

<p>e-ISSN: 2345-0592 <b>Online issue</b> Indexed in <i>Index Copernicus</i></p>	<p><b>Medical Sciences</b></p> <p>Official website: <a href="http://www.medicisciences.com">www.medicisciences.com</a></p>	
---	--	---

## Atypical pathogens *Chlamydia pneumoniae* and *Mycoplasma pneumoniae* in children

Sigutė Liegiūtė<sup>1</sup>, Simona Bielskutė<sup>2</sup>, Ieva Rutkauskaitė<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Lithuanian University of Health Sciences, Clinical Department of Family Medicine, Kaunas, Lithuania

<sup>2</sup> Lithuanian University of Health Sciences, Academy of Medicine, Faculty of Medicine, Kaunas, Lithuania

### Abstract

One of the most common illnesses among children is upper respiratory tract infections. According to the literature, *M. pneumoniae* can cause around 20-40 percent, while *C. pneumoniae* up to 10 percent of all *Community-acquired cases of pneumonia*. Usually, the course of the disease is mild, however, around 18 percent of the cases require hospital treatment.

**Aim:** to analyze the latest literature about these atypical pathogens, to review clinical symptoms, diagnostics, and most common treatment methods.

**Methods:** the data was collected using PubMed, Google Scholar, and UpToDate databases. Keywords that were used: *C. pneumoniae*, *M. pneumoniae*, acute respiratory infections, atypical pathogens. 24 English articles were picked and analyzed.

**Conclusion:** the results have shown that differentiation between typical and atypical pathogens is still a hard task in a daily work of a doctor. When the symptoms remain after an usual medication has been prescribed, it is important to consider atypical pathogens. For a respiratory tract infection that is caused by atypical pathogens, Macrolides are usually prescribed.

**Keywords:** *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, atypical pathogens, respiratory tract infection.

## Atipiniai sukėlėjai *Chlamydia pneumoniae* ir *Mycoplasma pneumoniae* vaikų amžiuje

Sigutė Liegiūtė<sup>1</sup>, Simona Bielskutė<sup>2</sup>, Ieva Rutkauskaitė<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Šeimos medicinos klinika, Kaunas, Lietuva

<sup>2</sup> Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, Medicinos akademija, Kaunas, Lietuva

### Santrauka

Viena iš dažniausiai pasitaikančių ligų vaikų amžiuje yra viršutinės kvėpavimo takų infekcijos. Literatūroje aprašoma, jog *M. pneumoniae* gali sukelti apie 20-40 proc., o *C. pneumoniae* iki 10 proc. visų visuomenėje įgytų pneumonijų. Ligos eiga dažniausiai būna nesunki, tačiau aprašoma, jog apie 18 proc. atvejų prireikia hospitalinio gydymo.

**Tikslas:** apžvelgti ir išanalizuoti naujausią literatūrą, kurioje aprašomi atipiniai sukėlėjai, tokie kaip *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, jų sukeltus simptomus, diagnostiką ir gydymą.

**Metodika:** atlikta sisteminė mokslinės literatūros apžvalga bei analizė. Literatūros šaltinių buvo ieškoma PubMed, GoogleScholar, UpToDate duomenų bazėse. Viso teksto straipsniai atrinkti, jei jų pavadinimas, santrauka ar raktiniai žodžiai atitiko nagrinėjamą temą.

**Išvados.** Analizės rezultatai parodė, jog atskirti tipinius ir atipinius kvėpavimo takų infekcijos sukėlėjus yra vis dar iššūkis kasdieniniame gydytojo darbe. Paskyrus įprastinį gydymą ir tęsiantis simptomams ilgesnį laiką, reikėtų pagalvoti apie galimus atipinius sukėlėjus. Nustačius atipinių patogenų sukeltą kvėpavimo takų infekciją, skiriami makrolidų grupės antibiotikai.

