

## ÇOCUKLUK ÇAĞINDA MYCOPLASMA PNEUMONIAE PNÖMONİSİ

Yıldız CAMCIOĞLU

*Mycoplasma pneumoniae pneumonia in childhood.*

*Mycoplasma pneumoniae* infeksiyonları özellikle okul çağı çocuklarda sık görülmesine karşın, ülkemizde çoğu kez tanınmamaktadır. Bunda, laboratuvar yöntemlerinin oldukça sınırlı ve pahalı olması nedeniyle rutin olarak yapılamaması, mikroorganizmanın özelliklerinin iyi bilinmemesi ve çoğu kez hafif klinik belirtiler göstermesi nedeniyle hastaneye yatış oranının düşük olması gibi faktörler etkilidir.

### Etyoloji

*M.pneumoniae* 1944 yılında Eaton tarafından izole edilip uzun süre büyük bir virüs olduğu düşünülen, 1962'de Chanock ve arkadaşları tarafından nitelikleri belirlenen ve konak hücrelerinin dışında yaşamını sürdürebilen, en küçük (0.1 ile 2µ), Gram negatif, üç tabakadan oluşan membrana sahip bir mikroorganizmadır. Hücre duvarının olmaması, penisilin ve sefalosporin gibi hücre duvarına etkili antibiyotiklere karşı organizmayı dirençli kılar.

### Epidemiyoloji

Çocukluk çağında 5-9 ve 10-14 arası yaş grubunda görülen pnömonilerin sırası ile %33 ve %70'i *Mycoplasma* kökenlidir (1, 2, 7, 14). *M.pneumoniae*, ABD ve İngiltere'de toplumdaki edinilmiş pnömonilerin %15 ile 18'inde etken olmaktadır. Yine ABD'de her yıl 1.5 milyon çocuğun pnömoni ve 11 milyon olgunun trakeobronşit olmasına neden olduğu düşünülmektedir. 4-8 yıl arayla, yaz sonunda başlayıp sonbahar ve kış aylarında yoğunlaşan epidemiler yapmaktadır. Kliniğimizde yaptığımız bir araştırmada 1994 yılında infeksiyon servisine yatan hastaların %12'sini *M.pneumoniae* kökenli pnömoniler oluşturmuştur (5). Bu olguların yaş ortalaması 6±2 yaş olup, %75'i 5 yaşın üstündeydi. Hong Kong'da 1986-88 yılında yaşanan bir epidemide hastaneye yatırılan olguların %32'si 6-11 yaş ve %39'u 1-5 yaş arasındaydı (10).

### İmmünoloji

*M.pneumoniae* membranında, akciğer, iskelet ve kalb adalesi lipidlerine benzer yapıda glisero-glikolipid bulunur. Bu biyolojik benzerlik organizmanın konak immün sistemi tarafından tanınmasını önlediği gibi, antijenler soğuk aglütinin örneğinde olduğu gibi daha sonra konak dokularına karşı gelişen antikorların yapımında rol oynarlar. Henüz belirlenemeyen bir etkiyle *M.pneumoniae*, B lenfositlerinin poliklonal aktivasyonuna, T lenfositlerinin baskılanmasına, makrofajların inhibisyonuna ve kompleman sistemi properdin yolunun uyarılmasına neden olur. Organizmaya karşı ilk gelişen antikor eritrosit membranı "T" antijenine karşı IgM tipindeki soğuk aglütinindir. Bu yanıt hastalığın birinci haftasında başlayıp 6. ve 8. haftaya kadar sürer. *M.pneumoniae*'ye özgü antikorlar IgM, IgG, IgA ve salgısal IgA tipindedir. IgG serumda 1 yıl gibi en uzun süre kalan antikordur. Salgısal IgA ise burun salgısından 4 hafta sonra kaybolur (1,2).

