T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PNÖMONİ, BRONŞİOLİT VE ASTIM ATAĞI İLE GELEN ÇOCUKLARDA ETİYOLOJİK AJAN OLARAK SİMKANİA NEGEVENSİS'İN ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Duygu EKİNCİ

KAYSERİ–2013

T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

PNÖMONİ, BRONŞİOLİT VE ASTIM ATAĞI İLE GELEN ÇOCUKLARDA ETİYOLOJİK AJAN OLARAK SİMKANİA NEGEVENSİS'İN ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Duygu EKİNCİ

Danışman
Doç. Dr. Mehmet KÖSE

Bu çalışma; Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Bilimi Tarafından TTU-2013-4362 kodlu proje ile desteklenmiştir.

KAYSERİ–2013

TEŞEKKÜR

Tez konumun belirlenmesinde ve çalışmanın planlanmasında bana yol gösteren çok değerli hocam Prof Dr. Mustafa ÖZTÜRK'e,

çalışmamın yürütülmesinde klinik bilgi ve deneyimi ile her zaman bana yardımcı olan tez danışmanım Doç. Dr. Mehmet KÖSE'ye,

numunelerimin mikrobiyolojik çalışmalarında yardımlarından dolayı Prof. Dr. Selma GÖKAHMETOĞLU'na,

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Ana Bilim Dalı'ndaki çalışma sürem boyunca eğitimimde emeği geçen, desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen tüm hocalarıma,

asistanlığım süresince birlikte çalıştığım başta asistan arkadaşlarım olmak üzere tüm sağlık personeline,

hayatımın nerdeyse 20 yılında var olan ve sonuna kadar da asla ayrılmayacağım, her konuda tüm varlığıyla desteğini yanımda hissettiğim Filiz TUBAŞ'a

Pediatrinin bana kattığı en güzel şey olan dostum, kardeşim, canım arkadaşım Tuba KURT'a,

iyi ve kötü günümde daima yanımda oldukları, bana her dönemimde sabır ve sevgiyle yaklaştıkları kısacası her şey için başta annem, babam ve ablam olmak üzere tüm aileme,

hayatıma anlam katan, her günüme ışık tutan, beni aile yapan ve iyi ki böyle bir ailem var dememi sağlayan eşim Yakup EKİNCİ ve biricik kızım Belinay'ıma teşekkür ederim**.**

Dr. Duygu EKİNCİ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

İÇİNDEKİLER ii

KISALTMALAR iv

TABLOLAR LİSTESİ v

ŞEKİLLER LİSTESİ vi

ÖZET vii

ABSTRACT viii

1. GİRİŞ VE AMAÇ 1

2. GENEL BİLGİLER 3

2.1. GİRİŞ 3

2.2. PNÖMONİ 3

2.2.1. Epidemiyoloji 4

2.2.2. Yaş ve Etiyoloji 5

2.2.3. Klinik Bulgular ve Tanı 7

2.2.4. Tanı 9

2.2.4.1. Radyolojik Değerlendirme 11

2.2.4.2. Laboratuar Değerlendirmesi 12

2.2.5. Tedavi 14

2.3. BRONŞİOLİT 16

2.3.1. Etiyoloji 16

2.3.2. Epidemiyoloji 16

2.3.3. Klinik 17

2.3.4. Tanı 18

2.3.5. Tedavi 19

2.4. ASTIM 20

2.4.1. Etiyoloji 20
2.4.2. Epidemiyoloji 21
2.4.3. Patogenez, Klinik Belirti ve Tanı 22
2.4.4. Astımın Şiddetine Göre Sınıflandırılması ve Astım Atağı 22
2.4.5. Astım ve Enfeksiyon İlişkisi 24
2.4.5.1. Astım Ataklarında Viral Enfeksiyonların Rolü 24
2.4.5.2. Astım Ataklarında Bakteriyel Enfeksiyonların Rolü 25
2.5. SİMKANİA NEGEVENSİS 26
2.5.1. Morfoloji ve İnvitro Büyüme Özellikleri 26
2.5.2. Sınıflandırma 26
2.5.3. Antijenler ve Membran Yapısı 27
2.5.4. Enfeksiyonların Saptanması 27
2.5.5. Seroprevelans 28
2.5.6. Klinik 29
2.5.7. Antibiyotik ve Sitokin Duyarlılığı 30
3. HASTALAR VE YÖNTEM 31
3.1. Hasta Örneklerinin Toplanması ve Taşınması 33
3.2. Simkania Negevensis DNA'sının PCR ile Araştırılması 33
4. BULGULAR 36
5. TARTIŞMA 41
6. SONUÇLAR 46
KAYNAKLAR 46
TEZ ONAY SAYFASI

KISALTMALAR

ASYE **:** Alt solunum yolu enfeksiyonu

CMV **:** Sitomegalovirüs

CRP : C-reaktif protein

DSÖ **:** Dünya Sağlık Örgütü

ELISA **:** Enzim linked immünosorbent assay

ESH : Eritrosit sedimentasyon hızı

FEV_1 **:** 1. Saniye zorlu ekspiryum volümü

Hib : Hemofilus influenza tip B

HMPV : Human metapneumovirüs

HSV : Herpes simpleks virüs

Ig : İmmunoglobulin

KOAH : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

MIF : Mikroimmünofloresan

Mbp : Mega base pairs

PCR **:** Polimeraz zincir reaksiyonu

PEF : Ekspiratuar zirve akım hızı

PIV : Parainfluenza virüs

RSV **:** Respiratuar sinsityal virüs

SFT : Solunum fonksiyon testi

TKP : Toplum kökenli pnömoni

ÜSYE **:** Üst solunum yolu enfeksiyonu

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Çocukluk çağı pnömonilerinde yaş gruplarına göre etkenler 6

Tablo 2. DSÖ'nün önerdiği yaşa göre normal solunum sayıları ve takipne ölçütleri 9

Tablo 3. Pnömoninin klinik sınıflandırması 10

Tablo 4. Çocuklarda toplum kökenli pnömonilerde önerilen antibiyotik tedavisi 15

Tablo 5. Bronşiolitli hastalarda klinik skorlama 17

Tablo 6. Olguların yaş grupları ve cinsiyetlere göre dağılımı 36

Tablo 7. Kontrol grubunun yaş grupları ve cinsiyetlere göre dağılımı 37

Tablo 8. Hastaların yaş gruplarına göre sınıflandırılması 38

Tablo 9. Hastaların başvuru şikayetleri 38

Tablo 10. Hastaların başvuru anındaki fizik muayene bulguları 39

Tablo 11. Hastaların laboratuar değerleri 39

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Simkania negevensis ile enfeksiyon sonrası 4. günde Vero hücrelerinin elektron mikroskobik görüntüsü 27

Şekil 2. S.negevensis ile enfekte olduktan 7 gün sonra U937 makrofajının elektron mikroskobu ile görünümü 29

Şekil 3. İnternal kontrol eğrisi ile hasta sonucu karşılaştırması..... 35

Şekil 4. Hastalık dağılım grafiği 37

PNÖMONİ, BRONŞİOLİT VE ASTIM ATAĞI İLE GELEN ÇOCUKLARDA ETİYOLOJİK AJAN OLARAK SİMKANİA NEGEVENSİS'İN ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada, alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) patojenlerinden olan, Chlamydia benzeri hücre içi mikrorganizmalardan Simkania negevensis (S.negevensis)'in bölgemizde pnömoni, bronşiolit ve astım atağında etiyolojik ajan olarak araştırılması planlandı.

Gereç ve Yöntem: Şubat 2012- Nisan 2013 tarihleri arasında, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne başvuran, akut alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı almış, yaş aralığı 1 ay-10 yıl olan, hastalığın şiddetine göre gerek yatırılarak, gerekse tedavi verildikten sonra ayaktan takip edilen, pnömoni, bronşiolit ve daha önce kliniğimizde astım tanısı alıp atak tablosunda olan hastalar çalışmaya dahil edildi. Çalışma grubuna alınan hastalar rastgele seçildi ve çalışma prospektif olarak yürütüldü. Çalışmaya toplam 102 hasta çocuk ile kontrol grubu olarak 46 sağlıklı çocuk dahil edildi. Olgulardan alınan nazofarengeal sürüntüde PCR ile S.negevensis araştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 102 olgunun 45'i (%44) pnömoni, 32'si (%31) akut bronşiolit ve 25'i (%25) astım atak tablosunda idi. Pnömoni kliniğinde olan 45 hastanın 19'u (%42,2) kız, 26'sı (%57,8) erkek; akut bronşiolit kliniğinde olan 32 hastanın 15'i (%46,9) kız, 17'si (%53,1) erkek; astım atak tablosunda olan 25 hastanın 11'i (%44) kız, 14'ü (%56) erkek idi. Çalışmaya alınan 102 hastanın 90'ının (%88) öksürük, 30'unun (%29) ateş, 19'unun (%19) solunum sıkıntısı şikayeti ile başvurduğu belirlendi. Çalışmaya dahil edilen hem hasta hem de kontrol grubunda S.negevensis tespit edilemedi.

Sonuç: Çeşitli ülkelerde yapılan prevelans çalışmalarında, özellikle bölgesel ve etnik gruplara bağlı pozitiflik oranında farklılıklar görüldüğü vurgulanmaktadır. Ülkemizde ilk olarak tarafımızca yapılan çalışmanın, daha fazla sayıda hasta ile daha uzun süreye yayılarak yapıldığında daha anlamlı sonuçların elde edilebileceği kanısındayız.

Anahtar Kelimeler: Simkania negevensis, pnömoni, bronşiolit, akut astım atağı

INVESTIGATION OF SIMKANIA NEGEVENSIS AS THE ETIOLOGICAL AGENT IN CHILDREN PRESENTED WITH PNEUMONIA, BRONCHIOLITIS AND ASTHMA EXACERBATION

ABSTRACT

Objective: In the present study, it was aimed to evaluate Simkania negevensis which is an intracellular microorganism and one of the pathogen agents causing lower respiratory tract infection like pneumonia, bronchiolitis and asthma exacerbation in our district.

Material and Method: The study included children aged 1 months-10 years who admitted to Department of Pediatrics of Erciyes University, Medical Faculty and diagnosed as acute lower respiratory tract infection including pneumonia, bronchiolitis and acute asthma exacerbation treated in either outpatient or inpatient basis. The patients were randomly assigned into study group and the study was conducted in prospective manner. Overall, 102 patients and 46 healthy controls were included to the study. S.negevensis was assessed by PCR on nasopharyngeal swab samples.

Findings: Of the 102 cases included, there was pneumonia in 45 (44%); acute bronchiolitis in 32 (31%); and asthma exacerbation in 25 (25%). Of the 45 cases with pneumonia, 19 (42.2%) were girl and 26 (57.8%) were boy. Of the 32 cases with acute bronchiolitis, 15 (46.9%) were girl and 17 (53.1%) were boy. Of the 25 cases with acute asthma exacerbation, 11 (44.0%) were girl and 14 (56.0%) were boy. Of the 102 cases included, the presenting complaint was cough in 90 (88%), fever in 30 /29%) and respiratory distress in 19 (19%). It was failed to detect S.negevensis in either study or control group.

Conclusion: In the prevalence studies from several countries, it has been emphasized that variations were observed in positivity rates related to regional or ethnic groups. Since our study is the first in our country in this regard, we think that more meaningful outcomes could be achieved when studies with larger sample size and longer period.

Keywords: Simkania negevensis, pneumonia, bronchiolitis, acute asthma exacerbation.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) ’nün 2005 verilerine göre dünyada her yıl iki yaş altında 10,5 milyon çocuk, önlenebilir ve tedavi edilebilir beş hastalık nedeniyle yaşamını kaybetmektedir. Bu ölümlerin %29’undan alt solunum yolları enfeksiyonları sorumludur (1).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı’nın 2003 yılı verilerine göre, 0-1 yaş grubunda bebek ölüm nedenlerinin %48,4’ünden, 1-4 yaş grubunda ise %42,1’inden pnömoniler sorumludur (2). Alt solunum yolu enfeksiyonu, gelişmekte olan ülkelerde ve ülkemizde 1 yaş altı çocuk ölümlerinde ikinci sırayı, 5 yaş altı çocuk ölümlerinde ise birinci sırayı almaktadır (3). Bu veriler gelişmekte olan ülkelerde ve ülkemizde 2 yaş altı çocuklarda pnömonilerin yüksek mortalite ve morbiditeye yol açan önemli bir toplum sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir.

Pnömoni etkenleri arasında 5 yaş altı çocuklarda en sık etken Respiratory syncytial virüs (RSV) (%15-20), 5 yaş üstü çocuklarda ise Mycoplasma pneumoniae (M.pneumoniae)’dır (%4-39). Parainfluenza virüs (PIV), Streptococcus pneumoniae (S.pneumoniae), Chlamydia trachomatis (C.trachomatis), Chlamydia pneumoniae (C.pneumoniae), influenza ve adenovirüsler de pnömonide sık görülen diğer etkenlerdendir (4,5).

Bronşiolit ise bebeklerde en sık görülen alt solunum yolu hastalıklarından bir diğeridir. Özellikle iki yaş altındaki çocuklarda, sıklıkla viral etkenler neden olmaktadır. En sık

bronşiolit etkeni, RSV'dir. İnfluenza virüs (tip A ve B), PIV (tip 1,2 ve 3), adenovirüsler, rinovirüsler ve M. pneumoniae'nın da çocuklarda bronşiolit etkeni olduğu gösterilmiştir (6).

Astımın alevlenmeleri sıklıkla solunumsal enfeksiyonlar ve sensitize astımlılarda inhaler alerjen maruziyeti ile indüklenir. RSV gibi solunum yolunun sık görülen viral etkenlerinin yanısıra bakterilerin de akut astım ataklarına neden olabileceği kesin olarak bilinmektedir. Ancak, kültür alınmadığı için gerçek prevelans bilinmemektedir (7,8).

Pnömoni, bronşiolit ve astım ataklarında bilinen sık etkenlerin yanında, nadir olarak tespit edilen birçok etken olduğu da bilinmektedir. Bunlardan biri olan S.negevensis ile ilgili yayınların sayısı her geçen gün daha da artmaktadır.

Son yıllarda; Avrupa, Amerika ve Orta Doğu'da S.negevensis ile alt solunum yolu enfeksiyonları arasındaki ilişkiyi saptamak için serolojik ve moleküler tanı metodları kullanılarak geniş çaplı çeşitli araştırmalar yapılmıştır. Bazı yayınlarda, çocuk ve erişkinlerdeki toplum kaynaklı pnömoni, bronşiolit ve astım atak ile olan ilişkileri vurgulanmıştır. Bazı populasyon veya etnik gruplarda yüksek seroprevelans saptanmıştır. Örneğin; Kahane ve ark. (9) 'nın İsrail'de yaptıkları çalışmada %28 pozitiflik oranı saptanmış olmasına rağmen, Nascimento ve ark. (10) 'nın Brezilya'da yaptıkları çalışmada ise %1,6 oranında pozitiflik saptanmıştır.

Bu çalışmada Kayseri ilinde pnömoni, bronşiolit ve astım atak tablosunda başvuran hastalarda S.negevensis'in etiyolojik ajan olarak rolünü tespit etmek amacıyla planlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. GİRİŞ

Alt solunum yolu enfeksiyonları tüm dünyada çocukluk çağının sık rastlanan bir hastalığıdır. Gelişmekte olan ya da az gelişmiş ülkelerde özellikle 5 yaş altındaki çocukların ölüm nedenlerindendir. Ülkemizin de içinde olduğu bu ülkelerde ASYE'lerin morbidite ve mortalitesini artıran risk faktörleri; düşük doğum ağırlığı, beslenme bozuklukları, kalabalık yaşam koşulları, solunum yolu patojenlerinin nazofarengeal taşıyıcılık oranlarının yüksekliğidir. Klinik tanının standardizasyonu, doğru ve gerçekçi antibiyotik kullanımı ve beslenmenin düzeltilmesi morbidite ve mortaliteyi önemli ölçüde azaltacaktır (11).

2.2. PNÖMONİ

Pnömoni; akciğer parankiminin akut enfeksiyonu olup, genellikle bakteriler ve virüsler gibi enfeksiyöz etkenlere yanıt olarak alveol ve interstisiyumda gelişen bir enflamasyondur. Pnömoni, enfeksiyon bulgularından en az birini, infiltrasyon bulgusunu veya pnömoniyi düşündüren oskültasyon bulgularını içerir. Diğer enfeksiyöz etkenlerden fungus ve parazitler genellikle bağışıklık sistemi baskılanmış çocuklarda saptanan pnömoni etkenleridir (4).

