

Akut astım atağı ile başvuran çocuklarda *chlamydia pneumoniae* seroprevalansı

Melike KESER*, İsmail REİSLİ*, Yavuz KÖKSAL*, Duygu FINDIK**, Sevim KARAASLAN*

* S.Ü. Meram Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD,

** S.Ü. Meram Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ABD, Konya

ÖZET

Astım atağı ile başvuran çocuklarda *C. pneumoniae* seroprevalansını ve antikor titreleri üzerine klaritromisin tedavisinin etkisini araştırmak üzere 25 astımlı çocuk çalışmaya alındı. Kontrol grubu son üç ayd içinde solunum yolu enfeksiyonu geçirmemiş, kendisinde ve ailesinde astım ve atopi hikayesi olmayan 25 yaş - cinsiyet uyumlu çocuktan oluşturuldu. *C. pneumoniae* spesifik IgG ve IgA antikorlarını saptamak için astımlı hastalarda akut atak anında ve atak sonrası 4. ve 12. haftalarda, kontrol grubundan ise tek serum örneği alındı. Astımlı hastaların hepsine, uygun akut atak tedavisine ek olarak klaritromisin 15 mg/kg/gün, 10 gün verildi. *C. pneumoniae* spesifik IgG ve IgA seroprevalansı her iki grupta benzerdi ($p>0.05$). Astımlı çocuklar tedavi sonrası kendi içinde değerlendirildiğinde *C. pneumoniae* spesifik IgG antikor indeks değerinin giderek düşüş gösterdiği ($p<0.05$) saptandı. Sonuçlarımız *C. pneumoniae* enfeksiyonunun akut astım atağını ortaya çıkarmada önemli bir etken olmadığını, bununla birlikte klaritromisin tedavisi ile *C. pneumoniae* antikor indeks değerlerinin anlamlı derecede düştüğünü göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Akut astım atağı, *Chlamydia pneumoniae*, çocuk, klaritromisin.

SUMMARY

Seroprevalance of *Chlamydia pneumoniae* in children with acute asthma exacerbation

In order to evaluate the role of *C. pneumoniae* infections in exacerbations of asthma in children and effects of clarithromycin therapy, 25 children with asthma exacerbation were enrolled in the study. Twenty-five sex and age matched children without any history of respiratory tract infection in last three months and atopy served as control group. Serum samples for the determination of *C. pneumoniae* specific IgG and IgA antibody levels of *C. pneumoniae* were taken on admission with acute exacerbation and 4th and 12th weeks after exacerbation in asthmatic children. One serum sample was collected from controls. Appropriate acute exacerbation therapy and clarithromycin 15 mg/kg body weight/day for 10 days were given all asthmatic children. The prevalence of *C. pneumoniae* specific IgG and IgA was similar in asthmatic children during acute exacerbation, at 4th and 12th weeks after exacerbation and in controls ($p > 0.05$). When *C. pneumoniae* specific antibody index values were evaluate in the asthmatic children after treatment, significantly decreases were detected in IgG levels ($p<0.05$). Our results suggest that *C. pneumoniae* infections is not an important cause of acute asthma exacerbations in children, however the antibody index values of IgG were significantly decreases with clarithromycin therapy.

Key Words: Acute asthma exacerbations, *Chlamydia pneumoniae*, children, clarithromycin.

Astım, tüm dünyada en sık rastlanan kronik hastalıklardan birisidir. Son 20 - 30 yılda astım prevalansında ve akut astım atağı ile acil servise başvurularda artış gözlenmiştir. Çocukluk çağında astım ataklarının % 80 - 85'i virüsler tarafından tetiklenmektedir (1). Daha az oranda suçlanan bakteriyel ajanlardan *Chlamydia pneumoniae*, insanlarda patojen olarak 1986'da tanımlanmış, 1990'lı yıllarda da toplumdan edinilmiş pnömoni ve astım gibi hastalıklarda etyolojik ajan olarak bildirilmeye başlanmıştır (2 - 4). Beş yaş altında düşük olan *C. pneumoniae* enfeksiyonu sıklığı 5 - 14 yaşta pik yapar, sonra daha yavaş bir hızla artarak yaşlılarda %

75 oranına ulaşır (3). Klaritromisin in vitro *C. pneumoniae*'ya karşı en etkin antibiyotiklerden birisi olması yanında (5), kanıtlanmış antiinflamatuvar etkileri (6) nedeniyle astımlı hastaların alt solunum yolu enfeksiyonlarında kullanılmaktadır.