## Patogenez

Damlacık infeksiyonu ile bulaşır. Pnömoni olguların balgamlarında mikroorganizma  $10^{12}$  ile  $10^6$  cfu/ml civarında bulunmaktadır. Mikroorganizma P-1 yapışma proteini ile solunum yolu epitel hücresi siliyasına tutunur ve her üç saatte bölünüp sayısal olarak iki kat artar. İki veya üç hafta içinde nazofarenks, farenks ve trakeobronşiyal ağaçta kolonize olur. Mikroorganizmanın salgıladığı peroksit ve hücre membranındaki lipopolisakkarit solunum yolu mukozası epitelini zedeler. Siliya yapışan mikroorganizma siliostaza, daha sonra siliaların kaybına ve epitel hücrelerinin deskuamasyonuna neden olur. Bronş ve bronşiyollerin submukozasında mononükleer hücre infiltrasyonu görülür. Bu patofizyolojik değişiklikler hastalık iyileştikten sonra 1 sene kadar devam etmektedir. Hastalığın seyri sırasında bronşa dökülen polimorf nüveli lökositler, epitel hücreleri ve hücre artıkları, müküs salgısı ile beraber produktif öksürüğe yol açar (1,2).

## Klinik belirtiler

Kuluçka süresi ortalama 14 gündür, ancak bu süre 3 hafta ile 3 ay arasında değişebilir. Geniş serilerle yapılan çalışmalarda, hastalığın en sık görülen semptomlarının kuru öksürük ve ateş olduğu saptanmıştır (1,2,5,9,10,11). Klinik bulgular asemptomatik ya da influenzaya benzer hafif bir solunum yolu infeksiyonundan pnömoni ve ekstrapulmoner komplikasyonlara kadar değişen geniş bir yelpazeye yayılır. Ateş, iştahsızlık, baş ağrısı, boğaz ağrısı ve öksürük belirtilerinden 24 ve 48 saat sonra klinik bulgular ortaya çıkar. Öksürük şiddetli olabilir veya çoğu kez paroksizmaldir; nonproduktif başlayıp hastalık ilerledikçe produktif olur. İzlediğimiz hastalar kliniğe en sık öksürük (%100) ve ateş (%75) semptomları ile başvurmuşlardır (Tablo 1).

Tablo 1. M.pneumoniae pnömonisinde klinik bulgular.

| Bulgu                        | CTF-Çocuk (5)<br>n:20 |     | Group Health Cooper (9)<br>n:35 |    |
|------------------------------|-----------------------|-----|---------------------------------|----|
|                              | n                     | %   | n                               | %  |
| Öksürük                      | 20                    | 100 | 34                              | 97 |
| Boğaz ağrısı                 | 3                     | 15  | 31                              | 48 |
| Solunum zorluğu              | 5                     | 25  | 31                              | 32 |
| Lökosit $>10000/\text{mm}^3$ | 6                     | 30  | 24                              | 21 |
| Ateş $>38^\circ\text{C}$     | 15                    | 75  | 34                              | 94 |
| Hastaneye yatan              | 20                    | 100 | 35                              | 3  |
| Öksürük süresi $>21$ gün     | 20                    | 100 | 18                              | 28 |

Fizik muayenede  $38.5^\circ\text{C}$  civarında ateş, farenksde eritem ve boyunun hiperekstansiyon durumuna getirilmesiyle başlayan boğazda hassasiyet ve öksürük nöbeti bulguları ile trakeobronşit belirtileri görülür. Akciğer alanlarının perküsyonu ile atelektazi ve plevral efüzyon olan bölgelerde yer yer matite alınabilir, oskültasyonda genellikle akciğer kaidelerinde ve arkada kreptan raller ve bölgesel sibilan raller duyulur. Sinüs tutulumu sık olmasına rağmen asemptomatik olması nedeniyle insidansı bilinmemektedir. Deri döküntüleri, küçük çocuklarda otit, büyüklerde büllöz mirinjit, ağrılı servikal lenfadenomegali, göğüs ağrısı, bulantı, kusma, miyalji ve artralji daha az bildirilen belirtilerdir. Hastalarımızın da 2'sinde

ishal, 5'inde kusma ve 3'ünde deri döküntüleri vardı. Hastalarımızın fizik muayenesinde tümünde oskültasyon bulgusu vardı. Hastaların 10'unda (%50) ekspiryum belirgin olarak uzundu, 6'sında (%30) yalnız krepitan raller, 5'inde (%25) sibılan raller ve 9'unda (%45) hem krepitan hem de sibılan raller duyuluyordu. Olguların 7'sinde (%35) döküntü, konjunktivit, miyalji ve akciğer infeksiyonuyla birlikte gerileyen hepatomegali gibi solunum sistemi dışı bulgular saptanmıştır (Tablo 2). Astma bronşiyale ve bronşiyal hiperreaktivite ile giden benzeri hastalığı olan çocuklarda *M.pneumoniae* infeksiyonu akut alevlenmelere yol açabilmektedir (8,14). Genellikle radyolojik görünümle uyuşmayan daha hafif bir klinik tablo söz konusudur (7,12,17).