**Raktažodžiai:** *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, atipiniai sukėlėjai, kvėpavimo takų infekcija.

## **Įvadas**

Vaikų amžiuje visame pasaulyje labiausiai paplitusi liga yra ūminės kvėpavimo takų infekcijos. Jaunesniems nei penkerių metų vaikų ūminės kvėpavimo takų infekcijos sukelia 18-33 proc. visų mirčių. Daugiau nei pusę šio mirtingumo yra fiksuojama besivystančiose pasaulio šalyse dėl žemo socialinio lygio bei nepakankamos mitybos (1–3). Kasdieniniame gydytojo darbe vis dažniau pagalvojama ne tik apie tipinius visuomenėje įgytos pneumonijos sukėlėjus, bet ir atipinius, tokius kaip *C. pneumoniae* ir *M. pneumoniae*. Šie patogenai gali sukelti lengvas, vidutinio sunkumo bei sunkias kvėpavimo takų infekcijas (4). Istorškai terminas „atipinė pneumonija“ buvo vartojamas, tuo atveju, kai sukelta infekcija būdavo neaiškios etiologijos bei gydymas nebūdavo efektyvus įprastine antibiotikoterapija (5). Dėl kitokios ląstelės sienelės ypatumų, atipiniai sukėlėjai, *C. pneumoniae* ir *M. pneumoniae*, yra atsparūs ląstelės sienelės sintezės inhibitoriams, tokiems kaip β-laktaminiai antibiotikai (6). Esant nespecifiškiems klinikiniams simptomams, greitų ir patikimų testų trūkumui, greitai diagnozuoti atipinį sukėlėją yra sudėtinga kasdieniame gydytojo darbe. Todėl šiame straipsnyje mes aptarsime atipinius sukėlėjus, jų sukeltus simptomus, diagnostiką ir pagrindinę gydymo taktiką (7).

**Tikslas:** apžvelgti ir išanalizuoti naujausią literatūrą, kurioje aprašomi atipiniai sukėlėjai, tokie kaip *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*, jų sukeltus simptomus, diagnostiką ir gydymą.

## **Tyrimo objektas ir metodika**

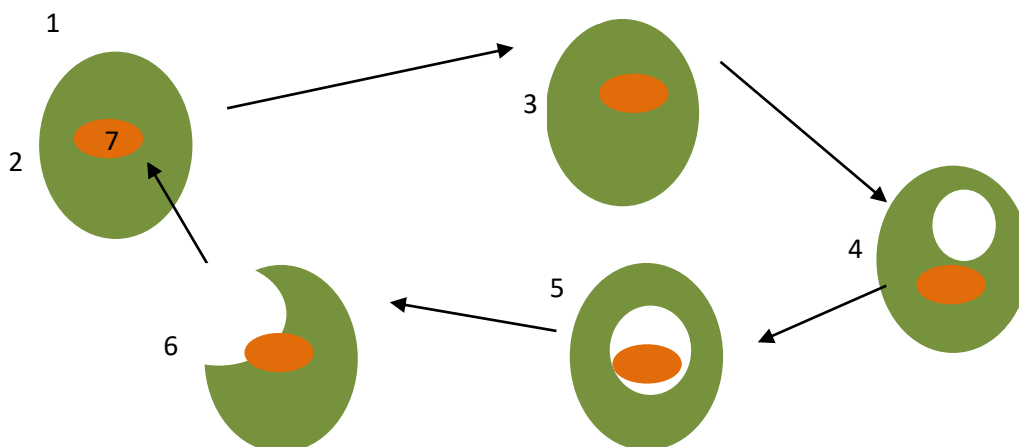
Atlikta sisteminė mokslinės literatūros apžvalga bei analizė. Literatūros šaltinių buvo ieškoma PubMed, GoogleScholar ir UpToDate duomenų bazėse. Viso teksto straipsniai atrinkti, jei jų pavadinimas, santrauka ar raktiniai žodžiai atitiko nagrinėjamą temą. Pasirinktos anglų kalba skelbiamas publikacijos. Iš viso atrinkta ir išanalizuota 24 publikacijos.

## **Rezultatai**

### **Atipinių sukėlėjų *C. pneumoniae* ir *M. pneumoniae* charakteristikos**

*C. pneumoniae*. Tai Gram neigiamas patogenas, kuris neturi peptidoglikano sluoksnio, todėl jo neveikia β-laktaminiai antibiotikai (8). Šis patogenas dažniausiai sukelia ūmines kvėpavimo takų infekcijas, tokias kaip sinusitas, faringitas, bronchitas ar plaučių uždegimas (9). *C. pneumoniae* yra būdingas unikalūs vystymosi ciklas su skirtingomis morfologinėmis infekcinėmis ir reprodukcinėmis formomis: elementariais ir tinkliniais kūneliais (1 pav.) (8). Elementarūs kūneliai prisijungia prie imlių šeimininko ląstelių, įvyksta fagocitozė. Fagosomoje pradiniai kūneliai transformuojami į tinklinius kūnelius, kurie replikuojasi vartodami šeimininko ląstelių energijos atsargas ir suformuoja citoplazmos intarpus. Vėliau tinkliniai kūneliai grįžta į pradinę savo formą. Pradinio elementaraus kūnelio pavidalu patogenas sugrįžta atgal į plaučius, sukeldamas ląstelės šeimininkės lizę. Po šio proceso *C. pneumoniae* gali užkrėsti naujas ląsteles tame pačiame organizme arba naujame plisdama oro lašeline būdu (10).