Toplum kökenli pnömoni (TKP), daha önce sağlıklı olan, yakınmalarının başlangıcından 14 gün öncesine kadar hastanede yatış öyküsü olmayan bir kişide,

hastane dışında, günlük yaşam sırasında ortaya çıkan pnömonidir (4). Çocukluk yaş grubunda görülen TKP'ler, tüm yaş gruplarında görülen TKP'lerin %37'sini oluşturur (5,12). Öksürük refleksinin zayıflaması, silier yapı ve fonksiyonlarda Virüsların neden olduğu değişiklikler sonucu mukosilier klirenste azalma ve yine virüslerin neden olduğu bakteriyel yapışmada artış gibi bazı mekanizmalar kolaylaştırıcı rol oynarak TKP gelişimine zemin hazırlamaktadır (13).

2.2.1. Epidemiyoloji

Pnömoni, dünya genelinde çocukluk çağında morbidite ve mortalitenin en önemli nedenlerindendir ve küresel bir çocuk sağlığı sorunudur. Kuzey Amerika ve Avrupa'da 5 yaş altı çocuklarda, yıllık pnömoni insidansı %3,4 - 4 iken, bu oran gelişmekte olan ülkelerde 10 kat daha fazladır (13).

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2005 yılı raporuna göre, her yıl gerçekleşen, 5 yaş altı, 10,5 milyon çocuk ölümünün %19'undan pnömoniler sorumludur. Yenidoğan döneminde görülen ölümlerin %10'undan sorumlu olan sepsis/pnömoni gibi nedenler de eklenecek olursa, 5 yaş altı çocuk ölümlerinin %29'u (yaklaşık 3 milyon) pnömoni nedeniyle gerçekleşmektedir (1).

Pnömoni 5 yaş altı çocuk ölümlerinin %21 'inden sorumludur. Pnömoninin klinik gidişinde ve mikrobiyolojik etyolojisinde yaş, beslenme ve eşlik eden hastalıklar önemli bir etkiye sahiptirler (14,15).

İnsanlar, solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan bakteriyel ve viral etkenler için tek kaynaktır. Birçok olguda bulaş, kaynak olgu ile ev içi yakın temas sonucu, enfekte damlacıkların inhalasyonu yoluyla gerçekleşir. Kontamine yüzeylerle direkt temas, viral etkenlerle, özellikle RSV bulaşında çok önemlidir (16,17). Hastalığın insidansı viral enfeksiyon salgınları sırasında artar. Tüm yaş gruplarında bakteriyel pnömonilerden en sık sorumlu olan etken Streptococcus pneumoniae'dır (16,17).

Ülkemizde Sağlık Bakanlığı'nın 1998 yılı verilerine göre 0-1 yaş grubunda bebek ölüm nedenlerinin %48,4'ünden pnömoniler sorumludur. 1-4 yaş grubunda bu oran %42,1'dir (18). Sağlık Bakanlığı tarafından 2000 yılında yapılan 'Ulusal Hastalık Yükü'

çalışmasında, ulusal düzeyde, 0-14 yaş grubunda, ASYE'lerin en sık görülen 2. ölüm nedeni olduğu saptanmıştır. ASYE bu yaş grubundaki tüm ölümlerin %14'ünden sorumlu bulunmuştur (18). Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması 2003 yılı verilerine göre, 5 yaş altı çocuklarda akut alt solunum yolu enfeksiyonu geçirme yüzdesi %29 olarak saptanmıştır. Bu veriler ülkemizde özellikle 5 yaş altı çocuklarda başta pnömoniler olmak üzere akut alt solunum yolu enfeksiyonlarının yüksek mortalite ve morbiditeye yol açan önemli bir halk sağlığı sorunu olduğunu göstermektedir(19).

2.2.2. Yaş ve Etiyoloji

Pnömonilerde etken patojenlerin, toplumdan topluma, bölgeden bölgeye ve yaş gruplarına göre değişkenlik göstermesi, akılcı bir tedavi için olası etkenlerin bilinmesini gerektirir. Çocuklarda, özellikle alt solunum yolu enfeksiyonlarında, etken olan patojenlerin tanımlanması oldukça güçtür. Enfekte akciğer dokusundan direkt kültür tanıda altın standart olmakla birlikte, örneklerin elde edilmesi invazif yöntemleri gerektirir. Bu nedenle genellikle nazofarengeal kültür, kan kültürü, seroloji ve PCR gibi indirekt yöntemlere başvurulur. Bu yöntemler olası enfeksiyöz etkenleri tanımlamada ve gerçek prevalansı göstermede yetersiz kalmakta, olguların ancak %24-85'inde etiyolojik etkenler belirlenebilmektedir (20).

Çocukluk çağı TKP etkenlerini bakteriler, atipik bakteriler ve virüsler olarak sıralayabiliriz (21, 22, 23).

Bakteriler: S.pneumoniae, Haemophilus influenza (H.influenza), Moraxella catarrhalis (M.catarrhalis), Staphylococcus aureus (S.aureus), Streptococcus pyogenes (S.pyogenes), Mycobacterium tuberculosis (M.tuberculosis).

Atipik bakteriler: M.pneumoniae, C.pneumoniae, C.trachomatis.

Virüsler: İnfluenza A virüs, İnfluenza B virüs, RSV, PIV tip 1,2 ve 3, Adenovirüs, Rhinovirüs, Human metapneumoVirüs (HMPV), Avian influenza H5N1, SARS-coronaVirüs (SARS-CoV), BocaVirüs, Kızamık virüsü, Herpes simpleks virüsü (HSV), Sitomegalovirüs (CMV).

Çocuklarda olası pnömoni etkenleri yaş gruplarına göre farklılıklar gösterir. Küçük çocuklarda viral etkenler daha sık görülürken, büyük çocuklarda bakteriyel etkenler ön plandadır (Tablo 1).

Tablo 1. Çocukluk çağı pnömonilerinde yaş gruplarına göre etkenler (21,22,23).

YAŞ GRUBU	ETKENLER
0-3 HAFTA	Grup B Streptokoklar, Gram Negatif Bakteriler, Listeria monositogenes, Staphylococcus aureus, CMV, HSV
3 HAFTA-3 AY	S.pneumoniae, H.influenza, C.trachomatis, Bordetella pertussis, M.catarrhalis, S.aureus, Adenovirüs, İnfluenza virüs, PIV, RSV
4 AY-5 YAŞ	Respiratuar virüsler, S.pneumoniae, H.influenza, C.pneumoniae, M.pneumoniae, S.aureus, S.pyogenes, M.tuberculosis
5-9 YAŞ	S.pneumoniae, M.pneumoniae, C.pneumoniae, Respiratuar virüsler, M.tuberculosis
≥10 YAŞ	M.pneumoniae, C.pneumoniae, S.pneumoniae, Respiratuar virüsler, M.tuberculosis

Çocuklarda toplum kaynaklı pnömonilerin %20-45' inden viral etkenler sorumludur. Dört aydan büyük infantlarda ve okul öncesi yaştaki çocuklarda, viral etkenler arasında, RSV en sık (%15-20) saptanan pnömoni etkenidir. Bunun yanı sıra influenza Virüs A ve B, PIV, adenovirüs, son yıllarda tanımlanan RSV benzeri klinik tabloya yol açan HMPV de önemli viral pnömoni etkenleridir (4,5).

Streptococcus pneumoniae neonatal dönemden sonra tüm çocukluk yaş grubunda TKP'nin en sık görülen bakteriyel nedenidir. Çocuklarda TKP etiyolojisinin %27-44'ünden S.pneumoniae sorumludur. Hemofilus influenza tip B (Hib) ve M.catarrhalis,

genellikle beş yaş altı çocuklarda görülen diğer bakteriyel pnömoni etkenleridir. Endüstrileşmiş ülkelerde, ulusal düzeyde gerçekleştirilen Hib aşılamasından sonra, Hib'in neden olduğu pnömoni insidansında önemli ölçüde azalma gerçekleşmesine rağmen, gelişmekte olan ülkelerde 5 yaş altı çocuklarda Hib halen önemli bir pnömoni etkenidir (4,5).

Staphylococcus aureus sıklıkla infantlarda (<1 yaş) pnömoni etkeni iken, büyük çocuklarda özellikle influenza enfeksiyonundan sonra hastalığa neden olur (4,5). Son yıllarda özellikle endüstrileşmiş ülkelerde 7 valanlı konjuge pnömokok aşı uygulamasından sonra S.pneumoniae prevalansı %66'dan %27'ye inerken, S.aureus prevalansı %18'den %60'a çıkmış, toplum kökenli metisilin-dirençli S.aureus'un neden olduğu pnömoni ve plevral ampiyemi de içeren enfeksiyonlar %78 gibi oranlara ulaşmıştır (24).

Beş yaş ve üzerindeki çocuklarla, adölesanlarda, 'atipik' patojenlerden M.pneumoniae (%4-39) ve C.pneumoniae (%0-20), S.pneumoniae'dan sonra TKP'nin en sık saptanan etkenleridir (3). Bordetella pertussis, özellikle aşısız TKP tanısı almış bütün çocuklarda düşünülmelidir. M.tuberculosis özellikle tüberküloz enfeksiyon prevalansının yüksek olduğu ülkelerde, yüksek riskli gruplarda TKP'ye neden olan spesifik pnömoni etkenidir (4).

Çocuklarda toplum kaynaklı pnömonilerinin %30-50 oranındaki büyük kısmını karma bakteriyel-viral enfeksiyon oluşturmaktadır (25).

2.2.3. Klinik Bulgular ve Tanı

Bakteriyel (Tipik) Pnömoniler

Çocukluk çağı pnömonilerinde mortaliteden sorumlu en önemli etken bakterilerdir (21). Genellikle ani gelişen yüksek ateş, takipne ve balgamlı öksürükle başlar. Hastalarda genellikle viral hastalığı düşündürecek prodromal belirtiler (farenjit, rinore, diare, vb) yoktur. Ancak bazı olgularda klinik tablo hafif viral bir enfeksiyonu izleyerek de gelişebilir. Ağır hastalık tablosu ve plevral effüzyon olmadıkça solunum güçlüğü bulguları ve hipoksemi olmayabilir ya da hafif olarak bulunabilir (4,26).

Parapnömonik effüzyon varlığında gelişen, tek taraflı ve soluk almakla artan göğüs ağrısı bakteriyel pnömonilerin önemli belirtisidir. Genellikle büyük çocuklarda saptanır. Bakteriyel pnömonili infantlarda, sistemik toksisite bulguları (azalmış periferik perfüzyon, laterji, taşikardi) ve göğüs duvarında çekilmeler önemli klinik özelliklerdir (4,11,24).

Atipik Pnömoniler

Respiratuar virüsler, M.pneumoniae, C.pneumoniae ve C.trachomatis en önemli atipik pnömoni etkenleridir (27). Büyük çocuklarda bakteriyel pnömoniyi taklit eden ağır klinik tablolara neden olabilirler. C.pneumoniae'nın etken olduğu toplum kökenli pnömoniler genellikle farenjit ile başlar, ses kısıklığı, kuru öksürük ve yüksek ateş bu belirtileri izler. M.pneumoniae enfeksiyonunda sıklıkla başağrısı, miyalji, fotofobiyi takiben şiddetli kuru bir öksürük gelişir. Gastrointestinal belirtiler hastalarda saptanan diğer önemli belirtiler arasında yer alırken, burun akıntısı görülmez. Hafif ateş, artralji, deri döküntüsü görülen diğer belirtilerdendir. Bütün bu gürültülü klinik tabloya rağmen hastaların genel durumları iyidir. (4,13,26). Afebril, nontoksik ve boğmaca benzeri kuru öksürüğü olan üç hafta ile üç ay arasındaki infantlarda C.trachomatis enfeksiyonundan kuşkulanılmalıdır. (4,13,26).

Viral Pnömoniler

Hastalarda viral enfeksiyonla ilişkili belirtiler (farenjit, rinore, diare, vb) bulunur. Hastalık viral üst solunum yolu enfeksiyonu (ÜSYE) 'nunu izleyerek gelişir. Genellikle çocuklarda ya da aile üyelerinde viral ÜSYE öyküsü vardır. Genel durum iyidir ve toksik görünüm yoktur. Küçük infantlarda belirgin hipoksi ve hışıltı vardır. Viral, mikoplazmal ve klamidyal pnömonilerde hışıltı önemli bir belirti ve bulgu iken, primer bakteriyel pnömonilerde hışıltı saptanmaz. Ancak pnömokokal ve stafilokokal pnömoni ile birlikte eş zamanlı adenoviral enfeksiyonu olan hastalarda hışıltı belirgin olabilir (4,13,26).

2.2.4. Tanı

Tanı klinik, radyolojik veya mikrobiyolojik temelde ya da bunların bileşeninde yapılmalıdır. DSÖ, Çocuk Hastalıklarında Bütünleşik Tedavi Programında pnömoni tanısı için takipne, göğüs duvarında çekilme ve siyanoz gibi klinik bulguların kullanımını önermektedir (4,5,13,26).

Çocuklarda pnömoni tanısını düşündüren en kuvvetli belirtiler ateş ve öksürükle birlikte takipnenin varlığıdır. Takipne, alt solunum yolu enfeksiyonlarını üst solunum yolu enfeksiyonlarından ayıran en temel bulgudur. DSÖ'nün yaşa göre takipne ölçütleri Tablo 2'de gösterilmiştir (26). Takipneyi değerlendirirken çocuk sakin olmalı ve tam bir dakikalık sayım yapılmalıdır. Vücut ısısının her 1°C artışı solunum hızında dakikada 3-4 (ort. 2.5) soluk artışa neden olur (13,28).

Tablo 2. DSÖ'nün önerdiği yaşa göre normal solunum sayıları ve takipne ölçütleri (26).

YAŞ	**NORMAL SOLUNUM HIZI** (solunum hızı/dakika)	**TAKİPNE SINIRI** (solunum hızı/dakika)
<2 ay	40 -60	60
3 -11 ay	25 -40	50
1 -5 yaş	20 -30	40
>5 yaş	15 -25	30

Klinik değerlendirmede çocuğun yaşı, aşılanma durumunu, bakıldığı ortam, hastaneye yatış öyküsü, altta yatan hastalık varlığı (kardiyak, pulmoner, immünolojik, nöromuskuler) ve antibiyotik kullanımını içeren geniş bir öykü alınmalıdır. Fizik muayenede, çocuğun genel durumu, bilinç düzeyi, hipoksi ve dehidratasyon varlığı, özellikle küçük çocuklarda toksik görünüm, solunum hızı, vücut ısısı, göğüste çekilmeler, burun kanadı solunumu değerlendirilmelidir (3). Pnömoninin klinik bulgulara göre sınıflaması Tablo 3'de gösterilmiştir (3).

İnfantlarda, istirahat esnasında solunum hızının >50 soluk/dk olduğu durumlarda takipnenin pnömoni tanısını koymada duyarlığı %59-79 arasında değişir (29). 12-36 ay arasında solunum hızının 40 soluk/dk'dan yüksek olması pnömoninin önemli bir tanısal göstergesidir. Ancak 36 aydan büyük çocuklarda takipne ve göğüste çekilme pnömoni tanısı için duyarlı bulgular değildir. Bu yaş grubunda solunum hızı 40 soluk/dk'dan daha az olan çocuklarda da pnömoni saptanabilir. Yine bu yaş grubunda fizik muayenede saptanan raller ve bronşiyal solunum sesinin tanısal duyarlığı %75 ve özgüllüğü %57 olarak bildirilmiştir. Üç yaşından küçük çocuklarda göğüste çekilmelerle birlikte ateş >38,5°C ve solunum hızı >50 soluk/dk ise tanıda bakteriyel pnömoni mutlaka düşünülmelidir (29). Büyük çocuklarda pnömoni tanısı koymada, solunum güçlüğü bulguları, solunum sayısından çok daha değerli klinik bulgulardır (13).

Tablo 3. Pnömoninin klinik sınıflandırması (3)

	PNÖMONİ	**AĞIR PNÖMONİ**	**ÇOK AĞIR PNÖMONİ**
MENTAL DURUM	Normal	Uykuya eğilim olabilir	Letarji/konfüzyon/Ağrılı uyaranlara yanıtsızlık
RENK	Normal	Soluk	Siyanotik
SOLUNUM HIZI	Takipneik	Takipneik	Takipneik-Apneik
GÖĞÜSTE ÇEKİLME	Yok	Var	Var
DEHİDRATASYON	Yok	Olabilir	Var(şok bulguları olabilir)
İNLEME	Yok	Olabilir	Var

Hışıltı, infant ve çocuklarda hastalığın şiddetini belirlemede değerli bir klinik bulgu değildir. Hışıltı mikoplazmal pnömonilerde %30 oranında saptanır. Bu oran büyük çocuklarda daha sıktır. Okul öncesi dönemdeki çocuklarda hışıltı varlığı bakteriyel pnömoni tanısını dışlatan değerli bir bulgudur. (13).

