

DEĞİŞEN PEDIATRİK PNÖMONİ EPİDEMİYOLOJİSİ VE ETKENLERİ

Mustafa HACIMUSTAFAOĞLU

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Enfeksiyon Hastalıkları Bilim Dalı, BURSA
mkemal@uludag.edu.tr

ÖZET

Gelişmiş ülkelerde yıllık pnömoni insidansı <5 yaş çocuklarda 3.3/1000, 0-16 yaşta 1.5/1000 bulunmuştur. İki yaş altı çocuklarda sıklık daha yüksektir.

Bazı rutin aşıların, aşı ile ilişkili etkenlerin yol açtığı pnömoniden koruyuculuğu net biçimde gösterilmiştir. Bunlar arasında özellikle *Haemophilus influenzae* tip b ve konjuge pnömokok aşılı, ayrıca kızamık, boğmaca, influenza aşılı sayılabilir. Bu nedenle bu aşıların rutin uygulandığı bölgelerde pnömoni etyolojisinde ve sıklığında önemli değişimler olabilir. ABD'de 7 bileşenli konjuge pnömokok aşısı (KPA-7) rutine girmeden önce 2000 yılında <2 yaş pnömoni insidansı 12-14/1000 iken, rutin KPA-7 uygulaması (4 doz; 2-4-6 ve 14 ayda) sonrası 8-10/1000'e düşmüştür. İki-4 yaş altındaki çocuklarda ise insidans aynı dönemlerde yaklaşık 4/1000 civarında sabit seyretmiş, hatta 2005 yılında hafif artış göstermiştir.

Toplum kaynaklı pnömonide değişik etkenlerin gerçek prevalansı net değildir. Çünkü değişik çalışmalarda, değişik yaş grupları hedeflenerek sadece kısıtlı sayıda etken ve kısıtlı yöntemlerle çalışılmış olabilir. Çocuklarda pnömoniye yol açan birçok farklı grup etken (özellikle viral ve bakteriyel olmak üzere) olabilir. Etkenler yaş grubuna göre çok değişebilir.

Tedavinin ampirik belirlenmesinde yaş grubuna özel etkenlerin dikkate alınmasında yarar vardır.

Anahtar sözcükler: çocukluk, epidemiyoloji, etkenler, pnömoni

SUMMARY

Changing Pediatric Pneumonia Epidemiology and Etiology

In developed countries, annual pneumonia incidence below 5 years is 3.3/1000, and below 16 years is 1.5/1000. The rate is higher in children below 2 years.

Certain vaccines related the etiologic agents for pneumonia, can clearly prevent against the pneumonia caused by those agents. The examples are *Haemophilus influenzae* type b, conjugated pneumococcal vaccines, measles, pertussis, influenza virus vaccines. In countries these vaccines routinely employed, the incidence and etiology of pneumonia can considerably change. In USA, the incidence of pneumonia below 2 years was 8-10/1000 in 2000 (before routine conjugated 7 valent pneumococcal vaccine; PCV-7), and it decrease to 4/1000 at the same age group in 2005 after introducing routine PCV-7 (four doses; 2-4-6 and 14 months of age). However, in 2 to 4 years of ages, the pneumonia incidence did not changed at the same period.

The prevalence of different etiological agents is not clear in the community-acquired pneumonia of children. In different studies, only certain age groups or limited etiologic agents or limited methods could have been used. There are many different etiologic agents (especially viral and bacterial agents) causing pneumonia. The agents can very differ in regard of the age groups.

In the empiric therapy decision, it is important to consider the specific etiologic agents according to the specific age group.

Keywords: childhood, epidemiology, etiology, pneumoniae

Pnömoni ve pnömonitis tanımlaması akciğerlerdeki (visseral plevral, akciğer bağ dokusu, hava yolları, alveoller, damarsal yapılar gibi) herhangi bir inflamatuvar durum için kullanılır. Alt solunum yolu enfeksiyonları genellikle bronşit, bronşiyolit, pnömoni veya bunların kombinasyonu için kullanılır. Değişik çalışmalarda

pnömoni sıklıkla ve tipik olarak ateşle birlikte (bazı spesifik pnömonilerde ateş yoktur veya belirgin olmayabilir) öksürük, hırıltı gibi solunum sistemi semptomları ve özellikle 3 yaş altında takipne varlığı, pnömoniyi destekler akciğer dinleme bulguları (esas olarak kreptasyon ve yapılabirirse parankimal tutulumu göste-

ren akciğer grafisinde infiltrasyon) varlığında düşünülür. Pnömoni etyolojisi bronşiyolit gibi diğer alt solunum yolu infeksiyonlarının etyolojisinden farklılıklar gösterir. Bu yazıda esas olarak toplum kaynaklı pnömonilerin etyolojisi incelenecektir.

Gelişmiş ülkelerde yıllık pnömoni <5 yaş çocuklarda 3.3/1000, 0-16 yaşta 1.5/1000 bulunmuştur⁽³¹⁾. Beş yaş altındaki toplum kaynaklı pnömonili çocukların yaklaşık yarısı hastaneye yatış endikasyonu gösterir⁽³²⁾. ABD’de konjuge pnömokok aşısı (KPA-7) rutine girmeden önce 2000 yılında <2 yaş pnömoni insidansı 12-14/1000 iken rutin KPA sonrası 8-10/1000’e düşmüştür⁽⁶⁸⁾. İki-4 yaş altındaki çocuklarda ise insidans aynı dönemlerde yaklaşık 4/1000 civarında sabit seyretmiş, hatta 2005 yılında hafif artış göstermiştir⁽¹⁸⁾.

Mevsimsel özellik

Hem viral hem bakteriyel pnömoniler bütün yıl boyunca olabilir. Ancak muhtemelen kapalı ve kalabalık alanlarda daha çok bulunmaya bağlı ve damlacık (özellikle küçük çocuklarda ek olarak sekresyon teması da önemlidir) yoluyla daha kolay bulaşmaya bağlı olarak, soğuk mevsimlerde (geç sonbahar kış, erken ilkbahar) daha sık görülür. Tropikal bölgelerde bütün mevsimlerde benzer oranlarda görülebilir.