Tablo 2. *M.pneumoniae* pnömonili olgularda fizik bulgular (5).

| Bulgu                    | n  | %   |
|--------------------------|----|-----|
| Oskültasyon bulgusu      | 20 | 100 |
| Dispne                   | 5  | 25  |
| Farenjit                 | 5  | 25  |
| Servikal lenfadenomegali | 5  | 25  |
| Sinüzit                  | 4  | 20  |
| Döküntü                  | 2  | 15  |
| Konjunktivit             | 2  | 15  |
| Miyalji                  | 1  | 5   |
| Hepatosplenomegali       | 1  | 5   |
| Stevens-Johnson sendromu | 1  | 5   |

### Radyolojik görünüm

*M.pneumoniae* pnömonisinde radyolojik olarak akciğer görünümü birçok hastalığı taklit edebilir. Çoğunlukla alt lobların birini tutan tek taraflı pnömonik infiltrasyon (%70) olmasına rağmen bronş submukozasının hücresel infiltrasyonu ile "tram lines" ve "doughnuts" görünümü, interstisyel infiltrasyon, subsegmental ve segmental ateletazi bazan yama görünümüne yol açabilir. Değişik oranlarda (%9-34) hiler adenopati ve bazı serilerde de %40'lara kadar varan sıklıkla plevral sıvı görülmektedir (2,7,12,14,17).

Hastalarımızın radyolojik bulguları arasında en sık olarak bilateral (%45), unilateral (% 25) pnömonik infiltrasyon, hiler adenomegali (% 20), retiküler görünüm (%10), bilateral havalanma artışı (%10) ve parapnömonik ya da interlober sıvı (%20) görülmüştür. Hastalarımızda infiltrasyonun literatür bilgilerine uyumlu olarak %80 alt loblarda görülmesine karşın, %45 oranında iki taraflı olması ile farklılık göstermiştir.

### Laboratuvar incelemeleri

Yirmi hastalık serimizde *M.pneumoniae* infeksiyonu tanısı için kompleman fiksasyonu yöntemi ile spesifik IgM atikörleri ve soğuk antikor titreleri araştırılmıştır. Serolojik testlerde 20 hastada spesifik IgM pozitif bulunmuş, bunlardan 11'inde IgG de pozitif olarak saptanmıştır. Tanı kriteri olarak aldığımız spesifik IgM antikörleri, tüm olgularımızda 1/64'den yüksek titede bulunmuştur

(1,2,3,13). Akut ve iyileşme dönemleri arasında titrelerdeki 4 misli artış tanıyı pekiştiren bir başka laboratuvar bulgusudur. Toplam 28 hastada soğuk aglutininler araştırılmış ve bunlardan 8'inde (%40) 1/64'den büyük değerler saptanmış, bu 8 hastanın da spesifik IgM'i pozitif bulunmuştur. *M.pneumoniae* infeksiyonlarında %50 oranında soğuk aglutininin titrelere artış görülmekte ve bu bulgunun özellikle pulmoner tutulumun ciddiyeti ile orantılı olduğu bildirilmektedir (1,2,14). Olgularımızda ise bu testin %30 oranında pozitif olduğu görülmüş, ancak hastalığın ağırlığıyla bir ilişkisi saptanmamıştır. *M.pneumoniae* infeksiyonlarında lökosit sayısı genellikle normal, sedimentasyon akut dönemde yüksektir, pozitif Coombs testi ve retikulositoz belirgin olmasa da aneminin varlığını göstermektedir. Hastalarımızda da tablo 3'de görüldüğü gibi olguların %60'ında yüksek CRP, %70'inde sedimentasyonda artış, %30'unda 10,000/mm<sup>3</sup>'ün üzerinde lökositoz ve % 60'ında da periferik yaymada sola kayma saptanmış, transaminazlarda geçici yükselme %20 oranında görülmüştür. Bu bulgular da *M.pneumoniae* infeksiyonlarının beklenen laboratuvar değerleriyle uyumlu olmuştur (1,2,3,6,8).

