 1 yaş altında daha sık olarak gözlenmekte 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 olarak gözlemlendiği vurgulanmıştır (117).

Ayrıca benzer şekilde Fransa'da yapılan bir çalışmada boğmaca benzeri enfeksiyonlara en sık 3-6 ay arası bebeklerde rastlanmış ve enfekte olguların % 74'ünün hiç aşı yapılmamış hastalar olduğu belirtilmiştir. Hastalığın ikinci en sık olarak görüldüğü grup olarak da 0-3 aylık bebekler gösterilmiştir (118).

Bu çalışmaya katılan hastaların üçte ikisinin yaşları 0-12 ay arasında değişmektedir ve boğmaca benzeri hastalıklar en sık bu yaş gruplarında görüldüğünden en sık bakteriyel ajan olarak *Bordetella türlerini* bulmamız normaldir. Bu çalışmada Boğmaca benzeri öksürüğü olan hastalarda *B.pertussis* enfeksiyonu % 8,9 olarak saptanmıştır. Ancak *B.parapertussis* ile birlikte bu oran % 34,4'e yükselmektedir. Bu sonuç *B.pertussis* için yapılan rutin bağışıklama programlarının bu enfeksiyonları azalttığı için diğer *Bordetella türlerinin* ön plana çıktığını, *Bordetella türlerinin* Elazığ ve çevresinde çocuklarında ciddi sorunlara yol açtığını

düşündürmektedir. Klinik olarak boğmaca tanımlı hastalarda etkenin *B.pertussis* olarak saptanma (kültür ve serolojik yöntemlerle) yüzdesi çeşitli yayınlarda geniş farklılıklar göstermektedir. Wirsing'in (116) çalışmasında klinik olarak boğmaca benzeri öksürüğü olan 1179 vakanın 1030'unda (%89.6) laboratuvar ve serolojik olarak *B.pertussis* enfeksiyonu gösterilmiştir. 100 vakalık diğeri bir çalışmada ise 42 tanesinde *B.pertussis* nazofarenksten izole edilmiştir. Benzer şekilde Japonya'da boğmaca benzeri semptomları olan hastalarda % 26.2 oranında *B.pertussis* enfeksiyonu kanıtlanmıştır. Kimura M' nin (117) bu çalışmasında (2501 vakalık çalışma) ise %16.1 vakada izole edilmiştir. *B.pertussis* pozitifliği saptanan vakaların ise sadece %7'sinde 2-3 dozluk aşılama öyküsü alınmıştır.

Bir çalışmada Bordetella pozitif olguların %82'sinde 3 hafta ve daha uzun süren öksürük gözlenmiş ve 3 aydan uzun süren öksürük şikâyetiyle gelen hastalarda %83 olguda *B.pertussis* etken olarak izole edilmiştir (119,120). 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 (121).

Boğmaca geçiren hastalarda hospitalizasyon özellikle 1 yaşın altındaki infantlarda çoğunlukla gerekli olmaktadır. Bu çalışmaya alınan hastaların hepsi hospitalize edilmişlerdir. Baron'un Fransa'daki çalışmasında hospitalizasyon oranı Bordetella pozitif olgularda %73 olarak saptanmıştır (118). Araştırmamızda hastanede kalış süresi ve boğmaca enfeksiyonu arasında boğmaca olmayan hastalara kıyasla herhangi bir ilişki görülmemiştir. Hastalar ortalama 10 gün yatarak tedavi edilmiştir.

Boğmaca benzeri öksürüğe sebep olan bakterilerden biri olan *M.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 (116) yaptığı çalışmada boğmaca benzeri öksürüğü olan çocuklarda etken % 1.27 oranında *M.pneumonia* olarak saptanmıştır. Hallender'in (119) persistan öksürüğü olan çocuklarda yaptığı çalışmada ise % 19 oranında *M.pneumonia* enfeksiyonuna rastlanmıştır. Ferrer'in Pertussis benzeri sendrom etyolojisine yönelik çalışmasında *M.pneumoniae* sıklığı % 2.9 olarak

bulunmuştur (122). Bu çalışmada *M.pneumoniae* 4 hastada (% 4,4) pozitif saptanmış olup bu hastalardan 1 (% 1,1)'i süt çocuğudur. *M.pneumoniae* sıklığı açısından bulunan sonuç literatürle uyumludur.

İnfanlarda *M.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, diğer bir çalışmada 1 yaş altında *M.pneumoniae* sıklığı % 3.3 olarak bulunmuştur (123,124).

Bu çalışmada boğmaca benzeri öksürüğü olan infantlarda benzer çalışmalara paralel olarak *M.pneumoniae* saptanmadı.

Boğmaca benzeri öksürüğü olan hastalarda *B.pertussis* yanında diğer respiratuar patojenlerle eş zamanlı enfeksiyon olabileceğini belirten çalışmalar da mevcuttur (120). Aynı şekilde *M.pneumoniae* ile ilgili bazı çalışmalarda diğer enfeksiyon ajanlarıyla aynı anda ya da ardışık olarak bulunabileceği kaydedilmiştir (125,126). Bu çalışmada Bordetella türleri 1'i *B.pertussis*, diğeri 7'si *B. parapertussis* olmak üzere 8 hastada tek etken olarak saptandı. 10 hastada virüslerle, 10 hastada ise diğer bakteriler ve virüslerle birlikte görüldü.

Bu çalışmada Mikoplazma IgM pozitif saptadığımız olgularımızdan biri aynı zamanda *B.pertussis*, biri de *B.parapertussis* pozitifliği de göstermekteydi. Davis SF (120); 1995 yılında eş zamanlı Pertussis ve Mikoplazma salgınıyla ilgili yaptığı çalışmada hastaların anamnez, öksürük süreleri ve tipik öksürük nöbetlerine göre Mycoplasma enfeksiyonu ile Bordetella enfeksiyonu ayrımı yapılabilmesi için yeterli farklılıkların olmadığını göstermiştir.

Atipik bakteriyel etkenlerin (*M.pneumoniae*, *L.pneumophila* ve *C.pneumoniae*) görülme sıklığı, Lee ve ark. (127) tarafından Kore'den %21, Tuumen ve ark. (103) tarafından Finlandiya'dan %23, İstanbul'dan Babaoğlu ve ark. (79) tarafından %32, Güneş ve ark. (128) tarafından Ankara'dan %91,9 oranında, Saltoğlu ve ark. (129) tarafından Trabzon'dan %26,6, Özlü ve ark.(104) tarafından İzmir'den %15 oranında bildirilmiştir. Bu çalışmada ise % 6,6 oranında görülmüştür.

Toplumdan gelişen pnömonilerde etken olarak bakterilerin görülme sıklığı; dünya çapında ülkeden ülkeye değişiklik göstermektedir. Almirall ve ark. (87) İspanya Barselona'dan %71,1'lik bakteri oranı bildirirken, Jonstone ve ark. (83)

Kanada'dan %20, Luna ve ark. (89) Arjantin'den %33, Okesola ve ark. (90) Nijerya'dan %83 Michelow ve ark. (91) ABD Texas'dan %78,6, Paganin ve ark. (92) Fransa'dan %33, Templeton ve ark. (93) Hollanda'dan %44, Jennings ve ark. (94) Danimarka'dan %16, Yoshimoto ve ark. (95) Japonya'dan %44 oranlarında bakteriyel etken bildirimini yapmışlardır.

