

Hışiltılı Çocuklarda *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae* Prevalansı

Cem DENİZ *, Sedat ÖKTEM *, Şihmir ŞİMŞEK *, Engin TUTAR *, Gülnur TOKUÇ *

Hışiltılı Çocuklarda *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae* Prevalansı

Amaç: *Mycoplasma pneumoniae* ve *Chlamydia pneumoniae* infeksiyonlarının çocukluk çağında hışiltılı çocuk etiyolojisindeki prevalansını belirlemek.

Gereç ve Yöntem: Muayenesinde hışiltı tespit edilen, 2-14 yaş arası, 66'sı astım tanılı 130 hasta ve 46 sağlıklı çocuk, *M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae* infeksiyonu yönünden prospektif olarak incelendi. Her iki patojen için de, IgM titresi ELISA yöntemi ile bakıldı.

Bulgular: Serolojik tetkikler sonucunda, 8 vakada (% 6.2) *M.pneumoniae*, 9 vakada (% 6.9) *C.pneumoniae* tespit edildi. Kontrol grubunda ise 1 vakada (% 2.2) *C.pneumoniae* bulundu. hışiltılı hasta grubumuzda, her iki patojen için antikor pozitifliği açısından, kontrol grubuna göre istatistiksel bir fark bulamadık.

Sonuç: Kontrol grubuna oranla hışiltılı hastalarda *M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae* infeksiyonu daha sık olmasına karşın, vaka sayısının azlığı nedeniyle *M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae* infeksiyonu ile hışiltı arasında bir ilişki saptamadık.

Anahtar kelimeler: Astım, hışiltı, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*

Çocuk Dergisi 2012; 12(1):30-34

Prevalance of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in Children with Wheezing

Aim: In order to detect the prevalence of *M.pneumoniae* and *C.pneumoniae* in childhood wheezing etiology.

Material and Method: We checked the IgM titre for these two bacteria using the ELISA test, in 130 wheezing children (66 with asthma) and 46 healthy children prospectively.

Results: *M.pneumoniae* was detected in 8 (6.2 %) and *C.pneumoniae* in 9 patients (6.9 %). In the control group only one case of *C.pneumoniae* (2.2 %) was detected. There was no statistically significant difference between the values of the wheezing group and the control group.

Conclusion: As a result, due to the small size of the study population, although the number of cases with *C.pneumoniae* and *M.pneumoniae* was higher in patients with wheezing group than control group, we were not relationship between wheezing and these pathogens.

Key words: Asthma, wheezing, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*

J Child 2012; 12(1):30-34

GİRİŞ

Hışiltı pediatri de en sık karşılaşılan sorunlardan biridir ve klinik olarak alt hava yollarının darlığını göstermesi açısından önemlidir. Yapılan epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda, çocukluk çağı hışiltı ataklarının çoğunun viruslar ile ilişkili olduğu belirtilmiştir. *Mycoplasma pneumoniae* (MP) ve *Chlamydia pneumoniae* (CP) da, çocukluk çağı hışiltı ataklarında,

özellikle astım hastalarında tetikleyici olarak suçlanmışlardır⁽¹⁾.

Yapılan araştırmalarda, MP ve CP, çocuklardaki hışiltı ve astım ataklarında farklı oranlarda izole edilmişlerdir. Bu iki patojeni sık nedenler arasında gösteren çalışmalar⁽²⁻⁵⁾ ve hışiltı ile atipik bakteriler arasında herhangi bir ilişki olmadığını savunanlar da vardır⁽⁶⁻¹⁰⁾.

Alındığı tarih: 27.02.2012

Kabul tarihi: 14.03.2012

* Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 2. Çocuk Kliniği

Yazışma adresi: Doç. Dr. Sedat Öktem, Feneryolu Mah. Yıldray Sok., Altun Apt. No:13/28, 34570 Kadıköy, İstanbul

e-posta: sedatoktem@hotmail.com

GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmada; Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Polikliniği'ne başvuran; muayenesinde hışiltı tespit

edilen, 2-14 yaş arası 130 hasta *M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae* infeksiyonu yönünden prospektif olarak incelendi. Çalışmaya kontrol grubu olarak; 2-14 yaş arası, son üç ayda solunum yolu infeksiyonu geçirmemiş 46 sağlıklı çocuk dahil edildi.

