
Solunum Yolu İnfeksiyonlarında Atipik Etkenlerin Araştırılması

Sedat KAYGUSUZ*, İftihar KÖKSAL**, Uğur KOSTAKOĞLU**,
Selçuk KAYA**, Özlem BAYRAKTAR**

* Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, KIRIKKALE
** Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, TRABZON

ÖZET

Bu prospektif çalışmada, yaklaşık 2 yıllık bir sürede (Ocak 1999-Mayıs 2000) solunum yolu infeksiyonlarının etyolojik tanısı için 7 viral ve 3 atipik bakteriye ait antijenler immünfloresan yöntemle araştırılmıştır. Solunum yolu infeksiyonu semptomu olan pediatrik (grup I, 76 olgu) ve erişkin (grup II, 135 olgu) yaş grubundaki hastalarda, solunum yolu sekresyonları elde edilmiştir. Etiyolojik tanı; pediatrik olgularda %45.4, erişkin olgularda ise %67.3 oranında konulmuştur. Grup I ve grup II'de sırasıyla; *Chlamydia pneumoniae* %17.8, %13.3; *Mycoplasma pneumoniae* %0, %9.6; influenza A virüsü %3.9, %16.3; adenovirüs %3.9, %14.8; parainfluenza virüs tip I %5.3, %7.4; respiratuar sinsityal virüs %9.2, %1.5; parainfluenza virüs tip 2 %3.9, %3.0 ve influenza B virüs %1.3, %1.5 oranlarında tespit edilmiştir. Hastaların %2.6 ve %3.9'unda birden fazla etken bulunurken, parainfluenza virüs tip 3 ile *Legionella pneumophila*'ya ait antijen tespit edilmemiştir. Kullanılan immünfloresan yöntemin etyolojik tanıya katkısı ve sonuçların rasyonel antibiyotik kullanımına etkisi tartışılmıştır.

Anahtar Kelimeler: İmmünfloresan, Solunum yolu infeksiyonu, Atipik etkenler

SUMMARY

Investigation of Atypical Agents in Respiratory Tract Infections

In this prospective study, 7 viral and 3 atypical bacteria antigens were investigated by immunofluorescence method during January 1999-May 2000 for the etiological diagnosis of respiratory tract infections. Respiratory tract secretions were obtained from children (group I, 76 cases) and adults (group II, 135 cases) who had symptoms of respiratory tract infections. Etiological diagnosis was reported as 45.4% in pediatric cases and 67.3% in adults. In group I and group II; the rates of *Chlamydia pneumoniae* was 17.8%, 13.3%; *Mycoplasma pneumoniae* 0%, 9.6%; influenza A virus 3.9%, 16.3%; adenovirus 3.9%, 14.8%; parainfluenza virus type I 5.3%, 7.4%; respiratory syncytial virus 9.2%, 1.5%; parainfluenza virus type 2 3.9%, 3.0%; and influenza B virus 1.3%, 1.5% respectively. In 2.6% and 3.9% of the patients in two groups two or more etiological agents were identified. Parainfluenza virus type 3 and *Legionella pneumophila* antigens could not be determined in any of the patients. The advantage of immunofluorescence method for the etiological diagnosis and the effect of results to the rational antibiotic use were discussed.