Yapılan birçok araştırmada *M.pneumoniae* en yüksek seropozitiflik oranına sahip olarak bulunmuştur. Bu çalışmada ise 4 (% 4,4) hastada seropozitiflik saptandı.. Bunun nedeni bu çalışmaya katılan hastaların yaş grupları *M.pneumoniae*'nin sıklıkla görüldüğü yaşlar olmamasıdır. Diğer yandan, bu çalışmada tespit edilen *M.pneumoniae* seropozitifliği beklenen oranda değilse de diğer çalışmalarla karşılaştırılabilecek oranlarda yüksektir. Sayan ve ark. (130) yaptığı çalışmada *C.pneumoniae* %3.7, *M.pneumoniae* %5.6 bulunmuştur. Gönlgür ve ark. (131) *M.pneumoniae* için IgM pozitifliğini %16.3, *C.pneumoniae* için ise %9.3 olarak bulmuşlardır. Jang Wook Sohn ve ark. (132) çalışmasında *M.pneumoniae* IgM seropozitifliği %4.8, *C.pneumoniae* IgM seropozitifliği ise %4.0 olarak saptanmıştır. Nagalingam NA ve ark. (133) çalışmasında *C.pneumoniae* IgM seropozitifliği %34, *M.pneumoniae* IgM seropozitifliği %28.8 olarak bulunurken, Lieberman ve ark. (134) yaptığı başka bir çalışmada ise *M.pneumoniae* için seropozitiflik oranı %29.2, *C.pneumoniae* için seropozitiflik oranı %17.9 olarak bulunmuştur. Çocuklarda Bütün ve ark. (135) yaptığı çalışmada *C.pneumoniae* IgM seropozitifliği %2, *M.pneumoniae* IgM seropozitifliği %5 iken Michelow ve ark. (91) yaptığı çalışmada *M.pneumoniae* seropozitifliği %14, *C.pneumoniae* seropozitifliği %9 olarak bulunmuştur. Korppi ve ark. (136) yaptığı bir çalışmada ise *M.pneumoniae* IgM seropozitifliği %33 olarak gözlenmiştir. Chaudhry ve ark. (137) çalışmasında *C.pneumoniae* IgM pozitifliği %6.4, *M.pneumoniae* IgM pozitifliği %27.4 olarak saptanmıştır. Esposito ve ark. (138) çalışmasında *M.pneumoniae* IgM seropozitifliği %9 iken *C.pneumoniae* %3 olarak gözlenmiştir. Bu çalışmalar arasındaki farklılıkların, çalışma gruplarını oluşturan toplulukların yaş, cinsiyet, ırk, eşlik eden hastalık gibi faktörlerden kaynaklanabileceği düşünülebilir.

Bu çalışmada *L.pneumophila* seropozitiflik oranı oldukça düşük bulunmuştur. Bu mikroorganizmanın seropozitiflik oranının düşük olmasının başlıca sebebi çalışmaya alınan hastaların çoğunlukla *L.pneumophila* enfeksiyonu için risk

faktörlerini taşınamasına bağlanabilir. Hastaların çoğunlukla 1 yaş altında olduğundan, bu yaş grubu hastalarda, *L.pneumophila* için risk faktörü kabul edilen KOAH, steroid kullanımı, malignite, immünsupresyon gibi durumlarının olma olasılığı son derecede düşüktür. Lieberman ve ark. (134) yaptığı çalışmada *L.pneumophila* için seropozitiflik oranı %16.2 iken, Sayan ve ark. (130) çalışmasında *L.pneumophila* IgM seropozitifliği %28.3 olarak bulunmuştur. Babaoğlu ve ark.(79) yaptığı çalışmada ise *L.pneumophila* için seropozitiflik %13.2 bulunmuş olup bu çalışmadaki hastalarda risk faktörleri mevcut olup hasta yaş ortalamasının yüksek olduğu görülmektedir. Ruiz ve ark. (107) çalışmasında *L.pneumophila* IgM seropozitifliği %2 iken, Grillner ve ark. (139) çalışmasında *L.pneumophila* IgM seropozitifliği %1, Sohn ve ark. (132) çalışmasında *L.pneumophila* IgM seropozitifliği %2.4, Türkiye’de Gönlügür ve ark.(131) yaptığı çalışmada *L.pneumophila* için IgM seropozitifliği %7 olarak bulunmuştur. Yine çocuklarda yapılan birçok çalışmada aynı nedenden dolayı *L.pneumophila* IgM seropozitifliği’nin genel olarak araştırılmadığı gözlenmiştir.

Atipik bakteriyel pnömoni etkenlerini araştırnan çalışmalarda etkenlerin görülme sıklığına göre sıralanması Ankara’dan Güneş ve ark. (128) tarafından, *C.pneumoniae*, *M.pneumoniae*, *L.pneumophila*, Trabzon’dan Saltoğlu ve ark. (129) tarafından *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae*, Van’dan Bozkurt ve ark. (80) tarafından *L.pneumophila*, *M.pneumoniae*, *H.influenzae*, *K.pneumoniae*, *C.pneumoniae*, İspanya’dan Allmiral ve ark. (87) tarafından *C.pneumoniae*, *M.pneumoniae*, *L.pneumophila*, *H.influenzae*, Hollanda’dan Templeton ve ark. (93) tarafından, *H. influenzae*, *L.pneumonphila*, *M.pneumoniae*, Kanada’dan Jonstone ve ark. (88) tarafından *M.pneumoniae*, *C.pneumoniae* *H. influenzae* *L.pneumophila* şeklinde bildirilmiştir.

Bu çalışmada, çalışmaya katılan hastaların yaş gruplarıyla uyumlu olarak en çok Bordetella grubu bakteriler, ikinci sıklıkta ise *K.pneumoniae* tespit edilmiştir. *K.pneumoniae* toplumdan gelişen pnömoniler arasında lobar pnömoninin önemli nedenlerinden biridir. TGP’lerin %1-5’ini oluşturmaktadır (140). Amerika’da (101) *K.pneumoniae* görülme oranı %22, Nijerya’da (90) %38, Japonya’da (95) %7, Arjantin’de (89) %1,2, Van’da (80) %4’dür. Bu çalışmada ise %11,1 oranında tespit edilmiştir.