Risk faktörleri

Erkek (E/K oranı 1.25-2), düşük sosyoekonomik düzey, kalabalık aile, sık viral infeksiyon geçirme, kreş veya okula devam, ayrıca konjenital kalp hastalığı, bronkopulmoner displazi, kistik fibroz, astım, orak hücreli anemi, yutma bozukluğuna yol açan veya bilinci baskılayan nöromusküler hastalık, gastroösefagial reflü, trakeoösefagial fistül gibi gastrointestinal hastalık, immun yetmezlik, aktif ve pasif sigara içiciliği, ergenlerde alkol ve diğer madde kullanımları pnömoni riskini arttırır^(4,8).

Aşıların etkisi

Bazı rutin aşıların aşı ile ilişkili etkenlerin yol açtığı pnömoniden koruyuculuğu net biçimde gösterilmiştir. Bunlar arasında özellikle *Haemophilus influenzae* tip b (Hib) ve konjuge

pnömokok aşısı (KPA), ayrıca kızamık, boğmaca, influenza aşısı sayılabilir. Hib aşısı öncesi dönemlerde özellikle 2-4 yaş altı çocuklarda pnömoninin en sık nedenleri arasında iken rutin ve düzenli Hib aşılmasıyla Hib’e bağlı pnömoni hemen tamamen ortadan kalkmıştır. Yedi bileşenli konjuge pnömokok aşısı (KPA-7) rutin uygulaması ile, özellikle <2 yaş çocuklarda hastaneye yatışı gerektiren pnömokokal pnömoni insidansı etkin bir biçimde azalmıştır^(23,37). Gene KPA-7 ile 2 yaş altı ayaktan pnömoniyle doktora başvurularda anlamlı azalma olmuş, fakat 1-18 yaş arasında böyle bir azalma gözlenmemiş, stabil seyretmiştir^(40,68). Onüç bileşenli konjuge pnömokok aşısının (KPA-13) pnömoni ve komplike pnömoni (ampiyem gibi) olgularında KPA-7’ye ek olarak serotip 1, 3, 5, 6A, 7F ve 19’ yı içermesi olumlu etkinin KPA-7’de gözlenenden daha fazla olacağını düşündürülebilir. Pnömokok aşılması viral pnömoni nedeniyle hastaneye yatışları da azaltabilir. Çift kör randomize plasebo kontrollü bir çalışmada 9 bileşenli KPA aşısıyla tam aşılama ile solunum sistemi viruslarına bağlı (7 virus; influenza A, B, parainfluenza 1-3, RSV, adenovirus gibi) hastaneye yatan pnömonili çocuklarda % 31 azalma gözlenmiştir⁽⁴⁵⁾. Bu durum, hastaneye yatış gerektirecek ciddi viral pnömoni olgularında, eşlik eden pnömokok infeksiyonu/pnömonisi olabileceğini desteklemektedir.

Hib aşısı ile invazif Hib infeksiyonu hastalıklarında >% 95 azalma saptanmıştır. Bu durum Hib pnömonisi için de söz konusudur; iki veya 3 doz rutin primer seri Hib aşısı uygulayan toplumlarda Hib pnömonisi nadiren görülür ve bu olguların da tam aşılı olmadığı gözlenmiştir^(5,11,19,51,59,67). Hib aşısının etkinliğinde toplumsal immunitenin de etkisi vardır. İngiltere’de 1992’de Hib aşısı rutine girmiştir ve olgularda beklenen azalma saptanmıştır. Ancak 1998’den itibaren Hib hastalığında göreceli bir artış ve okul çağında Hib taşıyıcılığında artış saptanmıştır⁽⁵¹⁾. Yazarların yorumu; pekiştirme aşılamalarının olmaması, özellikle okul çağında Hib dolaşımının devam etmesine yol açabilir şeklinde olmuş ve 2003’te İngiltere’de 4 yaş altındaki çocuklara pekiştirme Hib aşısı kampanyası uygulanmış ve bunun sonucunda Hib hastalık hızları azalmıştır⁽⁵¹⁾. ABD’de de 2008 yılında 5 invazif

Hib olgusu saptanmıştır (aşı yapamama veya pekiştirme doz yetersizliğine bağlı olarak)⁽¹¹⁾. Bu bulgular, invazif Hib hastalığının ve muhtemelen Hib pnömonilerinin, rutin aşı uygulanan gelişmiş ülkelerde bile aşı uygulamasındaki eksikliklere bağlı olarak görülebileceğini desteklemektedir⁽¹¹⁾.

KPA'nın pnömونيye etkisi Afrika, Finlandiya, Filipinler ve ABD'de yapılmış 113000'den fazla çocuğun değerlendirildiği 6 büyük randomize kontrollü çalışmada değerlendirilmiştir⁽⁴³⁾. DSÖ kriterlerine göre radyolojik tanımlı pnömوني için aşının koruyucu etkinliği % 27, klinik pnömونiden korunma % 6 oranında saptanmıştır. HIV'li ve HIV'siz çocuklarda benzer bulunmuştur. ABD'de KPA-7 öncesi (1997-1999) ile KPA-7 sonrası (2001-2004) dönemlerde 2 yaş altı çocuklarda bütün nedenli pnömونيye bağlı hastaneye yatışlarda % 39, pnömokokal pnömونilerde ise % 65 azalma olduğu gösterilmiştir⁽²³⁾. ABD de ulusal hastane verilerine göre bu azalma 2007 yılına kadar devam etmiştir⁽²⁴⁾. Ancak 1-18 yaş çocuklarda ayaktan pnömوني nedeniyle doktora başvurularda bir değişiklik gözlenmemiştir⁽⁴⁰⁾. KPA aşısı virüsle ilgili pnömونيye bağlı hastaneye yatışları da azaltabilir^(45,46). KPA-9 ile yapılan ve 37000'den fazla bebeğin katıldığı randomize bir çalışmada solunum yolu virüslerine bağlı (influenza, parainfluenza, RSV, adenovirus gibi yedi virus) hastaneye yatışa neden olan pnömونilerde % 31 azalma saptanmıştır⁽⁴⁵⁾. Bir başka çalışmada gene KPA-9'la human MPV'ye bağlı alt solunum yolu enfeksiyonu ve klinik pnömوني insidansı HIV olmayan çocuklarda sırasıyla % 45 ve % 55, HIV'li çocuklarda ise gene sırasıyla % 53 ve % 65 azalmıştır⁽⁴⁶⁾. Bu bulgular viral (influenza, parainfluenza, RSV, adenovirus ve MPV gibi) viral-bakteriyel/pnömokokal birlikte enfeksiyonunun özellikle ciddi pnömونide önemli olduğu ve KPA aşısıyla hastaneye yatış gerektiren pnömونilerde anlamlı korunma sağlanabileceği yönündedir.