Key Words: Immunofluorescence, Respiratory tract infections, Atypical agents

Solunum yolu enfeksiyonları (SYİ) çok yaygın hastalıklar olup, birinci basamak sağlık kuruluşlarına müracaatın ana nedenini oluşturmaktadır. Bu enfeksiyonlar aynı zamanda en fazla antibiyotik içeren reçetenin yazıldığı hastalık grubudur^[1,2]. Hastalığın sevim seyri ışığında, hekimler rutin olarak etyolojik tanıya gitmemekte ve daha önceden yapılmış epidemiyolojik çalışmalar temelinde patojenlerin dağılımı dikkate alınarak terapötik bir yaklaşım göstermektedirler. Özellikle tipik etkenlerin dışındaki çalışmalar eşzamanlı olarak solunum yolu patojenlerini araştırmayı içermeyen ve son zamanlarda geliştirilmiş duyarlı tanısal tekniklerden yoksun çalışmalardır. Bu çalışmaların çoğunluğu serolojik yöntemlere dayanıldığından, erken tanıdaki değeri sınırlıdır^[2,3]. Yaygın ve gereksiz antibiyotik kullanımı, dirençli suşlarla enfeksiyonlara zemin açmakta, önemli morbidite ve mortalitelere neden olmaktadır. Gerçek etyolojik ajanların erkenden belirlenmesi uygunsuz antibiyotik kullanımının önüne geçebilecek en iyi kılavuzdur^[4-6].

SYİ'de virüsler ve atipik bakterilerin oluşturduğu atipik etkenler önemli morbidite nedenleridir. Bunların tanısında hücre kültürü altın standart olmasına karşın, zahmetli, çok sayıda örnekle çalışılması güç ve ancak 3-7 günde sonuç alınabilen bir yöntemdir^[1,7]. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ve nükleik asit çoğaltma tekniklerinin de maliyeti yüksek, uygulama alanları dardır^[8]. İmmünofloresan (İF) ve enzim immünassay (EIA) gibi antijen tayininin yapıldığı yöntemler, enfeksiyon hastalıklarının tanısında giderek yaygınlaşmaktadır. İF yöntemi; uygulaması kolay, viral partikülleri de saptayabilen, bazen kültüre göre daha güvenilir ve duyarlılığı yüksek olan (%70-95) bir yöntem olup, örnek alınmasını takiben 1-4 saat içerisinde sonuç elde edilebilmektedir^[9-11].

Erişkin ve pediatrik yaş grubunda, SYİ'de etyolojik ajanların dağılımı değişmekte, hatta bu oranlar iklim ve coğrafyadan etkilenmektedir. Bu çalışmada, SYİ'de İF yöntemi kullanılarak bu yaş gruplarında solunum yolu virüslerine ve atipik bakterilere ait antijenlerin araştırılması amaçlanmıştır.

MATERYAL ve METOD

Çalışma, Ocak 1999-Mayıs 2000 tarihleri arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde prospektif olarak yapılmıştır. Erişkin ve pediatrik yaş gruplarından 211 hastanın dahil edildiği çalışmada, hastalar 2 gruba ayrılmıştır. Grup I, pediatrik olgular; grup II, erişkin olgulardan oluşmuştur.

Son 1 ay içerisinde bir SYİ öyküsü tarif etmeyen ve 1 haftadan kısa süreli akut ateşli hastalığı olan (en

az 1 kez oral olarak ölçülen, 37.8°C ve üzerinde ateş), öksürük, balgam, yan ağrısı, burun akıntısı, boğaz ağrısı ya da ses kısıklığı gibi semptom ve bulgulardan en az birine sahip hastalar çalışmaya dahil edilmiş; gebeliği olan kadınlar, malignitesi olan hastalar ve HIV (+) olgular çalışma dışında bırakılmıştır.