Toplumdan gelişen pnömoni olgularının % 8-30'unda mikst bakteriyel enfeksiyon görülmektedir. Ankara'da Güneş ve ark.(128) %65,5 oranında tek patojen %24,1 iki patojen ve %4,6 oranında üç patojen mikst bakteri enfeksiyonu saptamışlardır (176). Jonstone ve ark. (88) Kanada'dan % 8, Almirall ve ark.(87) İspanya'dan %10, Templeton ve ark. (93) Hollanda'dan %27, Yeni Zelanda'da %16, Jennings ve ark. (94) Danimarka'dan %0,8, Tuumen ve ark. (103) tarafından Finlandiya'dan %23, Okesola ve ark. (90) Nijerya'dan %46, Özyılmaz ve ark. (96) Türkiye'den %11,2 oranında mikst patojen bildirmişlerdir. Ruiz ve ark. (107) çalışmasında mikst seropozitiflik oranı %23 iken Esposito ve ark. (138) bu oranı %11 olarak bulmuştur. Sohn ve ark. (132) tarafından yapılan çalışmada mikst seropozitifliği %3.2 ayrıca Michelow ve ark. (91) yaptığı diğer bir çalışmada ise mikst seropozitiflik oranı %23 olarak tespit edilmiştir. Türkiye'de Gönlügür ve ark. (131) yaptığı çalışmada mikst seropozitiflik oranı %35.5 iken Tabak ve ark. (141) yaptığı çalışmada ise mikst seropozitiflik %11.8 olarak gözlenmiştir. Bu çalışmada toplam 36 hastada (%40) bakteriyel etken saptanmış olup bunların 27 (%30)'si tek bakteri, 8 (%8,9)'i iki bakteri ve 1 (%1,1) tanesi de 3 bakteri karması şeklinde oldu. Sonuçta % 10 oranında mikst bakteriyel patojen saptanmış oldu. Bunun nedeni, atipik etkenlerin bazı olgularda asıl hastalık sebebi olarak değil eşlik eden patojen olarak rol oynamalarıdır. Ayrıca toplumda yaygın olarak bulunan bu etkenlerle oluşan reenfeksiyonlarda IgM seropozitifliği ya da IgM yanıtının akut enfeksiyondan sonra beklenilenden daha uzun süre pozitif kalması gibi faktörler düşünülebilir. Bu çalışmada TGP'li hastalarda bulunan seropozitiflik oranının Türkiye'de ve diğer ülkelerde yapılan çalışmalarla uyumluluk gösterdiğini düşünülmektedir. Aradaki farklılık çalışma gruplarını oluşturan toplulukların yaş, cinsiyet, ırk, eşlik eden hastalık gibi faktörlerden kaynaklanabilir. Bunun yanında, coğrafi ve iklim gibi nedenlerin etken profili üzerinde etkisi de göz önüne alınarak değerlendirme yapılmalıdır.

Toplumdan gelişen pnömoniler etkeni olarak virüslerin görülme sıklığı ülkelere, bölgelere ve hastaların demografik özelliklerine göre değişmektedir. Almirall ve ark. (87) İspanya Barselona'dan %28,9 virüs oranı bildirirken, Jonstone ve ark. (88) Kanada'dan %80, Luna ve ark. (89) Arjantin'den %67, Okesola ve ark. (90) Nijerya'dan %17 Michelow ve ark. (91) ABD Texas'dan %22,4, Paganin ve

ark. (92) Fransa'dan %67, Templeton ve ark. (93) Hollanda'dan %56, Jennings ve ark. (94) Danimarka'dan %84, Yoshimoto ve ark. (95) Japonya'dan %56 oranlarında viral etken bildirimini yapmışlardır. Elazığ ve çevresinde İlhan ve ark.(142) yaptıkları solunum virüslerinin seropozitiflik oranları çalışmasında %70,5 oranında solunum yolu virüsleri seropozitifliğinin saptandığı bildirilmiştir. Aynı bölgede yapılan bu çalışmada % 59,7 oranında viral etkenler saptanmıştır. İlhan ve ark. (142) yaptıkları çalışmada alınan sonuçlara göre daha düşük oranda virüs saptanması, çalışma gruplarını oluşturan toplulukların yaş, cinsiyet, ırk, eşlik eden hastalık gibi faktörlerle birlikte coğrafya ve iklim şartlarının etken profili üzerinde etkisinden kaynaklanabilir.

İnfluenza grubu virüsler eskiden beri yaygın epidemi ve pandemilere yol açan önemli bir morbidite ve mortalite özelliği gösteren viral patojendir. Daha çok yaşlılarda görülen bu patojen, genellikle kış aylarında epidemiler yapar. Yaklaşık 40 milyon kişinin ölümünden sorumlu olan 1918-1919 İspanya gribi, 86000 kişinin ölümünden sorumlu 1957-1958 Asya gribi ve 56300 kişinin ölümünden sorumlu 1968-1969 Hong Kong gribi gibi yüksek mortalite ve işgücü ve mali kayıpların yaşandığı önemli salgınlara yol açmıştır (143). Eduardo ve ark. (144) Washington'da yaptıkları bir çalışmada; 139 hastadan 17 tanesinde yani %12,2 oranında İnfluenza virüs pnömonisi tespit etmişlerdir. İnfluenza grubu virüsler üst solunum yollarında tek başlarına önemli bir enfeksiyon hastalığı oluşturabilirler veya bir ya da birkaç bakteri ile birlikte daha ciddi yaşamı tehdit eden pnömonilere sebep olabilirler. Son 120 yıl içerisinde meydana gelen 4 pandemi hakkında yayınlanan verilere rağmen hala İnfluenza pandemileri ile ilgili ölümlerin nedenleri hakkında çok fazla bilgi mevcut değildir. 1918-1919 İspanya gribi olarak adlandırılan İnfluenza pandemisinde ölüm nedenlerini araştıran Morens ve ark. (145) otopsi yapılan hastalar üzerinde çalışmışlardır. Kan ve plevral sıvı kültürleri sonucunda; gribal hastalık sonrası meydana gelen ölümlerin, çoğunlukla ikincil bakteriyel enfeksiyonlardan kaynaklandığı anlaşılmıştır.

Respiratuar sinsityal virüs dünya çapında ve Türkiye'de en sık görülen viral enfeksiyon hastalık etkenidir. Bebeklerde, küçük çocuklarda ve yaşlılarda alt solunum yolu enfeksiyon hastalığının en önemli sebebidir. 3 yaşına kadar hemen bütün çocuklar RSV ile enfekte olur. Amerika'da pnömoni sebebiyle yılda 687.000

yaşlı hastanın hastaneye yatışı ve yaklaşık olarak 74.000 yaşlıda ölüm gerçekleşmektedir. Ölümlerin yaklaşık %2-9'u RSV kaynaklıdır. RSV hastaları için yılda 11.000 Amerikan Doları ve her RSV hastası başına 150-160 Amerikan Doları harcanmaktadır (146). Hatipoğlu ve ark. (147) yaptıkları RSV enfeksiyonu sıklığının araştırıldığı bir çalışmada ELISA yöntemi uygulanmış ve sonuçta 80 olgudan 28'inde yani %35'inde RSV saptanmıştır. Sadece bebekler üzerinde yapılan bir çalışmada; 3 yılda 420 bebek üzerinde hücre kültürü, ELISA ve DFA yöntemleri uygulanmış ve 206 (%49) hastada RSV pozitifliği saptanmıştır. Dublin'de yapılan bu çalışmada 3 yıl boyunca RSV'ün pik yaptığı dönemlerde örnek toplanmıştır. Bu nedenle RSV oranı oldukça yüksektir (146).

Bu çalışmada yalnızca 1 çocukta RSV seropozitifliği görüldü. Bunu nedeni bu çalışmanın RSV'ün pik yapmadığı bir döneme rastlamış olmasından veya RSV'ye karşı oluşan immünglobulinlerin henüz ölçülebilir seviyeye ulaşamamış bulunmasından kaynaklanabilir. Çünkü bu çalışmaya alınan hastalar çoğunlukla 1 yaşın altındaydı. Bu yaş grubunda immün sistem gelişimini henüz tamamlayamamıştır. Belki de antikor oluşması için gerekli süre geçmemiş olabilir. 6 aydan küçük çocuklarda RSV araştırılırken İFA'yla birlikte diğer yöntemlerin de kullanılması daha yararlı olabilir.