Etken ilişkili pnömوني tipleri

Bakteriyel pnömونide değişik tip klinik, radyolojik ve patolojik tablo söz konusu olabilir⁽⁴⁷⁾. Lobar pnömوني; bir lob veya bir lobun bir segmenti tutulur, tipik olarak *Streptococcus pneu-*

moniae pnömونisinde görülür. Bronkopnömوني; esas olarak hava yolları etrafındaki interstisyumda tutulum vardır ve bu durum grup A streptokok ve *Staphylococcus aureus* pnömونisinde görülür. Nekrotizan pnömوني; aspirasyon pnömونisinde ve *S.pneumoniae*, grup A streptokok, *S.aureus* pnömونisinde görülebilir. Kazeöz granümatöz pnömوني; esas olarak tüberkülozda görülür. İnterstisyel veya peribronşiyal tutulum ve buna ikincil parankimal infiltrasyon tipik olarak bakteriyel pnömوني ile komplike olmuş viral pnömonide görülür. Viral pnömونilerde ise interstisyel pnömوني veya daha çok interstisyel pnömوني görülür⁽⁴⁷⁾.

Etyolojik ajanlar

Çocuklarda pnömونيye yol açan birçok farklı grup etken (özellikle viral ve bakteriyel olmak üzere) olabilir. Etkenler yaş grubuna göre çok değişebilir.

Toplum kaynaklı pnömonide (TKPn) değişik etkenlerin gerçek prevalansı net değildir. Çünkü değişik çalışmalarda, değişik yaş grupları hedeflenerek sadece kısıtlı sayıda etken ve kısıtlı yöntemlerle çalışılmış olabilir. Pnömوني etkeninin belirlenmesinde; infekte akciğer alanından direkt olarak (korunmuş bronkoskopi fırça yöntemi veya transkütan akciğer aspirasyonu gibi) örnek almak en değerli metot olmakla birlikte, invazif olduğu için genellikle rutinde uygulanmaz. Bu nedenle etkene yönelik yapılmış birçok çalışmanın kendi içlerinde kısıtlılıkları vardır. Değişik çalışmalarda TKPn etyolojisi ile ilgili çalışmalar incelendiğinde; bazı hususlar şu şekilde özetlenebilir^(31,32): Virüsler bütün yaş gruplarında önemli bir pnömوني etkenidir ve yapılan çalışmalarda genelde tek başlarına olguların % 14-35'inde etken olduğu görülmüştür ve bu oran küçük çocuklarda % 50'ye kadar çıkabilir^(31,32). Virüsler genellikle 5 yaş altında daha sıklıkla etken olur. İki yaş altı bebeklerde RSV önemli bir viral etken olarak akılda tutulmalıdır^(26,27,30). RSV bronşiyolitinin yanı sıra özellikle küçük 2 yaş altında çocuklarda viral pnömونinin en sık nedenlerindedir. Hastaneye yatış gerektiren viral pnömونilerde daha sık olmak üzere viral-bakteriyel (özellikle pnömokok ve stafilokok) ko-enfeksiyon/pnömوني olabilir. İnterferon virüsleri; süper enfeksiyon ve

ko-infeksiyon olarak pnömokok, stafilokok, daha az olarak grup A streptokok pnömone risini arttırır ve ağır infeksiyona yol açabilir^(10,38,53,61). Ayrıca solunum yolu viral infeksiyonlarında nazofarengeyal kültürlerde pnömokok kolonizasyonunun arttığı gösterilmiştir⁽⁵³⁾. Bu durum pnömone dahil diğer solunum yolu bakteriyel süper infeksiyonlarına zemin hazırlayabilir. İnfluenza ile birlikte olduğunda TKPn-MRSA infeksiyonu özellikle ciddi seyredebilir^(12,28). İnflenzaya bağlı pnömone 2-3 yaş ve altındaki çocuklarda RSV ve parainfluenza viral pnömoneilerinden ayıramayabilir ve genellikle interstisiyel pnömone yapar. Ayrıca laringotrakeid (psödokrup), bronşit, bazen bronşiyolit yapabilir. İnfluenza virusu özellikle astım gibi alta yatan kronik akciğer hastalığı varsa alevlenmeye ve pnömoneye karışacak tablolara yol açabilir^(54,57,58). Özellikle yüksek risk gruplu çocuklarda (<5 yaş özellikle <2 yaş çocuklar, <19 yaş uzun süre aspirin alan çocuklar gibi) inflenzaya bağlı pnömone daha sık görülür⁽¹³⁾. Altı ayın altındaki bebeklerde inflenzaya bağlı hastane yatış ve ölüm en yüksektir⁽¹³⁾. İnfluenza pnömoneisi en sıklıkla 2 yaş altında görülür^(15,42,57). Genellikle interstisiyel pnömone yapar. Bir çalışmada, 4 yaş altı çocuklardaki kanıtlı inflenzaya pnömoneisi olan olgular değerlendirilmiş ve interstisiyel pnömone % 50, bazen alveoller % 25 veya hem interstisiyel hem alveoller pnömone % 25 oranında görülmüştür⁽⁴²⁾. İnfluenza pnömoneisi genellikle benign ve kısa sürelidir. Birlikte *S.aureus* ve *S.pneumoniae* sekonder bakteriyel ko-infeksiyonu yüksek risk grubunda hasta olmadan da gelişebilir, ancak *S.aureus* birlikte olduğunda özellikle ağır ve hızla fatal seyredilir⁽²⁹⁾. *S.pneumoniae* çocuklardaki bakteriyel pnömoneinin genel olarak en sık nedenidir^(34,55). TK-MRSA bazı bölgelerde önemli sorun olmaya başlamıştır ve ampiyemli TKPn'nin önemli bir nedeni olabilir. Altı ayın altındaki (özellikle 2 hafta-4 ay) küçük bebeklerde *Chlamydomphila trachomatis* akıldaki tutulması gereken bir etken-dir, özellikle konjonktivit olan bebeklerde ateşsiz, balgamlı, öksürük olan pnömoneilerde düşünölmelidir. Beş yaş üzeri çocuklarda *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydomphila pneumoniae* daha siktir^(39,41).