Uzun süren solunum yolu semptomlarına yol açmaya ve kronik enfeksiyon oluşturmaya eğilimli hücre içi yerleşimli patojen olan *Chlamydia pneumoniae*'nin astım patogenezi ve akut astım ataklarının oluşumu üzerine etkili olduğuna dair çelişkili sonuçlar yayınlanmıştır (4, 7 - 16). Bu çalışmada akut astım atağı ile başvuran ve uygun atak tedavisine ek olarak klinik ve laboratuvar bulgularına göre antibiyoterapi

alması planlanan çocuk hastalarda Chlamydia pneumoniae seroprevalansının belirlenmesi ve antikor titreleri üzerine klaritromisin tedavisinin etkisi araştırılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız da Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Çocuk İmmünoloji ve Allerji Bilim Dalı Polikliniği'ne akut astım atağı ile başvuran, klinik ve laboratuvar bulgularına göre antibiyoterapi alması planlanan, yaşları 2 - 12 yıl (median: 5,9 yıl) arasında değişen, 12'si erkek ve 13'ü kız 25 astımlı çocuk olgu alındı. Kontrol grubu, son üç ay içerisinde solunum yolu enfeksiyonu geçirmemiş, kendisinde ve ailesinde astım ve allerjik hastalık öyküsü olmayan, yaşları 2,5 - 11 yıl (median: 6,5 yıl) arasında 12'si erkek ve 13'ü kız 25 sağlıklı çocuktan oluşturuldu.

Astım tanısı öyküde geri dönüşümlü ve tekrarlayan hırıltılı solunum, nefes darlığı ve öksürük ataklarının olmasıyla konuldu (17). Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındıktan sonra çalışmaya başlandı.

Akut astım atağı ile başvuran 25 hastanın kimlik bilgileri, ailede atopik hastalık öyküsü, şikayetleri, fizik muayene bulguları kaydedildi. Akut atak anında tam kan sayımı yapıldı, eritrosit sedimentasyon hızı, C reaktif protein ile serum total immünglobülin değerleri ölçüldü, arka - ön akciğer ve sinüs grafileri çekildi.

Akut astım atağı ile başvuran ve uyum sağlayabilen 5 yaş üzeri olgularda peak flow metre ile tepe akım hızı (PEF: peak expiratory flow) ölçülerek ve tüm olgularda pulse oksimetre (Comdek pulse oximeter, Taiwan) ile periferik oksijen satürasyonuna bakılarak atağın şiddeti ve hastanın tedaviye cevabı değerlendirildi. Akut atak ile başvuran astımlı çocuklar, çocuk acil servis gözlem odasında veya hastaneye yatırılarak uluslararası astım atağı tedavi protokolleri ile izlendi (18,19). Atak şiddeti için National Asthma Education Program Expert Report tarafından sunulan astım tanı ve değerlendirme rehberinin (18) kriterleri kullanıldı. Antibiyoterapi klinik ve laboratuvar bulguları (arka-ön akciğer grafisinde infiltrasyon, eşlik eden sinüzitin varlığı, akut faz reaktanlarında yükseklik vs.) ışığında belirlendi. Antibiyoterapi gereken olgularda astım atağını uyaran ajanın C. pneumoniae olması ihtimali gözönüne alınarak klaritromisin tedavisi planlandı. Antibiyotik tedavisi, çocuklarda bu antibiyotiğin kullanımına ait daha önce klinik gözlemlere dayanılarak 10 gün sürüldü. Astımlı olguların hiçbirisi son üç aydır sistemik steroid tedavisi ve immünoterapi almamıştı.

Astımlı hastalara, akut atak iyileştikten sonra, semptomsuz dönemde sık karşılaşılan allerjenlerle (Allergopharma, Hamburg, Germany) multitest aplikatörler (Quick - Test applicator, Panatrex Inc., Placentia, USA) kullanılarak epidermal cilt testi (Prick test) yapıldı. Atopi tanısı epidemal deri testinde allerjenlerden herhangi birine pozitif yanıt ve/veya RIDA testi (r-biopharm GmbH, Darmstadt, Germany) ile spesifik IgE yanıtının pozitif bulunması ile konuldu. Epidermal deri testinde duyarlılık saptanmayan ve RIDA testi sonucu negatif olan olgular ise nonatopik astımlı kabul edildi. Kontrol grubuna cilt testi yapılmadı.