Tablo 3. *M.pneumoniae* pnömonili olgularda laboratuvar sonuçları (5).

|                                | n  | %   |
|--------------------------------|----|-----|
| Spesifik IgM pozitifliği       | 20 | 100 |
| Spesifik IgG pozitifliği       | 11 | 55  |
| Soğuk aglutinin                | 8  | 40  |
| Lökosit >10000/mm <sup>3</sup> | 6  | 30  |
| Sola kayma                     | 12 | 60  |
| CRP artışı                     | 12 | 60  |
| Sedimentasyon artışı           | 14 | 70  |

### Ayırıcı tanı

Klinik bulgular ve radyolojik görünüm göz önünde tutulduğunda *M.pneumoniae* pnömonisi infeksiyöz ve noninfeksiyöz birçok hastalığa benzemektedir (Tablo 4). Ayırıcı tanıda bu hastalıklar dikkate alınmalıdır.

Tablo 4. *M.pneumoniae* pnömonisinde ayırıcı tanı (2).

| İnfeksiyon hastalıkları |  |
|-------------------------|--|
| Bakteriyel              | <i>S.pneumoniae</i><br>TWAR<br><i>M.tuberculosis</i><br><i>B.pertussis</i> |
| Viral                   | Influenza A veya B<br>Adenovirus 3,4,7<br>RSV                              |
| Fungal                  | <i>H.capsulatum</i><br><i>C.immitis</i><br><i>B.dermatitidis</i>           |
| Allerjik                | Astma  |
| Aspirasyon              | Mide içeriği ve yabancı cisim  |
| Kimyasal                | İlaçlar  |

## Tedavi

*M.pneumoniae* makrolid grubu antibiyotiklere çok duyarlıdır (Tablo 5). 8 yaşın altındaki çocuklarda ilk seçenек antibiyotik eritromisindir. 8 yaşın üstünde tetrasiklin kullanılabilir. Yeni geliştirilen makrolidler tedavide başarıyla kullanılmaktadır. Yapılan çok merkezli bir araştırmada *M.pneumoniae* pnömonisi tedavisinde kullanılan eritromisin ve klaritromisinin tedavi başarısı eşit oranda (%80) bulunmuştur. Yeni geliştirilen makrolidlerden klaritromisin eritromisine oranla akciğerde daha yüksek konsantrasyona erişir (16). Akciğer dokusu ve sıvısına daha iyi geçmesi, gastrointestinal yan etkilerin daha az olması ve geniş doz aralığı ile ilaç uyumunun sağlanması yeni makrolidlerin kullanımını artırmaktadır. Tedavide eritromisin, klaritromisin ve tetrasiklin gibi bir antibiyotik seçildiğinde, ateşin ortalama 3(1-6) günde düştüğü, radyolojik değişimlerin 1-6 haftada düzeldiği, öksürüğün ise 3-4 haftaya dek uzayabileceği bildirilmektedir (1,2,12,14,15).

Tablo 5. *M.pneumoniae* pnömonisinde tedavi.

| Antibiyotik                                | Doz (gün)                            | Doz sıklığı (saat) |
|--|--------------------------------------|--------------------|
| Oral tedavi                                |                                      |                    |
| Eritromisin baz, stearat veya etilsuksinat | 40-50 mg/kg<br>Mak:2 g               | 6-8                |
| Eritromisin esteolat                       | 30-40 mg/kg                          |                    |
| Klaritromisin                              |                                      |                    |
| 8 kg'dan az                                | 7.5 mg/kg                            | 12                 |
| 8-12 kg                                    | 1/2 ölçek (125 mg)                   | 12                 |
| 12-19 kg                                   | 125 mg                               | 12                 |
| 20-29 kg                                   | 1.5 ölçek                            | 12                 |
| 30-40 kg                                   | 250 mg<br>Mak: 500 mg                | 12                 |
| Tetrasiklin hidroklorit                    | 25-50 mg/kg<br>Mak: 2 g              | 6                  |
| Doksisiklin                                |                                      |                    |
| < 45 kg                                    | İlk gün 4.4 mg/kg<br>Sonra 2.2 mg/kg | 12<br>12-24        |
| > 45 kg                                    | İlk gün 200 mg<br>Sonra 100 mg       | 12<br>12-24        |
| İntravenöz tedavi                          |                                      |                    |
| Eritromisin gluseptat, laktobiyonat        |                                      |                    |
| Doksisiklin                                |                                      |                    |
| Klaritromisin                              |                                      |                    |