Bebeklerde TKPn etkenleri arasında en sık

virüsler (özellikle RSV, inflenya ve diğerleri) görülür. Bebeklerdeki afebril pnömone klasik olarak *C.trachomatis*'e bağlıdır ancak CMV, *Mycoplasma hominis*, *Ureaplasma urealyticum* da afebril pnömone yapabilir. *Bordetella pertussis* bebeklerde (ayrıca >2 hafta devam eden öksürüklü diğer yaş gruplarında da) önemli bir pnömone etkenidir ve afebril seyredebilir⁽⁴⁾.

Beş yaş altı çocuklarda virüsler TKPn'nin en sık etyolojik faktörlerindedir^(31,32). Beş yaş altındaki çocuklarda RSV en sık viral pnömone etkenidir⁽³³⁾. RSV pnömoneisi sıklıkla bronşiyolit yayılmasıyla gelişir. Diğer viral etkenler arasında; inflenya A ve B, parainflenya virüsleri (genellikle tip 3), adenovirüsler (1-5, 7, 14, 21 ve 35, özellikle serotip 3, 7 ve 21 ciddi ve komplike pnömone ile seyrederek), human metapnömovirus (hMPV; 2001 yılında tanımlanmıştır, 5 yaş altı alt solunum yolu infeksiyonlarının sık bir nedenidir), ayrıca rinovirus, coronavirüs, insan bocavirüs gibi virüsler de etken olabilir⁽¹⁴⁾. Bakteriyel etkenler arasında pnömokok, *S.aureus* ve *Streptococcus pyogenes*, sık görölenler arasındadır. Rutin aşı yapılan bölgelerde Hib aşısına bağlı olarak, çocukluk çağı pnömoneilerinde Hib artık önemli bir etken değildir, ancak non-tip b *H.influenzae*'lar etken olabilir. Ayrıca *Moraxella catarrhalis* ve atipik bakteriler de pnömoneye yol açabilir. Pnömokok birkaç haftadan büyük bebeklerde tüm yaş gruplarında en önemli bakteriyel pnömone etkenidir. *S.aureus* ve *S.pyogenes* nekrotizan pnömone ve ampiyem yapabilir. Viral infeksiyon sonrası veya eşliğinde gelişen bakteriyel pnömoneilerde komplikasyon oranı daha yüksektir (inflenya sırası ve sonrasında *S.aureus*, suçüçeğı sonrasında *S.pyogenes* gibi)^(12,28). *M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae* genelde 5 yaş üzerinde görölmekle birlikte 5 yaş altı TKPn'lerde de artık eskiye nazaran daha fazla görölmektedir^(17,32).

Beş yaş üstü çocuklarda pnömokok en sık bakteriyel etkenidir. *M.pneumoniae* >5 yaşta daha küçük çocuklara göre daha sık görülür. *C.pneumoniae* daha büyük çocuk ve genç erişkinlerde pnömoneinin sık nedenlerinden birisidir.

Aspirasyon sonrasında gelişen pnömoneilerde öncelikle bakteriyel etkenler düşünölmelidir. Anaerobik oral flora (peptostreptokoklar gibi anaerobik streptokoklar, *Fusobacterium*,

Bacteroides, *Prevotella melaninogenica* gibi) etkenler arasında olabilir. Aspirasyon sonrası gelişen pnömonilerde, anaerobların da dahil olduğu polimikrobiyal etkenler dikkate alınarak tedavi planlanmalıdır⁽⁴⁾.

Nosokomiyal pnömoni sıklıkla hastaneye yatan ve mekanik ventilasyon uygulanan çocuklarda görülür. Etken genellikle Gram negatif basil veya *S.aureus*'tur. Bazı durumlarda bireysel veya hastane salgının bir parçası olarak viral nozokomiyal pnömoni (özellikle RSV olmak üzere parainfluenza, influenza virus gibi) gelişebilir.

İmmün baskılanmış çocuklarda normal çocuklarda görülen tüm etkenler görülebileceği gibi nötropenik hastalarda özellikle Gram negatif basil ve *S.aureus*, *Legionella pneumophila* ile kontamine olmuş sıvı veya havaya maruz kalan (klima, nemlendirme sistemleri, kontamine göl, dere gibi) immün baskılanmış çocuklarda lejyelloz, özellikle nötropenik immün baskılanmış ve hücrel immunitesi bozulmuş çocuklarda *Aspergillus* ve *Fusarium* gibi fırsatçı mantarlar, *Pneumocystis jirovecii* de görülebilir. İmmün baskılanmış çocuklardaki viral pnömoniler (kıızamıkçık, VZV, CMV, EBV gibi) hayatı tehdit edebilir.

Kistik fibrozda sıklıkla *S.aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* ve *H.influenzae* (genellikle tiplendirilemeyen suşları) görülür. Hastalık ilerledikçe ilaç dirençli Gram negatifler (*Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans* gibi) saptanabilir.

Hayvan teması bazı etkenleri düşündürülebilir. Bunlar arasında *Chlamydia psittaci* (psittakos; kuşlardan geçiş), *Coxiella burnetii* (Q ateşi; koyun, keçi, dana, kedi veya bu hayvanlarla kontamine toprak temasıyla) sayılabilir.

Yenidoğanda pnömoni etkenleri:

Yenidoğanda pnömoni etkeni bakteriyel, viral, sipiroketal, fungal, protozoan, klamidya olabilir. Erken ve geç başlangıçlı pnömonide en sık etkenler bakteriyel kökenlidir. Virüsler genellikle interstisyel pnömoni yaparlar, bakteriyel etkenler bronkopulmoner doku infiltrasyon ve destrüksiyonu ve plevra inflamasyonu yaparlar⁽⁶²⁾.