Hışılıtlı vakalar, önceden astım tanısı olup olmamasına göre iki ana gruba ayrıldı. Ayrıca bu vakalar; öksürük, dispne, hırıltı, egzama, yineleyen atak, atopik bünye, önceden allerjik rinit ve ailede atopi varlığı açısından gruplandırılarak irdelendi

***M.pneumoniae* antikorlarının tayini:** *M.pneumoniae* spesifik IgM tayini, ELISA yöntemi ile Anti-*Mycoplasma pneumoniae* ELISA IgM (EUROIMMUN) kiti kullanılarak yapıldı.

***C.pneumoniae* antikorlarının tayini:** *C. pneumoniae* spesifik IgM tayini, ELISA yöntemi ile Anti-*Chlamydia pneumoniae* ELISA IgM (EUROIMMUN) kiti kullanılarak yapıldı.

Bölgemizde, bu iki patojenin hışılıtlı etiyojisindeki yerinin tespitinin, tedaviye ışık tutacağı düşünülmüştür. Bu çalışmada; bölgemizde, çocuklarda sıkça karşılaştığımız hışılıtlı atağının etiyojisinde, *M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae*'nin rolünün belirlenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamız için; çalışmaya katılmayı kabul eden ebeveynlerden ve hastanemiz etik kurulundan onay alınmıştır.

Değerlendirme: Kontrol veya hasta örnekleri/Kalibratör oranı hesaplandı. Bu değer; $\geq 1,1$ ise pozitif sonuç olarak kabul edildi. Bu çalışmada, istatistiksel analizler GraphPad Prisma V.3 paket programı ile yapıldı. Verilerin değerlendirilmesinde, tanımlayıcı istatistiksel metotların (ortalama, standart sapma) yanı sıra gruplar arası karşılaştırmalarda tek yönlü varyans analizi, alt grup karşılaştırmalarında Tukey çoklu karşılaştırma testi, nitel verilerin karşılaştırmalarında ki-kare testi kullanıldı. Sonuçlar, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan hasta grubundaki 130 vakanın 73'ü erkek (% 56.1), 57'si kız (% 43.9); kontrol grubuna

alınan 46 vakanın ise 24'ü erkek (% 52.2), 22'si kız (% 47.8) idi. Hasta grubundaki medyan yaş 6,58 (2-14 yaş), kontrol grubundaki medyan yaş ise 7 (2-14 yaş) olarak bulundu. Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet dağılımları arasında, istatistiksel farklılık saptanmadı ($p=0.67$).

Hışılıtlı hasta grubunda, toplam 66 astım tanılı hasta mevcuttu; bu hastaların 35'i (% 53.0) erkek, 31'i (% 47.0) kızdı. Astım tanısı almamış hışılıtlı hasta grubunda ise, toplam 64 hasta mevcuttu; bu hastaların 38'i (% 59.4) erkek, 26'sı (% 40.6) kız idi. Grupların cinsiyet dağılımları arasında, istatistiksel farklılık saptanmadı ($\chi^2:0,746$ $p=0.689$).

Astım tanılı hışılıtlı vakalarda; astım tanısı olmayanlara göre yineleyen hışılıtlı, yineleyen atak, atopi varlığı, allerjik rinit varlığı, ailede atopi varlığı açısından anlamlı olarak yüksekti ($p=0.0001$). Ancak, astımı olmayan hışılıtlı hastalarda dispne ($p=0.047$) ve öksürük ($p=0.002$) daha sıkı.

Gruplar arasında MP ve CP antikor pozitifliği açısından bir fark saptanmadı ($p > 0.05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Hasta grubu ve kontrol grubunda infeksiyon oranları.