Adenovirüs farklı bölgelerde farklı oranlarda görülmektedir ve özellikle bağışıklığı tam gelişmemiş bebeklerde ve küçük çocuklarda ağır solunum yolu enfeksiyonlarına sebep olmaktadır. Adenovirüs birçok klinikte görülebilen yaygın bir mikroorganizmadır. Şiddetli Adenovirüs enfeksiyonları önemli ölçüde morbidite ve mortalite nedenidir. Adenovirüs mevsimsel dağılım göstermeyip, yıl boyu görülebilir (148).

Klinger ve ark. (149) İzlanda'da bir psikiyatrik bakım merkezinde Adenovirüs salgını sırasında gelişen 18 pnömoni hastasını incelemişlerdir. BAL ve DFA yöntemleri kullanılarak 5 hastada Adenovirüs tespit edilmiş diğer hastalar için 6 kat titre artışı gerekmiştir. Tayvan'da yapılan bir çalışmada ise %40,7 oranında Adenovirüs saptanmıştır (150).

Bu çalışmada ise 2 (%2,2) çocukta Adenovirüs seropozitifliği saptanmıştır.

Solunum yolları enfeksiyonlarına yol açan viral etkenlerin araştırıldığı çeşitli çalışmalarda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Elazığ ve çevresinde Elazığ'da Fırat Üniversitesi hastanesinin İmmünoloji Anabilim Dalı Laboratuvarında İlhan ve ark.

(142) 2005 yılında yaptıkları retrospektif bir çalışmada en fazla RSV saptanırken, bunu Adenovirüs, İnfluenza A ve B izlemiştir. Kanada'da Mandell LA ve arkadaşları tarafından 2003'de yapılan bir çalışmada RSV, İnfluenza A, Parainfluenza, 2008 yılında yapılan başka bir çalışmada ise sırasıyla; İnfluenza A, RSV ve Adenovirüs şeklinde bildirim yapılmıştır (151,152). Yeni Zelanda'da Marcos MA ve ark. (153) sırasıyla İnfluenza A, RSV ve Adenovirüs, İspanya'da Almirall ve ark. (87) İnfluenza A, RSV ve Adenovirüs, Parainfluenza, Danimarka'da Jennig ve ark. (94) H. İnfluenza, Hollanda'da Templeton ve ark. (93) tarafından İnfluenza A, RSV ve Adenovirüs şeklinde sıralanan viral etken bildirimleri yapılmıştır.

Bu çalışmada ise respiratuar virüslerden İnfluenza B, enterik virüslerden Koksaki virüsler ve bakterilerden Bordetella parapertussis en fazla saptanan etkenler olmuştur. Patojenlerin bu dağılımı yaş, mevsim, bölge ve zaman gibi faktörlere göre değişebildiğinden alınan bu sonuçlar normal kabul edilebilir.

Bu çalışmada 61 (%66,7) hastada etken saptanmıştır. Bu sonuç, pnömoni etkenlerini saptamada İFA yönteminin diğer klasik konvansiyonel yöntemlerle birlikte kullanılabileceğini göstermektedir. Bu çalışmada TGP tanısı en çok kış ve kış ve bahar aylarında konulmuştur. Bu da literatürdeki diğer çalışmalarla uyumlu bir sonuçtur. Bu çalışmaya alınan TGP'li çocukların büyük bölümü (%66,7) bir yaş altı çocuklardan oluşmaktadır. Bunun en önemli nedeni ise çalışmaya alınması planlanan çocuk hastaların yatırılarak tedavi edilen TGP'li çocuklar olmasıdır. Yatırılarak tedavi edilme endikasyonu ise en çok 1 yaş altı çocuklarda görülmektedir. Bunun nedeni, TGP en fazla bir yaş altı çocuklarda nedeniyle ciddi solunum sıkıntılarına yol açmaktadır. Bu da immünitelerinin ve mukozal bariyerlerinin yeterince gelişmemesinden kaynaklanmaktadır. Daha büyük yaş gruplarının tedavisi genellikle ayaktan yapılmaktadır. Bu çalışmaya daha çok bir yaş altı çocukları alınmasının nedenlerinden biri de pnömonisi olan büyük çocukların genelde başka hastalıklarla komplike olmaları ve çoğunun birçok kere hastaneye yatış öykülerinin bulunmasıdır. Bu nedenle, bu çocuklardaki pnömoni etkenlerinin daha çok hastane kaynaklı olma riskini arttırıyordu. Bu çalışmaya dahil ettiğimiz çocukların yatarak tedavi görenler arasından ve altta yatan başka bir hastalığı olmayanlardan seçildi. Çünkü araştırma yaptığımız konu TGP tanısı almış çocuklarda atipik patojenlerin araştırılmasıydı ve TGP tanımındaki, önceden sağlıklı olma koşullarının sağlanması gerekiyordu. Yaş

grubu büyük olan çocuklarda TGP ya ayaktan tedavi edilmektedir ya da altta yatan hastalıkları bulunmaktadır. Küçük yaş gruplarında özellikle de 1 yaşın altındakilerde ise TGP nedeniyle yaşamı tehdit eden ciddi solunum sıkıntısı oluşmakta ve tedavileri genellikle yatırılarak yapılmaktadır. Bu çalışmaya aldığımız çocuklarda erkek çocuklar daha fazla olup, erkek/kız oranı 1,4'tür. Bu literatürle uyumludur. Bu konuda yapılmış olan çalışmaların çoğunluğunda, TGP olguları erkek çocuklarda daha sık bildirilmiştir.

Bu tez çalışması Elazığ ve çevresinde, çocuklardaki atipik TGP etkenlerini saptamaya yönelik yapılan önemli bir çalışmadır. Bu çalışmada aynı anda birçok etkeni tespit etme olanağı sunan İFA yöntemi kullanılmış ve önemli bulgular elde edilmiştir. Bu çalışmanın, bölgesel olarak yapılmış bir veri çalışması olduğu kadar, bundan sonra yapılacak birçok çalışmaya ve tanı ve tedavi rehberlerine katkıda bulunacağı düşünülmektedir. Bu bölgede yapılan çalışmalar içinde geniş çaplı olması, duyarlılık ve özgüllüğü yüksek bir yöntem seçilmiş olması bu çalışmayı farklı kılmıştır. Bu çalışmada kullanılan yöntemin en önemli özelliği; kısa süreli bir laboratuvar çalışması ile 20 farklı pnömoni etkeninin çok az miktarda serum örneği kullanılarak saptanabilmesidir. Bu nedenle, hastalara kullanılması gereken antibiyotiklerin belirlenebilmesi açısından önemli olup, pnömomiye bağlı mortalite, morbidite ve tedavi maliyetini önemli ölçüde azaltacaktır.

Bu çalışmanın sonucunda İFA, TGP etkenlerini saptamaya yönelik olarak kullanılabilir, yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahip bir yöntem olarak tespit edilmiştir. Pnömoni tanısında, özellikle durumu ciddi olan hastalarda İFA yönteminin diğer yöntemlerle birlikte rutin olarak kullanılmasının faydalı olabileceği düşünülmektedir.