1 pav. *C. pneumoniae* vystymosi ciklas



- 1 – *C. pneumoniae* pradinis kūnelis;
- 2 – šeimininko ląstelė;
- 3 – elementarus kūnelis artinasi prie šeimininko ląstelės;
- 4 – elementarus kūnelis patenka į šeimininko ląstelę (fagocitozė) ir tampa tinkliniu kūneliu;
- 5 – tinklinių kūnelių replikacija;
- 6 – tinkliniai kūneliai grįžta į pradinę formą, virsta elementariais kūneliais, kurie užkrečia kitas ląsteles.
- 7 – branduolys

*M. pneumoniae* yra išskirtinai mažas, viruso dydžio, patogenas taip pat, kaip ir *C. pneumoniae*, neturintis peptidoglikano sluoksnio ir yra neįtrauktas įprastinei antibiotikoterapijai (11). Šis ekstraląstelinis patogenas prisijungia prie šeimininko kvėpavimo takų epitelio ląstelių ir tokiu būdu apsaugo nuo mukociliarinio pašalinimo iš organizmo. Suaktyvinimas įgimtas imuninis atsakas. Esant *M. pneumoniae* infekcijai padidėja citokinų, įskaitant interleukino (IL)-8, naviko nekrozės  $\alpha$  faktoriaus ir IL-1  $\beta$  kiekis. Tai lemia uždegiminių ląstelių aktyvaciją organizme (12). *M. pneumoniae* turi itin mažą genomą, dėl kurio yra greitai auganti bakterija. Medžiagas, reikalingas dauginimuisi, gauna iš šeimininko ląstelių. Dėl šių

procesų atsiranda uždegimas ir kvėpavimo takų funkcijos sutrikimas (11).

#### Paplitimas vaikų amžiuje

Ūminės kvėpavimo takų infekcijos vaikams vis dažniau sukelia atipiniai sukėlėjai, tokie kaip *C. pneumoniae* ir *M. pneumoniae* (13). Šie patogenai gali sukelti tiek viršutinių, tiek apatinių kvėpavimo takų infekciją (14). Įvairiuose šaltiniuose randama, jog *M. pneumoniae* sudaro apie 20-40 proc. visuomenėje įgytų pneumonijų, iš kurių apie 18 proc. prireikia hospitalinio gydymo (2,10,15) Šis sukėlėjas dažniausiai pasitaiko mokyklinio amžiaus 5-15 metų vaikams, vyresniame amžiuje sergamumas mažėja (16). *C.*

*pneumoniae* dažnis šiek tiek mažesnis - literatūroje siekia apie 10 proc. visos visuomenėje įgytos pneumonijos (17).

*C. pneumoniae* ir *M. pneumoniae* perduodamas oro lašeliniu būdu, kontaktuojant su sergančiuoju. Inkubacinis laikotarpis ilgas, literatūroje aprašomas apie 1-3 savaitės. Persirgus ilgalaikis imunitetas nesusidaro, liga gali atsinaujinti net ir tinkamai parinkus antibiotikus bei išgydžius infekciją (14). Galimi protrūkiai šeimose, darželiuose, mokyklose, universitetuose (18). Infekcijos gali būti stebimos ištisus metus, tačiau daugiausiai pasitaiko vasarą ir ankstyvą rudenį (6). Naujausia buvusi *M. pneumoniae* epidemija registruota 2010-2012 m. Europoje, didžiausias susirgimų dažnis 145/100 000 atvejų fiksuotas Suomijoje (16,19).

#### **Kaip atpažinti atipinių sukėlių sukeltą viršutinių kvėpavimų takų infekciją?**

*M. pneumoniae* ir *C. pneumoniae* klinika nėra specifiška. Dažniausiai apie šiuos atipinius sukėlėjus pagalvojama, kai skiriant įprastinę antibiotikoterapiją negaunama teigiamo efekto (20).