Akut astım atağı ile başvuran olgulardan akut atak anında, akut atak tedavisinden sonraki 4. ve 12. haftalarda 3'er ml olmak üzere üç adet venöz kan örneği alındı. Kontrol grubundaki çocuklar bir kez görüldü, ailelerine çalışma anlatılıp izinleri alındıktan sonra 3 ml venöz kan örneği alındı. Her iki grubun kan örneklerinden ayrılan serumlar çalışma gününe kadar -20 °C'de saklandı.

Serum örneklerinde Chlamydia pneumoniae spesifik IgG ve IgA antikor düzeyleri ELISA yöntemi ile Vircell SL marka ELISA kitleri (IgG için Ref: G1007 ve IgA için Ref: A1007, Spain) kullanılarak ölçüldü. C. pneumoniae spesifik IgG antikor ölçümü için ELISA yönteminin sensitivitesi % 90,4, spesifitesisi % 89,9; C.pneumoniae spesifik IgA antikor ölçümü için ELISA yönteminin sensitivitesi % 84,6, spesifitesisi % 86,7 olarak bildirilmiştir (20). Yapılan ölçümler sonucunda cutoff serum için ortalama optik dansite hesaplandıktan sonra "Antikor indeksi = (örnek optik dansitesi / cutoff serum ortalama optik dansitesi) x 10" formülüne göre her numunenin antikor indeksi belirlendi. indeks değerleri ≤ 9.0 olanların C. pneumoniae'ya karşı spesifik IgG veya IgA antikorunu negatif; indeks değerleri ≥ 11.0 olanlar ise C. pneumoniae'ya karşı spesifik IgG veya IgA antikorunu pozitif; 9.0 - 11.0 arasında antikor indeks değerine sahip olanlar şüpheli (equivocal) kabul edildi. (Vircell SL marka ELISA kitleri, IgG için Ref: G1007 ve IgA için Ref:A1007, Spain).

Çalışmanın istatistik analizinde; grupların karşılaştırılmasında Wilcoxon Rank - Sum testi, grup içi ilişkilerin karşılaştırılmasında Fridmann testi ve Bonferroni düzeltilmeli Wilcoxon Signed Ranks testi; oranların karşılaştırılmasında ise ki-kare testleri kullanıldı p < 0.05 . istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Astımlı çocukların klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Astımlı hastalardan akut atak anında alınan kan

Tablo 1. Astımlı hastaların klinik ve laboratuvar özellikleri

Başvuru şikayetleri	
Öksürük	24/25 (%96)
Nefes Darlığı	21/25 (% 84)
Hışıltı	19/25 (%76)
Balgam	9/25 (%36)
Ateş	8/25 (% 32)
Fizik muayene bulguları	
Ronküs	25/25 (% 100)
Dispne	20/25 (% 80)
Takipne	18/25 (% 72)
Wheezing	8/25 (% 32)
Ekspiryum uzunluğu	7/25 (% 28)
Atak şiddeti	
Hafif	8/25 (% 32)
Orta	9/25 (% 36)
Ağır	8/25 (% 32)
Laboratuvar bulguları	
Atopi	14/25 (% 56)
Cilt testi pozitifliği	6/25 (% 24)
Spesifik IgE pozitifliği (RIDA)	10/18 (% 55.5)
Serum total IgE yüksekliği	11/25 (% 44)
Lökositoz	15/25 (% 60)
Eozinofili	4/25 (% 16)
Eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği	12/25 (% 48)
CRP yüksekliği	9/25 (% 36)
Arka - ön akciğer grafisi	
– İnfiltrasyon	9/25 (% 36)
– Havalanma artışı ve/veya bronkovasküler gölgelerde belirginlik	8/25 (% 32)
Sinüs grafisinde sinüzit ile uyumluluk	9/25 (%36)