2.2.4.1. Radyolojik Değerlendirme

Toplum kökenli pnömonilerde göğüs radyolojisi etkeni tahminde kullanılmamalı ancak klinik tanı radyolojik olarak doğrulanmalıdır. Bakteriyel ve viral pnömonilerin ayırımında radyolojik özellikler güvenilir değildir. Lober pnömoni çoğunlukla pnömokok kaynaklıdır. Hava bronkogramı varlığında ya da hava bronkogramı olmaksızın alveoler (veya lober) infiltrasyonlar pnömokoksik pnömoni gibi tipik bir bakteriyel pnömoni kanıtı, interstisyel infiltrasyonlar ise, viral ya da Mycoplasma ve Chlamydia gibi atipik bir bakteriyel pnömoni kanıtı olarak değerlendirilir. Hem lober konsolidasyon hem de interstisyel infiltrasyonlar tüm enfeksiyon tiplerinde (viral, bakteriyel, viral-bakteriyel) saptanabilir (30).

Tipik bilateral simetrik peribronşiyal opasiteler, küçük hava yollarının diffüz olarak daralmasına bağlı havalanma artışı (hiperinflasyon), ve subsegmental atelektaziler viral pnömoninin radyolojik bulgularıdır. C.pneumoniae ve M.pneumoniae'nın klasik radyolojik görünümü 'yuvarlak' pnömoni özelliğinde olmasıdır (31).

Mycoplasma pneumoniae ve virüsler bronş ağacının dalları boyunca diffüz olarak yayılarak bronkopnömonik infiltrasyona da neden olabilirler. Ancak benzer radyolojik görünüm pnömokokal pnömonide de saptanabilir. Pnömotosel, kavitasyon, geniş plevral effüzyon ve nekrotizan pnömoni varlığı bakteriyel etyolojiyi düşündürür. Plevral effüzyonlar nadiren mikoplazmal ve viral enfeksiyonlarda görülmesine rağmen, özellikle S.pneumoniae ve S.aureus gibi bakteriyel etkenlerle ilişkilidir. Ciddi mediastinal/hiler lenfadenopati mikobakteriyel ve fungal ajanları düşündürmelidir (13,32).

Üç ayın altında ateş ve takipnesi olan infantlarda radyolojik olarak pnömoni saptamanın duyarlığı %45, özgüllüğü %92 olarak bildirilmektedir. Bu nedenle sadece solunum güçlüğü bulguları olan, febril infantlardan göğüs radyografisi istenmelidir (33). Beş yaşın altında, klasik bronşiolit bulguları olmayan, beyaz küre sayısı >20.000/mm³, ateş >39 °C ve belirgin bir ateş odağı gösterilemeyen çocuklarda da göğüs radyografisi pnömoni tanısında değerli bir tanısal yöntemdir (13).

2.2.4.2. Laboratuar Değerlendirmesi

Toplum kökenli pnömonilerde, klinik ve radyolojik bulgular etiyolojik etkenin belirlenmesinde güvenilir yöntemler değildir (34). 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 duyarlılık, özgüllük ve pozitif kestirim değerleri geniş bir değişkenlik gösterir (34,35).

Periferik kanda, lökosit sayısının >15.000/mm³ olması bakteriyel hastalık olasılığını arttırır (36). Klinik olarak pnömoni varlığı ile birlikte CRP≥40mg/L değerleri, pnömokoksik pnömonileri tanımlamada, tek başına klinik tanıdan daha değerlidir. Serum CRP değerleri klinik gidişin izleminde yararlı olabilir (37). Birinci basamakta TKP'li çocuk hastalarda yapılan bir çalışmada, bakteriyel pnömonilerin saptanmasında, serum PCT ve CRP değerlerinin her hangi bir tanısal değerinin olmadığı gösterilmiştir (38). Ancak özgül olmayan konak yanıtı belirteçleri hastalığın başlangıcında ölçülerek, tedaviye yanıt vermeyen hastaları izlemede faydalı olabilir (13).

Çocuklarda ve erişkinlerde pnömonili hastalarda tanımlanan uygunsuz antidiüretik hormon sekresyonu sonucu gelişebilecek elektrolit imbalansını saptamak amacıyla hastalarda üre ve elektrolit tayini yapılmalıdır. Yapılan bir araştırmada pnömoni tanısı ile hastanede izlenen çocukların %27'sinde hiponatremi ve hiponatremik çocukların %68'inde ise etyolojide uygunsuz antidiüretik hormon sendromu saptanmıştır (39).

Bakteriyel Pnömoniler

Gram boyama: Ancak 10 yaşından daha büyük çocuklar ve adölesanlardan iyi bir balgam örneği elde edilebilir. Genellikle iyi bir balgam örneğinde mikroskopta küçük büyütmede >25 polimorf nüveli lökosit, <10 epitel hücresi bulunmalıdır. İyi bir balgam örneğinin gram boyamasında saptanan alana hakim mikroorganizmanın ve/veya intrasellüler mikroorganizmanın bulunması etyolojiden sorumlu ajan olduğunu düşündürür (13).

Kan kültürü: Yenidoğan döneminden sonra çocuklarda bakteriyemi insidansı çok düşüktür. Pnömonili çocuklarda kan kültürü pozitifliği tanıyı doğrulayan bir test olmasına karşın, pnömonide bakteriyemi oranı %10'un altındadır (40).

Nazofarengeal kültür: Nazofarengeal sürüntü örneklerinde üreyen mikroorganizmalar genellikle nazofarengeal taşıyıcılığı (örn. S.pneumoniae, kapsüllü H.influenza ve M.catarrhalis) ya da kolonizasyonu yansıttıklarından, alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan etiyolojik ajanları doğru olarak göstermezler. Endotrakeal ya da trakeostomi tüpü yoluyla elde edilen trakeal sekresyonlarda üreyen bakteriyel ajanların alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan etkenleri yansıtıp yansıtmadığı tartışmalıdır. Oysa trakeal ve nazofarengeal aspiratlarda Virüs ve diğer atipik patojenlerin saptanması hastalığın tanısında ve antibiyotik tedavisine karar vermede daha değerlidir (5,13).

Plevral sıvı incelemesi: Önemli ölçüde plevral effüzyona sahip hastalardan hem tanı ve hem de tedavi amacıyla torasentez yapılmalıdır. Plevral sıvı kültür için çok iyi bir örnektir. Ancak plevral sıvı kültürü hastaların %20'sinden azında pozitiftir (40).

Serolojik tanı: Toplum kökenli pnömoni etiyolojisine yönelik olarak, solunum yolu örneklerinde viral ve bakteriyel antijen arayan testler ile, serum örneklerinde viral ve bakteriyel antikor, ya da immün (antijen-antikor) kompleks arayan testler kullanılır (26). Ancak akut ve iyileşme döneminde çift serum örneği gerektirdiğinden akut enfeksiyon tanısında yararlı değildir. Ayrıca 6 aydan küçük bebeklerde kapsüllü bakterilere karşı antikor yanıtı zayıf olduğundan bu testler yararlı değildir (41).

Viral Pnömoniler

18 ay altındaki çocuklarda nazofarengeal aspiratlarda veya nazal yıkantı suyunda yapılan hızlı antijen testleri viral pnömonideki etiyolojiyi saptamada yüksek özgüllüğe sahiptir (29). Bu testlerin duyarlığı özellikle küçük infantlarda %80'e ulaşır (13).

Mycoplasma Pneumoniae - Chlamydia Pneumoniae

Mycoplasma ve Chlamydia türlerini saptamak için kültür önerilmemektedir. Nazofarengeal sürüntü ya da yıkantı örneklerinde, PCR ile nükleik asit amplifikasyon

testleri atipik pnömoni ajanlarını (örn, M.pneumoniae, C.pneumoniae, Legionella spp.) saptamada duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek testlerdir. Ancak testler pahalıdır, standardize edilmemiştir ve sonuçlar kolonizasyon/ kontaminasyondan etkilenir (42).

Mikrobiyolojik değerlendirmede, çocukluk çağı pnömonilerinin %3-30'unun karma viral-bakteriyel enfeksiyon şeklinde ortaya çıktığı göz önünde bulundurulmalıdır. Çocukluk yaş grubunda iyi tasarlanmış prospektif epidemiyolojik çalışmalar göstermiştir ki kültür, seroloji, nükleik asit amplifikasyon testleri gibi tüm tanısal yöntemlerin kullanılması sonucu tahminen hastaların ancak 3/4'ünde etken mikroorganizmalar belirlenebilmektedir (13).

2.2.5. Tedavi

Çocuklarda TKP etiyolojisi konusunda, hastanın yaşı, bölgedeki epidemiyolojik durum ve hastalığın klinik, radyolojik ve özgül olmayan laboratuar özellikleri göz önünde bulundurularak bir tahmin yürütülür ve tedavi ampirik olarak temellendirilir (3).

Toplum kökenli pnömonilerde, hastanın ayaktan mı yoksa hastaneye yatırılarak mı tedavi edileceği konusunda kararda hastanın yaşı ve genel klinik tablo göz önünde tutulur. Hafif solunumsal belirti ve bulguları olan çocuklar ayaktan evde tedavi edilebilir. Ancak hipoksemisi olan bütün çocuklar mortalite riski nedeniyle hastanede tedavi edilmelidir. Hipoksi hastanede tedavi için en önemli endikasyondur. Altı aylıktan küçük pnömonili bütün çocuklar hastaneye yatırılmalıdır (3) (Tablo 4).

Çocuklarda TKP tedavisinde genel önlemler, sıvı-elektrolit dengesinin sağlanması ve varsa hipoksemiye karşı oksijen tedavisidir. Oda havasında nabız oksimetresinde oksijen saturasyonu %92'nin altına düşen bütün hastalara nazal kanül ya da maske ile oksijen verilmelidir. Oksijen tedavisi alan hastalarda oksijen saturasyonu 4 saat aralıklarla değerlendirilmelidir (3,13).

Tedavi Süresi

Toplum kökenli pnömonilerde antibiyotik tedavisi komplike olmayan hastalarda genellikle 7-10 gündür. Yenidoğan döneminde özellikle gram negatif

mikroorganizmalarla oluşan enfeksiyonlarda tedavi süresi 14-21 gün olmalıdır. Ancak çocuklarda TKP'de antibakteriyel tedavi süresini değerlendiren kontrollü çalışmalar yapılmamıştır. Ayaktan tedavi edilen hastalar tanıdan sonra 48-72 saat içinde yeniden değerlendirilmelidir. Belirtileri düzelmeyen veya tanıdan 48 saat sonra ateşi düşmeyen hastalarda, yetersiz veya uygun olmayan antibiyotik tedavisi, ampiyem ve abse gibi bir komplikasyon gelişimi ya da altta yatan ek hastalık düşünülerek hasta yeniden değerlendirilmelidir (3,13).

Hastane koşullarında tedavi edilen hastalarda başlangıçtaki intravenöz tedavinin süresi hastalığın şiddetiyle ve hastanın düzelmesiyle ilişkilidir. Komplikasyonsuz TKP'de genellikle 2-3 günde hastanın durumu düzelir. Bundan sonra tedaviye oral antibiyotiklerle devam edilir. Ağızdan antibiyotik tedavisinin süresi konusunda kesin bir uzlaşı yoksa da genellikle 5-10 günlük tedavi süresi yeterlidir (3,13,29,43).

Tablo 4. Çocuklarda toplum kökenli pnömonilerde önerilen antibiyotik tedavisi (5).

	AYAKTAN TEDAVİ	**HASTANEDE TEDAVİ**	
Yaş	**Pnömoni**	**Ağır pnömoni**	***Çok ağır pnömoni**
0-3 hf	Hastaneye yatır	Ampisilin IV + Aminoglikozit	§Ampisilin IV + Sefotaksim ± Aminoglikozit
3 hf – 3 ay	**(C.trachomatis için) Oral makrolid (azitromisin, klaritromisin, eritromisin)	Sefotaksim/Seftriakson ± Makrolid (C.trachomatis için)	§Sefotaksim/Seftriakson ± Makrolid (C.trachomatis için)
4 ay-5 yaş	*** Penisilin veya Amoksisilin	***Penisilin G/ Ampisilin-sulbaktam/ amoksisilin- klavulonat/ Sefuroksim #	§Sefotaksim/Seftriakson #
>5 yaş	***Penisilin /Amoksisilin ve/veya Makrolid	Penisilin G/Ampisilin ve/veya Makrolid	§Sefotaksim/Seftriakson ± Makrolid

* Hasta toksik görünümde ve sepsis bulguları varsa ve/veya plevral ampiyem, pnömotosel veya piyopnömotoraks varsa
** Hasta afebril, hipoksemi ve toksisite bulguları yok, ancak boğulur tarzda öksürüğü varsa
*** Olası etken S.pneumoniae ise, akciğer grafisinde lober konsolidasyon saptanmışsa
§ Yoğun bakımda izlenen çok ağır olgularda, S.pneumoniae suşlarında betalaktam direncinde veya MRSA'ya bağlı tedavi yetersizliğinde vankomisin veya linezolid ekle
# Tedaviye yanıt iyi değilse makrolid ekle

2.3. BRONŞİOLİT

Bronşiolit çocuklarda sık rastlanan, alt solunum yolunun, küçük hava yollarının enflamatuvar obstrüksiyonundan kaynaklanan; öksürük, hışıltı ve ekspiratuar solunum sıkıntısına neden olan bir hastalıktır (44). Sık görülmesi, astıma benzemesi, tekrarlayan bronşiolitlerin astım ile ilişkili olması ve süt çocukluğunda ciddi mortalite ve morbidite nedeni oluşturması hastalığın önemini arttırmaktadır (45).

2.3.1. Etiyoloji

Akut bronşiolit, genelde viral bir hastalıktır. Bronşiolit olgularının %50'sinden fazlasında etken RSV, daha az sıklıkta ise PIV (parainfluenza 3 daha sık), adenovirüs, Mycoplasma ve başka respiratuar virüslerdir. Rhinovirüsler daha çok büyük çocuklarda rastlanan etkenlerdir. Bakteriler bronşiolite neden olmazlarsa da bazen bronşiolite sekonder olarak bakteriyel pnömoniler görülebilir (46).

2.3.2. Epidemiyoloji

Gelişmiş ülkelerde süt çocukları için önemli bir hastaneye yatış nedeni olan bronşiolit, gelişmekte olan ülkelerde önemli bir ölüm nedenidir. Bronşiolit daha çok yaşamın ilk iki yılındaki çocukları etkilerse de, özellikle ilk altı ayda çocuklar daha sık bronşiolite yakalanırlar. Yapılan bir çalışmaya göre bir yaşına dek olan çocukların %80'i en az bir kez RSV ile enfekte olmakta, bu çocukların %40'ında bronşiolit tablosu oluşmakta, %1'i hastaneye yatmakta ve % 0,1 'i de yoğun bakım tedavisi gerektirmektedir (45).

Viral solunum yolu enfeksiyonlarının sık olduğu kış ayında bronşiolitin sıklığı da artmaktadır. Kış aylarında bronşiolit büyük ölçüde RSV ile oluşurken, yazın ve erken sonbaharda rhinovirüsler ve parainfluenza virüsler sıklıkla bronşiolit etkeni olabilmektedir. Toplu olarak birarada yaşanan yerlerde, örneğin kalabalık ailelerde, kreşlerde ve çocuk yuvalarında bronşiolite daha fazla rastlanmaktadır. Annenin hamilelikte ya da sonrasında sigara içmesi çocuğun akciğer matürasyonunu ve daha sonra da anne ile geçirilen zamanın daha fazla olması nedeniyle akciğer fonksiyonlarını olumsuz yönde etkilemektedir (47).

Erkek çocukların, muhtemelen akciğer fonksiyonlarındaki farklılık ve havayollarının relatif olarak daha dar olmaları nedeniyle bronşiolite yatkınlıkları daha fazladır (44). Prematüre bebeklerde, mekanik ventilasyon uygulananlarda, bronkopulmoner displazi gelişenlerde, ya da viral enfeksiyonlara duyarlılığın arttığı immün bozukluklarda viral etkenlerle ciddi bronşiolit tablosunun oluşma riski artmaktadır (44).