	Hasta grubu		Kontrol grubu		
<i>M.pneumoniae</i>	Yok	122 % 93.8	46 % 100.0		$\chi^2:1,71$
	Var	8 % 6.2	0 % 0.0		$p=0,19$
<i>C.pneumoniae</i>	Yok	121 % 93.1	45 % 97.8		$\chi^2:0,68$
	Var	9 % 6.9	1 % 2.2		$p=0,409$

Beş yaş ve üstündeki 88 vakadan 7'sinde (% 8.0) saptandı. Kontrol grubunda, *C.pneumoniae* spesifik IgM; 2-4 yaş arası vakalarda saptanmazken, 5 yaş ve üstündeki 34 vakadan yalnızca 1'inde (% 2.9) saptandı. Hasta grubu ve kontrol grubu, antikor pozitifliği açısından irdelendiğinde, yaş gruplarına göre istatistiksel bir farklılık bulunamadı (Tablo 2).

Tablo 2. Yaş gruplarına göre *M. pneumoniae* ve *C. pneumoniae* infeksiyon oranları.

	Hasta grubu	Kontrol grubu	P değeri
<i>M.pneumoniae</i>			
2-4 yaş	1/42 (% 2.4)	0/12 (% 0)	0.998
≥ 5 yaş	7/88 (% 8.0)	0/34 (% 0)	0.188
<i>C.pneumoniae</i>			
2-4 yaş	2/42 (% 4.8)	0/12 (% 0)	0.998
≥ 5 yaş	7/88 (% 8.0)	1/34 (% 2.9)	0.440

Hasta grubu ve kontrol grubunda, antikor pozitif vakalar, yaş gruplarına göre değerlendirildiğinde, yaş gruplarına göre istatistiksel bir farklılık bulunamadı ($p>0,05$) (Tablo 2).

Antikor pozitifliği olan ve olmayan vakalarda, yineleyen hışıltı atakları açısından irdelendiğinde; MP ve CP antikor pozitifliği açısından istatistiksel bir farklılık saptanmadı ($\chi^2:1.13$ $p=0.286$) ($\chi^2:0.007$ $p=0.932$) (Tablo 3).

Tablo 3. Yineleyen hışıltı ile infeksiyon arasındaki ilişki.

		Yineleyen hışıltı (-)		Yineleyen hışıltı (+)		
<i>M.pneumoniae</i>	Yok	54	% 96.40	68	% 91.90	$\chi^2:1.13$ $p=0.286$
	Var	2	% 3.60	6	% 8.10	
<i>C.pneumoniae</i>	Yok	52	% 92.90	69	% 93.20	$\chi^2:0.007$ $p=0.932$
	Var	4	% 7.10	5	% 6.80	

Çocukta atopi varlığı ile, MP ve CP antikor antikor pozitifliği açısından vakalar irdelendiğinde; istatistiksel olarak farklılık saptanmadı ($\chi^2:1.04$ $p=0.306$) ($\chi^2:0.018$ $p=0.893$) (Tablo 4).

Tablo 4. Atopi varlığı ile infeksiyon ilişkisi.

		Çocukta atopi varlığı (-)		Çocukta atopi varlığı (+)		
<i>M.pneumoniae</i>	Yok	53	% 96.40	69	% 92.00	$\chi^2=1.04$ $p=0.306$
	Var	2	% 3.60	6	% 8.00	
<i>C.pneumoniae</i>	Yok	51	% 92.70	70	% 93.30	$\chi^2:0.018$ $p=0.893$
	Var	4	% 7.30	5	% 6.70	

TARTIŞMA

M.pneumoniae ve *C.pneumoniae* hışıltıya neden olan infeksiyonlar içerisinde önemli yer tutmaktadır.

M.pneumoniae infeksiyonları, 3-15 yaş arasında daha sık görülür. Üç yaşından önce görülmesi enderdir⁽¹¹⁾. Altı ayın altındaki bebeklerde infeksiyonun çok ender olarak görülmesi, anneden geçen antikorlara bağlanmıştır. *M.pneumoniae*, pik insidansını okul çocukluğu döneminde yapar. Özellikle 5-9 yaşları arasındaki çocuklarda, alt solunum yolu infeksiyonu yapan başlıca etmenlerdendir.