örneklerinden üçünde (% 12) *C. pneumoniae* spesifik IgG antikor (2, 4 ve 20 nolu hastalar), birinde (% 4) *C. pneumoniae* spesifik IgA antikor pozitifliği saptandı. *C. pneumoniae* spesifik IgA pozitif olan hastanın (4 nolu hasta) aynı zamanda *C. pneumoniae* spesifik IgG antikor da pozitif. Akut atak sonrası dördüncü haftada, akut atak sırasında *C. pneumoniae*

spesifik IgG pozitifliğine sahip hastalardan birinin (20 nolu hasta) pozitifliği devam etti, birinin pozitifliği sınırda kabul edilen bir değere geriledi, diğerinde ise hem *C. pneumoniae* spesifik IgG hem de *C. pneumoniae* spesifik IgA pozitifliği kayboldu. Ayrıca akut atak sonrası 4. haftada bir hastada (11 nolu hasta) sınırda *C. pneumoniae* spesifik IgG pozitifliği ve *C. pneumoniae* spesifik IgA pozitifliği saptandı. Atak sonrası 12. haftada ise akut atak anında *C. pneumoniae* spesifik IgG ve IgA antikor pozitifliğine sahip olan hastada sınırda *C. pneumoniae* spesifik IgG pozitifliği saptanırken, 4. haftada negatifleşen *C. pneumoniae* spesifik IgA antikor pozitifleşti. Akut atak anında ve 4. haftada *C. pneumoniae* spesifik IgG pozitifliği olan bir hastada ise IgG antikor kaybolurken, negatif olan *C. pneumoniae* spesifik IgA antikorunun pozitifleştiği gözlemlendi.

Kontrol grubundaki sağlıklı çocukların 12'i erkek, 13'ü kız ve yaşları $6,58 \pm 2,64$ yıl (median: 6 yıl) idi. Astımlı olgularla kontrol grubu yaş ve cinsiyet özellikleri yönünden karşılaştırıldığında anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$).

Kontrol grubundaki 25 sağlıklı çocuktan üçünde (% 12) *C. pneumoniae* spesifik IgG antikor, birinde (% 4) *C. pneumoniae* spesifik IgA antikor pozitif. Astımlı olguların başvuru esnasında ölçülen *C. pneumoniae* spesifik IgG ve IgA antikor seropozitifliği kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Astımlı olguların akut astım atağı sırasında ve akut astım atağı tedavisinden sonraki 4. ve 12. haftalarda ölçülen *C. pneumoniae* spesifik IgG ve IgA antikor seropozitivitesi, ki-kare testi kullanılarak grup içinde karşılaştırıldı. Akut astım atağı ile başvuran olguların başvuru sırasında ölçülen *C. pneumoniae* spesifik IgG ve IgA seropozitivitesi ile akut astım atağı tedavisinden sonraki 4. ve 12. haftalarda saptanan seropozitivitesi arasında istatistiksel olarak fark yoktu (Tablo 2).

Tablo 2. Astımlı hastalar ile kontrol grubuna ait *C. pneumoniae* spesifik IgG ve IgA seropozitivite değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol grubu	Astımlı hastalar Başvuru anı	Astımlı hastalar 4. hafta	Astımlı hastalar 12. hafta
<i>C. pneumoniae</i> spesifik IgG (%)	3 (% 12)	3 (% 12)	1 (% 4)	0 (% 0)
<i>C. pneumoniae</i> spesifik IgA (%)	1 (% 4)	1 (% 4)	1 (% 4)	2 (% 8)

C. pneumoniae spesifik IgG antikor indeks değerleri titre bazında ele alındığında, başlangıca göre 4. ve 12. haftalarda önemli derecede düşüş gözlemlendi (Tablo 3). Wilcoxon Signed Ranks Test (işaretli Sıra Testi) ile düzeltilmiş z değeri IgG1 -IgG2 için 3.296 (p = 0.001), IgG1 - IgG3 için 3.943 (p = 0.000) bulundu. Onikinci haftadaki C. pneumoniae spesifik IgG antikor indeks değerleri (ort ±SD: 4.099 ± 1.732) kontrol grubunun antikor indeks değerleri (ort ± SD: 5.812 ± 4.153) ile karşılaştırıldığında anlamlı farklılık tespit edildi (p<0.05). C.pneumoniae spesifik IgA antikor indeks değerleri karşılaştırıldığında ise anlamlı farklılık tespit edildi (p < 0.05). C. pneumoniae spesifik IgA antikor indeks değerleri karşılaştırıldığında ise anlamlı farklılık tespit edilmedi (p > 0.05; astımlı olgularda ort ± SD: 2.359 ±4.305, kontrol grubunda ort ±SD: 1.943 ± 3.100; Tablo 3).