Olguların başvuruları sırasında, SYİ'nin sık görülen etkenleri olan respiratuar sinsityal virüs (RSV), influenza A ve B virüsleri, parainfluenza virüsü (PİV) tip 1, 2 ve 3, adenovirüs ile atipik bakterilerden; *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* ve *Legionella pneumophila*'nın araştırılması için solunum yolu sekresyonları alınmıştır. Balgam veya balgam çıkaramayan hastalardan induksiyonla (%3'lük NaCl inhalasyonu yapılarak) elde edilen alt solunum yolu sekresyonu ya da nazofarengeal aspirasyon seti kullanılarak nazofarengeal aspirat (NFA) alınmıştır. Yeterli sekresyonun alınmadığı durumda ise 0.5-1 mL serum fizyolojik verilmek suretiyle nazofarenksden NFA elde edilmiştir. Hızlıca laboratuvara ulaştırılan örnekler, mukus ihtiva ediyorsa Nasetil sistein ile 1:1 oranında muamele edilerek bundan arındırılmıştır. Fosfat tamponlu solüsyonla (PBS) tamponlanan solunum yolu sekresyonları, santrifüj işleminden geçirilip, kuyucukları olan özel teflon lamlara dökülerek, 5 dakika süreyle -20°C'de asetonla tespit edilmiş ve İF antijen kitleriyle (Argeno Biosoft, Fransa) prospektüs bilgilerine göre boyanmıştır. RSV (anti-RSV secondary fluorescein-conjugated, Ref: 14-042) dışında, adenovirüs, influenza A ve B ile parainfluenza virüsleri (tip 1, 2 ve 3) içeren solunum yolu virüs paneli [respiratory viruses screening, anti-adenovirus group + influenza A & B + parainfluenza 1, 2 & 3) & secondary fluorescein-conjugated, Ref: 14-091] ile antijen araştırılmış, pozitif bulunan örneklerde yukarıda sayılan virüslerin antijenleri belirlenmiştir. Duyarlılıklarının daha yüksek olması nedeniyle, *C. pneumoniae* (anti-*C. pneumoniae*, Ref: 11-215), parainfluenza virüs tip 1, 2 ve 3 (anti-parainfluenza virus group, fluorescein-conjugated, Ref: 17-040) direkt yöntemle; *M. pneumoniae* (anti-*M. pneumoniae*, Ref: 11-075), *L. pneumophila* (anti-*L. pneumophila*, Ref: 11-074), solunum yolu virüs paneli, influenza A ve B virüsleri (anti-influenza A, Ref: 18-030 & B, Ref: 18-035) ile adenovirüs (anti-adenovirus group, fluorescein-conjugated, Ref: 17-020) ise indirekt yöntemle boyanmıştır^[12,13]. Boyama işlemi direkt yöntem kullanılmışsa; lamlardaki kuyucuklara monoklonal antikor konulup 37°C'de inkübe edilmiş, yıkanıp kurutulduktan sonra kontrast bir boya olan Evans maviyle boyanmıştır. İndirekt yöntem kullanılmışsa; ör-

nekler, monoklonal antikorun inkübasyonundan sonra fluorescein konjugesi goat antimouse (IgM ve/veya IgG) ile 2. kez inkübe edilmiş, daha sonra yıkanıp kurutulmuştur. Her iki yöntemde de kurutulmuş preparatların üzerine gliserol içeren Fluokeep maddesi konulup, lamelle örtülmüş ve İF mikroskopta uygun büyütmelemlerde incelenmiştir. Yeşilimsi görüntü veren infekte hücreler (nükleer, sitoplazmik veya her ikisi) ve klamidyalara ait elementer cisimcikler pozitif olarak değerlendirilmiştir^[13,14].

Verilerin değerlendirilmesinde Ki-kare testi kullanılmıştır.

BULGULAR

Hastaların cinsiyet dağılımında, erkeklerin oranı %55.2, kadınların oranı ise %44.8 olarak belirlenmiştir. Yaş ortalaması erişkinlerde 34.89 ± 15.2 (18-78 yaş), pediatrik yaş grubunda ise 2.71 ± 3.9 (1 ay-14 yaş) olarak tespit edilmiştir (Tablo 1).

Hastaneye başvuruları sırasında değerlendirilen pediatrik olguların %53.9'u, erişkin olguların ise %45.2'si yatırılarak tetkik ve tedavi edilmiştir.

Hastalardan elde edilen solunum yolu örnekleri incelendiğinde, en fazla NFA (%64)'yla çalışıldığı görülmüştür (Tablo 2).