## 5. KAYNAKLAR

1. Rudan I, Tomaskovic L, Boschi-Pinto C, Campbell H. WHO Child Health Epidemiology Reference Group. Global estimate of the incidence of clinical pneumonia among children under five years of age. Bull World Health Organ 2004; 82: 895-903.
2. Bryce J, Boschi-Pinto C, Shibuya K. WHO estimates of the causes of death in children. Lancet 2005;365:1147-52.
3. Wardlaw T, Salama P, Johansson EW. Pneumonia: the leading killer of children. Lancet 2006; 368: 1048-1050.
4. WHO. The World Health Report 2005. Redesigning child care: Survival, growth and development. Geneva: World Health Organization, 2005; 127-143.
5. Scott JAG, Brooks WA, Peiris JSM. Pneumonia research to reduce childhood mortality in the developing world. J Clin. Invest 2008;118:1291-1300.
6. Mulholland K. Global Burden of Acute Respiratory Infections in Children: Implications for Interventions. Pediatr Pulmonol 2003; 36: 469-474.
7. Mulholland K. Magnitude of the problem of childhood pneumonia. Lancet 1999; 354: 590-592.
8. Black RE, Morris SS, Bryce J. Where and why are 10 million children dying every year? Lancet 2003; 361: 2226-2234.
9. Williams BG, Gouws E, Boschi-pinto C. Estimates of world-wide distribution of child deaths from acute respiratory infections. Lancet Infect Dis 2002; 2: 25-32.
10. Mulholland K. Perspectives on the burden of pneumonia in children. Vaccine 2007; 25: 2394-97.
11. McIntosh K, Harper M. Acute Uncomplicated Pneumonia. Long SS, Pickering LK, Prober CG, (Eds). Principles and practice of pediatric infectious diseases. 2nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone,2003: 219-25.
12. T.C.Hükümeti–UNICEF 2001-2005 İşbirliği Programı. Türkiye’de Çocuk ve Kadınların Durumu Raporu. Aralık 2000: 103-185.

13. Ünüvar N, Mollahaliloğlu S, Yardım N,(eds). 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: 1-56.
14. Akut Solunum Yolu İnfeksiyonu ve Ateşin Prevalansı ve Tedavisi. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdüleri Enstitüsü. Türkiye: Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2003. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdüleri Enstitüsü, 2004: 136-9.
15. Kocabaş E, Yalçın E, Akın L. Çocukluk Çağında Toplumdan gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Rehberi. Erişkin ve Çocuklarda Toplumdan gelişen Pnömoniler ve Akut Bronşiolit Tanı ve Tedavi Rehberleri. Toraks Dergisi 2002; 3: 19-30.
16. Acar A, Oral Ö. Toplumdan gelişen Pnömoniler. Klimik Dergisi, 2007; 1: 3-16
17. Topçuoğlu WA, Söyletir G, Doğanay M. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 2. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri; 2002: 1577-1578.
18. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS Guidelines for the Management of community Aquired Pneumonia in Childhood. Thorax 2002; 57: 1-24.
19. Arısoy ES. Çocuklarda toplum kaynaklı pnömoni. Çocuk Enfeksiyonları Dergisi, 2009; 3: 54-60.
20. Community acquired pneumonia guideline team, cincinnati children's hospital medical center: evidence based care guideline for medical managment of community acquired pneumonia in children 60 days to 17 years of age. Guideline 2005; 14: 1-16.
21. Kumar P, McKean MC. Evidence based paediatrics: review of BTS guidelines for the managment of community aquired pneumonia in children. J Infection 2004; 48: 134-8.
22. Ostapchuk M, Roberts D, Haddy R. Community-Acquired Pneumonia in Infants and Children. Am Fam Physician 2004; 70: 899-908.
23. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. N Eng J Med 2002; 346: 429-37.
24. Stein RT, Marostica PJC. Community-acquired pneumonia. Pediatr Respir Rev 2006; 7: 136-137.

25. Klein JO. Bacterial pneumonias. Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (Eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 4th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2004: 273-284.
26. Niederman MS, Bass JB, Campbell GD, Fein AL, Grossman RF, Mandell LA, et al. Guidelines for the initial management of adults with community-acquired pneumonia: Diagnosis, assessment of severity, and initial antimicrobial therapy. Am J Resp Cr Care Med 1993; 148: 1418-1426,
27. Heath PT. Epidemiology and bacteriology of bacterial pneumonias. Pediatr Respir Rev 2000; 1: 4-7.
28. Kocabaş E, Yalçın E, Akın L, Cengiz AB, Göçmen A, Gür D. Toraks Derneği Çocukluk Çağında Toplumdan gelişen Pnömoni Tanı ve Tedavi Rehberi. Toraks Dergisi 2002; 3 19-27.
29. Arısoy ES. Çocuklarda Toplum Kaynaklı Pnömoni. Çocuk Enfeksiyonları Dergisi, 2009; 3: 54-60.
30. Sectish TC, Prober CG. Pneumonia. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, (Eds). Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: Saunders, 2004: 1432-35.
31. Wolf J, Daley AJ. Microbiological aspects of bacterial lower respiratory tract illness in children: typical pathogens. Paediatr Respir Rev 2007; 8: 204-211.
32. Yalçın E. Kiper N. Çocukluk Çağı Pnömonileri. Hacettepe Tıp Dergisi, 2001; 32: 108-113.
33. Durmuş U, Adak FA, Öncel S. Çocuklarda pnömoni. Çocuk Enfeksiyonları Dergisi 2008; 2: 167-174.
34. Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Kleemola M. Incidence of community-acquired pneumonia in children caused by Mycoplasma pneumoniae: serological results of a prospective, population-based study in primary health care. Respirology 2004; 9: 109-14.
35. Gaston B. Pneumonia. Pediatrics in Rev 2002; 23: 132-40.

36. Stein RT, Marostica PJC. Community-Acquired Pneumonia: A review and recent advances. *Pediatr Pulmono* 2007; 42: 1095-103.
37. Wolf J, Daley AJ. Microbiological aspects of bacterial lower respiratory tract illness in children: atypical pathogens. *Paediatr Respir Rev* 2007; 8: 212-220.
38. 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: 173-178.
39. Bütün Y, Köse S, Babayiğit A. Chlamydia and Mycoplasma serology in respiratory tract infections of children. *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2006; 54: 254-8,
40. Wilkinson HW, Cruce DD, Broome CV, Validation of *Legionella pneumophila* Indirect Immunofluorescence Assay with Epidemic Sera. *J Clin Microbiol* 1981; 13: 139-146.
41. Boyer KM. Nonbacterial pneumonias. Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (Eds). *Textbook of Pediatrics Infectious Diseases*. 4th ed. Philadelphia: WB. Saunders Company, 2004: 260-273.
42. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Muholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bulletin of the World Health Organization* 2008; 86: 408-416.
43. Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, Martinez JA, Arancibia F, Mensa J, Torres A. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity and severity. *Am J Res Crit Car Med* 1999; 160: 397-405
44. Heiskanen-Kosma T, Korppi M. Serologically indicated pneumococcal pneumonia in children: a population-based study in primary care settings. *APMIS* 2003; 111: 945-950.
45. Lutfiyya MN. Diagnosis and treatment of communityacquired pneumonia. *Am Fam Physician* 2006; 73: 442-50
46. Liu C. Studies on Primary Atypical Pneumonia. I. Localization, Isolation and Cultivation of a Virus in Chick Embryos. *J Exp Med* 1957; 106: 455-466.
47. Liu C, Eaton MD. Study and isolation of primary atypical pneumonia virus in chick embryos by means of fluorescein-labelled antibody. *Bacterial Proc* 1955; 6: 61.