2.3.3. Klinik

Başlangıçta 3-5 gün kadar süren burun akıntısı, hapşırık ve hafif öksürükle giden bir üst solunum yolu enfeksiyonu tabloya hakimdir. Azalmış iştah ve 38,5°C-39°C arası ateş eşlik edebilmesiyle beraber ateş normalin altında olabileceği gibi belirgin bir şekilde yükselmiş de olabilir (44). Bunun ardından hışıltı, ekspiryumda uzama, takipne ile karakterize ekspiratuar bir solunum güçlüğü gibi alt solunum yollarını ilgilendiren bulgular ortaya çıkar. Burun kanadı solunumu, interkostal ve subkostal çekilmeler gözlenir. Bu takipneik durum beslenmelerini engeller. Perküsyonla tüm toraks hipersonördür. Semptomlar 3 günde pik yapar, 7-10 gün içerisinde giderek azalır, öksürük ise haftalarca devam edebilir (47).

Bronşioliti olan hastalarda skorlama ve klinik bulgulara göre hastalığın şiddetinin değerlendirilmesi Tablo 5'de gösterilmiştir.

Tablo 5. Bronşiolitli hastalarda klinik skorlama (48).

Skor	**1**	**2**	**3**
SS/dakika	30-45	46-60	>60
Hışıltı	Ekspiryum sonunda	Tüm ekspiryum	Steteskopsuz duyuluyor
Retraksiyon	İnterkostal	Suprasternal	Burun kanadı solunumu
Genel durum	Hafif huysuz	Huzursuz	Letarji, beslenememe

• **Hafif dereceli hastalık (1-3):** Ronküs var, retraksiyon yok.

• **Orta dereceli hastalık (4-8):** Takipne, retraksiyon, hışıltı var, siyanoz yok.

•**Ağır dereceli hastalık (9-12):** Siyanoz, hipoksi, dehidratasyon, ciddi solunum sıkıntısı var.

Bütün bunların eşliğinde **hastanın yatış endikasyonları** belirlenebilir (48):

1. Orta veya ağır klinik şiddet
2. Başvuru öncesi apne
3. Kardiyak anomali varlığı
4. Kronik akciğer hastalığı (kistik fibroz, bronkopulmoner displazi)
5. Belirgin prematürelik
6. 24 saat içinde tekrar acile başvurma
7. Anne ve babanın evde bakım yapamaması
8. Üç aydan küçük çocuklar
9. Oral alımı yetersiz olanlar

Yoğun bakıma yatış endikasyonları (48):

10. Ağır solunum yetmezliği gelişmesi
11. Apne; SaO2'nin % 90'ın altına düşmesi

12. FiO2'nin %40-50 olmasına rağmen arteryel kan gazlarında PaO2<60mmHg, PaCO2 >50 mmHg, Ph <7.25 olması

2.3.4. Tanı

Akciğer grafisinde bilateral havalanma artışı, diyafragmanın aşağıya inmesi ve kostalar arasının açılmış olması tanıyı destekler. Bazen, özellikle sağ üst lobu ilgilendiren atelektaziler ve peribronşiyal infiltrasyonlar görülebilir. Lökosit sayısı genellikle normaldir ve lenfosit üstünlüğü gözlenir (45).

Etiyolojik ajanı saptamak için rutin bir inceleme yapılması gereksizdir. Bazen nazokomiyal enfeksiyonlarda bu tür bir inceleme gerekebilir. Virüsün kültürde üretilmesi son derecede yavaş olduğundan kullanışlı bir yöntem değildir. RSV, influenza virüsü, PIV ve adenovirüsler için solunum yollarının salgılarında enzim

immunoassay ve floresan antikor tekniği gibi hızlı viral diyagnostik testler yapılabilir (45).

2.3.5. Tedavi

Bronşiolit tedavisi büyük ölçüde semptomatik ve destekleyici önlemlerden oluşmaktadır. Hafif olgular evde tedavi edilirken orta ağırlıkta olan olguların bir kısmı ya da ağır derecede hastalığı olanlar hastanede ve hatta bazen yoğun bakım koşullarında tedavi edilmelidirler.

Bronşiolitli bebeklerin çoğunluğu evlerinde alınabilecek bazı önlemlerle tedavi edilebilirler. Amaç beslenmenin düzenli olarak sürdürülebilmesi, ağızdan yeterli sıvı verilmesi ve çocuğun yakından takip edilerek ortaya çıkabilecek ateş ve solunum güçlüğü gibi belirtilerin erkenden saptanmasıdır (47).

Hastaneye yatan çocuklarda arteriyel oksijen satürasyonunun %92-93'ün üzerinde tutulmasına çalışılmalıdır; gerektiğinde oksijen tedavisi yapılabilir. Hastalar hastanede pulse oksimetre ya da kan gazları takibi ile izlenebilir. Apne atakları, asidozu, hipoksisi olan bebekler yoğun bakımda mekanik ventilasyon ihtiyacı açısından izlenmelidir. Solunum hızının dakikada 60'dan fazla olduğu durumlarda kısa bir süre oral beslenme kesilebilir (47).

Semptomatik tedavi: Bronkodilatatörler (Beta-2 selektif adrenerjik ve antikolinerjik ilaçlar) bronşiolitin tedavisinde yaygın olarak kullanılmaktadır. Bronkodilatatörler bronşiolitte genellikle solunum işini azaltarak yararlı olmaktadırlar. Bu amaçla salbutamol 0.15 mg/kg/doz olarak 3 cc serum fizyolojik içerisinde nebülizer cihazla ya da bir seferde 1-2 sıkım olacak şekilde inhaler formda uygun bir aracı cihazla verilebilir. Eğer hasta salbutamolden yarar görürse 4-6 saatte bir aynı dozda verilebilir (49,50). Antikolinerjiklerin ise bronşiolit tedavisinde etkinliği gösterilememiştir. Bununla birlikte ipratropium bromür yoğun bakım tedavisi gerektiren hastalarda nebülize olarak 6 saatte bir 250 mcg dozunda denenebilir. Steroidlerin gerek inhale gerekse de sistemik formlarının bronşiolit tedavisindeki yeri oldukça tartışmalıdır (51). Daha önce reaktif hava yolu hastalığı olduğu bilinen ve diğer tedavilere karşın yanıt alınamayan olgularda

ya da hastalığın şiddetinin orta ya da ağır olduğu durumlarda, prednizolon 1-2 mg/kg dozunda 2-3 gün boyunca denenmelidir (51).

Antiviral tedavi: Süt çocuklarının ve küçük çocukların RSV enfeksiyonuna bağlı alt solunum yolu hastalıklarında kullanılabilecek tek antiviral ajan ribavirin'dir. Ribavirin virüsün aktif replikasyonu sırasında etkili olduğundan, ilacı hastalığın erken fazında kullanmak doğru olur. Ribavirin, plasebo ile ya da ribavirin almayanlarla karşılaştırıldığında arteriyel oksijen satürasyonunun artmasını, mekanik ventilasyon gereksinmesinin azalmasını, hospitalizasyon süresinin kısalmasını ve akciğer fonksiyonlarının düzelmesini sağlamaktadır. Pulmoner hipertansiyonun eşlik ettiği doğumsal kalp hastalığı ile birlikte olan bronşiolitlerde, bronkopulmoner displazi ve kistik fibroz gibi kronik bir akciğer sorunu olanlarda, preterm bebeklerde ya da 6 haftalıktan küçük bebeklerde, altta yatan herhangi bir immun yetersizliği olanlarda ve çok ağır gidişli olgularda bronşiolit tedavisinde ribavirin kullanılabilir (52).

2.4. ASTIM

Astım akciğerlerde epizodik havayolu obstrüksiyonuna yol açan kronik enflamatuvar bir durumdur. Bu kronik enflamasyon havayolunun uyaranlara karşı aşırı tepki vermesine sebep olur. Astım için karakteristik diğer ilişkili anormallikler arasında epitelyal hasar, subepitelyal kollojen birikimi ile birlikte membranda kalınlaşma ve mukus bezi ve düz kas hipertrofisi yer alır (7).

Astımın klinik belirtileri aralıklıdır. Kuru öksürük, ekspiratuar hışıltı, göğüste darlık ve dispne sıklıkla fiziksel egzersiz ve havayolu irritanları tarafından provake edilir. Uzun dönemler devam eden astım alevlenmeleri (günler-haftalar boyu) sıklıkla respiratuar viral enfeksiyonlar tarafından ve sensitize astımlılarda inhaler alerjen maruziyeti ile indüklenir (7).

2.4.1. Etiyoloji

Çocukluk çağı astımının sebebi tam olarak belirlenmemiş olmakla beraber günümüzdeki araştırmalar genetik ve çevresel faktörler arasındaki bir etkileşime işaret etmektedir. 15. otozomal kromozom üzerindeki 22'den fazla lokus astımla bağlantılı

bulunmuştur. Çeşitli astım ilaçları için reseptörlerdeki genetik varyasyon bu ilaçlara verilen biyolojik yanıttaki değişkenlikle ilişkilidir (örneğin; glukokortikoid, β-adrenerjik ve lökotrien reseptörlerindeki polimorfizmler), (53).

Respiratory syncytial virüs gibi solunum yolunun sık görülen viral enfeksiyonları küçük havayolu bronşiolitini indükleyebilir. Viral enfeksiyonlar dışındaki bazı havayolu maruziyetleri sürmekte olan havayolu enflamasyonunu alevlendirebilir ve hastalık şiddetini artırabilir. Sensitize kişilerde alerjen maruziyeti havayolu enflamasyonunu uyararak başka irritan maruziyetlerine karşı da hipersensitivite başlatabilir (7).

2.4.2. Epidemiyoloji

Astım önemli derecede morbiditeye sebep olan kronik bir hastalıktır. Astım sebebiyle olan ölümler nadir olmakla birlikte; bu ölümlerin çoğu önlenebilir. Astımın yaygınlığı siyah çocuklarda beyazlardan biraz daha yüksek olsa da (1998'de sırasıyla %16,1'e karşılık %13,2) bunun ne etnisite ile ne de gelir durumu ile anlamlı olarak değişmediğine inanılmaktadır (7).

Dünya genelinde astım tedavisindeki gelişmelere karşı çocukluk astımının yaygınlığı artıyor gibi görünmektedir. Örneğin ABD'de 1982-1994 arasında çocukluk astımının yaygınlığı %72 artmıştır. Farklı ülkelerde yapılan çok sayıdaki çalışmada astım için her 10 yılda yaklaşık %50 artış olduğu bildirilmiştir. Tekrarlayan hışıltısı olan küçük çocuklardan sadece küçük bir bölümü çocukluğun sonraki döneminde sebat eden astım geliştirir. Sebat eden astım için birkaç risk faktörü belirlenmiştir (7).

Çocukluğun erken döneminde sebat eden astım için risk faktörleri:

13. Anne-babada astım

14. Alerji

1. Atopik dermatit

2. Alerjik rinit

3. Besin alerjisi

4. İnhalan alerjen sensitizasyonu
5. Besin alerjen sensitizasyonu
6. Şiddetli alt solunum yolu enfeksiyonu
1. Pnömoni
2. Hastane yatış gerektiren bronşiolit
3. Soğuk alma dışında hışıltı
4. Erkek cinsiyet
5. Düşük doğum ağırlığı
6. Çevresel sigara dumanı maruziyeti

2.4.3. Patogenez, Klinik Belirti ve Tanı

Astımın kronikleşmesinin altında sebat eden havayolu enflamasyonu ve aşırı cevaplılık ile bağlantılı patolojik değişiklikler yatmaktadır (7).

Tıbbi öykü tipik olarak astım tanısı koymada anahtar bilgiler verir. Aralıklı kuru öksürük ve/veya ekspiratuar hışıltı astımın sık görülen kronik belirtileridir. Respiratuar belirtiler karakteristik olarak geceleri daha kötüdür. Astım ilaçlarıyla daha önceki deneyimin sorulması tedaviyle semptomatik iyileşme olduğuna dair öykü sağlayabilir ki bu da astım tanısını destekler. Başka alerjik durumlar (alerjik rinit, alerik konjuktuvit, atopik dermatit ve besin alerjileri), anne-babada astım ve/veya soğuk zamanlar dışında astım belirtileri astım tanısını destekler (7,53).

2.4.4. Astımın Şiddetine Göre Sınıflandırılması ve Astım Atağı

Semptomların derecesi, solunum fonksiyon testi (SFT) değerleri ve semptomları gidermek için gereksinim duyulan günlük bronkodilatatör miktarına bakılarak hastalığın şiddeti tayin edilir (54).

Hafif intermittan astım: Gündüz semptomları haftada ikiden, gece semptomları ayda ikiden az oluyor, ataklar kısa ve ataklar dışında hasta semptomsuz, SFT tamamen normal, gün içi ekspiratuar zirve akım hızı (PEF) değişkenliği %20'nin altında ise hastada hafif intermittan astımından söz edilir (54).

Hafif persistan astım: Gündüz semptomları haftada ikiden fazla, günde birden az, gece semptomları ayda ikiden fazla, haftada birden az semptomlar nedeniyle günlük aktivite ve uyku etkileniyor, haftada birkaç gün bronkodilatör gereksinimi oluyor, SFT'lerinde FEV_1 (1.saniye zorlu ekspiryum volümü) ve PEF değerleri %80'nin üzerinde, ancak gün içi PEF değişkenliği %20-30 arasındadır (54).

Orta persistan astım: Her gün semptomu olan, semptom nedeniyle günlük aktivitesi ve uykusu etkilenen, haftada birden fazla nokturnal semptomu olan, semptomları gidermek için her gün bronkodilatatör ilaç kullanan, PEF değeri %60-80 arasında ve günlük PEF değişkenliği %30'dan fazla olan hastalardır (54).

Ağır persistan astım: Bu grup hasta sürekli semptomatiktir. Tedaviye rağmen sık alevlenmeler olur, çok sık gece semptomları ile uyanır, hastalık nedeniyle günlük aktiviteleri sınırlanmıştır. PEF değerleri %60'ın altında, günlük PEF değişkenliği %30'dan fazladır (54).

Astımın şiddetlenmesi progresif olarak artan epizodlarla olur. Kısa solunum, öksürük, wheezing, göğüste sıkışma semptomlarının biri veya birkaçının kombinasyonu görülebilir. Ataklar genellikle progresif olarak başlar fakat bazı hastalarda (öz. erişkinlerde) akut olarak prezente olur. Solunum sıkıntısı yaygındır. Ataklar, ekspiratuar hava akımı azalması ile karakterizedir. Atakların başlangıcını göstermede, semptomlar daha sensitiftir. Çünkü semptomlardaki artış genellikle PEF'in kötüleşmesinden önce olur. Hastaların küçük bir kısmında semptomlar daha hafiftir ve semptomlarda değişiklik olmadan akciğer fonksiyonlarında önemli bir azalma olabilir. PEF veya FEV_1 gibi akciğer fonksiyonları ölçümleri ile atak şiddeti belirlenir (55).

Radyolojik olarak astımlı çocuklarda akciğer filmleri (arka-ön ve yan görüntüler) genellikle silik ve nonspesifik aşırı havalanma bulguları (örn. diyaframlarda düzleşme) ve peribronşiyal kalınlaşma dışında normal görünür (7).

2.4.5. Astım ve Enfeksiyon İlişkisi

1980'li yıllardan beri astım ve atopik hastalıkların sıklığında belirgin bir artış saptanmaktadır. Bu hızlı artışı açıklamakta genetik faktörler yetersiz kalmaktadır. Çevresel faktörler, özellikle hava kirliliği, pasif sigara içiciliği, sosyoekonomik durum, allerjen ile temas, kardeş sayısı, beslenme alışkanlıkları da önemlidir. Son yıllarda yapılan çalışmalarda aşılama oranlarının artması ve kızamık, hepatit A ve tüberküloz gibi hastalıkların sıklığının azalması gibi diğer bazı faktörlerin de üzerinde durulmaktadır (56,57).

Enfeksiyon hastalıkları ve atopi arasındaki ilişki immun sistemin çevresel uyarılara olan yanıtlarının aydınlatılması ile daha iyi anlaşılmıştır. Buna göre bazı enfeksiyonlar T helper-1 (Th-1) hücrelerinin çoğalmasına, interferon-γ gibi sitokinlerin ve daha sonra da IgA ve IgG üretimine neden olmaktadırlar (7). Diğer bazı enfeksiyonlar ve allerjenler ise T hepler-2 (Th-2) hücrelerini ve IgE yapımını uyarırlar. Th-1sitokinleri ise Th-2 hücre çoğalmasını baskılar ve Th-1 yanıtı böylece Th-2 'ye bağımlı allerjik hastalıkların gelişimini önler. Bu olayların sırası ve zamanlaması duyarlılık veya tolerans gelişiminin belirlenmesinde çok önemlidir (58).