Çocukluk çağı alt solunum yolu infeksiyonlarında, *C.pneumoniae* insidansı % 0 ile % 18 arasındadır⁽¹²⁻¹⁵⁾. Yakın zamanda yapılan kültüre dayalı bir çalışmada, toplum kaynaklı pnömonilerde; *C.pneumoniae* infeksiyon sıklığı altı yaş altı çocuklarda % 15, altı yaş üzerinde ise % 18 bulunmuştur⁽¹⁶⁾. Çalışmamızda da, *M.pneumoniae* infeksiyonlu hastaların % 87.5'unun, *C.pneumoniae* infeksiyonlu hastaların % 77.7'sinin yaşı ≥ 5 yaş olarak bulundu. Her iki etkenin antikor pozitifliği, yaş grupları açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak farklılık göstermedi ($p>0.05$).

M.pneumoniae ile oluşan hastalık insidansında, cinsler arasında küçük bir farklılık vardır. Çocukluk çağında *M.pneumoniae* ile oluşan hastalık insidansı erkeklerde daha yüksektir⁽¹⁷⁾. *C.pneumoniae* için ise küçük yaşlarda infeksiyon sıklığı açısından kız ve erkek cinsiyet arasında belirgin bir ayırım saptanmazken, erişkin yaş grubunda erkeklerde, kadınlara göre daha sık olduğu görülmektedir^(18,19). Çalışmamızda, hışıltılı vakalarda her iki etken için cinsiyet açısından bir fark görülmedi.

Yapılan epidemiyolojik ve klinik çalışmalar, çocuklarda özellikle yaşamın ilk yıllarında ortaya çıkan hışıltı ataklarının viral infeksiyonlarla (RSV, adenovirus, parainfluenza 1,2,3, influenza A ve B, rhinovirus) ilişkili olduğunu göstermiştir^(20,21). Yine çalışmalarda MP ve CP infeksiyonları, hışıltı atakları ve astımın alevlenmesinden sorumlu tutulmuşlardır^(22,23). Hışıltı ataklarında ve astım alevlenmelerinde, *C.pneumoniae* ve *M.pneumoniae* % 5 ile % 30 arasında tetikleyici olarak suçlanmışlardır⁽²⁴⁾.

Bir çalışmada, astımlı hastalarda *M.pneumoniae*'ya karşı oluşmuş IgE varlığı araştırılmış ve anlamlı derecede yüksek bulunmuştur⁽²⁵⁾. Sonraki yıllarda da benzer çalışmalar yapılmış ve atipik bakterilere karşı oluşan IgE'nin hava yolu aşırı cevaplılığında rolü olduğu belirtilmiştir. Viral patojenler ve atipik bakterilerin; spesifik IgE yapımı, epitelial hasar, granülosit bağımlı enflamasyon ve artmış mediyatör salınımı gibi mekanizmalarla, hava yolu aşırı yanıtılığına yol açtığı ve astım etiyojisinde de önemli rolleri olduğu kabul edilmektedir^(26,27). Ayrıca *C.pneumoniae*'nin immün yanıtta yaptığı bozukluk ile astım patolojisinde rol oynadığı, aynı zamanda kronik enflamasyona da neden olduğu ileri sürülmüştür^(28,29). Hışıltı ile

başvuran hastalarda; *C.pneumoniae* tespit edilenlerin, ileriki yıllarda kronik astım geliştirmeye daha yatkın olduğu belirtilmiştir⁽³⁰⁾. Hışılıtlı ile gelen astımlı hastalarda, *C.pneumoniae* antikor pozitifliğinin % 45'lere kadar çıktığı belirtilmiştir⁽³⁾. *C.pneumoniae*'nin, astım alevlenmesi ve hışılıtlı hava yolu reaksiyonuna neden olmasının altında, anti-*C.pneumoniae* IgE üretiminin yattığı görüşü destek görmektedir⁽³¹⁾. Yapılan bazı çalışmalarda ise tam tersine *C.pneumoniae* ile hava yolu reaksiyonu arasında belirgin bir ilişki olmadığı savunulmuştur^(7,8,10). Çalışmamızda da bu durumu destekler nitelikte olup; hasta ve kontrol grubunda, yineleyen hışılıtlı olan ve olmayan hastalarda MP ve CP antikor pozitifliği açısından bir fark saptanmamıştır.