Erken başlangıçlı pnömoni genellikle

doğum sonrası ilk üç günde kazanılır; infekte amniyon sıvısının intraüterin aspirasyonu, plasental kan akımıyla transplasental geçiş veya doğum sırası/sonrasında infekte amniyon sıvı aspirasyonu (vajinal sekresyon aspirasyonu dahil) gelişebilir. Bu durumlarda annedeki infeksiyon uyarıcı veya fikir verici olabilir. Ancak vajinal kolonizasyon (grup B streptokok, *Escherichia coli* gibi) durumlarında annede infeksiyon kliniği olmayabilir. Çoğu erken başlangıçlı pnömoniler özellikle aerobik bakteriyel kaynaklıdır, bazı durumlarda *Bacteroides* cinsi anaeroplarda da etken olabilir. ABD ve diğer gelişmiş ülkelerde erken başlangıçlı pnömonide grup B streptokoklar (GBS) en sık etkidir. İngiltere'de yapılmış bir çalışmada erken başlangıçlı pnömonisi olan 35 yenidoğanda GBS olgularının % 57'sini oluşturmuştur⁽⁶⁶⁾. Değişik ülkelerde ve değişik çalışmalarda (özellikle gelişmekte olan ülkeler olmak üzere) diğer etkenler; *E.coli*, *Klebsiella*, *S.aureus*, *S.pneumoniae*, erken başlangıçlı pnömoni etkenleri arasında sayılabilir, *Listeria monocytogenes* ve tüberküloz da az görülen etkenler arasında olup sayılabilir; bu etkenler genellikle transplasental kaynaklıdır⁽¹⁶⁾. Yenidoğan tüberkülozunda öncelikli olarak karaciğer tutulumu (akciğere ek olarak) sıklıkla beklenir. *U.urealyticum* yenidoğanda akut pnömoni etkenleri arasında sayılabilir (tartışmalıdır). Ancak bazı çalışmalarda ve bir meta analizde akut ve kronik akciğer hastalığına yol açabileceği öne sürülmüştür^(7,44,52,56). Bir çalışmada 1500 gramın altındaki 47 bebek incelenmiş; doğum sonrası *U.urealyticum* kolonizasyonu olan bebeklerde kolonize olmayanlara göre daha fazla pnömoni radyoloji bulguları gözlenmiştir (% 53'e karşı % 21)⁽⁵²⁾. Kronik akciğer hastalığının başlangıç radyolojik bulguları da gene aynı şekilde kültür pozitif olgularda daha sık (% 23'e karşı % 2), postmenstrüel 36. haftada oksijen bağımlılığına yönelik relatif risk; kültür pozitif olgularda 11.0 bulunmuştur⁽⁵²⁾. Bir başka çalışmada doğumdan sonra ilk 12 saatte mekanik ventilasyon gerektiren 105 VLBW yenidoğanda *U.urealyticum* kültürü pozitif olan bebeklerin 28. günde (ama 36. postmenstrüel haftada değil) daha fazla kronik akciğer bulgusu gösterdiği saptanmıştır⁽⁵⁶⁾. Ancak *U.urealyticum* kolonizasyonu için eritromisin verilmesi kronik akciğer

hastalığına olumlu etki sağlamamıştır^(7,44). Ayrıca bazı üreoplazma suşları eritromisine duyarlı bulunmamıştır^(64,65).

Yenidoğanda erken başlangıçlı pnömönide virüsler de söz konusu olabilir. HSV; viral kaynaklı erken başlangıçlı pnömöninin en sık etkenidir. Genellikle doğum sırasında HSV ile enfekte anneden kazanılır⁽³⁾. Disemine HSV enfeksiyonlarının % 33-54'ünde HSV pnömönisi gelişebilir ve sıklıkla tedaviye rağmen fatal seyredebilir^(3,9). Diğer yenidoğanda pnömöni oluşturan virüsler (adenovirus, enterovirus, kabakulak gibi); genellikle geç gebelikte anneyi enfekte ederek transplasental geçişle yenidoğanda pnömöni yaparlar^(9,25,49). Konjenital rubellada interstisyel pnömöni olabilir, ancak sitemegalovirus olguların % 1'inden daha azında yenidoğanda bu tip bir pnömöni yapar^(6,63).

Yenidoğanda kandida pnömönisiye yol açabilir. Sistemik kandidiyazda % 70 olguda pnömöni gelişebilir⁽²⁾. Prospektif bir çalışmada VLBW bebeklerin yaklaşık % 25'inde GIS ve solunum sisteminde kandida kolonizasyonu olur ve bu durum kandida enfeksiyonları için (pnömöni dahil) bir risk faktörüdür. Nadiren konjenital toksoplazmoz ve sifiliz de yenidoğanda erken pnömönisiye yol açabilir.

Geç başlangıçlı pnömöni hastane sırasında veya taburcu olduktan sonra, hastanede kazanılan etkenlere bağlı olarak gelişir. Geç başlangıçlı pnömöni, hasarlanmış trakeal ve bronşiyal mukozadan veya hematogen yolla kazanılabilir⁽⁶²⁾. GBS pnömönide; GBS'nin beta-hemolizin ekspresyon düzeyi, mikroorganizmanın akciğer epitelyal hücre hasarı yeteneği ile doğrudan alakalıdır. Bu mekanizma hematogen GBS bakteriyemisinin akciğere yayılmasında da kısmen etkili olabilir. Sürfaktan fosfolipidi, beta-hemolizin ilişkili akciğer epitelyum hücre hasarını inhibe eder, bu nedenle surfaktan yetmezliği olan prematüre bebeklerde, GBS pnömönisi daha sık ve daha ciddidir^(20,50). Geç başlangıçlı pnömönideki bakteriyel etkenler arasında Gram pozitif etkenler (*S.aureus*, *S.pneumoniae*, *S.pyogenes*) en sık görülenleridir. Geç başlangıçlı pnömönide bazı bakteriler bazı klinik bulguları daha fazla yaparlar, bu nedenle bu bulguların varlığı bazı bakterileri düşündürülebilir. *S.aureus* ve *Klebsiella pneumoniae* aşırı doku hasarı yaparak apse ve

ampiyeme yol açabilir. *Bacillus cereus*, prematürede nekrotizan pnömöni yapabilir ve ventilatör devrelerinden enfeksiyonu bulaşabilir^(22,36). *S.aureus* ve *K.pneumoniae*, *E.coli*, *Serratia marcescens*, *Enterobacter cloacae*, *S.pneumoniae*, *P.aeruginosa* pnömötosele yol açabilir^(21,60). Akciğer apsesi olan bir çocukta beyin apsesi de varsa *Citrobacter diversus* akla gelmelidir⁽⁶⁰⁾. *C.trachomatis* genellikle anne vajinal bulaş kaynaklıdır, nispeten uzun inkübasyon süresi vardır, tipik olarak yenidoğanlarda 2. haftadan sonra görülür⁽³⁵⁾. Normal bebeklerde *C.trachomatis* nazal taşıyıcılık oranı % 15-20 arasında değişir ve *C.trachomatis* pnömönisi için bir risk faktörüdür⁽⁶²⁾.