İF yöntemiyle pediatrik yaş grubunda (grup I) viral antijen pozitifliği %27.6, atipik bakteri pozitifliği %17.8 oranlarında belirlenirken, erişkinlerdeki (grup II) pozitiflik oranları sırasıyla %44.4, %22.9 olarak tespit edilmiştir. Tüm olgular arasında atipik etkenlerin belirlenme oranı %59.5 olarak bulunmuştur. Grup I'de 2 olguda (adenovirüs + influenza A virüs) ve grup II'de 5 olguda (3 adenovirüs + parainfluenza virüs tip 1; 1 *C. pneumoniae* + influenza A; 1 *M. pneumoniae* + adenovirüs) birden fazla etken belirlenmiştir (Tablo 3). Çalışmada, *L. pneumophila* ve parainfluenza tip 3'e ait antijen saptanmamıştır.

TARTIŞMA

SYİ yaygın olarak alt ve üst olarak ayrılmaktadır^[15]. Her 2 klinik tablonun klinik bulgularının ayrımının zor olması nedeniyle çalışmamızda bu sınıflandırma yapılmamıştır.

Tablo 2. İF yöntemi için kullanılan örneklerin dağılımı

Örnek	Toplam (n= 211)	
	n	%
• NFA	135	64
• Balgam	67	31.8
• Trakeal aspirat	6	2.9
• Bronkoalveoler lavaj	3	1.3
• Toplam	211	100

NFA: Nazofarengeal aspirat.

Tablo 3. Gruplarda tespit edilen atipik etkenlerin dağılımı (%)

	Grup I	Grup II	Toplam
• Virüsler	27.6	44.4	38.4
RSV	9.2	1.5	4.3
Adenovirüs	3.9	14.8	10.9
İnfluenza A virüs	3.9	16.3	11.8
İnfluenza B virüs	1.3	1.5	1.4
PIV tip 1	5.3	7.4	6.6
PIV tip 2	3.9	3.0	3.3
• Atipik bakteriler	17.8	22.9	21.1
<i>C. pneumoniae</i>	17.8	13.3	14.8
<i>M. pneumoniae</i>	0	9.6	6.3
• Birden fazla etken	2.6	3.9	3.4
• Toplam	45.4	67.3	59.5

RSV: Respiratuar sinsityal virüs,
PIV: Parainfluenza virüsü.

Araştırmamız, tanısında zorlukların daha fazla olduğu atipik etkenlere yönelik yapılmıştır. SYİ'de etyolojik ajanların çoğunluğunu virüsler oluşturmaktadır^[1,16,17]. Atipik etkenlere yönelik uygulanan empirik tedaviler genellikle etyolojik zeminde olmayıp, bu durum morbidite, mortalite ve maliyet açısından önemli kayıplara neden olmaktadır. Bu nedenle er-

Tablo 1. Gruplardaki cins ve yaş dağılımı

Gruplar	Erkek		Kadın		Toplam n	Yaş ortalaması
	n	%	n	%		
• Grup I	44	57.9	32	42.1	76	2.71 ± 3.9 (1 ay-14 yaş)
• Grup II	78	57.8	57	42.2	135	34.89 ± 15.2 (18-78 yaş)

ken ve doğru tanı, uygun antimikrobiyal tedavi açısından gereklidir^[4,18-21].

SYİ'nin etyolojik ajanlarının dağılımı coğrafyaya, mevsimlere, yaşa, ırka ve alta yatan hastalıklara göre değişebilmektedir^[5,17,22]. SYİ'nin görülmesi yıldan yıla değişmekle beraber, genellikle kış aylarında pik yapmaktadır. Kış aylarında RSV ve influenza virüsleri, ilkbaharda parainfluenza virüsler (tip 1 ve 2), yaz ve sonbaharda *L. pneumophila*, parainfluenza virüs tip 3 ve *M. pneumoniae* daha fazla görülürken, adenovirüsler tüm mevsimlerde görülebilmektedirler^[1,15,17,22-25]. Çalışmamız kış ve ilkbahar ayları arasında yoğunlaşmıştır.