Çalışma sonuçlarının birbirinden farklılığının temelinde, tanı yöntemlerinin farklılığı yatabilir. Birçok çalışmada serolojik testler kullanılmıştır. Serolojik testler ucuz, uygulanması kolay ve pratiktir. Ancak serolojik testlerin, özellikle *C.pneumoniae* için çapraz reaksiyon verebilmesi, yalancı pozitifliğe neden olabilmektedir. Kültür yönteminde ise üreme uzun sürmekte ve geçirilmiş infeksiyon tanısı konamamaktadır.

Yaş gruplarına göre *M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae* infeksiyon sıklığı daha önce değerlendirilmiştir. Esposito'nun çalışmasında; 2-4 yaş arasında, her iki patojen için istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmezken, ≥5 yaş hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur⁽¹⁾. Çalışmamızda; hasta grubu ile kontrol grubu, her iki patojen açısından yaş gruplarına göre karşılaştırıldığında, anlamlı farklılık bulunmadı.

İnfeksiyon varlığı ve atopi arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma yapılmıştır. Esposito'nun yaptığı araştırmada, infeksiyon varlığı ile atopi arasında ilişki bulunmamıştır. Çalışmamızda da, *M.pneumoniae* ve *C.pneumoniae* antikor pozitifliği ile atopi arasındaki ilişki araştırıldığında; hışılıtlı tüm hastalarda, infeksiyon varlığı ile atopi arasında anlamlı ilişki saptanmadı.

Hışılıtlıya neden olan hastalıkların etiyolojileri, bölgeden bölgeye değişebilmektedir. Bazı bölgelerde viruslar daha ön plandayken, bazı bölgelerde ise atipik bakteriler de viruslarla birlikte ön plana çıkmış-

tır^(30,32,33).

Atipik bakterilerin sıklığı ile ilgili yapılan çalışmalarda da, farklı sonuçlar elde edilmiştir. Bu farklılığın temelinde, bölgesel faktörler suçlanmıştır. Toplumdan kazanılan infeksiyonlar olduğu düşünüldüğünde; düşük sosyoekonomik koşullar, kalabalık aile ve okul ortamı infeksiyon oranını arttırabilmektedir^(34,35).

Sonuç olarak, bizim bölgemizde, 2-14 yaş arasındaki çocuklarda, hışılıtlıya neden olan hastalıklar, astım ataklarında ve atopisi olan hastalarda MP ve CP infeksiyon oranları yüksek bulunmadı.