Geç başlangıçlı yenidoğan pnömönisinde RSV, parainfluenza, adenovirus, enterovirus, rinovirus, influenza gibi virüsler etken olabilir. Çoğu bebek doğumda ve sonrasında sağlıklıdır, sıklıkla aynı sürelerde viral enfekte aile üyeleri saptanabilir. En sık viral pnömöni etkeni RSV olarak düşünülür (özellikle geç sonbahar, kış ve erken ilkbahar aylarında). RSV'li bir bebek pnömöni bulgularının yanı sıra apne ile de başvurabilir; bu durum ayrıca tanıda dikkate alınmalıdır. Bir çalışmada <37 hafta 40 viral pnömönisi olan prematürede RSV olguların % 55'ini oluşturmuştur⁽¹⁾. Kandida bazen özellikle ELBW prematürelere (özellikle uzun süre antibiyotik tedavisi alan ve solunum yollarında kolonizasyon olan) geç başlangıçlı pnömöni etkeni olabilir, ek olarak kortikosteroid verilmesi riski daha da artırır⁽⁶²⁾.

KAYNAKLAR

1. Abzug MJ, Beam AC, Gyorkos EA, Levin MJ. Viral pneumonia in the first month of life, *Pediatr Infect Dis J* 1990;9(12):881-5. <http://dx.doi.org/10.1097/00006454-199012000-00005> PMID:2177540
2. Baley JE, Kliegman RM, Fanaroff AA. Disseminated fungal infections in very low-birth-weight infants: clinical manifestations and epidemiology, *Pediatrics* 1984;73(2):144-52. PMID:6420764
3. Barker JA, McLean SD, Jordan GD et al. Primary neonatal herpes simplex virus pneumonia, *Pediatr*

- Infect Dis J* 1990;9(4):285-9.
<http://dx.doi.org/10.1097/00006454-199004000-00012>
 PMid:2159613
4. Barson WJ, Kaplan SL, Torchia MM. Epidemiology, pathogenesis, and etiology of pneumonia in children. <http://www.uptodate.com/contents/epidemiology-pathogenesis-and-etiology-of-pneumonia-in-children>, Erişim tarihi: 10.02.2012.
 5. Black SB, Shinefield HR, Fireman B et al. Efficacy in infancy of oligosaccharide conjugate Haemophilus influenzae type b (HbOC) vaccine in a United States population of 61,080 children. The Northern California Kaiser Permanente Vaccine Study Center Pediatrics Group, *Pediatr Infect Dis J* 1991;10(2):97-104.
<http://dx.doi.org/10.1097/00006454-199102000-00004>
 PMid:2062621
 6. Boppana SB, Fowler KB, Britt WJ et al. Symptomatic congenital cytomegalovirus infection in infants born to mothers with preexisting immunity to cytomegalovirus, *Pediatrics* 1999;104(1 Pt 1):55-60.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.104.1.55>
 PMid:10390260
 7. Bowman ED, Dharmalingam A, Fan WQ, Brown F, Garland SM. Impact of erythromycin on respiratory colonization of *Ureaplasma urealyticum* and the development of chronic lung disease in extremely low birth weight infants, *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(7):615-20.
<http://dx.doi.org/10.1097/00006454-199807000-00008>
 PMid:9686728
 8. Boyer KM. Nonbacterial pneumonia, "Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 6th" kitabında s.289, Saunders, Philadelphia (2009).
 9. Campbell JR. Neonatal pneumonia, *Semin Respir Infect* 1996;11(3):155-62.
 PMid:8883173
 10. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Bacterial coinfections in lung tissue specimens from fatal cases of 2009 pandemic influenza A (H1N1)-United States, May-August 2009, (*MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58(38):1071-4.
 PMid:19798021
 11. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Invasive Haemophilus influenzae type B disease in five young children-Minnesota, 2008, (*MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2009;58:58-60.
 PMid:19177041
 12. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Severe methicillin-resistant Staphylococcus aureus community-acquired pneumonia associated with influenza-Louisiana and Georgia, December 2006-January 2007, (*MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2007;56:325-9.
 PMid:17431376
 13. Centers for Disease Control and Prevention. 2011-2012 Influenza antiviral medications: Summary for clinicians. <http://www.cdc.gov/flu/professionals/antivirals/summary-clinicians.htm> (Accessed on September 5, 2011).
 14. Cherry JD, Chen TK. Adenoviruses, "Feigin RD, Cherry JD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL (eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases, 6th ed" kitabında s.1949, Saunders, Philadelphia (2009).
 15. Dawood FS, Fiore A, Kamimoto L et al. Influenza-associated pneumonia in children hospitalized with laboratory-confirmed influenza, 2003-2008, *Pediatr Infect Dis J* 2010;29(7):585-90.
<http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e3181d411c5>
 PMid:20589966
 16. Duke T. Neonatal pneumonia in developing countries, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005;90(3):F211-9.
<http://dx.doi.org/10.1136/adc.2003.048108>
 PMid:15846010 PMCID:1721897
 17. Esposito S, Bosis S, Cavagna R et al. Characteristics of Streptococcus pneumoniae and atypical bacterial infections in children 2-5 years of age with community-acquired pneumonia, *Clin Infect Dis* 2002;35(11):1345-52.
<http://dx.doi.org/10.1086/344191>
 PMid:12439797
 18. Fiore AE, Shay DK, Broder K et al. Prevention and control of seasonal influenza with vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2009, *MMWR Recomm Rep* 2009;58(RR-8):1-52.
 PMCID:2821196
 19. Fritzell B, Plotkin S. Efficacy and safety of a Haemophilus influenzae type b capsular polysaccharide-tetanus protein conjugate vaccine, *J Pediatr* 1992;12(3):1:355-62.
 20. Gibson RL, Nizet V, Rubens CE. Group B streptococcal beta-hemolysin promotes injury of lung microvascular endothelial cells, *Pediatr Res* 1999; 45:626-34.
<http://dx.doi.org/10.1203/00006450-199905010-00003>
 PMid:10231855
 21. Glustein JZ, Kaplan M. Enterobacter cloacae cau-