Her iki grupta yaş ve cinsiyet ile C. pneumoniae spesifik IgG ve IgA antikor seropozitifliği arasında bir ilişki olmadığı saptandı (p>0.05). Astımlı hastaların akut astım atağı sırasında ölçülen C. pneumoniae spesifik IgG ve IgA antikor seropozitifliğinin hastaların başvuru şikayetleri, fizik muayene bulguları, serum CRP pozitifliği, total eozinofil sayıları, eritrosit sedimentasyon hızı yüksekliği, akut astım atağının ağırlık derecesi, akut astım atağı tedavisi için uygulanan intravenöz steroid tedavisi, yatış süresi, atopik olup olmamaları, serum total IgE, serum total IgE düzeylerinin yaşa göre yüksek olup olmama durumu ile herhangi bir korelasyon göstermediği tespit edildi (p >0.05).

Akut astım atağı ile başvuran ve klaritromisin tedavisi alan hastalarda seropozitivite baz alındığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlemlenmedi. Ancak seroloji sonuçları titre bazında ele alındığında başlangıç değerlerine göre 4. (p = 0.001) ve 12.(p =0.000) haftalarda anlamlı düşüş tespit edildi.

TARTIŞMA

Bakteriyel enfeksiyonların astım atakları ile ilişkisi viral enfeksiyonlara göre daha az dikkat çekmiştir. C. pneumoniae enfeksiyonunun astım ile ilişkisi ilk kez 1990'ların başlarında Hahn ve ark.ca tanımlanmıştır. Araştırmacılar akut solunum yolu enfeksiyonuna sahip erişkinlerde C. pneumoniae antikor düzeyleri, wheezing ve astım gelişimi arasında güçlü ve titre bağımlı bir ilişki saptamışlardır (4). Çocukluk çağıında ise C. pneumoniae enfeksiyonu ile akut astım atağı arasındaki ilişkinin araştırıldığı az sayıdaki çalışmalardan birisinde Cunningham ve arkadaşları astım atağı ile başvuran çocukların nazal aspiratlarında PCR ile C. pneumoniae varlığını semptomatik ve asemptomatik hastalarda benzer bulmuşlardır (% 23 ve % 28). Birden fazla atak gözlenen çocuklarda PCR yöntemi ile C. pneumoniae pozitifliği kalıcı olma eğiliminde iken dörtten fazla atak gözlenen çocuklarda sekretuar IgA antikor düzeyini sadece bir atak bildiren çocuklardan yedi kat daha yüksek saptamışlardır. Bu çalışmanın bulgularını kronik C. pneumoniae enfeksiyonunun bronşlarda inflamasyona katkıda bulunabileceği ve astım semptomlarını arttırabileceği şeklinde yorumlamışlardır (7).

Emre ve ark.nın çalışmasında akut atakla başvuran astımlı çocuklardan % 13'ünde (11), sağlıklı çocuklardan ikisinde (% 4.9) nazofarenksten C. pneumoniae izole edilmiştir. C. pneumoniae kültürü pozitif çocuklarda % 25, kültür negatif olgularda % 22.4 ve kontrol grubunda % 16.7 oranında akut C. pneumoniae enfeksiyonuna ait serolojik bulgu elde etmişlerdir. Kültür pozitif olan hastalarda C. pneumoniae iki haftalık klaritromisin tedavisi sonrası bütün vakalarda başarılı şekilde elimine edilmiştir. Bu çalışmanın sonunda, sadece kültürler gözönüne alındığında, C. pneumoniae'nın astım alevlenmelerine katkıda bulunabileceğini kabul etmişlerdir (8). Benzer olarak çalışmamızda akut atakla başvuran astımlı olgularla kontrol grubu arasında C. pneumoniae seropozitivitesi farklılık göstermemiştir. Yine klaritromisin tedavisi

Tablo 3. Astımlı hastalar ile kontrol grubuna ait C. pneumoniae spesifik IgG ve IgA indeks değerlerinin karşılaştırılması