Simptomų sunkumas priklauso nuo bakterijų kiekio organizme (12). Dažniausiai vaikams, užsikrėtusiems *M. pneumoniae* ir *C. pneumoniae*, infekcija pasireiškia asimptomine forma (9), tačiau kliniškai pacientai gali skųstis karščiavimu, kosuliu (pradžioje sausas kosulys, kuris vėliau tampa produktyvus), gerklės, galvos, raumenų skausmu ir/ar gastrointestinaliniais simptomais (15). Neretai objektyvaus ištyrimo metu šių simptomų gali ir nebūti (12).

#### **Kaip galima diagnozuoti atipinį sukėlėją?**

**Kraujo tyrimas.** Vaikams, sergantiems nekomplikuota infekcija, bendrame kraujo tyrime leukocitų ir neutrofilų kiekis normalus arba šiek tiek padidėjęs. C - reaktyvinis baltymas (CRB) mažesnis nei sergant bakterine infekcija (6).

**Krūtinės ląstos rentgenograma.** Atliekant krūtinės ląstos rentgenogramas gali būti aptinkami alveoliniai, intersticiniai, peribronchiniai infiltratai. Tačiau šie radiologiniai radiniai nėra specifiskai susiję su atipiniu patogenu, todėl nėra taikomi įprastinei diagnostikai (21).

**Serologinis tyrimas.** Tai labiausiai paplitęs diagnostikos metodas netipiniams sukėlėjams nustatyti (13). Serologinių tyrimų jautrumas priklauso nuo to, kada paimtas kraujo serumo mėginys. Specifinis antigenas IgM atsiranda pirmą savaitę nuo infekcijos pradžios ir maždaug prieš dvi savaites iki IgG antigeno atsiradimo. Nors specifinis antigenas IgA kraujo serume atsiranda anksčiausiai, tačiau jį galima aptikti tik 2 proc. vaikų. „Auksinis standartas“ laikomas, kai antikūnių titras padidėja keturis kartus suporuotuose serumuose (18).

**Polimerazės grandininės reakcijos (PGR).** Tyrimui naudojamas tepinėlis iš viršutinių kvėpavimo takų (nosiaryklės, ryklės, skreplių). Šis testas yra greitas ir jautrus, tačiau nespecifiškas. Gautas teigiamas testo atsakymas bei aukštas kopijų skaičius neparodo ar tai yra viršutinių ar apatinių kvėpavimo takų infekcija (14,21). Dažniausiai PGR naudojamas kartu su serologiniu tyrimu (11).

**Greitieji antigeno tyrimai.** Šio diagnostinio tyrimo jautrumas yra mažas. Patogeno

aptikimo riba yra maždaug  $1 \times 10^3$  kolonijas formuojančių vienetų (CFU) / ml, todėl svarbu atsakymus palyginti su kitais atliktais tyrimais. Šis tyrimas gali būti naudingas ankstyvosiose ligos stadijose, pradedant gydymą (6,14).

**Mikrokultūros auginimas.** Kasdieninėje praktikoje naudojamas išimtiniais atvejais. Tam reikalingos specialios terpės, o kultūros išauginimas gali užtrukti net iki 3 savaičių (14).

### Pagrindinė gydymo taktika

*M. pneumoniae* ir *C. pneumoniae* yra jautrios antibiotikams, kurie veikia baltymų ar DNR sintezę, pvz.: tetraciklinai, makrolidai ir chinolonai (11,22).

Vaikams saugiausi makrolidų grupės antibiotikai (eritromicinas, klaritromicinas, roksitromicinas, azitromicinas). Kiti veiksmingi antibiotikai yra pavojingi dėl savo šalutinių poveikių, pvz.: tetraciklinai ir fluorochinolonai gali sukelti dantų ir skeleto anomalijas (11,21). Dažniausiai rekomenduojamos gydymo schemos: eritromicinas 50mg/kg/parą 10-14 dienų, klaritromicinas 15mg/kg/parą 10 dienų; azitromicinas 10 mg/kg pirmą dieną, vėliau 5mg/kg per dieną likusias 2-5 dienas. Jei simptomai išlieka po pirmo antibiotikų kurso, galimas pakartotinas kursas (1 lentelė) (22).