2.4.5.1. Astım Ataklarında Viral Enfeksiyonların Rolü

Solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan virüslerin astım patogenezinde ki rolü iki şekilde olabilmektedir. İlk olarak süt çocukluğu döneminde başta RSV olmak üzere bazı virüsler atopik fenotipin yorumlanmasına katkıda bulunmaktadır. Buna göre yaşamın erken döneminde geçirilen viral enfeksiyonlar gelişmekte olan akciğer dokusunda harabiyete neden olmaktadır ve konak immun sistemini bozmaktadır. Diğer görüşe göre ise atopik özellikleri olan çocuklarda solunum yolu enfeksiyonları hem süt çocukluğunda hem de erken çocukluk döneminde daha ağır geçmektedir. Bu durumda viral enfeksiyon aslında sessiz ve sinsi olan bir durumun ortaya çıkmasına yol açmaktadır (57). İkincil olarak başta rhinovirüs olmak üzere solunum yolu virüsleri çocuklarda ve erişkinlerde astım ataklarının önemli tetikleyicisidir ve hastaneye yatış oranlarını arttırmaktadırlar. Erken süt çocukluğunda geçirilen viral enfeksiyonların astım gelişiminde koruyucu etkisi olduğu yönünde veriler de vardır (59). Epidemiyolojik çalışmalarda

viral enfeksiyonlar (RSV'de olduğu gibi) atopi olasılığını arttırırken, hepatit A ve kızamık enfeksiyonlarında azaldığı gösterilmiştir (56).

Batı Afrika'da Guinea-Bissau'da yapılan bir çalışmada çocukluk çağında kızamık geçirenlerde atopi insidansı aşılı veya hastalığı geçirmeyenlere oranla belirgin olarak düşük bulunmuştur (%12,8'e %25,6) (60). İtalya'da hepatit A geçiren askerlerde geçirmeyenlere oranla atopi insidansı anlamlı olarak düşük bulunmuştur (61).

2.4.5.2. Astım Ataklarında Bakteriyel Enfeksiyonların Rolü

Bakterilerin akut astım ataklarına neden olabileceği kesin olarak bilinmesine rağmen, her zaman kültür alınmadığı için toplumdaki gerçek prevalansı bilinmemektedir. Sinüzit astımlı hastalarda çok sıktır, prevalansı % 53-75 arasında değişmektedir ve enfeksiyon odağını teşkil edebilir. Özellikle sinüzit varlığında M.catarrhalis, S.pneumoniae ve H.influenza astım ataklarına neden olmaktadır (8). M.catarrhalis astımlı hastaların üst solunum yollarında, normallerden çok daha yüksek oranlarda izole edilmiştir. Seddon ve ark (62), akut başvuran ve stabil astımlı hastalar ile ve sağlıklı kontrollerden farengeal sürüntüler alarak incelemişler. Kültürlerde kontrol grubunun %33'ünde, stabil astımlıların %70'inde ve akut astım atağındaki hastaların %75'inde M.catarrhalis saptanmıştır.

Mycoplasma pneumoniae ve Chlamydia pneumoniae gibi kültürlerde zor üretilebilen mikroorganizmaların astım ataklarındaki rolünü araştırmak çok daha zordur. Bu mikroorganizmalar ile astım atakları arasında kesin bir ilişki vardır. Seggev ve ark. (63), 95 akut astımlı hastada M.pneumoniae'ya karşı IgG ve IgM antikorları araştırmışlar ve hastaların % 21'inde IgM türü antikorlar yüksek bulunmuştur. Emre ve ark. (64), hışıltılı akut atakta olan 5-16 yaşlarındaki 118 hasta ile yaş ve cins yönünden eşleştirilmiş 41 çocukta kültürler ve serolojik incelemeler yapmışlar. Hastaların %11'inde, kontrollerin ise %4,9'unda nazofarenks kültürlerinde C.pneumoniae üretmişlerdir.

Thumerelle ve ark. (65) akut astım atağındaki çocukların % 10'unda atipik bakterilerin sebep olduğunu göstermişlerdir. Atipik bakteriler ile astım atağına giren çocuklarda persistan klinik tabloya dönme ihtimalinin yüksek olduğuna dikkat çekmişlerdir.

Buna karşın mikobakteriyel enfeksiyon geçirenlerde atopi sıklığının az olduğu görüşü yaygındır. Mikobakteriler çok güçlü Th-1 uyaranlarıdır. BCG aşılaması veya tüberküloz enfeksiyonu Th-2 yanıtını baskılayarak allerji gelişimini önlemektedir. Japonya'da yapılan bir çalışmada serum total IgE düzeyleri ile tüberküline karşı gecikmiş aşırı duyarlılık reaksiyonu

arasında ters bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu ilişki özellikle 10 mm ve üzerindeki reaksiyonlarda belirgindir (58).

Bütün bu gözlemler hijyen hipotezi ile açıklanmaktadır. Erken yaşamda bazı mikrobiyolojik ajanlardan korunma, gelişmekte olan immun sistemin ev tozu akarları veya polen gibi yaşamın ileri devrelerinde karşılaştıkları çevresel allerjenlere yetersiz Th-2 yanıtı vermesi ile sonuçlanmaktadır. Özellikle prenatal dönem ve erken çocukluk normal Th-l/Th-2 dengesinin yerleşiminde ve korunmasında önemlidir. Sonuç olarak viral ve/veya bakteriyel enfeksiyonların allerji ve atopi gelişiminde iki yönlü etkileri vardır (56).

2.5. SİMKANİA NEGEVENSİS

İlk kez 1993 yılında tanımlanmıştır (66). S.negevensis, Chlamydia benzeri zorunlu hücre içi olan bir mikroorganizmadır. Önceden ‘Z’ veya ‘Simkania Z’ olarak adlandırılan Simkania negevensis’in Simkaniaceae’ya ait yeni bir aile olarak adlandırılması önerilmektedir (67).

2.5.1. Morfoloji ve İnvitro Büyüme Özellikleri

İki evreli gelişim siklusu vardır;

1. Bilinen tüm Chlamydia türlerindeki retikülat cisimciklere benzer şekilde homojen boyanan replikatif form,

2. Hem elektron dense hem de elektron lusent alanların bulunduğu enfeksiyöz elementer cisimcik (66) (Şekil 1).

Organizmanın invitro büyüme siklusu çoğu Chlamydia türlerine göre farklıdır. Enfeksiyon plato faza geçerken enfeksiyöz partikül sayısında artış olmaz. Chlamydia’ların çoğu 2-5 gün sonra kendi konakçı hücrelerini lizise uğratırken enfekte hücrelerdeki sitopatik etki 2 hafta veya daha uzun sürebilir (66,68).

2.5.2. Sınıflandırma

S.negevensis, 16S ve 23S ribozomal DNA’ların %80-87 sekansları Chlamydia ile benzerdir. Chlamydia’ların tüm üyelerinde ise birbirleri ile %90’dan fazla benzerlik

vardır (55,56). S.negevensis genomunun uzunluğu 1.7 mega base pairs (Mbp) iken Klamidya üyeleri 1.1-1.2 Mbp, Paraklamidia ise 1.6 Mbp uzunluğundadır (69).

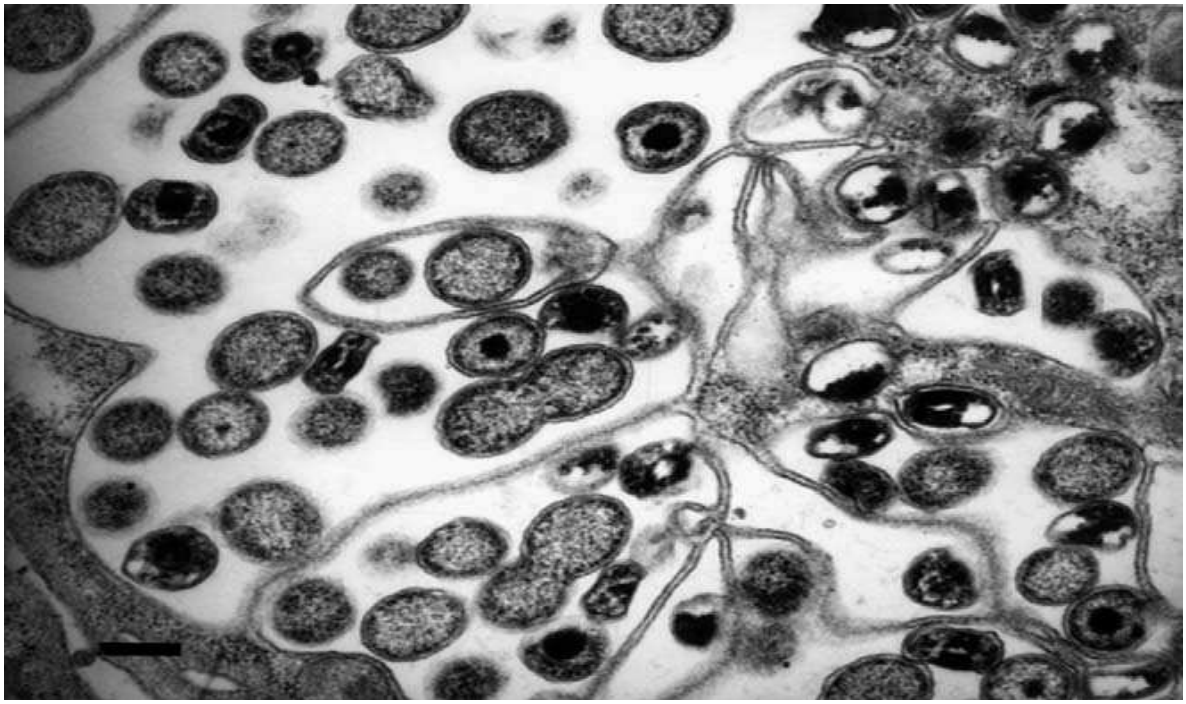
Simkania negevensis'in genom dizilerinin tamamı tespit edilememiş olmasına rağmen, PCR-amplifiye ürünler (AF000190, AF 468693 ve AY 219919) ile RNase P geni (mpB), mutS ve groEL DNA dizileri tanımlanabilmiştir (70).

2.5.3. Antijenler ve Membran Yapısı

Simkania negevensis polipeptid modeli Chlamydia üyelerinden önemli derecede farklıdır. Isı şok proteinleri gibi az sayıda ortak epitopları vardır (66). Spesifik poliklonal antiserumlar kullanarak uygulanan Western-Blot yöntemi ve çapraz reaktivite testi ile S.negevensis, Waddlina chondrophila, Parachlamydia acanthamoebae, C.pneumoniae ve C.trachomatis'in antijen yapılarında benzerlik olduğu gösterilmiştir (71).

2.5.4. Enfeksiyonların Saptanması

Chlamydia trachomatis ve Chlamydia pneumoniae antikorlarını tespit etmek için geliştirilmiş olan ELİSA yöntemi, S.negevensis antikorlarını saptamak için modifiye edilmiştir. ELİSA ile Ig G saptanması, bu organizma ile geçirilmiş enfeksiyonu gösterir (72). Ayrıca, serum Ig A düzeyi, PCR ve hücre kültürü gibi direkt ve indirekt metodlar ile de organizma saptanabilir (68). S.negevensis'in saptanmasında kullanılan kültür, poliklonal hayvan bazlı ve insan veya benzeri orjinli hücreleri içeren tek tabakalı ve belirli bir şekle sahip hücrelerden (HeLa ve Vero hücreleri gibi) oluşmalıdır (9).



Şekil 1. Simkania negevensis ile enfeksiyon sonrası 4. günde Vero hücrelerinin elektron mikroskobik görüntüsü (68).

2.5.5. Seroprevelans

S.negevensis'in, tüm dünyadaki seroprevelansı farklılık göstermekle birlikte, bazı populasyonlarda yüksek oranda seropozitivitesi vardır ve çeşitli solunumsal hastalıklarla ilişkilidir (73,74). Yenidoğan bronşioliti (9), erişkinde toplum kaynaklı pnömoni (75) ve kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH)'nın akut alevlenmesi (76) ile ilişkilidir. İsrail'de bronşiolitli infantlarda %28 (9) , Japonya'da sağlıklı kişilerde %4 gibi (77),İngiltere Cornwall'da solunum yolu enfeksiyonu olanlarda %62 (78) oranında görülmekle beraber ABD, Brooklyn'de sağlıklı erişkinlerin %39-42'sinde; Kanada, Vancouver'de 100 gebenin %68'inde ve Danimarka, Aarhus'da 106 kan vericisinin %68'inde saptanmıştır (78). Bu farklılıklar kullanılan serolojik yöntemlerin sensitivitesi, spesifitesi ve pozitiflik cut-off değerine bağlı olabilir (66).

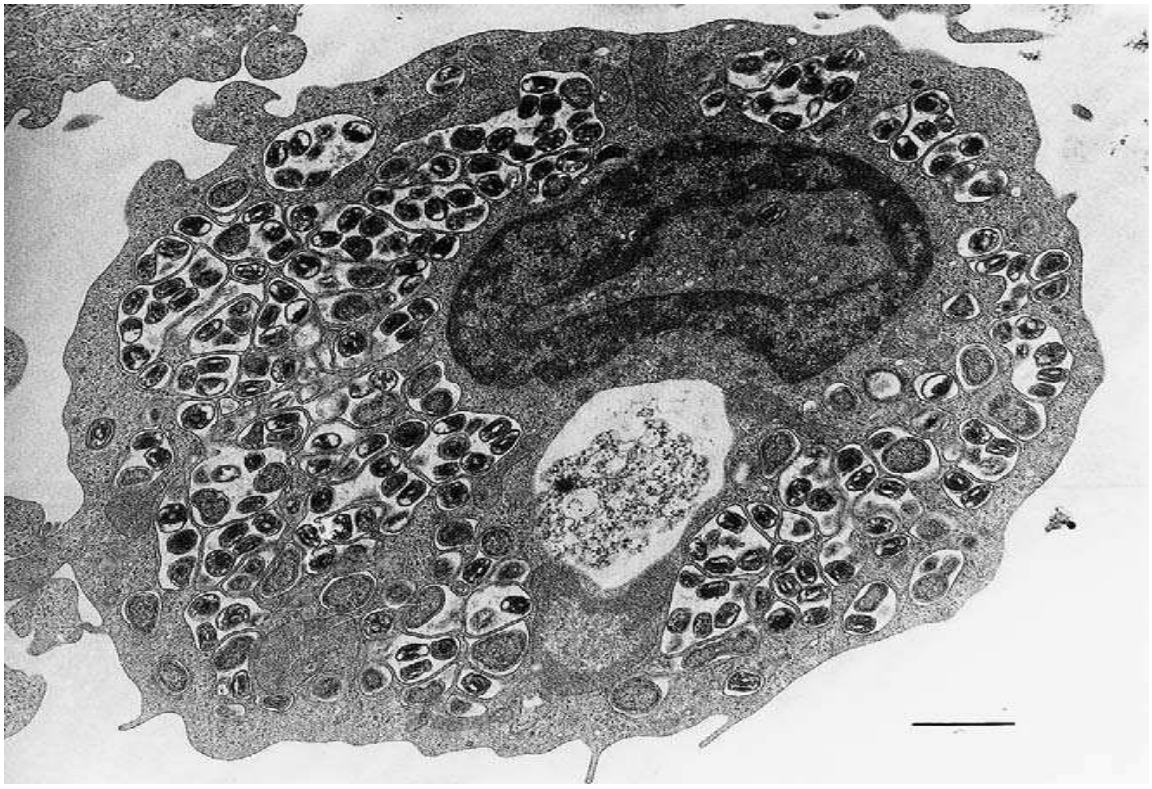
Yapılan birçok çalışma kontrol grubu içermemektedir. Birkaç çalışma, kontrol grubuyla yapılmış ve alt solunum yolu enfeksiyonu ile anlamlı korelasyon göstermede başarısız olmuştur (66).

Kronik öksürük ve astım gibi akciğer hastalığı olanlarda da S.negevensis araştırılmaktadır ancak etiyolojideki yeri net bir şekilde gösterilememiştir (67,79).

Yapılan bir çalışmada; akciğer transplant alıcılarının bronkoalveolar lavaj örneklerinde PCR yöntemi ile S.negevensis sürpriz bir şekilde yüksek olarak saptanmıştır (80).

2.5.6. Klinik

Simkania negevensis'in insan hücre kültürlerinde; respiratuar epitelyal hücreler, gastrointestinal yol, genital yol ve endotelyal hücreler gibi değişik dokuları enfekte edebildiği gösterilmiştir (81). Bu bakteri, toplum kaynaklı pnömonilerin etyolojik ajanlarından biridir ancak nadir görülür (tüm etyolojinin <%2'si) ve değerlendirmek oldukça zordur (66). Bronşiolitli infantlarda da PCR, kültür ve seroloji ile gösterilmiştir (68). Solunum yolu hastalığı olmadan persistan öksürüğü olanlar ile S.negevensis arasında anlamlı ilişki olduğu raporlanmıştır (82).