Olgularımızın tedavisinde ortalama 14 gün süre ile 15 mg/kg dozda klaritromisin kullanılmıştır. Ateşin ve wheezing'in ortalama 3±1 gün sonra kaybolduğu, akciğer dinleme bulgularının ortalama 7±2 günde düzeldiği, radyolojik iyileşmenin ortalama 14±7 günde sağlandığı görülmüştür. Öksürük yakınmasının yaklaşık 3 hafta kadar devam ettiği gözlenmiştir. Hastaların 19'u (%95) tam şifa bulurken, bronchiolitis

obliterans gelişen bir erkek çocuk 9 aylık bir izlem sonrasında solunum yetersizliğinden kaybedilmiştir.

### Komplikasyonlar

Çocukluk çağında ağır akciğer tutulumuna bağlı komplikasyon çok nadirdir. Bir araştırmada (14) 11 yaşında bir hastada Swyer-James sendromu, aynı yaşta bir diğer olguda bronchiolitis obliterans tarif edilmiştir. Serimizde dispnesi ve yüksek ateşi olan, nisbeten daha ciddi bir gidiş gösteren 6 olgudan sadece ikisi 5 yaşın altındaydı. Bunlardan 11 aylık olan bir erkek hastada bronchiolitis obliterans gelişmiştir. Solunum yolu dışında %11-25 oranında deri, iskelet ve kas sistemi, yatan hastaların %8'inde kardiyovasküler, %12-44 oranında iştahsızlık, bulantı, kusma, ishal belirtileri ve gastrointestinal, nörolojik ve hematolojik sistemler gibi birçok organ tutulumu ile karakterize komplikasyonlar görülebilir (Tablo 6). Deri döküntüleri serimizde, 2 olguda, makülopapüler, birinde ise Stevens-Johnson sendromu şeklinde gözlenmiştir. Thomas ve arkadaşları (18) *M.pneumoniae* pnömonisine eşlik eden nörolojik belirtileri olan 13 olgu bildirmişlerdir. Hastalardan birkaçının dışında çoğunun sekelsiz düzeldiği belirtilmiştir.

Tablo 6. *M.pneumoniae* infeksiyonunun klinik belirtileri (14).

#### SOLUNUM SİSTEMİNE AİT BELİRTİLER

| Üst solunum yolu | Akciğer                  |
|------------------|--------------------------|
| Farenjit         | Pnömoni                  |
| Bronşit          | Plevral efüzyon          |
| Mirinjit         | Akciğer apsesi           |
| Otitis media     | Pnömosel                 |
|                  | Swyer-James sendromu     |
|                  | Bronchiolitis obliterans |
|                  | Bronşektazi              |

#### SOLUNUM SİSTEMİ DIŞI BELİRTİLER

|                          |                             |
|--------------------------|-----------------------------|
| Deri                     | Kardiyovasküler sistem      |
| Makülopapüler döküntü    | Miyokardit, perikardit      |
| Vesiküler döküntü        | Hemoperikardium             |
| Eritema multiforme       | Konjestif kalp yetersizliği |
| Stevens-Johnson sendromu | Blok                        |
| Kas ve iskelet sistemi   | Gastrointestinal sistem     |
| Miyalji                  | Gastroenterit               |
| Artralji                 | Karaciğer enzimleri artışı  |
| Poliartrit               | Hepatit                     |
| ARA'ya benzer sendrom    | Splenomegali                |
|                          | Pankreatit                  |
| Nörolojik                | Hematolojik                 |
| Konvulsiyon              | Hemolitik anemi             |
| Menenjit                 | Trombositopeni              |
| Ansefalit                | İntravasküler koagülasyon   |
| Serebral infarkt         |                             |
| Serebellar ataksi        |                             |
| Guillain-Barré sendromu  | Diğer                       |
| Transvers miyelit        | Genel lenfadenomegali       |

## Prognoz

Genellikle selim seyirli bir hastalıktır. Sekonder bakteriyel infeksiyon nadir görülür. Uzun vadede konakta yol açtığı sekeller hakkında henüz yeterli veri yoktur.