- sing pneumatocele in a neonate, *Acta Paediatr* 1994;83(9):990-1.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.1994.tb13190.x>
 PMid:7819699
22. Gray J, George RH, Durbin GM et al. An outbreak of *Bacillus cereus* respiratory tract infections on a neonatal unit due to contaminated ventilator circuits, *J Hosp Infect* 1999;41(1):19-22.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0195-6701\(99\)90032-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0195-6701(99)90032-4)
 23. Grijalva CG, Nuorti JP, Arbogast PG et al. Decline in pneumonia admissions after routine childhood immunisation with pneumococcal conjugate vaccine in the USA: a time-series analysis, *Lancet* 2007;369(9568):1179-86.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60564-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60564-9)
 24. Grijalva CG, Nuorti JP, Zhu Y, Griffin MR. Increasing incidence of empyema complicating childhood community-acquired pneumonia in the United States, *Clin Infect Dis* 2010;50(6):805-13.
<http://dx.doi.org/10.1086/650573>
 PMid:20166818
 25. Groenendaal F, Rothbarth PH, van den Anker JN, Spritzer R. Congenital mumps pneumonia: a rare cause of neonatal respiratory distress, *Acta Paediatr Scand* 1990;79(12):1252-4.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.1990.tb11421.x>
 26. Gupta S, Shamsundar R, Shet A, Chawan R, Srinivasa H. Prevalence of respiratory syncytial virus infection among hospitalized children presenting with acute lower respiratory tract infections, *Indian J Pediatr* 2011;78(12):1495-7.
<http://dx.doi.org/10.1007/s12098-011-0491-0>
 PMid:21660398
 27. Hacimustafaoglu M, Celebi S, Aynaci E, Koksall N, Sinirtas M, Goral G. Evaluation of RSV frequency in acute bronchiolitis by different methods, *J Pediatr Inf* 2008;2:156-61.
 28. Hageman JC, Uyeki TM, Francis JS et al. Severe community-acquired pneumonia due to *Staphylococcus aureus*, 2003-04 influenza season, *Emerg Infect Dis* 2006;12(6):894-9.
<http://dx.doi.org/10.3201/eid1206.051141>
 PMid:16707043
 29. Hall CB, Edwards MS, Mallory GB, Torchia MM. Clinical features and diagnosis of seasonal influenza in children. http://www.uptodate.com/contents/search?search=Clinical+features+and+diagnosis+of+seasonal+influenza+in+children&sp=0&searchType=PLAIN_TEXT&source=USER_INPUT&searchControl=TOP_PULLDOWN&searchOffset=, Erişim Tarihi 03.02.2012.
 30. Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK et al. The burden of respiratory syncytial virus infection in young children, *N Engl J Med* 2009;360(6):588-98.
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0804877>
 PMid:19196675
 31. Harris M, Clark J, Coote N et al. British Thoracic Society guidelines for the management of community acquired pneumonia in children: update 2011, *Thorax* 2011;66(Suppl 2):ii1-23.
<http://dx.doi.org/10.1136/thoraxjnl-2011-200598>
 PMid:21903691
 32. Health Policy and Clinical Effectiveness Department. Cincinnati Children's Hospital Medical Center. Community acquired pneumonia. www.cincinnatichildrens.org/svc/alpha/h/health-policy/ev-based/pneumonia.htm (Accessed on August 11, 2011).
 33. Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C et al. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study, *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(11):986-91.
<http://dx.doi.org/10.1097/00006454-199811000-00004>
 PMid:9849979
 34. Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Leinonen M. Serologically indicated pneumococcal pneumonia in children: a population-based study in primary care settings, *APMIS* 2003;111(10):945-50.
<http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0463.2003.1111005.x>
 PMid:14616546
 35. Jain S. Perinatally acquired *Chlamydia trachomatis* associated morbidity in young infants, *J Matern Fetal Med* 1999;8(3):130-3.
[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1520-6661\(199905/06\)8:3<130::AID-MFM11>3.0.CO;2-X](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1520-6661(199905/06)8:3<130::AID-MFM11>3.0.CO;2-X)
 36. Jevon GP, Dunne WM Jr, Hicks MJ, Langston C. *Bacillus cereus* pneumonia in premature neonates: a report of two cases, *Pediatr Infect Dis J* 1993;12(3):251-3.
<http://dx.doi.org/10.1097/00006454-199303000-00019>
 PMid:8451107
 37. Kaplan SL, Mason EO Jr, Wald ER et al. Decrease of invasive pneumococcal infections in children among 8 children's hospitals in the United States after the introduction of the 7-valent pneumococcal conjugate vaccine, *Pediatrics* 2004;113(3 Pt 1):443-9.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.113.3.443>
 PMid:14993532
 38. Kash JC, Walters KA, Davis AS. Lethal synergism of 2009 pandemic H1N1 influenza virus and *Streptococcus pneumoniae* coinfection is associated with loss of murine lung repair responses,