**1 lentelė.** Antibiotikai *M. pneumoniae* ir *C. Pneumoniae* gydymui

Antibiotikai	Dozė	Gydymo terminas
Eritromicinas	50mg/kg/parą	10-14 dienų
Klaritromicinas	15mg/kg/parą	10 dienų
Azitromicinas	10 mg/kg pirmą dieną, vėliau 5mg/kg.	2-5 dienas

Moksliniai tyrimai parodė, jog *M. pneumoniae* sukeltoms infekcijoms teigiamą poveikį turi kortikosteroidai. 2011m. You-SookYoun atliko tyrimą, kuriame *M. pneumoniae* užsikrėtusiems vaikams buvo skiriamas prednizolonas (1mg/kg) su klaritromicinu arba nemakrolidiniai antibiotikais (amoksicilinu arba cefuroksimu). Šio tyrimo metu pastebėtas teigiamas klinikinis ir radiologinis efektas. Nesant galimybės skirti prednizoloną, pacientams buvo skiriamas metilprednizolonas (10mg/kg 2 arba 3 dienas) arba intraveniniai imunoglobulinai (1g/kg/parą, 1 ar 2 dozės) (11).

#### ***M. pneumoniae* galimos komplikacijos**

*M. pneumoniae* dažniausiai sukelia kvėpavimo takų infekcijas, tačiau gali pakenkti ir kitoms organų sistemoms: centrinės nervų sistemos, odos, sąnarių, širdies ir kraujagyslių, virškinimo trakto, inkstų (2 lentelė). Literatūroje minima, jog šios komplikacijos gali atsirasti iki 25 proc. sergančiųjų (23).

Dažniausiai pasireiškiančios komplikacijos – centrinės nervų sistemos pažeidimai (pvz.: encefalitas, meningitas, regos nervo uždegimas, Guillain-Barre sindromas). Literatūroje rašoma, jog dažnis apie 5-10 proc. (21). Pirmiausia, pasireiškia kvėpavimo takų

infekcijos požymiai, vėliau, maždaug po 2-14 dienų – centrinės nervų sistemos pažeidimai. Komplikacijos gali atsirasti dėl *M. pneumoniae* tiesioginės invazijos į smegenis arba dėl ryškių imuninio atsako sukeltų pažeidimų (14).

Odos pažeidimai, sukelti *M. pneumoniae* infekcijos, pasireiškia maždaug apie 25 proc. Daugiausiai nespecifinė egzantema, dilgėlinė, rečiau mazginė eritema. Yra aprašoma, jog daugiaformė eritema bei Stivenso ir Džonsono sindromas turi aiškų ryšį su *M. pneumoniae* infekcija (6).

Daugeliui pacientų pasireiškia nespecifinė artralgija. Tačiau yra duomenų, jog *M. pneumoniae* gali sukelti tiesioginę sąnarių infekciją – artritą. Kliniškai pasireiškia kaip migruojantis didesnių sąnarių, pvz. kulkšnies, kelio, poliartritas (21).

Širdies pažeidimai pasitaiko retai, dažniausiai pasireiškia be pneumonijos simptomų. Klinikinė ligos išraiška gali būti perikarditas, širdies tamponada, miokarditas, mioperikarditas, endokarditas.

Inkstų pažeidimai: dažniausiai pasitaiko glomerulonefritas, įskaitant nefrozinį sindromą, intencinį nefritą ir imunoglobulino (Ig) A nefropatiją; manoma, kad inkstuose susidaro antrinis imuninis kompleksas (12).

2 lentelė. *M. pneumoniae* klinikinės išraiškos (12).

Pokyčiai organų sistemose	Klinikinė išraiška
Plaučiuose	Astma, lėtinė obstrukcinė plaučių liga (LOPL), tracheobronchitas, pneumonija: vienos arba kelių plaučių skilčių infiltracija, difuziniai alveoliniai pakraujavimai.
Virškinimo trakto sistema	Pykinimas, vėmimas, pilvo skausmai, viduriavimas.
Širdies ir kraujagyslių sistema	Miokarditas, perikarditas, širdies ritmo sutrikimai, trombozė.
Centrinės nervų sistemos	Meningitas, encefalitas, regos nervo uždegimas, Guillain-Barre sindromas.
Inkstų sistemos pažeidimai	Ūminė kanalėlių nekrozė, glomerulonefritas, intersticinis nefritas.
Skeleto, raumenų ir odos sistema	Mazginė eritema, odos leukocitoklastinis vaskulitas, daugiaformė eritema, Stivenso ir Džonsono sindromas, su <i>M. pneumoniae</i> susijęs mukozitas, miopatija, artritas ar rbdomiolizė.
Trombozė	Plaučių embolija, blužnies arterijos ir kairiojo prieširdžio bei dešinio skilvelio trombozė, aortos trombozė/inkstų arterijų trombozė.
Kiti	Vaskulitas, citopenija, šalčio antikūnų sukelta autoimuninė hemolizinė anemija, pjautuvinė anemija, idiopatinė trombocitopeninė purpura, Kawasaki liga.