48. Margolis P, Gadomski A. The rational clinical examination. Does this infant have pneumonia. *JAMA* 1998; 279: 308-313.
49. Skerret SJ. Diagnostic testing for community acquired pneumonia. *Clin Chest Dis* 1999; 20: 531-48.
50. Yılmaz G. Atipik pnömoni etkeni virüslerin laboratuvar tanısı. *Klinik Dergisi*, 1994; 7: 126-128.
51. Mohan KH, Pai S, Rao R, Sripathi H, Prabhu S. Techniques of Immunofluorescence and their significance. *Indian J Dermatol* 2008; 74: 415-419.
52. Ernst HB. Immunofluorescent Staining: the fluorescent antibody method. *Bacteriological Reviews* 1961; 25: 49-76.
53. Lauer BA. Comparison of Virus Culturing and immunofluorescence for rapid detection of respiratory syncytial virus in nasopharyngeal secretions: sensitivity and specificity. *J Clin Microbiol* 1982; 16: 411-412.
54. Eaton MC, Meikel JG, Van HW. Studies on the etiology of primary atypical pneumonia, a filterable agent transmissible to cotton rats, hamsters and chick embryos. *J Exp Med* 1944; 79: 649-668.
55. Liu C. Studies on primary atypical pneumonia. I. localization, isolation and cultivation of a virus in chick embryos. *J Exp Med* 1957; 106: 455-466.
56. Liu C, Eaton MD. Study and isolation of primary atypical pneumonia virus in chick embryos by means of fluorescein-labelled antibody. *Bacterial Proc* 1955; 20: 61-62.
57. Liu C, Heyl JT. Serological study of primary atypical pneumonia. *Federation Proc* 1957; 16: 423.
58. Liu C, Eaton MD, Heyl JT. Studies on primary atypical pneumonia. II. observations concerning the development and immunological characteristic of antibody in patients. *J Exp Med* 1959; 109: 545-556.
59. Menendez R. Guidelines for the treatment of community acquired pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 757-762.

60. Smith A, Carty H, Hart CA. Clinical predictors of hypoxaemia in children with pneumonia. *Ann Trop Paediatr* 1998; 18: 31-40.
61. Korppi M. Nonspecific host response markers in differentiation between pneumococcal and viral pneumonia: what is the most accurate combination? *Pediatric International* 2004; 46: 545-50.
62. Frei CR, Restrepo MI, Mortensen EM, Burgess DS. Impact of guideline-concordant empiric antibiotic therapy in community acquired pneumonia. *AJM* 2006; 119: 865-871.
63. Örün E, Yalçın SS, Yurdakök K. Akut solunum yolu infeksiyonu ile getirilen çocuklara Dünya Sağlık Örgütü kriterlerine göre hekim yaklaşımı. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 2007; 50: 16-24.
64. Wubbel L, Muniz L, Ahmed A. Etiology and treatment of community-acquired pneumonia in ambulatory children. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 98-104.
65. Korppi M. Community-acquired pneumonia in children. Issues in optimizing antibacterial treatment. *Pediatr Drugs* 2003; 5: 821-32.
66. Klein JO. History of macrolide use in pediatrics. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16: 427-31.
67. Harris JA, Kolokathis A, Campbell M, Cassell GH, Hammerschlag MR. Safety and efficacy of azithromycin in the treatment of community-acquired pneumonia in children. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 865-71.
68. American Academy of Pediatrics. Antibacterial drugs for pediatric patients beyond the newborn period. Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA (eds) *Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2006: 753-765.
69. American Academy of Pediatrics. Antiviral drugs. Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA (eds) *Red Book: 2006 Report of the committee on infectious diseases*. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics 2006: 785-6.
70. World Health Organization. Therapy for acute respiratory infections in young children in developing countries. WHO 1993.

71. Euruimmun Medizinische Labordiagnostika AG Product Catalogue 2012: 63
72. American Academy of Pediatrics. İnfluenza. Pickering LK, Baker CJ, Long SS, McMillan JA, eds. Red Book: 2006 Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2006: 401-11.
73. Özol D, Bacakođlu F, Öktem S, Cirit M, Özhan M. Ciddi toplum kökenli pnömonilerin prognozunda kilinik parameterelerin rolü. *Toraks Dergisi* 2000; 1: 8-13.
74. Özyılmaz E, Akan AÖ, Gülhan M, Ahmed K, Nagatake T. Major bacteria of community-acquired respiratory tract infectios in Turkey. *Jpn J Infect Dis* 2005; 58: 50-52.
75. Paganin F, Lilienthal F, Bourdin A, Lugagne N, Tixier F, Genin R, Yvin J-l. Severe community-acquired pneumonia: assessment of microbial aetiology as mortality factor. *Eur Res J* 2004; 24: 779-785.
76. Rudan I, Boschi-Pinto C, Biloglav Z, Muholland K, Campbell H. Epidemiology and etiology of childhood pneumonia. *Bulletin of the World Health Organization* 2008; 86: 408-416.
77. Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, Martinez JA, Arancibia F, Mensa J, Torres A. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 397-405
78. Mohan KH, Pai S, Rao R, Sripathi H, Prabhu S. Techniques of immunofluorescence and their significance. *Indian J Dermatol Venereol Lepro* 2008; 74: 415-419.
79. Babaoğlu G, Aydın D, Arseven O, Berkiten R. Atipik pnömoni olgularında *Legionella pneumophila*'nın direkt ve indirekt mikrobiyolojik yöntemlerle araştırılması. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi* 2003; 33: 35-38.
80. Bozkurt H, Çiftçi İH, Güdücüođlu H, Özbay B, Andiç Ş, Berktaş M. Pnömoni tanılı erişkin hastalarda kültür ve floresan antikor yöntemleriyle etkenlerin araştırılması. *Van Tıp Dergisi* 2007; 14: 41-45.
81. Bram M, Diederer W, Jan AJW, Kluytmans PMF. Evaluation of vircell enzyme-linked immunosorbent assay and indirect immunofluorescence assay for detection of antibodies against *Legionella pneumophila*. *Clin Vaccine Immunol* 2006; 13: 361-364.