Şekil 2. S.negevensis ile enfekte olduktan 7 gün sonra U937 makrofajının elektron mikroskobu ile görünümü (68).

Bu organizmanın kardiyovasküler sistemde de bulunabileceğine dair bazı ön çalışmalar vardır. Karotis arter doku kesitlerinden de S.negevensis genom dizileri çoğaltılabilmiştir. Monosit-makrofaj hücre yolunda U937 hücrelerinde etkili bir şekilde büyüdüğü gösterilmiştir (68) (Şekil 2).

Bu bakteri Acanthamoeba amoeba ve Acanthamoeba polyphaga içinde kolaylıkla büyüyebildiği gibi ameobal kistlerin içerisinde de uzun dönem hayatta kalabilir (66,83). Diğer Chlamydia benzeri organizmalar gibi S.negevensis de hastane suları gibi sularda yaygın olarak bulunan Acanthamoeba gibi serbest yaşayan amipleri enfekte edebilir. Hastanede yatan hastalar havadaki partiküllere maruz kalırlar; mekanik ventilatördeki hastalar bu hücre içi bakteri ile enfekte olabilirler (66).

2.5.7. Antibiyotik ve Sitokin Duyarlılığı

Simkania negevensis, Chlamydia'lara benzer şekilde makrolidler ve tetrasiklinlere duyarlı iken, penisilinlere ve kinolonlara dirençlidir. Penisilin ve diğer beta-laktamlar Chlamydia'ların tedavisinde tercih edilmezken, invitro ortamlarda bu ilaçlara duyarlıdır, beta-laktamların varlığında gelişimleri retikülat (ağsı) cisimcik fazındayken inhibe olur (68).

Simkania negevensis'in basitrasine dirençli fakat D-sikloserine duyarlı olduğu bildirilmiştir. Bu ilaçların her ikisi de peptidoglikan sentez inhibitörüdür (68).

Chlamydia trachomatis yüksek konsantrasyonda interferon gama (>400Ü/ml) ile inhibe olmasına rağmen, Simkania negevensis'in Hep-2 hücrelerinde büyürken ki formunda dirençli olduğu gösterilmiştir. Tümör nekroz faktör-α, C.trachomatis'in büyümesini inhibe ettiği gibi S.negevensis'in büyümesini de inhibe eder. S.negevensis kendi triptofanını yapabilme yeteneği olduğundan dolayı triptofan eksik hücrelerde de

büyüyebilir. Yapılan ön çalışmalarda azitromisin, minosiklin ve eritromisinin, sikloheksimid ile muamele edilmiş vero hücrelerinde çok etkili inhibitör ve bakterisidal ilaç olduğu gösterilmiştir. Doksisiklin ve oflaksasilin ılımlı inhibitör ve bakterisidaldir, siprofloksasin ise daha az etkilidir (68).

3. HASTALAR VE YÖNTEM

Bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı (06.12.11 tarih ve 2011-106 sayılı karar) ve Erciyes Üniversitesi Araştırma Projeleri Fonu tarafından desteklendi (Proje No: TTU-2013-4362).

Çalışma, Şubat 2012- Nisan 2013 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda prospektif olarak yapıldı. Çocuklara ve/veya ailelerine çalışmada yapılacak işlemler ve çalışmanın amacı anlatılarak onayları alındı.

Çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı poliklinik ve servislerinde yaşları 1 ay-10 yaş olan ve pnömoni, bronşiolit ve astım atak tanısı alan toplam 102 çocuk alındı. Ayrıca 46 sağlıklı çocuktan kontrol grubu oluşturuldu.

Çocuklar başvuru şikâyeti, fizik muayene bulguları, arka-ön akciğer grafilerine göre 3 gruba ayrıldı.

Grup 1: Pnömoni grubu: DSÖ' ne göre öksürük ya da solunum sıkıntısı ile başvuran, yaşına göre takipnesi yada hışıltı olmadan çekilmeleri ve anormal akciğer grafi bulguları olan hastalar pnömoni kabul edildi.

Grup 2: Bronşiolit grubu: 3 yaşından küçük çocuklarda hışıltı, hızlı solunum ve retraksiyonlarla karakterize klinik durum bronşiolit olarak kabul edildi.

Grup 3: Astım atak grubu: Daha önceden astım tanısı konulup tedavi alırken atakta gelen hastalardan oluşturuldu.

Grup 4: Kontrol Grubu: Tamamen sağlıklı, solunumsal şikayeti olmayan çocuklar.

Çalışmaya dahil etme kriterleri:

1. 1 ay-10 yaş arası olmalı
2. Toplum kaynaklı pnömoni olması
3. Bronşiolit kriterlerine uygun olması
4. Astım tanısı olması ve atakta gelmesi
5. Son 72 saat içinde antibiyotik tedavisi alıyor olmaması

6. Son 15 gün içinde herhangi bir nedenle hastaneye yatış öyküsü olmaması

Çalışmadan çıkarma kriterleri:

1. Son 72 saatta antibiyotik kullanma hikâyesi olanlar

2. Son 15 günde hastanede yatış hikâyesi olanlar

3. Altta yatan kronik hastalığı olanlar

3.1. Hasta Örneklerinin Toplanması ve Taşınması

Hastaların başı bir yardımcı tarafından sabitleştirildikten sonra, ucu pamuklu steril boğaz kültürü çubuğu ve bir dil basacağı yardımıyla nazofarenksin her iki tonsil mediali ve uvula arkası bölgelerinden, pamuklu çubuğa 2-3 tur yaptırmak suretiyle örnekler alındı. Bu örneklerdeki çubuğun pamuklu uç kısmı bir makas yardımıyla kesilerek ependorf tüpe alındı ve üzerine 1,5 ml. PBS (Phosphat Buffer Solution) eklendi, tüpün ağzı kapatılarak numunelerin çalışılacağı güne kadar -80°C de saklandı. Bu örnekler, belli aralarla, buz üzerinde moleküler incelemelerin yapılacağı Erciyes Üniverstesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Ana Bilim Dalı'na ulaştırıldı.

3.2. Simkania Negevensis DNA'sının PCR ile Araştırılması

Bütün örneklerde nükleik asit izolasyonu QIA symphony DSP Virüs/ Pathogen Midi Kit Version 1 (Qiagen/ Almanya) kullanılarak, kit prosedürüne uygun olarak çalışıldı. S.negevensis DNA amplifikasyonu için Simkania negevensis PCR kiti ile (Primer Design Real-Time PCR S.negevensis, İngiltere) PCR işlemi uygulandı.

Nükleik asit izolasyonu

Örnekler çalışmadan önce 15- 25˚C oda sıcaklığına getirildi.

Kit içeriği (QIA symphony DSP Virüs/ Pathogen Midi Kit Version 1)(Qiagen/ Almanya)

1. Buffer AVE (4 adet)

2. Taşıyıcı RNA (2 adet)
3. Cart (2 adet)
4. RACK (2 adet)
5. Piercing Lid (2 adet)
6. Reuse Seal Set (2 adet)
7. HB, v1 (1 adet)

Sürüntü örneklerine uygulanan nükleik asit izolasyon prosedürü

1. 1.5 mL'lik PBS içerisinde bulunan sürüntü örnekleri vortekslendi, 750'şer µL alınıp ependorf tüplere konuldu.
2. Taşıyıcı RNA'dan 15 µL, internal kontrolden 70 µL alınarak taşıyıcı RNA+ internal kontrol karışımı hazırlandı.
3. Her tüpe hasta başına 515 µL buffer AVE eklendi.
4. İzolasyon cihazı QIA symphony SP (Qiagen, Almanya) içerisine gerekli sarf malzemeleri yerleştirildi.
5. Cihaz prosedürü seçilerek izolasyon işlemi başlatıldı.

Simkania negevensis DNA amplifikasyonu

Bütün örneklere, S.negevensis DNA saptanması için Rotor-Gene Q5 plex (Qiagen, Almanya) cihazında PCR işlemi uygulandı.

Kit içeriği- Simkania negevensis PCR kit (Primer Design Real-Time PCR S.negevensis, İngiltere)

1. Master mix (1 adet)
2. İnternal ekstraksiyon kontrol (1 adet)
3. Steril distile su (1 adet)
4. Pozitif kontrol
5. S.negevensis Primer/Prob miks (1 adet)

6. İnternal ekstraksiyon kontrol Primer/ Prob (1 adet)

Testin uygulanışı

1. Amplifikasyon aşaması izolasyon odasından farklı bir odada yapıldı. Önceden %10'luk hipokloritli su ile silinmiş ve ultraviyole ışığı ile sterilize edilmiş laminar akımlı kabin içerisinde çalışıldı.
2. Amplifikasyon için kullanılacak kit -20˚ C'den çıkarıldı.
3. Her hasta başına

1. 10 µL Master miks
2. 1 µL S.negevensis primer/prob
3. 1 µL internal extraksiyon kontrol primer/ prob
4. 3 µL steril distile su

karışımı hazırlandı.

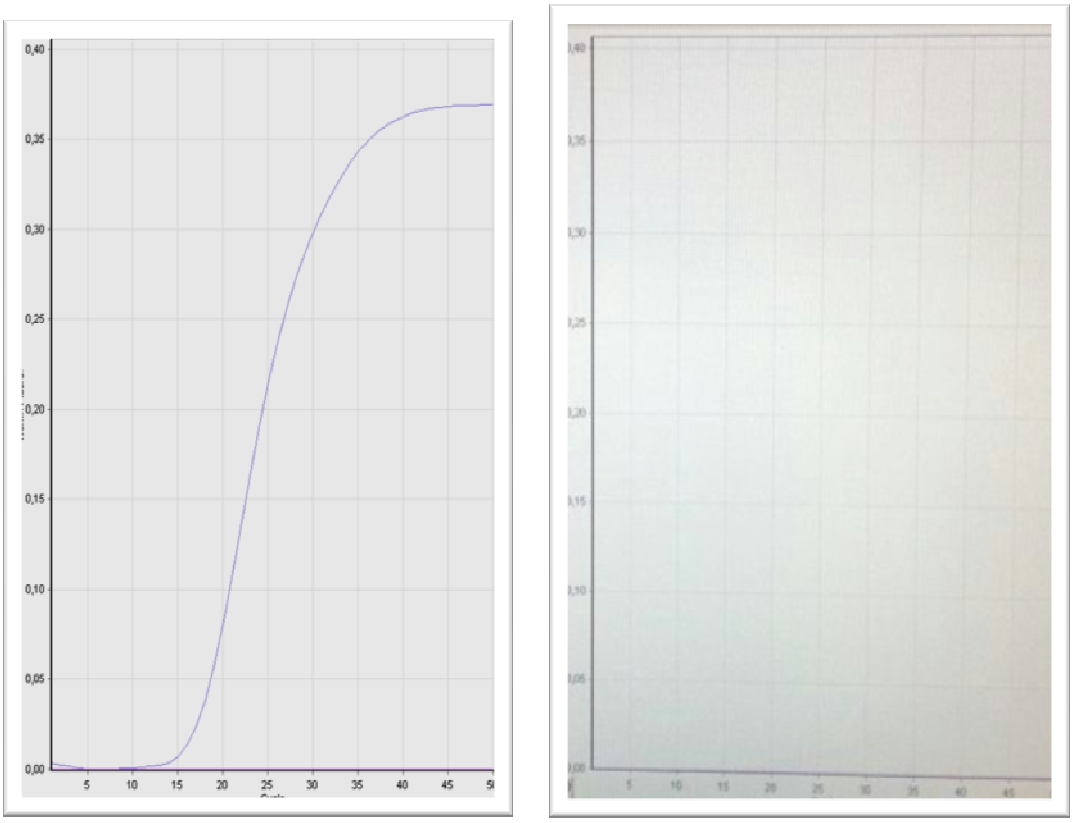
5. PCR-miks karışımından her bir tüpe 15 µL dağıtıldı.
6. Her bir tüpe sırayla numaralandırılmış DNA izolatlarından 5'er µL dağıtıldı.
7. Son iki tüpe negatif ve pozitif kontroller konuldu.
8. Tüplerin kapaklarına hasta numaraları ve kontrollerin isimleri sırasıyla yazıldı.
9. Tüpler Rotor- Gene Q5 plex (Qiagen, Almanya) cihazına yerleştirilip PCR programı başlatıldı. PCR programı aşağıdaki gibidir;

1. 95˚C'de 15 dakika
2. 95˚C'de 10 saniye
3. 60˚C'de 60 saniye

} 50 siklus

4. Reaksiyon sona erdikten sonra PCR ürünleri cihazın içinden alındı.

5. Çalışılan her bir örneğe ait sonucu aşağıdaki şekilde gösterildiği gibi internal kontrol eğrisiyle kıyaslanarak değerlendirildi (Şekil 3)



Şekil 3. İnternal kontrol eğrisi ile hasta sonucu karşılaştırması

4. BULGULAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği'ne Şubat 2012-Nisan 2013 tarihleri arasında başvuran, akut alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı almış, yaş aralığı 1 ay-10 yıl olan ve hastalığın şiddetine göre gerek yatırılarak, gerekse tedavi

verildikten sonra ayaktan takip edilen hastalardan ve kontrol grubundan oluşan toplam 148 çocuk çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya alınan hastalardan yaşları 1-12 ay arasında olan 32 hastanın 18'i erkek, 14'ü kız; yaşları 13 ay-5 yıl arası olan 45 hastanın 23'ü erkek, 22'si kız; yaşları 6-10 yıl arası olan 26 hastanın ise 16'sı erkek, 9'u kız idi. Çalışmaya alınanların % 56'sı erkek, % 44'ü kız idi. Hastaların yaş grupları ve cinsiyetlerine göre dağılımı Tablo 6'da verilmiştir.

Tablo 6. Olguların yaş grupları ve cinsiyetlere göre dağılımı

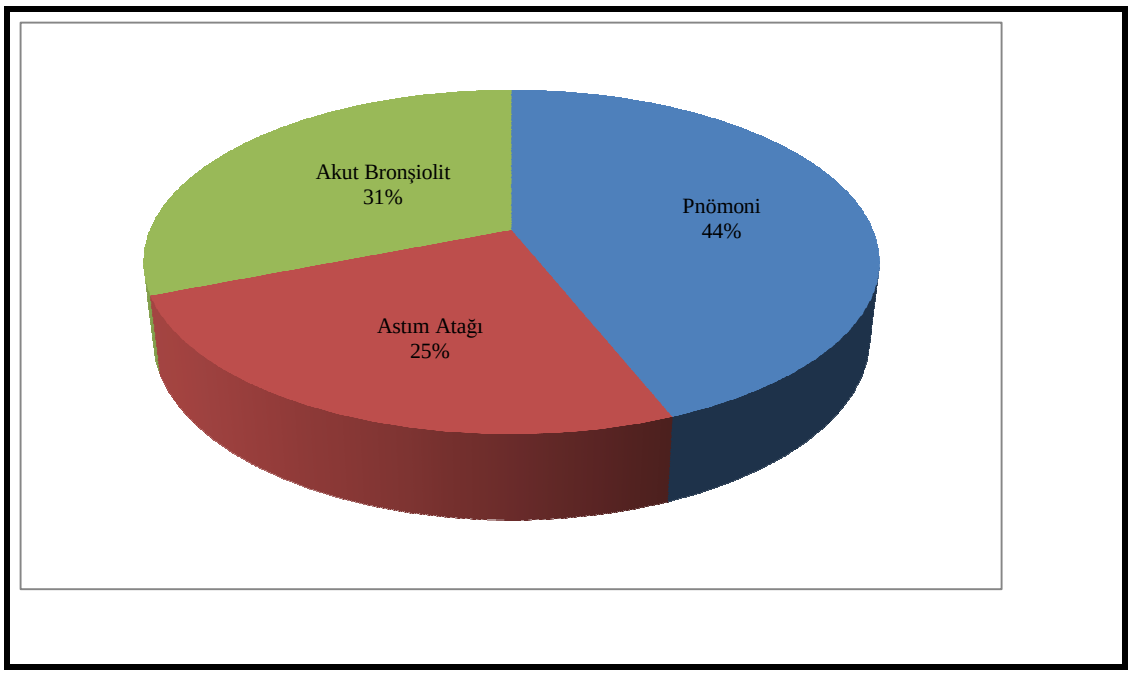
	Cinsiyet		**Toplam**
	Erkek	**Kız**	
1-12 ay	18	14	32
13 ay-5 yıl	23	22	45
6-10 yıl	16	9	25
Toplam	57	45	102

Tablo 7. Kontrol grubunun yaş grupları ve cinsiyetlere göre dağılımı

	Cinsiyet		**Toplam**
	Erkek	**Kız**	
1-12 ay	8	6	14
13 ay-5 yıl	11	10	21
6-10 yıl	7	4	11
Toplam	26	20	46

Kontrol grubuna alınan çocukların çoğunluğunu, hasta gruplarda olduğu gibi 13 ay-5 yıl yaş aralığı oluşturmaktadır. Hastaların yaş ve cinsiyetlerine uygun olarak belirlenen sağlıklı kontrol grubu ise Tablo 7'de verilmiştir.