KAYNAKLAR

1. **Esposito S, Blasi F, Arosio C, et al.** Importance of acute *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* infections in children with wheezing. *Eur Respir J* 2000;16:1142-6. <http://dx.doi.org/10.1034/j.1399-3003.2000.16f21.x> PMID:11292120
2. **American Academy of Pediatrics.** *Mycoplasma pneumoniae* infections. In: Pickering LK, ed Red Book 2003 Reports of the Committee on Infectious Diseases. 26th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2003:443-5.
3. **Kamesaki S, Suehiro Y, Shinomiya K, Matsushima H, Ouchi K.** *Chlamydia pneumoniae* infections in children with asthma exacerbation. *Alerugi* 1998;47(7):667-73. PMID:9780441
4. **Gil JC, Mayagoitia BG, Paz MD.** Isolation of *Mycoplasma pneumoniae* from asthmatic patients. *Ann Allergy* 1993;70:23-5. PMID:8424592
5. **Biscardi S, Lorrot M, Marc E, et al.** *Mycoplasma pneumoniae* and asthma in children. *Clin Infect Dis* 2004;38(10):1341-1346. <http://dx.doi.org/10.1086/392498> PMID:15156467
6. **Miller TC, Baman SI, Albers WH.** Massive pericardial effusion due to *Mycoplasma hominis* in a newborn. *Am J Dis Child* 1982;136:271-2. PMID:7064954
7. **Leaver R, Weinberg EG.** Is *Mycoplasma pneumoniae* a precipitating factor in acute severe asthma in children? *Sout Arf Med J* 1985;68:78-9.
8. **Zorati EM, Busse WW.** The role of respiratory infections in airway responsiveness and the pathogenesis of asthma. *Immun Allergy Clin North Am* 1990;10/3:449-61.
9. **Korppi M, Halonen P, Kleemola M, Launiala K.** Viral findings in children under the age of two years with expiratory difficulties. *Acta Paediatr Scand* 1986;75:457-64. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1651-2227.1986.tb10230.x>
10. **Schmidt SM, Muller CE, Wiersbitzky SK.** Inverse association between *Chlamydia pneumoniae* respiratory tract infection and initiation of asthma or allergic rhinitis in children. *Pediatr Allergy Immunol* 2005;16(2):137-44. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1399-3038.2005.00229.x> PMID:15787871
11. **Powell DA.** *Mycoplasma pneumoniae* infections. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. Nelson Textbook of Pediatrics. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2004:990-2.
12. **Block S, Hedrick J, Hammerschlag MR, et al.** *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in pediatric community-acquired pneumonia: comparative efficacy and safety of clarithromycin vs. erythromycin ethylsuccinate. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:471-7. <http://dx.doi.org/10.1097/00006454-199506000-00002> PMID:7667050
13. **Jantos CA, Wienpahl B, Schiefer HG, et al.** Infection with *Chlamydia pneumoniae* in infants and children with acute