	Kontrol grubu	Astımlı hastalar Başvuru anı	Astımlı hastalar 4. hafta	Astımlı hastalar 12. hafta
C. pneumoniae spesifik IgG (ort ± SD)	5.805 ± 4.146	6.145 ±5.606	4.803 ± 2.738*	4.099 ± 1.732**
C. pneumoniae spesifik IgA (ort ± SD)	1.943 ± 3.100	2.034 ± 3.415	1.752 ± 3.013	2.359 ± 4.305

verdiğimiz hastalarda bu çalışma ile uyumlu olarak antikor indeks değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı düşüş tespit edilmiştir. Her ne kadar kültür yapmamış olsak da antikor indeks değerlerindeki düşüş nedeniyle, klaritromisin tedavisinin akut atakla başvuran ve antibiyoterapi planlanan astımlı hastaların tedavisinde düşünülmesi gereken bir yaklaşım olduğunu düşünüyoruz.

Esposito ve ark. wheezing atağı ve enfeksiyon bulgularıyla acil servise başvuran astımlı çocuklarda % 15.5, sağlıklı çocuklarda % 2.5 oranında *C. pneumoniae* varlığını saptamışlardır. Wheezingli hastaların % 30.9'una PCR sonuçlarına göre klaritromisin tedavisi verilmiş, üç aylık takip döneminde klaritromisin ile tedavi gören gruptaki hastaların hiçbiri yeni wheezing atağı geçirmemişlerdir. Akut *C. pneumoniae* enfeksiyonuna sahip olup, klaritromisin tedavisi almayanlarda ise wheezing tekrarı belirgin şekilde fazla gözlenmiştir (9). Hastaların sadece seroloji ile değerlendirildiği çalışmamızda klaritromisin tedavisi sonrası *C. pneumoniae* spesifik IgG antikor indeks değerinde anlamlı düşüş olmasına rağmen hastaların üç aylık izlem döneminde seropozitiviteden bağımsız olarak wheezing atağı geçirdikleri gözlenmiştir. Ancak bu atakların *C. pneumoniae* spesifik antikor titrelerinde yükselme ile birlikte olmaması atakların bu ajan ile tetiklenmediğini düşündürmüştür. Çalışmamızın prospektif değerlendirilmesinde seropozitiflik yönünden kontrol grubu ile astımlı hastalar arasında fark bulunmamıştır. Bu da seropozitivitenin daha az duyarlı bir değerlendirme yöntemi olduğunu, antikor titre tayini ile hastaların değerlendirilmesi gerektiği fikrini desteklemektedir.

Ülkemizde gerçekleştirilen çalışmalardan birisinde akut astım atağı ile başvuran çocuklarda % 4.5 oranında akut *C. pneumoniae* enfeksiyonu tespit edilmiş, kontrol grubunda seropozitiflik bulunmamıştır (10). Gencay ve ark. akut astım atağındaki çocukların % 15.2'sinde *C. pneumoniae* spesifik IgG antikor pozitifliği bulurken, kontrol grubunda bu oranı % 13.6 saptamışlardır (11). Bir başka çalışmada akut astım ataklı çocuklarda akut *C. pneumoniae* enfeksiyonu sıklığı % 26.6 bulunmuştur (12). Yüksel ve ark.ca yapılan bir çalışmada ise akut astım atağındaki 27 çocuk hastadan % 24.7'sinde akut *C. pneumoniae* enfeksiyonu tespit edilmiş, bu değer kontrol grubunu oluşturan astım ve solunum yolu enfeksiyonuna sahip olmayanlardan (%0.0) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (13). Çalışmamızda ülkemizde yapılan

bazı çalışmalar ile (10, 11) benzer *C. pneumoniae* seropozitiflik oranları elde edilirken, Kocabaş ve ark. (12) ile ve Yüksel ve ark.nın (13) çalışmalarından farklı oranlar saptanmıştır. Bu farklılık çalışmanın yapıldığı yıl süresince klamidyal enfeksiyon sıklığının bölgesel farklılıklar gösterebileceğinin işareti olabilir.

Mills ve ark.nın çalışmasında *C. pneumoniae* spesifik IgG ve IgA antikor düzeyleri ile wheezing hikayesi, astım tanısı, astım tedavisi, cilt testi pozitifliği, serum IgE düzeyi, metakolin uyarı testi veya β -2 agoniste karşı reverzibilite bulgusu arasında bir ilişki bulunmamıştır (14). Benzer şekilde bizim çalışmamızda da astımlı hastaların *C. pneumoniae* spesifik IgG ve IgA düzeyleri ile serum total IgE düzeyi, cilt testi pozitifliği, astım tedavisi arasında herhangi bir anlamlı ilişki tespit edilmemiştir.