Uzun süreli viral atılım HSV ve adenovirüs için gösterilmiştir. Ayrıca, *C. pneumoniae* da infeksiyon geçirildikten sonra solunum yollarında uzun süre kolonize olarak kalabilmektedir^[14]. Bu ihtimalin dışlanması için, son 1 ay içerisinde infeksiyon tablosu olmaması ve 1 haftadan kısa süreli solunum yolu semptomlarıyla beraber olan akut ateşli hastalık tablosu olması kriter olarak alınmıştır. Diğer patojenler ise tespit edildiği durumda patojen olarak kabul edilmiştir.

NFA atipik etkenlerin belirlenmesinde dökülen infekte epitel hücre içermesi nedeniyle ideal bir örnek olup, viral etkenlerle beraber *M. pneumoniae* ve *C. pneumoniae* için oldukça değerlidir^[23,26,27]. *Legionella*'lar bu örnekte tespit edilebilirse de daha çok kaliteli alt solunum sekresyonu gerektirmektedirler. Balgam ise tanı için en önemli numunelerden biridir^[1,28]. Atipik etkenlere karşı antijen tayini, olgularımızın %64'ünde NFA ile, %31.8'inde balgam ile araştırılmıştır (Tablo 2).

Çocukların SYİ etyolojik ajanlarının dağılımında 2 yaş altında RSV, daha büyük çocuklarda diğer virüslerle (influenza, parainfluenza, adenovirüs, rinovirüs vb.) *M. pneumoniae*'ya daha fazla rastlanmaktadır^[8,17,22]. RSV, bu yaş grubunda pnömoni, bronşiyolit ve trakeobronşit salgınlarına neden olmaktadır. Oluşan immünitinin reinfeksiyonları önleyememesi nedeniyle, hastalık ileri yaşlarda da görülmekte ve üst SYİ ile trakeobronşit şeklinde ortaya çıkmaktadır^[1,17,29]. Yapılan çalışmalarda, SYİ etyolojisinde RSV %15.8-69, influenza virüs %2.8-23.8, parainfluenza virüs %2.3-5.3, adenovirüs %5.7-27.3, *M. pneumoniae* %2.4-27.4 oranlarında belirlenmiştir^[8,25,27,29-31]. Beş yaş üstü çocuklarda SYİ'nin iki ana nedeni *M. pneumoniae* ve influenzadır^[22]. *C. pneumoniae* çocuklardaki SYİ'de minör rol oynamakta (%0.8-3.1), sıklığı yaşla beraber artış göstermektedir^[27,32].

Grup I'de toplam antijen pozitifliği %45.4 oranında tespit edilmiştir. Elde edilen antijenlerin dağılımında virüslerin oranı %27.6 iken, atipik bakterilerinki %17.8 olarak bulunmuştur. En fazla tespit edilen virüs, RSV olmuştur. Grup I'de yaş ortalamasının 2.7 ± 3.9 olduğu ve 2 yaş altı klinik tabloların çoğunluğunu özellikle bronşiyolit gibi alt solunum yolu infeksiyonu olgularının oluşturduğu dikkate alındığında, RSV oranı anlamlı bulunmuştur (Tablo 1). Diğer virüsler ise yapılan çalışmalarla benzer oranlarda tespit edilmiştir. Atipik etkenlerden *C. pneumoniae*, grup I'de %17.8 oranında bulunmuştur. Küçük yaşlarda daha az rastlanmakla beraber, yaşla beraber artan sıklıkta görülmektedir. Değişik oranlar, aynı bölgede olsa bile çocuklar arasında farklı dağılımlar olabileceğini göstermektedir.

Yapılan değişik çalışmalarda, alt ve üst SYİ'ye sahip olgularda tanı konma oranı %20-66 arasında değişmektedir^[2,3,15,16]. Bu çalışmalarda genellikle serolojik yöntemlerle çift serum örneğinde serokonversiyonun gösterilmesi esas alınmıştır. Etken izolasyonu veya antijenik tanımlama daha az sıklıkta araştırılmıştır. Alt ve üst SYİ semptomları olan erişkin olgularda yapılan etyolojik araştırmalarda, *C. pneumoniae* %0-18, *Legionella* %0-12, *M. pneumoniae* %1-26.6 olarak tespit edilirken, viral etkenlerden influenza A %9-9.5, influenza B %2-22, adenovirüs %1-5, RSV %2-7, PIV-1 %1-2.5, PIV-2 %1.3-3 oranlarında elde edilmiştir^[15,16,19,31-35].