- MBio* 2011;2(5):pii00172-11.
39. Korppi M, Heiskanen-Kosma T, Kleemola M. Incidence of community-acquired pneumonia in children caused by *Mycoplasma pneumoniae*: serological results of a prospective, population-based study in primary health care, *Respirology* 2004;9(1):109-14.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1440-1843.2003.00522.x>
PMid:14982611
 40. Kronman MP, Hersh AL, Feng R et al. Ambulatory visit rates and antibiotic prescribing for children with pneumonia, 1994-2007, *Pediatrics* 2011;127(3):411-8.
<http://dx.doi.org/10.1542/peds.2010-2008>
PMid:21321038
 41. Kurz H, Göpflich H, Wabnegger L, Apfalter P. Role of *Chlamydia pneumoniae* in children hospitalized for community-acquired pneumonia in Vienna, Austria, *Pediatr Pulmonol* 2009;44(9):873-6.
<http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21059>
PMid:19670403
 42. Lahti E, Peltola V, Virkki R, Ruuskanen O. Influenza pneumonia, *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(2):160-4.
<http://dx.doi.org/10.1097/01.inf.0000199265.90299.26>
PMid:16462295
 43. Lucero MG, Dulalia VE, Nillos LT et al. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age, *Cochrane Database Syst Rev* 2009;7(4):CD004977.
 44. Lyon AJ, McColm J, Middlemist L et al. Randomised trial of erythromycin on the development of chronic lung disease in preterm infants, *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 1998;78(1): F10-4.
<http://dx.doi.org/10.1136/fn.78.1.F10>
PMid:9536833 PMCID:1720741
 45. Madhi SA, Klugman KP, Vaccine Trialist Group. A role for *Streptococcus pneumoniae* in virus-associated pneumonia, *Nat Med* 2004;10(8):811-3.
<http://dx.doi.org/10.1038/nm1077>
PMid:15247911
 46. Madhi SA, Ludewick H, Kuwanda L et al. Pneumococcal coinfection with human metapneumovirus, *J Infect Dis* 2006;193(9):1236-43.
<http://dx.doi.org/10.1086/503053>
PMid:16586360
 47. Mani CS, Murray DL. Acute pneumonia and its complications, "Long SS, Pickering LK, Prober CG (eds). Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases, 3rd ed" kitabında s.245, Churchill Livingstone, New York (2008).
 48. Margolis P, Gadowski A. The rational clinical examination. Does this infant have pneumonia? *JAMA* 1998;279(4):308-13.
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.279.4.308>
 49. Meyer K, Girgis N, McGravey V. Adenovirus associated with congenital pleural effusion, *J Pediatr* 1985;107(3):433-5.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476\(85\)80529-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0022-3476(85)80529-1)
 50. Nizet V, Gibson RL, Rubens CE. The role of group B streptococci beta-hemolysin expression in newborn lung injury, *Adv Exp Med Biol* 1997;418:627-30.
PMid:9331730
 51. Oh SY, Griffiths D, John T et al. School-aged children: a reservoir for continued circulation of *Haemophilus influenzae* type b in the United Kingdom, *J Infect Dis* 2008;197:1275-81.
<http://dx.doi.org/10.1086/586716>
PMid:18422439
 52. Pacifico L, Panero A, Roggini M et al. *Ureaplasma urealyticum* and pulmonary outcome in a neonatal intensive care population, *Pediatr Infect Dis J* 1997;16(6):579-86.
<http://dx.doi.org/10.1097/00006454-199706000-00008>
PMid:9194108
 53. Palacios G, Hornig M, Cisterna D et al. *Streptococcus pneumoniae* coinfection is correlated with the severity of H1N1 pandemic influenza, *PLoS One* 2009;4(12):e8540.
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0008540>
PMid:20046873 PMCID:2795195
 54. Peltola V, Heikkinen T, Ruuskanen O. Clinical courses of croup caused by influenza and parainfluenza viruses, *Pediatr Infect Dis J* 2002;21(1):76-8.
<http://dx.doi.org/10.1097/00006454-200201000-00020>
PMid:11791108
 55. Pelton SI, Hammerschlag MR. Overcoming current obstacles in the management of bacterial community-acquired pneumonia in ambulatory children, *Clin Pediatr (Phila)* 2005;44(1):1-17.
<http://dx.doi.org/10.1177/000992280504400101>
PMid:15678226
 56. Perzigian RW, Adams JT, Weiner GM et al. *Ureaplasma urealyticum* and chronic lung disease in very low birth weight infants during the exogenous surfactant era, *Pediatr Infect Dis J* 1998;17(7): 620-5.
 57. Poehling KA, Edwards KM, Weinberg GA et al.

- The underrecognized burden of influenza in young children, *N Engl J Med* 2006;355(1):31-40. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa054869> PMID:16822994
58. Rihkanen H, Rönkkö E, Nieminen T et al. Respiratory viruses in laryngeal croup of young children, *J Pediatr* 2008;152(5):661-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2007.10.043> PMID:18410770
59. Santosham M, Wolff M, Reid R et al. The efficacy in Navajo infants of a conjugate vaccine consisting of *Haemophilus influenzae* type b polysaccharide and *Neisseria meningitidis* outer-membrane protein complex, *N Engl J Med* 1991;324(25):1767-72. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM199106203242503> PMID:1903846
60. Shamir R, Horev G, Merlob P, Nutman J. *Citrobacter diversus* lung abscess in a preterm infant, *Pediatr Infect Dis J* 1990;9(3):221-2. <http://dx.doi.org/10.1097/00006454-199003000-00018> PMID:2336304
61. Shieh WJ, Blau DM, Denison AM. 2009 pandemic influenza A (H1N1): pathology and pathogenesis of 100 fatal cases in the United States, *Am J Pathol* 2010;177(1):166-75. <http://dx.doi.org/10.2353/ajpath.2010.100115> PMID:20508031 PMID:2893660
62. Speer ME, Garcia-Prats JA, Edwards MS, Kim MS. Neonatal pneumonia. <http://www.uptodate.com/contents/neonatal-pneumonia>, Erişim tarihi, 03.02.2012.
63. Stagno S. Cytomegalovirus, "Remington JS, Klein JO (eds). *Infectious Diseases of the Fetus & Newborn*" kitabında s.312, WB Saunders, Philadelphia (1995).
64. Waites KB, Crouse DT, Cassell GH. Antibiotic susceptibilities and therapeutic options for *Ureaplasma urealyticum* infections in neonates, *Pediatr Infect Dis J* 1992;11(1):23-9. <http://dx.doi.org/10.1097/00006454-199201000-00007> PMID:1549404
65. Walls SA, Kong L, Leeming HA et al. Antibiotic prophylaxis improves *Ureaplasma*-associated lung disease in suckling mice, *Pediatr Res* 2009;66(2):197-202. <http://dx.doi.org/10.1203/PDR.0b013e3181aabd34> PMID:19390479
66. Webber S, Wilkinson AR, Lindsell D et al. Neonatal pneumonia, *Arch Dis Child* 1990;65(2):207-11. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.65.2.207> PMID:2107797 PMID:1792235
67. Yeh S, Kaplan SL, Torchia MM. Prevention of *Haemophilus influenzae* infection. <http://www.uptodate.com/contents/prevention-of-haemophilus-influenzae-infection>. Erişim Tarihi 03.02.2012.
68. Zhou F, Kyaw MH, Shefer A, Winston CA, Nuorti JP. Health care utilization for pneumonia in young children after routine pneumococcal conjugate vaccine use in the United States, *Arch Pediatr Adolesc Med* 2007;161(12):1162-8. <http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.161.12.1162> PMID:18056561