82. Fulton RE, Middleton PJ. Comparison of immunofluorescence and isolation techniques in the diagnosis of respiratory viral infections of children. *Infect Immun* 1974; 10: 92-101.
83. Hirai Y, Shiode J, Masayoshi T, Kanemasa Y. Application of an indirect immunofluorescence test for detection of *Mycoplasma pneumonia* in respiratory exudates. *J Clin Microbiol* 1991; 29: 2007-2012.
84. Elder EM, Brown A, Remington JS, Shonnard J, Naot Y. Microenzyme-linked immunosorbent assay for detection of immunoglobulin G and immunoglobulin M antibodies to *Legionella pneumophila*. *J Clin Microbiol* 1983; 17: 112-121.
85. Martinez MA, Ruiz M, Zunino E, Luchsinger H, Avendano LF. Detection of *Mycoplasma pneumonia* in adult community acquired pneumonia by PZR and serology. *J Clin Microbiol* 2008; 57: 1491-1495.
86. Lauer BA. Comparison of virus culturing and immunofluorescence for rapid detection of respiratory syncytial virus in nasopharyngeal secretions: sensitivity and specificity. *J Clin Microbiol* 1982; 16: 411-412.
87. Almirall J, Bolibar I, Vidal J, Sauca G, Coll P, Niklasson B, Bartolome M, Balanzo X. Epidemiology of community-acquired pneumonia in adults: a population-based study. *Eur Res J* 2000; 15: 757-763.
88. Jonstone J, Majumdar SR, Fox JD, Marrie TJ. Viral infections in adults hospitalized with community-acquired pneumonia. *CHEST* 2008; 134: 1141-1148
89. Luna MC, Famiglietti A, Absi R, Videla AJ, Nogueira FJ, Fuenzalida AD, Gene RJ. Community-acquired pneumonia etiology, epidemiology and outcome at a teaching hospital in Argentina. *CHEST* 2000; 118: 1344-1354.
90. Okesola AO, Ige OM. Trends in bacterial pathogens of lower respiratory infections. *Ind J Chest Diseases & Allied Sci* 2008; 50: 269-272.
91. Michelow IC, Olsen K, Lazono J, Rollins NK, Duffy LB, Ziegler T, et al. Epidemiology and clinical characteristics of community-acquired pneumonia in hospitalized children. *Pediatrics* 2004; 113: 701-707.

92. Paganin F, Lilienthal F, Bourdin A, Lugagne N, Tixier F, Genin R. Severe community-acquired pneumonia: assessment of microbial aetiology as mortality factor. *Eur Resp J* 2004; 24: 779-785.
93. Templeton KE, Scheltinga SA, Van Den Eeden WC, Graffelman AW, Van Den Broek PJ, Claas EJC. Improved diagnosis of the etiology of community-acquired pneumonia with real-time polymerase chain reaction. *Clinic Inf Dis* 2005; 41: 345-351.
94. Jennings LC, Anderson TP, Beynon KA, Chua A, Laing RTR, Werno AM, et al. Incidence and characteristics of viral community-acquired pneumonia in adults. *Thorax* 2008; 63: 42-48.
95. Yoshimoto A, Nakamura H, Fujimura M, Nakao S. Severe community-acquired pneumonia in an intensive care unit: risk factors for mortality. *Int Med J* 2005; 44: 710-716.
96. Özyılmaz E, Akan AÖ, Gülhan M, Ahmed K, Nagatake T. Major bacteria of community-acquired respiratory tract infections in Turkey. *Jap J Inf Diseases* 2005; 58: 50-52.
97. Sevinç C, Uçan ES. Yaşamı tehdit eden pnömoniler. *Toraks Dergisi* 2000; 2: 50-57.
98. Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, Martinez JA, Arancibia F, Mensa J, Torres A. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 397-405
99. Kanamoto Y, Ouchi K, Mizui M, Oshio M, Usui T. Prevalence of antibody to *Chlamydia pneumoniae* TWAR in Japan. *J Clin Microbio* 1991; 29: 816-818.
100. Marton A, Karolyi A, Szalka A. Prevalence of *Chlamydia pneumoniae* antibodies in Hungary. *Eur J Clin Microbiol*, 1992; 11: 139-142.
101. Ben-Yaakov M, Lazorovich Z, Beer S, Levin A, Shoham I, Boldur I. Prevalence of *Chlamydia pneumoniae* patients with acute respiratory infections in Israel. *J Clin Pathol* 1994; 47: 232-235.
102. Choi TY, Kim DA, Kim SK, Kang JO, Park SS, Jung SR. Prevalence of specific antibodies to *Chlamydia pneumoniae* in Korea. *J Clin Microbio* 1998; 36: 3426-3428.

103. Tuuminen T, Varjo S, Ingman H, Weber T, Oksi J, Viljanen M. Prevalence of Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae immunoglobulin G and A antibodies in a healthy finnish population as analyzed by quantitative enzyme immunoassays. *Clinic Diagnostic Lab Immun* 2000; 7: 734-738.
104. Özlü T, Toplum kökenli pnömoni olgularımızda M. pneumoniae, C. pneumoniae ve L. pneumophila sıklığı. *Solunum Hastalıkları Dergisi* 2000; 11: 135-139.
105. Wilkinson HW, Cruce DD, Broome CV. Validation of Legionella pneumophila indirect immunofluorescence assay with epidemic sera. *J Clin Microbio* 1981; 13: 139-146.
106. Latonia AA. Legionnaire's disease among filipinos with atypical pneumonia. *Filipinos. J Microbio Infec Dis* 1993; 22: 1-4.
107. Ruiz M, Ewig S, Marcos MA, Martinez JA, Arancibia F, Mensa J, Torres A. Etiology of community-acquired pneumonia: impact of age, comorbidity and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 397-405
108. Erelel M, Aydın D, Kıyan E, Çuhadaroğlu Ç, Arseven O, Tabak L. Atipik pnömoni ve dual etyoloji. *Klimik Dergisi* 2000; 13: 46-49.
109. Cherry JD, Brunnel PA, Goldon GB, Korzon DT. Report of the task force on pertussis and pertussis immunization. *Pediatrics* 1988; 6: 939-984
110. World Health the Magazine of the World Health Organization, January-February 1997.
111. Kenneth Todar University of Wisconsin-Madison Department of Bacteriology-Bordetella Pertussis and Whooping Cough, 2002.
112. American Academy of Pediatrics, Red Book. Pertussis, 2003:160-165.
113. Davis SF, Strebel PM, Cochi SL. Pertussis surveillance-USA, 1989-1991, *MMWR* 1992; 41: 11-9
114. Cherry JD. Pertussis in the preantibiotic and prevaccine area with an emphasis on adult pertussis. *Clinic Inf Dis* 1999; 28: 107-111
115. Guris D, Strebel PM, Bordenheler B. Changing epidemiology of pertussis in the United States. Increasing reported incidence among adolescents and adults, 1990-1996. *Clin Inf Dis* 1999; 28: 1230-1237

116. Wirsing VK, CH, Rottl BH, Schmitt HJ. A Serologic study of organisms possibly associated with pertussis like coughing. *Ped Inf Dis J* 1998; 17: 645-649.
117. 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; 70: 19-28
118. Baran S, Haeghebaert S, Grimpel E, Beque P, Govisa N. Pediatric Hospital Sentinel Network for Pertussis surveillance in France. *Pediatrics* 1980; 66: 50-5
119. Hollander HO, Gnarpe J, Gnarpe H, Olin P. Bordetella pertussis, Bordetella parapertussis, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae and persistent cough in children. *Scand J Infect Dis* 1999; 31: 281-286
120. Davis SF, Sutter RW, Strebel PM, Arton C. Concurrent outbreaks of pertussis and mycoplasma pneumoniae infection: clinical and epidemiological characteristics of illness manifested by cough. *Clin Infect Dis* 1995; 20: 621-628.
121. Linda D, Senzilet, Scott A, Halperin JS. Merrilyn 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.
122. Ferrer A, Calicó I, Monresa JM, Andrew A. Microorganisms isolated in cases of pertussis like syndrome. *Enferm Infect Microbiol Clin* 2000; 18: 433-438.
123. 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; 24: 657-63
124. Pochewille G, Angulo BP, Ortiz AA, Fernandez FB. Clinical and epidemiological spectrum of Mycoplasma pneumoniae infections at a pediatric hospital. *An Esp Pediatr* 1988; 48: 127-131
125. Megabgab WJ. Beta-hemolytic streptococcal and concurrent infections in adults and children with respiratory disease. 1958 to 1969. *Am Rev Dis* 1970; 102: 28-34