### Ateities perspektyvos – *M. pneumoniae* vakcinos kūrimas

Svarstymai apie vakciną sukūrimą atsirado, kai *M. pneumoniae* pirmą kartą buvo užauginta ir atpažinta kultūroje. Susidomėjimą paskatino tai, jog persirgus nesusidaro natūralus apsauginis imunitetas bei atsiradę didesni susirgimų protrūkiai karinėse stovyklose, mokyklose bei ligoninėse (24). Šeštajame ir septintajame dešimtmetyje buvo atlikti klinikiniai

tyrimai, kurie nagrinėjo skirtingų vakcinų imunogeniškumą ir apsauginį veiksmingumą. Tačiau rezultatai buvo nuviliantys (23). Šiuo metu nėra sukurtos vakcinų, kuri sumažintų sergamumą kvėpavimo takų infekcijomis, padėtų išvengti antrinių komplikacijų bei padėtų sulėtinti kitų atsparių makrolidams padermių vystymąsi. Tai galėtų būti šių dienų ateities perspektyvos (14).



## Išvados

*C. pneumoniae* ir *M. pneumoniae* yra dažniausi atipinės pneumonijos sukėlėjai vaikų amžiuje. Šių patogenų sukeltos infekcijos požymiai nėra specifiški (kosulys, gerklės skausmas, karščiavimas ir kt.). Jie būdingi daugeliui kitų kvėpavimo takų infekcijas sukeliančių patogenų. Klinikinėje praktikoje užsitęsusiems simptomams dažniausiai atliekamas serologinis imunoglobulinų tyrimas, kuris laikomas „auksiniu standartu“, kai antikūnų titras poriniuose mėginiuose padidėja keturis kartus. Dėl unikalios patogenų struktūros, kuri nejautri β-laktaminiams antibiotikams, nustačius atipinį sukėlėją dažniausiai vaikams skiriami makrolidų grupės antibiotikai.

## Literatūra

1. Tazinya AA, Halle-Ekane GE, Mbuagbaw LT, Abanda M, Atashili J, Obama MT. Risk factors for acute respiratory infections in children under five years attending the Bamenda Regional Hospital in Cameroon. *BMC Pulmonary Medicine*. 2018;18(1):1–8.
2. Muir MT, Cohn SM, Loudon C, Kannan TR, Baseman JB. Novel toxin assays implicate *Mycoplasma pneumoniae* in prolonged ventilator course and hypoxemia. *Chest*. 2011;139(2):305–10.
3. El Baroudy NR, El Refay AS, Abdel Hamid TA, Hassan DM, Soliman MS, Sherif L. Respiratory viruses and atypical bacteria co-infection in children with acute respiratory infection. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*. 2018;6(9):1588–93.
4. Silva-caso W, Aguilar- MA, Verne E, Ugarte C, Valle LJ, Weilg P. High Prevalence of *Mycoplasma pneumoniae* and *Chlamydia pneumoniae* in Children with Acute Respiratory Infections from Lima , Peru. 2017;1–10.
5. Alves MS, da Silva Cariolano M, dos Santos Ferreira HL, Sousa de Abreu Silva E, Felipe KKP, Monteiro SG, et al. High frequency of *Chlamydia pneumoniae* and risk factors in children with acute respiratory infection. *Brazilian Journal of Microbiology*. 2020;51(2):629–36.
6. Meyer Sauter PM, Unger WWJ, Van Rossum AMC, Berger C. The Art and Science of Diagnosing *Mycoplasma pneumoniae* Infection. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2018;37(11):1192–5.
7. Blyth CC, Gerber JS. Macrolides in children with community-acquired pneumonia: Panacea or placebo? *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*. 2018;7(1):71–7.
8. Roulis E, Polkinghorne A, Timms P. *Chlamydia pneumoniae*: Modern insights into an ancient pathogen. *Trends in Microbiology* [Internet]. 2013;21(3):120–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.tim.2012.10.009>
9. Asner SA, Jatun K, Kyprianidou S, Nowak AML, Greub G. *Chlamydia pneumoniae*: Possible association with asthma in children. *Clinical Infectious Diseases*. 2014;58(8):1198–9.
10. Iramain R, De Jesús R, Spitters C, Jara A,