Hasta gruba dahil edilen 102 olgunun 45'i (%44) pnömoni, 32'si (%31) akut bronşiolit ve 25'i (%25) astım atak tablosunda idi (Şekil 4).



Şekil 4. Hastalık dağılım grafiği

Çalışmaya alınan pnömoni kliniğinde olan 45 hastanın 19'u (%42,2) kız, 26'sı (%57,8) erkek; akut bronşiolit kliniğinde olan 32 hastanın 15'i (%46,9) kız, 17'si (%53,1) erkek; astım atak tablosunda olan 25 hastanın 11'i (%44) kız, 14'ü (%56) erkek idi. Hastaların yaş gruplarına göre sınıflandırılması Tablo 8'de gösterilmiştir.

Tablo 8. Hastaların yaş gruplarına göre sınıflandırılması

		Pnömoni	**Akut Bronşiolit**	**Astım atak**
1-12 ay	**Kız**	4	9	1
(n=32)	**Erkek**	8	9	1
13 ay-5 yıl	**Kız**	8	6	8

(n=45)	**Erkek**	9	8	6
6-10 yıl	**Kız**	7		2
(n=25)	**Erkek**	9		7
Ortalama yaş (ay) (± SD)		46 ay (± 38)	14 ay (± 11)	55ay(± 32)

Hastaların başvuru şikayetleri değerlendirildiğinde; çalışmaya dahil edilen 102 hastanın 90'ında (%88) öksürük, 30'unda (%29) ateş, 19'unda (%19) solunum sıkıntısı şikayeti olduğu belirlendi. Olguların başvuru şikayetleri Tablo 9'da verilmiştir.

Tablo 9. Hastaların başvuru şikayetleri

Şikayet	**Olgu sayısı (n=102)**	**(%)**
Öksürük	90	88
Ateş	30	29
Solunum sıkıntısı	19	19
Hırıltı	18	17
Hışıltı	16	15
Burun akıntısı	5	5

Hastaların fizik muayenelerinde; 74'ünde (%72) ronküs, 55'inde (%54) ekspiryum uzunluğu, 48'inde (%47) ral duyulduğu belirlendi. Hastaların fizik muayene bulguları Tablo 10'da verilmiştir.

Tablo 10. Hastaların başvuru anındaki fizik muayene bulguları

Fizik muayene bulguları	**Olgu sayısı (n=102)**	**(%)**
Ronküs	74	72
Ekspiryum uzunluğu	55	54
Krepitan ral	48	47
Wheezing	36	35

Takipne	33	32
Taşikardi	31	30

Astım atak tablosunda olan 25 hastanın 10'unda, akut bronşiolit olarak değerlendirilen 32 hastanın 30'unda ve pnömoni olarak değerlendirilen 45 hastanın 41'inde beyaz küre sayısı ve periferik yaymada nötrofil oranları bakıldı. Laboratuar değerler Tablo 11'de gösterilmiştir.

Tablo 11. Hastaların laboratuar değerleri

	Pnömoni	**Akut Bronşiolit**	**Astım Atak**
Beyaz küre(mm³)	9.400/mm³	10.900/mm³	10.200/mm³
Ortanca (min-max)	(3.990-20.600)	(4.000-27.300)	(6.400-18.100)
PY Nötrofil %	%50	%44	%55
Ortanca (min-max)	(25-86)	(20-84)	(30-87)

Çalışmamızda 102 hasta ve 46 olguluk sağlıklı kontrol grubundan nazofarengeal sürüntü örnekleri alınmış olup, hem hasta gruplarında hem de kontrol grubunda S.negevensis tespit edilememiştir.

5. TARTIŞMA

Alt solunum sistemi enfeksiyonları tüm dünyada, özellikle çocuklarda yüksek morbidite ve mortalite oranına sahip olan enfeksiyonlardan biridir. Pnömoni, bronşiolit ve astım ataklarında bilinen sık etkenlerin yanında, nadir olarak tespit edilen birçok etkenin de olduğu bilinmektedir. Bunlardan biri olan Simkania negevensis ile ilgili yayınların sayısı her geçen gün daha da artmaktadır.

Bu bakteri ilk kez 1993 yılında tanımlanmıştır. Seroprevelansı ile ilgili yapılan araştırmalarda dünyanın farklı bölgelerinde önemli varyasyonlar saptanmıştır (66,67). Ancak, çalışmalarda genel olarak Simkania negevensis prevelansı araştırılmış olup, hastaların demografik özellikleri, mevsimsel dağılımları, laboratuar değerleri üzerinde nadiren durulmuştur. Ülkemizde daha önce Simkania negevensis prevelansını saptamak için yapılan herhangi bir çalışma yoktur. Bu çalışmada Kayseri ilinde pnömoni, bronşiolit ve astım atak tablosunda başvuran hastalarda S.negevensis'in etiyolojik ajan olarak rolünü tespit etmek amaçlandı.

Çalışmaya alınan hastaların yaş aralığı 1ay-10 yıl arasında idi. Yenidoğan döneminde solunum yolu enfeksiyonları, genellikle doğum esnasında anneden vertikal geçişle edinildiği için etiyolojik nedenleri diğer yaş gruplarına göre daha farklıdır. Bu dönemdeki pnömonileri hiyalen membran hastalığından ve yenidoğanın geçici takipnesinden ayırt etmek güç olduğu için bu yaş grubu hastalar çalışmadan dışlandı. (3,24,29).

Erkek çocukların, muhtemelen akciğer fonksiyonlarındaki farklılık ve havayollarının relatif olarak daha dar olmaları nedeniyle solunum sistemi enfeksiyonlarına yatkınlıkları daha fazladır (50). Çalışmamızda da benzer şekilde, akut alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı konan hastaların % 56'sının erkek olduğu saptandı.

Çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonu tanısı düşündüren en kuvvetli belirtiler ateş ve öksürükle birlikte takipnenin varlığıdır. Takipne, alt solunum yolu enfeksiyonlarını üst solunum yolu enfeksiyonlarından ayıran en temel bulgudur (30). Çalışmamızda da

hastaların %88'inde öksürük, %29'unda ateş şikayeti vardı ve fizik muayenede %32'sinde takipne saptandı.

Klamidyal enfeksiyonları saptamada kullanılan altın standart serolojik yöntem mikroimmünofloresan (MIF) testidir (84). Ancak, S. negevensis tanısında kullanılan standart bir yöntem yoktur (9).Yamaguchi ve ark.(77) MIF yöntemiyle S.negevensis ile C.pneumoniae'nın çok az miktarda çapraz reaksiyon gösterdiğini bulmuşlar ve S.negevensis-spesifik antikorlarının bu iki mikroorganizmanın antikorlarını ayırdetmede başarılı olduğunu tespit etmişlerdir. Ancak, mikroorganizmayı sabitleme prosedürü, Klamidyal MIF testine göre yapılmaktadır. Bu işlemin de S.negevensis'in antijenik yapısını etkilemiş olabileceği öne sürülmüştür. S. negevensis'in Chlamydia veya diğer Chlamydia benzeri mikroorganizmalar ile çapraz reaksiyonu ELİSA yöntemi ile de araştırılmış ve çapraz reaksiyon göstermediği saptanmıştır. ELİSA yöntemi ile S.negevensis- spesifik IgG antikorlarını saptamak daha basit ve objektif bir işlemdir (85). Sensitivite ve spesifite açısından da uygun bir yöntemdir. Ancak, ticari ELİSA kiti olmadığı için çalışmamızda bu yöntem tercih edilmemiştir.

Nazofarengeal sürüntü örneklerinde üreyen bakteriyel mikroorganizmalar genellikle nazofarengeal taşıyıcılığı (örn. S.pneumoniae, kapsüllü H.influenzae ve M.catarrhalis) ya da kolonizasyonu yansıttıklarından, alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olan etiyolojik ajanları doğru olarak gösteremeyebilirler. Bu nedenle esasen alt solunum yolu enfeksiyonlarında nazofarengeal kültür alma endikasyonu yoktur. Oysa trakeal ve nazofarengeal aspiratlarda virüs ve diğer atipik patojenlerin saptanması hastalığın tanısında daha değerlidir (5,13). Kültür ve PCR yöntemi ile nazofarengeal örnekler incelendiğinde PCR'ın daha sensitif olduğu saptanmıştır (78). Bu nedenle çalışmamızda S.negevensis'i saptamak amacıyla PCR metodu tercih edilmiştir.

Çalışmamızda 45 pnömoni, 32 akut bronşiolit, 25 astım atak tablosunda olan 102 hasta ve 46 olguluk sağlıklı kontrol grubundan nazofarengeal sürüntü örnekleri alınmış olup, numuneler çalışılacağı güne kadar -80°C 'de muhafaza edilmiş ve PCR yöntemi ile Simkania negevensis araştırılmıştır. Hem hasta gruplarında hem de kontrol grubunda S.negevensis tespit edilememiştir.

Kahane ve ark. (9)'nın İsrail'de yaptıkları çalışmada, yaşları 2 hafta-12 ay arası olan 120 bronşiolitli infantta nazofarengeal yıkama örneklerinde kültür ve/veya PCR yöntemiyle araştırma yapılmış olup, hastalar sadece RSV enfeksiyonu olan, sadece S.negevensis enfeksiyonu olan ve her iki enfeksiyonun olduğu hastalar olmak üzere 3 grupta incelenmişlerdir. Gruplar arasında ateş, burun akıntsı, öksürük, takipne, wheezing, apne gibi klinik bulguları, etnik köken, yaşam tarzı, aile üyelerinin sayısı gibi demografik verileri, beyaz küre değerleri incelenmiş ve gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Klinik bulgulara bakıldığında S.negevensis'in RSV pozitif hasta grubunda morbiditeyi artırmadığı belirtilmiştir. Simkania negevensis pozitiflik oranı %28 olarak saptanmışken, 56 olguluk kontrol grubunda S.negevensis saptanmamış ve her iki grup karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (9).

Kumar ve ark. (67)'nın yaptıkları çalışmada, New York, Brooklyn'de astım, bronşiolit ve pnömoni tanısı alan 188 çocuk ve erişkin hastada (2 hafta-83 yaş arası) ve yaş grubu ile uyumlu 110 sağlıklı kontrol grubu olgusunda S.negevensis araştırmışlardır. Alınan nazofarengeal sürüntü örnekleri çalışma gününe kadar -70˚C de saklanmıştır. Hastaların %17'sinde, kontrol grubunun ise %23'ünde nazofarengeal sürüntü materyallerinde PCR yöntemiyle S.negevensis saptadıklarını bildirmişlerdir. S.negevensis prevelansının artan yaş ile orantılı olarak arttığını ve tüm yaş grupları için hasta grubu ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını bildirmişlerdir (67).

Korppi ve ark. (79) Finlandiya'da yaptıkları çalışmada yeni tanı astımlı 1-6 yaş arası 104 hasta ve 120 kontrol grubu olgusunda S.negevensis oranı araştırmışlardır. Kan örneklerinde MIF test ile IgG, IgA ve IgM bakılmıştır. S.negevensis IgG veya IgM antikorları %16 oranında pozitif bulunmuş, bu çocukların %11'inin 12-23 ay, % 20'sinin 24-35 ay, %23'ünün 3-5 yaş aralığında olduğu belirtilmiştir. IgG antikorlarında kontrol grubu ve hasta çocuklar arasında anlamlı fark saptanmamıştır. IgM antikorları ise kontrol grubundaki çocuklarda pozitif saptanmış olup, IgA antikoru hiçbir çocukta saptanamamıştır. S.negevensis'in, okul öncesi çocuklarda enfeksiyona neden olduğu gösterilmiş ancak astım ile ilişkili bulunmamıştır (79).

Friedmann ve ark. (78)'nın yaptıkları bir diğer çalışmada, İngiltere'de solunum yolu enfeksiyonu tanısı alan 1-55 yaş arası 120 hastadan serum örnekleri alınmış ve -20 derecede saklanmıştır. ELİSA yöntemiyle IgG ve IgA antikorları araştırılmıştır. Hastalarda artan yaşla birlikte IgG seroprevelansında da artış görülmüştür. S.negevensis prevelansı, 16-55 yaş grubunda 1-4 yaş grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. Erişkin hastalarda S.negevensis IgG prevelansı, sağlıklı gruba kıyasla yüksek olmakla birlikte iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Ancak, S.negevensis spesifik IgA antikorları, 16-55 yaş grubu erişkin hastalarda, sağlıklı populasyona kıyasla anlamlı derecede yüksek saptanmıştır. IgA antikorlarının geçirilmekte olan enfeksiyonu göstermede daha etkili olduğu düşünülmüştür (78).

Greenberg ve ark. (86)'nın yaptıkları çalışmada, Kanada'da 22 bronşiolitli infanttan alınan nazofarengeal yıkama örneklerinde, PCR yöntemi ile %64 oranında Simkania negevensis pozitifliği saptadıklarını bildirmişler ancak bu çalışmada kontrol grubu almamışlardır. Bu mikroorganizmanın gerçek bir patojenden daha çok fırsatçı ajan olabileceği düşünülmüştür (86).

Bu bulgular S.negevensis'in insanlarda var olduğunu ve ASYE nedeni olabileceğini desteklemesine rağmen sonuçlarımızla çelişmektedir.

S.negevensis'in sıklıkla İsrail, Kuzey Amerika ve Batı Avrupa'da görüldüğü bildirilmiştir, ancak bölgesel sınırlandırma da yapılmamıştır (68,78,86). Örneğin Yamaguchi ve ark. (77) Japonya'da yaptıkları 588 sağlıklı kişide S. negevensis araştırmasında mikroimmunofloresan tekniği ile S. negevensis spesifik IgG bakılmış ve sağlıklı gönüllülerde %4,3 oranında saptanmıştır. Bu çalışma grubunda, 19 yaşından küçük 296 olgudan sadece 3'ünde (%1) pozitiflik saptanmış ve artan yaşla birlikte S.negevensis sıklığında artış görülmüştür (77). Nascimento ve ark. (10)'nın Brezilya'da yaptıkları çalışmada, toplum kaynaklı pnömoni nedeniyle hastanede yatan 5 yaşından küçük 184 çocuğun sadece 3'ünde (%1,6) S.negevensis'i serolojik olarak (IgG ve IgM) pozitif saptamışlardır. Sonuç olarak, S.negevensis'in bölgelerinde ASYE'nin gerçek ama nadir sebebi olduğunu göstermişlerdir. Bu durumun dünya çapında S.negevenesis'in seroprevelansında varyasyonlar olmasına bağlı olduğunu

bildirmişlerdir (10,77). Çalışmamızda da hasta ve sağlıklı grupta Simkania negevensis saptanamamıştır. Bulgularımız, S.negevensis'in coğrafik dağılımındaki farklılıkları desteklemektedir. 102 hasta grubunda S.negevensis'in tespit edilememesi bölgemizde S.negevensis'in varsa bile çok nadir ASYE sebebi olabileceğini düşündürmüştür.

Sonuç olarak, daha geniş hasta gruplarında diğer serolojik yöntemler de göz önünde bulundurularak farklı marka kitler denenerek daha net sonuçlara ulaşılabileceği kanısındayız.

6. SONUÇLAR

- Yeni tanımlanan ve dünya üzerindeki yaygınlığı ülkeden ülkeye ve yaş gruplarına göre farklılık gösteren Simkania negevensis, bölgemizde yapılan çalışmada saptanmamıştır. Bu durum, S. negevensis'in bölgemizde varsa bile alt solunum yolu enfeksiyonlarında çok nadir bir etken olduğunu düşündürmüştür.
- Gelecekte alt solunum yolu enfeksiyonunda etiyolojik ajan araştırmasında daha fazla sayıda hastada farklı yöntemler kullanılarak yapılacak olan çalışmalarda S.negevensis saptanabilir.

KAYNAKLAR

1. WHO. The World Health Report 2005. Redesigning child care: Survival, growth and development. World Health Organization, Geneva 2005; 127-43.