- lower respiratory tract disease. *Pediatr Infect Dis J* 1995;14:117-22.
<http://dx.doi.org/10.1097/00006454-199502000-00007>
 PMID:7746693
14. **Sidal M, Kilic A, Unuvar E, ve ark.** Frequency of Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae infections in children. *J Trop Pediatr* 2007;53(4):225-31.
<http://dx.doi.org/10.1093/tropej/fmm003>
 PMID:17517817
 15. **Bütün Y, Köse S, Babayiğit A, ve ark.** Chlamydia and Mycoplasma serology in respiratory tract infections of children. *Tuberk Toraks* 2006;54(3):254-8.
 PMID:17001543
 16. **Hammerschlag MR.** Chlamydial infections. In: Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, eds. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 17th ed. Philadelphia: WB Saunders Company, 2004: 994-5.
 17. **Broughton RA.** Infections due to Mycoplasma pneumoniae in childhood. *Pediatr Infect Dis J* 1986;5:71-85.
<http://dx.doi.org/10.1097/00006454-198601000-00014>
 18. **Gencay M, Dereli D, Ertem E, et al.** Prevalence of Chlamydia pneumoniae specific antibodies in different clinical situations and health subjects in İzmir, Turkey. *Eur J Epidemiol* 1998;14:505-9.
<http://dx.doi.org/10.1023/A:1007404315879>
 PMID:9744685
 19. **Einarsson S, Sigurdsson HK, Magnúsdóttir S, Erlendsdóttir H, Briem H, Guðmundsson S.** Age specific prevalence of antibodies against Chlamydia pneumoniae in Iceland. *Scand J Infect Dis* 1994;26:393-7.
<http://dx.doi.org/10.3109/00365549409008610>
 PMID:7984969
 20. **Johnston SL.** The role of viral and atypical bacterial pathogens in asthma pathogenesis. *Pediatr Pulmonol Suppl* 1999; 18:141-3.
[http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-0496\(1999\)27:18+<141::AID-PPUL47>3.0.CO;2-A](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1099-0496(1999)27:18+<141::AID-PPUL47>3.0.CO;2-A)
 21. **Hahn DL, McDonald R.** Can acute Chlamydia pneumoniae respiratory tract infection initiate chronic Asthma? *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;81(4):339.
[http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206\(10\)63126-2](http://dx.doi.org/10.1016/S1081-1206(10)63126-2)
 22. **Emre U, Sokolovskaya N, Roblin PM, Schachter J, Hammerschlag MR.** Detection of anti-Chlamydia pneumoniae IgE in children with reactive airway disease. *J Infect Dis* 1995;172(1):265-7.
<http://dx.doi.org/10.1093/infdis/172.1.265>
 PMID:7797928
 23. **Mandhane PJ, Greene JM, Cowan JO, Taylor DR, Sears MR.** Sex differences in factors associated with childhood and adolescent onset wheeze. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; [Epub ahead of print]
<http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200412-1738OC>
 PMID:15805179 PMCid:2718447
 24. **Biscardi S, Lorrot M, Marc E, Moulin F, Boutonnat-Faucher B, Heilbronner C, et al.** Mycoplasma pneumoniae and asthma in children. *Clin Infect Dis* 2004;38(10):1341-6.
<http://dx.doi.org/10.1086/392498>
 PMID:15156467
 25. **Thumerelle C, Deschildre A, Bouquillon C, et al.** Role of viruses and atypical bacteria in exacerbations of asthma in hospitalized children: a prospective study in the Nord-Pas de Calais region (France). *Pediatr Pulmonol* 2003;35(2):75-82.
<http://dx.doi.org/10.1002/ppul.10191>
 PMID:12526066
 26. **Chanock RM.** Mycoplasma infections of man. *N Eng J Med* 1965;273:1199-206, 1257-64.
 27. **Brouard J, Freymuth F, Toutain F, et al.** Role of viral infections and Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae infections in asthma in infants and young children. Epidemiologic study of 118 children. *Arch Pediatr* 2002;9 Suppl 3:365-71.
[http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X\(02\)00145-8](http://dx.doi.org/10.1016/S0929-693X(02)00145-8)
 28. **Buse WW.** The relationship between viral infections and onset of allergic diseases and asthma. *Clin Exp Allergy* 1989; 19:1-9.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2222.1989.tb02336.x>
 29. **Jebrak G, Brugiere O, Uffredi ML.** Impact of Chlamydia pneumoniae infections on asthma. *Presse Med* 2000;29(25):1425-31.
 PMID:11036520
 30. **Al Rashed A.** Role of Mycoplasma pneumoniae in acute respiratory-tract infections in Saudi paediatric patients. *Annals of Tropical Medicine & Parasitology* 1998;92(5):595-601.
<http://dx.doi.org/10.1080/000349898592924>
 PMID:9797833
 31. **Ouchi K, Komura H, Fujii M, Matsushima H, Maki T, Hasegawa K.** Chlamydia pneumoniae infection and Mycoplasma pneumoniae infection in pediatric patients. *Kansenshogaku Zasshi* 1999;73(12):1177-82.
 PMID:10655676
 32. **Duff AL, Pomeranz ES, Gelber LE, et al.** Risk factors for acute wheezing in infants and children: viruses, passive smoke, IgE antibodies to inhalant allergens. *Pediatrics* 1993; 92:535-40.
 PMID:8414823
 33. **Newson RC, Strachan D, Archibald E, Emberlin J, Hardaker P, Collier C.** Acute asthma epidemics, weather and pollen in England, 1987-1994. *Eur Respir J* 1998;11:694-701.
 PMID:9596123
 34. **Bosnak M, Dikici B, Bosnak V, Dogru O, Ozkan I, Ceylan A, Haspolat K.** Prevalence of Mycoplasma pneumoniae in children in Diyarbakir, the South-east of Turkey. *Pediatr Int* 2002;44(5):510-2.
<http://dx.doi.org/10.1046/j.1442-200X.2002.01606.x>
 PMID:12225550
 35. **Usluer G, Colak H.** Mycoplasma pneumoniae cultured from healthy population aged 8 to 16. *Mikrobiyol Bul* 1987;21(3):206-11.
 PMID:3141751