126. Stadel BW, Foy HM, Nuckolls JM. Mycoplasma pneumoniae infection followed by Haemophilus influenza pneumonia and bacteremia. Am Rev Respir Dis 1975; 112: 131-133
127. Lee SJ, Lee MG, Jeon MJ, Jung KS, Lee HK, Kishimoto T. Atypical pathogens in adult patients admitted with community acquired pneumonia in Korea. Japan J Infec Dis 2002; 55: 157-159.
128. Güneş RK, Deniz Ö, Gümüş S, Tozkoporan E, Şenses Z, Özkan M. Toplum kökenli pnömonilerde atipik ajanların seropozitiflik oranı. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni 2007; 6: 279-284.
129. Saltoğlu N, Taşova Y, Yılmaz G, Mıdıklı D, Köksal F, Aksu HS, Dünder İH. Toplumda edinilmiş pnömoni: etyoloji prognoz ve tedavi. Flora İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Dergisi 1999; 4: 245-252.
130. Sayan M, Kılınç O, Yüce A, Uçan ES. Toplum kökenli pnömoni tanısı alan hastalarda atipik pnömoni etkenlerine karşı seropozitifliğin araştırılması. Mikrobiyol Bült 2003; 37: 247-253.
131. Gönlügür U, Akkurt İ, Bakıcı MZ, Sümer H. Sivas' da Toplum kökenli pnömonilerde bakteriyel etiyoloji. Akciğer Arşivi 2001; 4: 143-148.
132. Sohn JW, Park SC. Atypical pathogens as etiologic agents in hospitalized patients with community-acquired pneumonia in Korea: a prospective multi-center study. J Korean Med Sci 2006, 21: 602-7.
133. Nagalingam NA, Adesiyun AA, Swanston WH. Prevalance of M.pneumonia and C.pneumonia in pneumonia patients in four major hospitals in Trinidad. New Microbiol 2004; 27: 345-51.
134. Lieberman D, Schlaeffer F, Boldur I. Multiple pathogens in adult patients admitted with community –acquired pneumonia: a one year prospective study of 346 consecutive patients. Thorax 1996; 51: 179-184.
135. Bütün Y, Köse S, Babayiğit A. Chlamydia and mycoplasma serology in respiratory tract infections of children. Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2006; 54: 254-258.

136. Korppi M, Heiskanen-Kosma T. Incidence of communityacquired pneumonia in children caused by *Mycoplasma pneumoniae*: serological results of a prospective, population-based study in primary health care. *Respirology* 2004; 9: 109-114.
137. Chaudhry R, Nazima N, Dhawan B, Kabra SK. Prevalence of *Mycoplasma pneumonia* and *C.pneumonia* in children with community-acquired pneumonia. *Indian J Pediatr* 1998; 65: 717-21.
138. Esposito S, Blasi F, Bellini F, Allegra L. *Mycoplasma pneumoniae* and *C.pneumonia* infections in children with pneumonia. *Eur Respir J* 2001, 17: 241-245.
139. Grillner L. Aetiology, outcome and prognostic factors in community-acquired pneumonia requiring hospitalization. *Eur Resp J* 1990; 3: 1105-1113.
140. Durmuş U, Adak FA, Öncel S. Çocuklarda pnömoni. *Çocuk Enfeksiyonları Dergisi* 2008; 2: 167-174.
141. Erdel M, Aydın D, Tabak L, Arseven O. Atipik pnömoni ve dual etyoloji. *Klimik Dergisi* 2000; 13: 46-49.
142. İlhan F, Özdemir G, Bulut V. Son altı ay içinde laboratuvarımızda saptanan solunum yolu virüslerinin seropozitivitesi. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilgileri Dergisi* 2005; 19: 249-251.
143. Badur S. İnfluenza enfeksiyonlarının epidemiyolojik özellikleri. *Çocuk Enfeksiyonları Dergisi* 2007; 1: 56-60.
144. Eduardo C, Oliveira PE, Marik C, Gene C. Influenza pneumonia: a descriptive study. *CHEST* 2001; 119: 1717-1723.
145. Morens DM, Jeffery K, Taubenberger AS, Fauci AS. Predominant role of bacterial pneumonia as a cause of death in pandemic influenza: implications for pandemic influenza preparedness. *J Inf Dis* 2008; 198: 962-970.
146. Han LL, Alexander JP, Anderson LJ. Respiratory syncytial virus pneumonia among the elderly: an assessment of disease burden. *J Inf Dis* 1999; 179: 25-30.

147. Hatipoğlu S, Arıca S, elik Y, ztora S, Őevketođlu E, Erkum T. Alt solunum yolu enfeksiyonu tanısıyla hastanemize yatırılan olgularda RSV enfeksiyonu sıklığı ve klinik zellikleri. Düzce Tıp Fakóltesi Dergisi 2009; 11: 38-44.
148. Hakim FA, Tleyjeh IM. Severe adenovirus pneumonia in immunocomponent adults: a case report and review of the literature. Eur J Clin Microbiol & Infec Dis 2008; 27: 153-158.
149. Klinger JR, Sanchez MP, Curtin LA, Durkin M, Matyas B. Multiple cases of life-threatening adenovirus pneumonia in a mental health care center. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157: 645-649.
150. Farnğ KT, Wu KG, Lee YS, Lin YH, Hwang BT. Comparison of clinical characteristics of adenovirus and non-adenovirüs pneumonia in children. J Microbiol Immunol Infect. 2002; 35: 37-41.
151. Mandell LA, Bartlett JG, Dowell SF, File TM, Musher DM. Whitney C. Update of practive guidelines for the management of community-acquired pneumonia in immunocompotent adults. Clin Inf Dis 2003; 37: 1405-1433.
152. Mandell LA, Wunderinck RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, et al. Whitney CG. Infectious diseases society of America/American thoracic society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Inf Dis 2007; 44: 27-72.
153. Marcos MA, Camps M, Pumarola T, Martinez AJ, Martinez E, Mensa J, et al. The role of virüses in the aetiology of community-acquired pneumonia in adults. Antivir Ther 2006; 11: 351-359.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

1967 yılında Afyon'un Bolvadin ilçesinde doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Balıkesir'in Bandırma ilçesinde tamamladım. 2000 yılında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden mezun oldum. 2000-2008 yılları arasında Şanlıurfa'nın Harran ilçesinde, çeşitli sağlık kurumlarında görev yaptım. 2008 yılından itibaren Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda Araştırma Görevlisi olarak görev yapmaktayım. Evli ve iki çocuk babasıyım.