Grup II'de viral antijenler %44.4, atipik bakteri antijenleri ise %22.9 oranında tespit edilmiştir. En sık influenza A virüs (%16.3) ve adenovirüse (%14.8) ait antijenler bulunmuştur. Atipik etkenlerden *C. pneumoniae* %13.3, *M. pneumoniae* ise %9.6 oranında elde edilmiştir. İnfluenza ve adenovirüslere bağlı SYİ, özellikle kış aylarında sıkça görülmektedir. Tespit ettiğimiz oranlar buna paralel olmuştur. Atipik bakteriyel etkenler de yapılan çalışmalarla benzer oranlarda bulunmuştur. Parainfluenza virüs tip 3 ve *L. pneumophila* daha çok yaz aylarında görülmektedir. *L. pneumophila*'nın tanısında, kültür yanında İF ile antijen araştırılması etkin tanı yöntemleri olmasına rağmen, kaliteli alt solunum yolu örneğinde çalışılması gereklidir. Olgularımızın genellikle yaz ayları dışında ve çoğunluğunun da NFA ile çalışılmış olması bu etkenin tespit edilemeyişinde neden olarak düşünülmüştür.

Grup I'de birden fazla etken %2.6 oranında bulunurken, grup II'de %3.9 oranında elde edilmiştir. Bu olguların 5'i virüs + virüs, 2'si bakteri + virüs şeklinde tespit edilmiştir. Birden fazla etkenli infeksiyon-

lar çalışma popülasyonuna, çevre şartlarına ve altta yatan risk faktörlerine bağlı olarak görülebilmektedir. Yapılan araştırmalarda %0-38 oranları bildirilmiştir^[2,16,36].

Olgular yaşlara göre kıyaslandığında, erişkinlerdeki toplam pozitiflik (grup II) pediatrik yaş grubuna (grup I) göre anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0.00699$). İnfluenza A, adenovirüs, *M. pneumoniae* antijen pozitifliği erişkinlerde daha fazla görülürken, RSV pediatrik olgularda daha fazla görülmüştür ($p<0.05$) (Tablo 3). Sonuçların dağılımında yaş kadar, çalışmanın sürdürüldüğü zaman dilimi içerisinde olguların değişik yerlerden farklı gruplardan oluşması da etkili olmuştur.

İF yöntemi ile tanı konma oranı grup I'de %45.4, grup II'de %67.3 olarak belirlenmiştir. Tüm olgular dikkate alındığında, İF yöntemiyle %59.5 olgunun tanısına gidilebilmiştir. Alt solunum yolu enfeksiyonlarında tipik etkenler (*Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*) daha fazla görülmektedir. Çalışmamızda diğer bakteriyel etkenler araştırılmamıştır. İF yöntemi ile geç başvuran olgularda viral ve bakteriyel atılımın azalması, laboratuvar hatası gibi nedenler tanı oranını düşürebilmektedir.

Önemli bir morbidite ve mortalite nedeni olan SYİ'nin etyolojik tanısının konulması hastalığın tedavisinde en önemli noktayı oluşturmaktadır. Duyarlılığı ve özgüllüğü yüksek, hızlı ve güvenilir bir test olan İF yöntemi ile çalışmamızda %59.5 olguda tanıya gidilebilmiştir. Sınırlı sayıda etkene ait antijen araştırılmasına rağmen, pozitiflik oranı yüksek olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar, rasyonel antibiyotik kullanımının yönlendirilmesinde önemli bir kılavuz olacaktır. Bu nedenle, bu tanı yönteminin klinik kullanımının daha da yaygınlaştırılmasının, tanı ve tedaviyi doğru şekilde yönlendireceği kanaatini taşımaktayız.