Eğer *C. pneumoniae* enfeksiyonu astımın şiddetini artırıyorsa organizmayı eradike edecek antibiyotiklerin kullanımı astımın kontrolüne fayda sağlamalıdır. Black ve ark. çalışmalarında, *C. pneumoniae* spesifik IgG ve/veya IgA'da yüksek titrelere sahip astımlı olgularda 6 hafta süreyle 150 mg/gün, 2 dozda roksitromisin tedavisi vermişler, tedavi sonunda akşam PEF değerlerinde yükselme anlamlı iken 3 ve 6 aylık takip dönemi sonrasında mevcut düzelmenin devam etmediğini bildirmişlerdir (15). Başka bir çalışmada akut ve geçirilmiş *C. pneumoniae* enfeksiyonuna ait serolojik bulguları olan, steroid dozu 10 - 40 mg/gün arasında değişen steroid bağımlı astımlı olgular klaritromisin veya eritromisin ile 6 -16 hafta süreyle tedavi edilmiş, tedavi sonrası bütün vakaların FEV₁ değerinde anlamlı artış olurken, bütün olguların sistemik steroid tedavisine ihtiyacı ortadan kalkmıştır. Bu çalışmanın sonuçları ile araştırmacılar, ağır ve kötü kontrollü astımlılarda makrolid grubu antibiyotik tedavisinin gözönünde bulundurulmasını önermiştir (16). Başka bir çalışmada ise *C. pneumoniae* kültür pozitif astımlı çocuklar klaritromisin veya eritromisin ile tedavi edilmiş, hastaların % 75'inde tedavi sonrası düzelme gözlenmiştir (8). Benzer olarak bizim çalışmamızda klaritromisin tedavisi ile sağlanan *C. pneumoniae* spesifik IgG antikor indeks değerindeki düşüş astımlı hastalarda klaritromisin tedavisinin yararlı olabileceğini ve belki de bu hastalarda serolojik olarak tespit etmesek de *C. pneumoniae* enfeksiyonunun persistan varlığını düşündürmüştür. Bu konunun aydınlatılması için klaritromisin tedavisinin verildiği ve verilmediği uzun süreli prospektif çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

C. pneumoniae ile astım arasındaki ilişkinin nedensel veya rastlantısal olup olmadığı konusunda tartışmalar devam etmektedir. Çünkü mevcut çalışmaların çoğu kesitseldir. Kontrollü çalışmaların prospektif verileri ise sayıca az olup kısa takip sürelerine sahiptir. Ayrıca C. pneumoniae/astım arasındaki ilişkiye dair bulgular spesifik serum antikorlarının artmış düzeyinin gösterilmesi ile elde edilmiş olup esasen dolaylıdır. Bu konunun aydınlatılmasında kültür pozitifliği oldukça güvenilirdir. Serolojinin güvenilirliği ise tartışmalıdır ve akut veya kronik enfeksiyonun belirlenmesinde kullanılan kriterler çalışmadan çalışmaya değişmektedir. Çalışmamız C. pneumoniae spesifik IgG ve IgA antikor seropozitifliği ile akut astım atağı arasında anlamlı ilişki tespit edilmemiştir. Bunun sebepleri olgu sayısının düşük olması, astım grubunun yarısının C. pneumoniae'nin çok düşük oranda seropozitifliğe sahip olduğu beş yıl altı yaş grubundan olması ve serolojik testlerin kültüre göre daha az sensitivite ve spesifisiteye sahip olması olabilir.