2. T.C Hükümeti-UNICEF 2001-2005 işbirliği programı. Türkiye'de Çocuk ve Kadınların Durumu Raporu Aralık 2003; 103-85.

3. Kocabaş E, Yalçın E, Akın L ve ark. Çocukluk Çağında Toplum Kökenli Pnömoni Tanı ve Tedavi Rehberi. Erişkin ve Çocuklarda Toplum Kökenli Pnömoniler ve Akut Bronşiolit Tanı ve Tedavi Rehberleri. Toraks Dergisi 2002; 3: 19-30.

4. McIntosh K, Harper M. Acute Uncomplicated Pneumonia. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG (Eds). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases (2nd ed), Philadelphia: Churchill Livingstone 2003; 219-25.

5. McIntosh K. Community-acquired pneumonia in children. N Eng J Med 2002; 346: 429-37.

6. Balfour I, Openshavv P. Viral infection. In Silverman M (Ed). Childhood Asthma and Other Wheezing Disorders. (2nd ed), London 2002; pp 205-21.

7. Andrew HL, Joseph DS, Donald YML. Childhood Asthma. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (eds). Nelson Textbook of Pediatrics (19th ed) Philadelphia. Elseiver Science Co 2011; 134: pp 760-74.

8. Senior BA, Keneddy DW. Management of sinusitis in the asthmatic patient. Ann Allergy Asthma Immunol 1996; 77: 6-11.

9. Kahane S, Greenberg D, Friedman MG, Haikin H, Dagan R. High prevalence of 'Simkania Z', a novel Chlamydia-like bacterium, in infants with acute bronchiolitis. J Infect Dis 1998; 177: 1425-29.

10. Nascimento-Carvalho CM, Cardoso MR, Paldanius M, et al. Simkania negevensis infection among Brazilian children hospitalized with community-acquired pneumonia. J İnfect 2009; 58: 250-3.

11. Tanır G, Aytekin C. Çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonları. STED 2001; 1010: 382-85.

12. Jokinen C, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Incidence ofcommunity acquired pneumonia in the population of four municipalities in eastern Finland. Am J Epidemiol 1993; 137: 977-88.

13. Kocabaş E, Ersöz DD, Karakoç F ve ark. Türk Toraks Derneği Çocuklarda Toplumda Gelişen Pnömoni Tanı Ve Tedavi Uzlaşı Raporu. Toraks Dergisi 2009; 10: 2: 3-24.

14. Stein TR, Marostica JC: Community-aquired pneumonia. Pediatr Rev 2006; 7: 136-7.

15. Hayytsville, MD. Vital Statistics of the United States. National Center for Health Statistics 1998; 98-105.

16. Barson WJ. Epidemiology, pathogenesis, and etiology of pneumonia in children. Version 16.3 http:// www.uptodate.com (accessed June, 2008), (online http//www.utdol.com).

17. Sectish TC, Prober CG. Pneumonia. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, (Eds). Nelson Textbook of Pediatrics. (17th ed.), Philadelphia, Saunders Company 2004: pp 1432-35.

18. Sağlık bakanlığı ulusal hastalık yükü-maliyet etkinlik çalışması: UHYME çalışması, Türkiye 2000.

19. Akut Solunum Yolu Enfeksiyonu ve Ateşin Prevalansı ve Tedavisi. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdleri Enstitüsü, Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması, 2003. Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etüdleri Enstitüsü. Ankara, Türkiye 2004; 136-9.

20. Michelow IC. Epidemiology and Clinical Characteristics of Community- Acquired Pneumonia in Hospitalized Children. Pediatrics 2004; 113: 701-7.

21. Klein JO. Bacterial pneumonias. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (Eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases. (4th ed.), Philadelphia: W.B. Saunders Company 2004: 273-84.

22. Boyer KM. Nonbacterial pneumonias. In: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ, Kaplan SL (Eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases (4th ed.), Philadelphia: W.B. Saunders Company 2004: pp 260-73.

23. Sinaniotis CA, Sinaniotis AC. Community-acquired pneumonia in children. Curr Opin Pulm Med 2005; 11: 218-25.

24. File TM. Community-associated meticilline resistant Stapylococcus aureus: not only a cause of skin infections, also a new cause of pneumonia: editorial review. Curr Opin Infect Dis 2005; 18: 123-4.

25. Talal Farha T, Thomson AH. The burden of pneumonia in children in the developed world. Paediatr Respir Rev 2005; 6: 76-82.

26. World Health Organization. The managment of acute respiratory infection in children. Practical guidelines for outpatient care. World Health Organization, Geneva 1995.

27. Lutfiyya MN. Diagnosis and treatment of communityacquired pneumonia. Am Fam Physician 2006; 73: 442-50.

28. Sekerrett SJ. Host defenses againts respiratory infection. Med Clin North Am 1994; 78: 941-65.

29. Ostapchuk M, Roberts D, Haddy R. Community-Acquired Pneumonia in infants and Children. Am Fam Physician 2004; 70: 899-908.

30. Korppi M, Kiekara O, Heiskanen-Kosma T, et al. Comparison of radiological findings and microbial aetiology of childhood pneumonia. Acta Paediatr 1993; 82: 360-3.

31. Donnelly LF. Imaging in immunocompotent children who have pneumonia. Radiol Clin North Am 2005; 43: 253-65.

32. Kesebir D, Vazguez M, Weibel C, et al. Human BocaVirüs in Young Children in the United States: Molecular Epidemological Profile and Clinical Characterstics of a newly Emerging Respiratory Virus. J Infect Dis 2006; 194: 1276-82.

33. Heulitt MJ, Ablow RC, Santos CC, et al. Febril infants less than 3 months old: value of chest radiography. Radiology 1988; 167: 135-7.

34. British Thoracic Society Standards of Care Committee. BTS Guidelines for the Management of community Aquired Pneumonia in Childhood. Thorax 2002; 57: 1-24.

35. 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.

36. Heiskanen-Kosma T, Korppi M. Serum C-reactive protein cannot differentiate bacterial and viral aetiology of community-aquired pneumonia in children in primary health care settings. Scand J Infect Dis 2000; 32: 399-402.

37. Perren A, Cerutti B, Lepori M, et al. Influence of steroids on procalcitonin and C-reactive protein in patients with COPD and community-acquired pneumonia. Infection 2008; 36: 163-6.

38. Korppi M, Remes S, Heiskanen-Kosma T. Serum procalcitonin concentrations in bacterial pneumonia in children: A negative result in primary healthcare settings. Pediatr Pulmonol 2003; 35: 56-61.

39. Singhi S, Dhawan A. Frequency and significance of electrolyte abnormalities in pneumonia. Indian Pediatr 1992; 29: 735-40.

40. Mclntosh K, Harper M. Complication of Acute Pneumonia. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG, (Eds). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases (2nd ed), Philadelphia: Churchill Livingstone 2003; pp 225-31.

41. Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Leinonen M, et al. White blood cells, creactive protein and erythrocyte sedimentation rate in pneumococcal pneumonia in children. Eur Respir J 1997; 10: 1125-9.

42. Principi N, Esposito S, Blasi F, et al. Role of Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae in children with community-aquired lower respiratory tract infections. Clin Infect Dis 2001; 32: 1281-9.

43. Hale KA, Isaacs D. Antibiotics in childhood pneumonia. Paediatr Respir Rev 2006; 7: 145-51.

44. Goodman D. Inflammatory disorders of the small airways. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB (Eds): Nelson Textbook of Pediatrics (17th ed), Philadelphia: WB Saunders 2004; pp 1414-7.

45. Tristram DA, Welliver RC. Bronchiolitis. In: Long SS, Pickering LK, Prober CG. Eds: Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases (2nd ed), Philadelphia: Churchill Livingstone 2003; pp 213-8.

46. Balfour I, Openshavv P. Viral infection. In Silverman M. Ed: Childhood Asthma and Other Wheezing Disorders (2nd ed). London 2002; pp 205-21.

47. Çokuğraş H. Bronşiyolit Tanı ve Tedavisi. In Dağlı E, Karakoç F. Çocuk Göğüs Hastalıkları. Nobel Tıp Kitabevi, İstanbul 2007; pp 133-7.

48. Yalçın E, Karadağ B, Uzuner N ve ark. Toraks Derneği-Akut bronşiyolit tanı ve tedavi uzlaşı raporu. Toraks Dergisi 2009; 10: 2: 3-7.

49. Isaacs D. Is bronchiolitis an obsole te term? Current Opin Pediatr 1998; 10: 1-3.

50. Modl M, Eber E, Weinhandl E, et al. Assesment of bronchodilator responsiveness in infants with bronchiolitis. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 763-8.

51. Patel H, Platt R, Lozano JM, et al. Glucocorticoids for acute viral bronchiolitis in infants and young children. Cochrane Database Syst Rev 2004; CD004878.

52. Boche L, Ferrero ME, Cuestas E, et al. Indications of conventional chest physiotherapy in acute bronchiolitis. Medicina 2004; 64: 198-200.

53. Wang L, McParland BE, Pare PD. The functional consequences of structural changes in the airways: implications or airway hyperresponsiveness in asthma. Chest 2003; 123: 356-62.

54. Romagnani S. Induction of Th1 and Th2 response: a key role for the “natural” immune response. Immunol Today 1992; 13: 379-81.

55. Global İnitiative for Asthma (GINA). Global stratgy for asthma managment and prevention. NHLBI/WHO workshop repot. National Institutes of Health. National Hearth, Lung, and Blood Institute 2010.

56. Hopkin JM. The rise of atopy and links of infection. Allergy 2002; 57(Suppl 72): 5-12.

57. Von Mutius E. The environmental predictors of allergic disease. J Allergy Clin Immunol 2000; 705: 9-13.

58. Prescott SL, Macaubas C, Holt BJ, et al. Transplacental priming of the human immune system to environmental allergens: universal skewing of initial T cell responses toward the Th-2 cytokine profile. J Immunol 1998; 160: 4730-5.

59. Kemp T, Pearce N, Fitzharris P, et al. Is infant immunization a risk factor for childhood asthma or allergy? Epidemiology 1997; 8: 678-81.

60. Shaheen SO, Aaby P, Hall AJ, et al. Measles and atopy in Guinea-Bissau. Lancet 1996; 347: 1792-7.

61. Matricardi PM, Rosmini F, Ferrigno L, et al. Cross-sectional retrospective study of prevalence of atopy among Italian military student with antibodies against hepatitis A Virüs. Br Med J 1997; 314: 999-1003.

62. Seddon PC, Sunderland D, O'Halloran SM, Hart CA, Heaf DP. Branhamella catarrhalis colonization in preschool asthmatics. Pediatr Pulmonol 1992; 73: 133-9.

63. Seggev JS, Lis I, Siman-Tov R, et al. Mycoplasma pneumoniae is a frequent cause of exacerbation of bronchial asthma in adults. Ann Allergy 1986; 57: 262-5.

64. Emre U, Roblin PM, Gelling M, et al. The association of Chlamydia pneumoniae infection and reactive airway disease in children. Arch Pediatr Adolesc Med 1994; 148: 121-5.

65. Thumerelle C, Deschildre A, Bouquillon C, et al. Role of Virüses and atypical bacteria in exacerbations of asthma in hospitalized children. Pediatr Pulmonol 2003; 35: 75-82.

66. Kahane S, Gonen R, Sayada C, Elion J, Friedman MG. Description and partial characterization of a new Chlamydia-like microorganism. FEMS Microbiol Lett 1993; 109: 329-34.

67. Kumar S, Kohlhoff SA, Gelling M, et al. Infection with Simkania negevensis in Brooklyn, New York. Pediatr Infect Dis J 2005; 24: 989-92.

68. Friedman MG, Dvoskin B, Kahane S. Infections with the chlamydia-like microorganism Simkania negevensis, a possible emerging pathogen. Microbes infect 2003; 5: 1013-21.

69. Kahane S, Everett KD, Kimmel N, Friedman MG. Simkania negevensis, strain ZT: growth, antigenic and genome characteristics. Int J Syst Bacteriol 1999; 49: 815-20.

70. Bush RM, Everett KD. Molecular evolution of the Chlamydiaceae. Int J Syst Evol Microbiol 2001; 51: 203-20.

71. Kahane S, Dvoskin B, Lustig G, Dilbeck P, Friedman MG. Partial characterization of Simkania negevensis isolates and comparison with Chlamydiales type strains, In: Saikku P (Ed.), Proceedings of the Fourth Meeting of the European Society for Chlamydial Research, Editrice Esculapio, Bologna, Italy 2000; 8.

72. Friedman MG, Ilan S, Kahane S, Kosashvili N, Bir Y, Lieberman D. A simple ELISA capable of distinguishing between IgG antibodies to Chlamydia trachomatis and Chlamydia pneumoniae, Opportunistic Pathogens. 1997; 43-49.

73. Friedman MG, Galil A, Greenberg S, Kahane S. Seroprevalence of IgG antibodies to the Chlamydia-like microorganism ‘Simkania Z’ by ELISA. Epidemiol Infect 1999; 122: 117-23.

74. Friedman MG, Dvoskin B, Hartley J, et al. Seropositivity to the novel microorganism Simkania negevensis in Israel, North America, and Great Britain. In: Proceedings of the Fourth Meeting of the European Society for Chlamydial Research. Helsinki, Finland. Universitas Helsingiensis 2000: 324.

75. Lieberman D, Kahane S, Lieberman D, Friedman MG. Pneumonia with serological evidence of acute infection with the Chlamydia-Like Microorganism 'Z'. J Resp Crit Care Med (Am) 1997; 156: 578-82.

76. Lieberman D, Dvoskin B, Lieberman DV, Kahane S, Friedman MG. Serological evidence of acute infection with the chlamydia-like microorganism Simkania negevensis (z) in acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. J Clin Microbiol Infect Dis 2002; 21: 307-09.

77. Yamaguchi T, Yamazaki T, Inoue M, et al. Prevalences of antibodies against Simkania negevensis in a healthy japanese population determined by the microimmunofluorescence test. Fems Immunol Med Microbiol 2005; 43: 21-7.

78. Friedman MG, Kahane S, Dvoskin B, Hartley JW. Detection of Simkania negevensis by culture, PCR and serology in respiratory tract infection in Cornwall, UK. J Clin Pathol 2006; 59: 331-3.

79. Korppi M, Paldanius M, Hyvärinen A, Nevalainen A. Simkania negevensis and newly diagnosed asthma: a case-control study in 1- to 6-year-old children. Respirology 2006; 11: 80-3.

80. Husain S, Kahane S, Friedman MG, et al. Simkania negevensis in bronchoalveolar lavage of lung transplant recipients: a possible association with acute rejection. Transplantation 2007; 83: 2: 138-43.

81. Kahane S, Fruchter D, Dvoskin B, Friedman MG. Versatility of Simkania negevensis infectionin vitro and induction of host cell inflammatory cytokine response. J Infect 2007; 55; 13-21.

82. Friedman MG, Birkebaek N, Dvoskin B, Andersen PL, Kahane S. Serologic evidence for infection with Simkania negevensis in Denmark and its possible association with chronic cough, In: P. Saikku (Ed.), Proceedings of the Fourth Meeting of the European Society for Chlamydial Research, Editrice Esculapio 2000: pp 258.

83. Kahane S, Dvoskin B, Mathias M, Friedman MG. Infection of Acanthamoeba polyphaga with simkania negevensis and S. negevensis survival within amoebal cysts. Appl Environ Microbiol 2001; 67: 4789-95.

84. Dowell SF, Peeling RW, Boman J, et al. Standardizing Chlamydia pneumoniae assays: recommendations from the Centers for Disease Control and Prevention (USA) and the Laboratory Centre for Disease Control (Canada). Clin Infect Disease 2001; 15; 33: 492-503.

85. Friedman MG, Galil A, Greenberg S, Kahane S. Seroprevalence of IgG antibodies to the chlamydia-like microorganism 'Simkania Z' by ELISA. Epidemol Infect 1999; 122: 117-23.

86. Greenberg D, Banerji A, Friedman MG, Chiu CH, Kahane S. High rate of Simkania negevensis among Canadian inuit infants hospitalized with lower respiratory tract infections. Scand j Infect Dis 2003; 35: 506-8.

T.C.

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Duygu EKİNCİ'ye ait "**Pnömoni, Bronşiolit ve Astım Atağı İle Gelen Çocuklarda Etiyolojik Ajan Olarak Simkania Negevensis'in Araştırılması**" adlı çalışma, jürimiz tarafından Çocuk Hastalıkları ve Sağlığı Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih: 23/08/2013

İmza:

Üye Prof. Dr. Kubra Durmuşel

Üye Prof. Dr. Nazmi Narin

Üye Doç. Dr. Mehmet Köse