KAYNAKLAR

- Hall CB, Mc Bride JT. Acute laryngotracheobronchitis. In: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Diseases. 5th ed. New York: Churchill Livingstone, 2000:663-8.
- Loeb M, Mc Geer A, Mc Arthur M, Peeling RW, Petric M, Simor AE. Surveillance for outbreaks of respiratory tract infections in nursing homes. CMAJ 2000;162:1133-7.
- Orr PH, Peeling RW, Fast M, et al. Serological study of responses to selected pathogens causing respiratory tract infection in the institutionalized elderly. Clin Infect Dis 1996;23:1240-5.
- Moore DA, Sharland M, Friedland JS. Upper respiratory tract infections. Curr Opin Pulm Med 1999;5:157-63.
- Treanor J, Falsey A. Respiratory viral infections in the elderly. Antiviral Res 1999;44:79-102.
- Lalezari J, Campion K, Keene O, Silagy C. Zanamivir for the treatment of influenza A and B infection in high-risk patients: A pooled analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med 2001;161:212-7.
- Fong CK, Lee MK, Griffith BP. Evaluation of R-Mix fresh cells in shell vials for detection of respiratory viruses. J Clin Microbiol 2000;38:4660-2.
- Grondahl B, Puppe W, Hoppe A, Kuhne I, Weigl JA, Schmitt HJ. Rapid identification of nine microorganisms causing acute respiratory tract infections by single-tube multiplex reverse transcription-PCR: Feasibility study. J Clin Microbiol 1999;37:1-7.
- Landry ML, Ferguson D. SimulFluor respiratory screen for rapid detection of multiple respiratory viruses in clinical specimens by immunofluorescence staining. J Clin Microbiol 2000;38:708-11.
- Barenfanger J, Drake C, Leon N, Mueller T, Troutt T. Clinical and financial benefits of rapid detection of respiratory viruses: An outcomes study. J Clin Microbiol 2000;38:2824-8.
- Reina J, Ros MJ, Del Valle JM, Blanco I, Munar M. Evaluation of direct immunofluorescence, dot-blot enzyme immunoassay, and shell-vial culture for detection of respiratory syncytial virus in patients with bronchiolitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1995;14:1018-20.
- Taylor P, Dave JR, Gaya H. Comparison of three monoclonal antibody pools for the detection of respiratory viral antigen in respiratory secretions. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998;17:522-4.
- Irmen KE, Kelleher JJ. Use of monoclonal antibodies for rapid diagnosis of respiratory viruses in a community hospital. Clin Diagn Lab Immunol 2000;7:396-403.
- Bas S, Muzzin P, Ninet B, Bornand JE, Scieux C, Vischer TL. Chlamydial serology: Comparative diagnostic value of immunoblotting, microimmunofluorescence test, and immunoassays using different recombinant proteins as antigens. J Clin Microbiol 2001;39:1368-77.
- Lieberman D, Shvartzman P, Lieberman D, et al. Etiology of respiratory tract infection in adults in a general practice setting. Eur J Clin Microbiol Infect Dis 1998;17:685-9.
- Nicholson KG, Kent J, Hammersley V, Cancio E. Acute viral infections of upper respiratory tract in elderly people living in the community: Comparative, prospective, population based study of disease burden. BMJ 1997;315:1060-4.
- Sonoda S, Gotoh Y, Bann F, Nakayama T. Acute lower respiratory infections in hospitalized children over a 6 year period in Tokyo. Pediatr Int 1999;41:519-24.
- Jacobs MR. Emergence of antibiotic resistance in upper and lower respiratory tract infections. Am J Manag Care 1999;5(Suppl 11):651-61.
- Falsey AR, Walsh EE. Respiratory syncytial virus infection in adults. Clin Microbiol Rev 2000;13:371-84.
- Lister PD. Emerging resistance problems among respiratory tract pathogens. Am J Manag Care 2000;6(Suppl 8):409-18.