KAYNAKLAR

1. Johnston SL, Pattemore PK, Sanderson G, Smith S, Lampe F, Josephs L, Symington P, O'Toole S, Myint SH, Tyrrell DA, and Holgate ST. Community study of role of viral infections in exacerbations of asthma in 9 - 11 year old children. *Br Med J* 1995; 310 : 1225 - 29.
2. Grayston JT, Kuo CC, Wang SP, Altman J. A new Chlamydia psittaci strain, TWAR, isolated in acute respiratory tract infections. *N Eng J Med* 1986;315:161-68.
3. Kuo CC, Jackson LA, Campbell LA, Grayston JT. Chlamydia pneumoniae (TWAR). *Clin Microbiol Rev* 1995;8:451-61.
4. Hahn DL, Dodge RW, Golubjatnikov R. Association of C. pneumoniae (strain TWAR) infection with wheezing, asthmatic bronchitis and adult - onset asthma. *JAMA* 1991;266:225-30. [Özet]
5. Welsh L, Gaydos C, and Quinn TC. In vitro activities of azithromycin, clarithromycin, erythromycin, and tetracycline against 13 strains of Chlamydia pneumoniae. *Antimicrob Agents Chemother* 1996;40:212-14.
6. Labro MT. Anti-inflammatory activity of macrolides: a new therapeutic potential. *J. Antimicrob Chemother* 1998;41(suppl B): 37-46.
7. Cunningham AF, Johnston SL, Julios SA, Lampe FC, and Ward ME. Chronic Chlamydia pneumoniae infection and asthma exacerbations in children. *Eur Respir J* 1998;11:345-49.
8. Emre U, Roblin PM, Gelling M, Dumornay W, Rao M, Hammerschlag MR, Schachter J. The association of Chlamydia pneumoniae infection and reactive airway disease in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994;148:727-32.
9. Esposito S, Blasi F, Arosio C, Fioravanti L, Fagetti L, Droghetti R, Tarsia P, Allegra L, Principi N. Importance of acute Mycoplasma pneumoniae and Chlamydia pneumoniae infections in children with wheezing. *Eur Respir J* 2000;16:1142-6.
10. Meral A, Tokuç G, Girit, Kuzu İ, Akın Ekmekçiöğlü Y, Özgüner A. Çocuklarda akut astım atağında Chlamydia pneumoniae enfeksiyonlarının rolü. *Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Tıp Dergisi* 1999;39:11-2.
11. Gencay M, Dereli D, Ertem E, Serter D, Puolakkainen M, Saikku P, Boydak B, Dereli S, Özbakkaloğlu B, Yorgancıoğlu A, Tez E. Prevalance of Chlamydia pneumoniae specific antibodies in different clinical situations and healthy subjects in Izmir, Turkey. *Eur J Epidemiol* 1998;14:505-9.
12. Kocabaş E, Altıntaş D, Kibar F, Aksaray N, Güneşer S, Köksal F, Yıldırım S. Çocuklarda akut astma nöbetlerindeki başlıca etmenlerden biri olarak chlamydia pneumoniae enfeksiyonu. *Çocuk Sağlığı ve Hast. Dergisi* 1998;41:167-77.
13. Yüksel H, Coşkun Ş, Şanlıdağ T, Yılmaz D, Özbakkaloğlu B, Onağ A. Astım bronşiyaleli çocuklarda astım semptomları ve sinüzit birlikteliğinde Chlamydia pneumoniae enfeksiyonu. *T Klin J Pediatr* 2001; 10:79-84.
14. Mills GD, Lindeman JA, Fawcett JP, Herbison GP, Sears MR. Chlamydia pneumoniae serological status is not associated with asthma in children or young adults. *International Journal of Epidemiology* 2000;29:280-4.
15. Black PN, Blasi F, Jenkins CR, Seicchitano R, Mills GD, Rubinfeld AR, Ruffin RE, Mullins PR, Dangain J, Cooper BC, David DB, Allegra L. Trial of Roxithromycin in subjects with asthma and serological evidence of infection with Chlamydia pneumoniae. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:536-41.
16. Hahn DL, Bukstein D, Luskin A, Zeitz H. Evidence for Chlamydia pneumoniae infection in steroid - dependent asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1998;80:45-9.
17. International Pediatric Asthma Consensus Group. Asthma: a follow up statement. *Arch Dis Child* 1992;67:240-8.

18. National Asthma Education Program Expert Report, Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma, Publication No.91-3042, Department of Health and Human Service, National Institutes of Health, August 1991.
19. National Institutes of Health, National Heart, Lung and Blood Institute. Highlights of the Expert Panel report: Guidelines for diagnosis and management of asthma. Prepared for the 1997 Meeting of the American Academy of Asthma, Allergy, and Immunology. U.S. department for health and Human Services. NIH, NHLBI. February 1997.
20. Numazaki K, Ikebe T, Chiba S. Detection of serum antibodies against *Chlamydia pneumoniae* by ELISA. FEMS Immunol Med Microbiol 1996;14:179-83 [Özet].