## KAYNAKLAR

- 1- Cherry JD: Mycoplasma and Ureaplasma infections, "Feigin R, Cherry JD (eds): *Textbook of Pediatric Infectious Diseases*, 2.baskı" kitabında s.1896, WB Saunders Co, Philadelphia (1989).
- 2- Clyde VA Jr: Infections of respiratory tract due to Mycoplasma pneumoniae, "Chernick V, Kendig EL (eds): *Disorders of the Respiratory Tract in Children*, 5.baskı" kitabında s.403, WB Saunders Co, Philadelphia (1990).
- 3- Couch RB: Mycoplasma pneumonia (Primary atypical pneumonia), "Mandel GL, Douglas RG Jr, Bennett JE (eds): *Principles and Practice in Infectious Diseases*, 3. baskı" kitabında s.1446, Churchill-Livingston, New York (1990).
- 4- Çetinkaya F, Göçmen A, Ustaçelebi Ş: Mycoplasma pneumoniae'nin neden olduğu alt solunum yolları enfeksiyonları (dört vakanın takdimi), *İst Çocuk Klin Derg* 28: 57 (1993).
- 5- Çokuğraş H, Söylemez V, Akçakaya N, Ersoy Ş, Yılmaz G: Mycoplasma pneumoniae pnömonisi 20 olgunun özellikleri, *Cer Tıp Fak Derg* 26:144 (1995).
- 6- Denny FW, Clyde WA Jr, Glezen WP: Mycoplasma pneumoniae disease, clinical spectrum, pathophysiology, epidemiology and control, *J Infect Dis* 123: 74 (1971).
- 7- Foy HM, Kenny GE, Looney MK, et al: Long term epidemiology of infections with Mycoplasma pneumoniae, *J Infect Dis* 139: 681 (1979).
- 8- Glezen WP: Mycoplasma and Ureaplasma infections, "Oski F, De Angelis C, Feigin R, Warshaw JB (eds): *Principles and Practice of Pediatrics*" kitabında s. 1240, Lippincott Co, Philadelphia (1990).
- 9- Grayston JT: Chlamydia pneumoniae (TWAR) infections in children, *Pediatr Infect Dis J* 13: 675 (1994).
- 10- Hosker HS, Tam JS, Chain CH, Lai CK: Mycoplasma pneumoniae infection in Hong Kong- clinical and epidemiological features during an epidemic, *Respiration* 60: 237 (1993).
- 11- Johnson DH, Cunha BJ: Atypical pneumonias *Postgrad Med* 93 (7): 134 (1993).
- 12- Juang YC, Chiang YC, Tsao TC, et al: Mycoplasma pneumoniae pneumoniae clinical analysis of 45 cases, *Chang-Keng-I-Hsueh* 14(3):156 (1991).
- 13- Luby J: Pneumonia caused by Mycoplasma pneumoniae infection, *Clin Chest Med* 12: 237 (1991).
- 14- Mak H: Mycoplasma pneumoniae infections, "Hilman BC (ed): *Pediatric Respiratory Disease. Diagnosis and Treatment*" kitabında s.282, WB Saunders Co, Philadelphia (1993).
- 15- Mufson M: Mycoplasma pneumoniae, "Gorbach SL, Bartlett JG, Blacklow NR (eds): *Infectious Diseases*" kitabında s.403, WB Saunders Co, Philadelphia (1990).
- 16- Pechere JC: *Community-Acquired Pneumonia in Children*, s.55, Cambridge Med Publ, West Sussex (1995).
- 17- Severino C, Ravasio F, Ledda MA, et al: Mycoplasma pneumoniae. Can radiologic features suggest the etiologic agent, *Radiol Med* 85: 411 (1993).
- 18- Thomas NH, Collins JE, Robb SA, Robinson RO: Mycoplasma pneumoniae infection and neurological disease, *Arch Dis Child* 69: 573 (1993).