21. Van Woensel J, Kimpen J. Therapy for respiratory tract infections caused by respiratory syncytial virus. *Eur J Pediatr* 2000;159:391-8.
22. al Rashed A. Role of *Mycoplasma pneumoniae* in acute respiratory-tract infections in Saudi pediatric patients. *Ann Trop Med Parasitol* 1998;92:595-601.
23. Layani-Milon MP, Gras I, Valette M, et al. Incidence of upper respiratory tract *Mycoplasma pneumoniae* infections among outpatients in Rhone-Alpes, France, during five successive winter periods. *J Clin Microbiol* 1999;37:1721-6.
24. Baldwin DR, Macfarlane JT. Community-acquired pneumonia. In: Armstrong D, Cohen J (eds). *Infectious Diseases*. 1st ed. London: Mosby, 1999:27.1-28.1.
25. Tuncer S, Ustaçelebi Ş. Adenovirüs enfeksiyonları. *Türkiye Tıp Dergisi* 1995;4:188-95.
26. Kok T, Higgins G. Prevalence of respiratory viruses and *Mycoplasma pneumoniae* in sputum samples from unselected adult patients. *Pathology* 1997;29:300-2.
27. Tjhie JH, Dorigo-Zetsma JW, Roosendaal R, et al. *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* in children with acute respiratory infection in general practices in the Netherlands. *Scand J Infect Dis* 2000;32:13-7.
28. Gunnarsson RK, Holm SE, Soderstrom M. The prevalence of potentially pathogenic bacteria in nasopharyngeal samples from individuals with a long-standing cough-clinical value of a nasopharyngeal sample. *Fam Pract* 2000;17:150-5.
29. Özacar T, Zeytinoğlu A, Özdoğru E, Aydemir Ş, Tanaç R, Bilgiç A. Alt solunum yolu enfeksiyonu olan çocuklarda RSV antijenlerinin araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 1996;10:25-7.
30. Dereli D, Ertem E, Serter D, Şadiment M. Detection of RSV in children in the 1993-1994 winter season in İzmir, Turkey, by two diagnostic methods. *APMIS* 1994;102:877-80.
31. Aydın MD, Yılmaz G, Türkoğlu S, et al. Detection of *M. pneumoniae* by direct and indirect microbiological methods in patients with atypical pneumonia. 8th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, Abstracts, Lausanne, Switzerland, 1997:126.
32. Gencay M, Dereli D, Ertem E, et al. Prevalence of *Chlamydia pneumoniae* specific antibodies in different clinical situations and healthy subjects in İzmir, Turkey. *Eur J Epidemiol* 1998;14:505-9.
33. Macfarlane JT, Holmes W, Gard P, et al. Prospective study of the incidence, aetiology and outcome of adult lower respiratory tract illness in the community. *Thorax* 2001;56:109-14.
34. Özlü T, Bülbül Y, Kaygusuz S, Öztuna F, Yıldırım Z, Köksal İ. Toplum kökenli pnömoni olgularımızda *M. pneumoniae*, *C. pneumoniae* ve *L. pneumophila* sıklığı. *Solunum Hastalıkları* 2000;11:135-9.
35. Şenol G, Eriş FN, Halilçolar H, Özsöz A. Alt solunum yolu enfeksiyonlarında *M. pneumoniae* enfeksiyonu sıklığı. *İnfeksiyon Dergisi* 2000;14:37-40.
36. Subi K. Mixed respiratory viral infections in Estonia: A long-term laboratory study. *Acta Virol* 1998;42:413-5.

Yazışma Adresi:

Yrd. Doç. Dr. Sedat KAYGUSUZ

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi

İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji

Anabilim Dalı

71200, KIRIKKALE

Makalenin Geliş Tarihi: 19.10.2000

Kabul Tarihi: 25.09.2001

**FLORA Dergisi'ne
2002 yılı aboneliğinizi yenilediniz mi?**