- Jimenez J, Bogado N, et al. Chlamydia pneumoniae, and mycoplasma pneumoniae: Are they related to severe asthma in childhood? *Journal of Asthma*. 2016;53(6):618–21.
11. Yang TI, Chang TH, Lu CY, Chen JM, Lee PI, Huang LM, et al. Mycoplasma pneumoniae in pediatric patients: Do macrolide-resistance and/or delayed treatment matter? *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* [Internet]. 2019;52(2):329–35. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jmii.2018.09.009>
  12. Bajantri B, Venkatram S, Diaz-Fuentes G. Mycoplasma pneumoniae: A Potentially Severe Infection. *Journal of Clinical Medicine Research*. 2018;10(7):535–44.
  13. Miyashita N, Akaike H, Teranishi H, Kawai Y, Ouchi K, Kato T, et al. Chlamydia pneumoniae serology: Cross-reaction with Mycoplasma pneumoniae infection. *Journal of Infection and Chemotherapy* [Internet]. 2013;19(2):256–60. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s10156-012-0494-4>
  14. Parrott GL, Kinjo T, Fujita J. A compendium for Mycoplasma pneumoniae. *Frontiers in Microbiology*. 2016;7(APR):1–16.
  15. Chen FQ, Yang YZ, Yu LL, Bi CB. Prevalence of Mycoplasma pneumoniae: A cause for community-acquired infection among pediatric population. *Nigerian Journal of Clinical Practice*. 2015;18(3):354–8.
  16. Polkowska A, Harjunpää A, Toikkanen S, Lappalainen M, Vuento R, Vuorinen T, et al. Increased incidence of Mycoplasma pneumoniae infection in Finland, 2010–2011. *Eurosurveillance* [Internet]. 2012;17(5):1–4. Available from: <http://dx.doi.org/10.2807/e.17.05.20072-en>
  17. Oishi T, Fukuda Y, Wakabayashi S, Kono M, Ono S, Kato A, et al. Low prevalence of Chlamydia pneumoniae infections during the Mycoplasma pneumoniae epidemic season: Results of nationwide surveillance in Japan. *Journal of Infection and Chemotherapy* [Internet]. 2020;26(11):1116–21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jiac.2020.04.015>
  18. Meyer Sauter PM, Unger WWJ, Nadal D, Berger C, Vink C, Van Rossum AMC. Infection with and carriage of Mycoplasma pneumoniae in children. *Frontiers in Microbiology*. 2016;7(MAR):1–12.
  19. Jacobs E, Ehrhardt I, Dumke R. New insights in the outbreak pattern of Mycoplasma pneumoniae. *International Journal of Medical Microbiology* [Internet]. 2015;305(7):705–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijmm.2015.08.021>
  20. Sidal M, Kilic A, Unuvar E, Oguz F, Onel M, Agacfidan A, et al. Frequency of Chlamydia pneumoniae and Mycoplasma pneumoniae infections in children. *Journal of Tropical Pediatrics*. 2007;53(4):225–31.
  21. de Groot RCA, Meyer Sauter PM, Unger

- WWJ, van Rossum AMC. Things that could be *Mycoplasma pneumoniae*. *Journal of Infection* [Internet]. 2017;74:S95–100. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0163-4453\(17\)30198-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0163-4453(17)30198-6)
22. Hammerschlag MR. Chlamydia pneumoniae. *Clinical Infectious Disease*. 2010;8(4):1157–60.
23. Aggarwal A, Mehta S, Gupta D, Sheikh S, Pallagatti S, Singh R, et al. Clinical & immunological erythematosus patients characteristics in systemic lupus Maryam. *Journal of dental education* [Internet]. 2012;76(11):1532–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23144490>
24. Waites KB, Talkington DF. *Mycoplasma pneumoniae* and its role as a human pathogen. *Clinical Microbiology Reviews*. 2004;17(4):697–728.