

T. C.  
DICLE ÜNİVERSİTESİ  
Sağlık Bilimleri Enstitüsü  
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı

# BÖLGEMİZDE MYCOPLASMA PNEUMONIAE'NİN ETKEN OLDUĞU PRİMER ATİPİK PNÖMONİ VAK'ALARININ ARAŞTIRILMASI

(DOKTORA TEZİ)

Arş. Gör. Saffet ELÇİ

T. C.  
Yükseköğretim Kurulu  
Dokümantasyon Merkezi  
DANIŞMAN  
Prof. Dr. Eralp ARIKAN

DİYARBAKIR - 1991

# İÇİNDEKİLER

SAYFA

---

I- TEŞEKKUR .....	2
II- GİRİŞ .....	3
III- GENEL BİLGİLER .....	6
IV- MATERYAL VE METOD .....	15
V- BULGULAR .....	19
VI- TARTIŞMA .....	24
VII- SONUÇ .....	34
VIII- ÖZET .....	36
IX- SUMMARY .....	37
X- LİTERATÜRLER .....	38
XI- EK .....	44

## TEŞEKKÜR

Doktora tezimi hazırlamamda büyük yardım ve desteğini gördüğüm, danışmanım başta Sayın Prof.Dr.Eralp ARIKAN olmak üzere, Mikrobiyoloji Anabilim Dalında görevli bulunan tüm öğretim üye ve yardımcılara en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Arş.Gör.Saffet ELÇİ

DIYARBAKIR - 1991

## GİRİŞ

Mycoplasma'lar canlı hücre dışında üreyebilen ve hücre duvarına sahip olmayan mikroorganizmalardır. Bu familya içerisinde, 60'tan fazla Mycoplasma suşu bulunmasına karşın, insanlarda hastalık yapabilme özelliğine sahip olanlar üç türdür. Bunlar; Mycoplasma pneumoniae (M. pneumoniae), Mycoplasma hominis (M. hominis), Ureaplasma urealyticum (U. urealyticum) dur. Diğerlerinin bir kısmı ise zaman zaman fırsatçı patojen olarak bazı enfeksiyonlardan sorumlu olarak karşımıza çıkabilmektedir (6,22).

Araştırma konumuz M. pneumoniae'ye yöneliktir. Bilindiği gibi bu bakteri Primer Atipik Pnömoni (PAP) etkeni olup, nadir olarak başka organlara da yerleşerek, enfeksiyonlara neden olabilmektedir (25,31).

1940'lı yıllarda bakteriyel pnömonilerden ayrı tip-te bir pnömoninin tarif edilmesi, araştırmacıları konu üzerine yoğunlaştırmıştır. Hatta; uzun süre bu tür pnömonilerden bir virusun etken olabileceği düşünülmüştür. Nihayet Eaton, ajanı civciv embriyonunda üretmiş ve üretilen bu mikroorganizma uzun süre kendi ismiyle tanımlanmıştır. 1961 yılında etkenin Marman ve Goodburn tarafından sentetik besiyerlerinde izolasyonu ile bugünkü nomenklatürdeki yerini almıştır (12,13).

Bilindiği üzere PAP, bakteriyel ajanlar dışında oluşan klasik lobar pnömoniden farklı akut, ateşli bir sendromdur. Kuluçka dönemi 1-3 hafta olan halsizlik, öksürük ile seyreden ve genellikle klinik bulgulardan çok radyolojik tetkiklerle tanı konulan ivergen bir hastalıktır.

Bu tür enfeksiyonlar değişik etkenlerle meydana gelebilirler. Örneğin; Adenoviruslar, Influenza, Parainfluenza virüsleri, Coxiella burnetii ve Riketsia'lar gibi. Ancak, PAP' de ilk sırayı daima M.pneumoniae almaktadır. Enfeksiyon öksürük ve aksırıkla yani damlacık enfeksiyonu tarzında bulunduğu için özellikle kış aylarında birlikte yaşamaya zorunlu toplumlarda epidemiler bile oluşturabilmektedir. Bu topluluklara en iyi örnek askerler ve öğrenciler gösterilebilir(1,6,23).

Yapılan sağlık istatistiklerinde bilhassa ordudaki akut solunum yolu enfeksiyonuna bağlı olarak, 150 bin iş gününden fazla bir zaman kaybına neden olduğu bildirilmiştir. Dyle ki bütün solunum yolları enfeksiyonlarının % 20'sinden M.pneumoniae sorumlu tutulmaktadır. Bu kadar büyük boyutlarda solunum yollarından sorumlu olan bu etkenin tanısı için acaba, ülke laboratuvarlarında neler yapılmıştır ve neler yapılmaktadır ?

Özellikle klinisyen, sadece klinik bulgu ve radyolojik tetkikleri göz önünde bulundurarak, tanı koymaya git-

mekte ve gerçek anlamda M.pneumoniae'nin etken olduğu vakalar hakkında hiçbir bilgiye sahip olamamaktayız.Bu da insan sağlığında büyük bir boşluk olarak kendini göstermekte,hem ülke hem de bölgemiz açısından karanlıkta kalmış bir konu olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bunun içindir ki bu çalışmada,PAP n tanısı konulmuş hastalarda ve st solunum yollarından hiç bir şikayeti olmayan kontrol grubunda,serolojik yöntemle ki en duyarlı ve spesifik olan EIA ile,M.pneumoniae karşı IgM ve IgG sınıfından antikorları araştırdık.Böylelikle konulan tanı ile serolojik tetkik arasındaki ilişkiyi ve tanının geçerliliğini bir noktaya kadar açıklığa kavuşturmayı amaçladık.

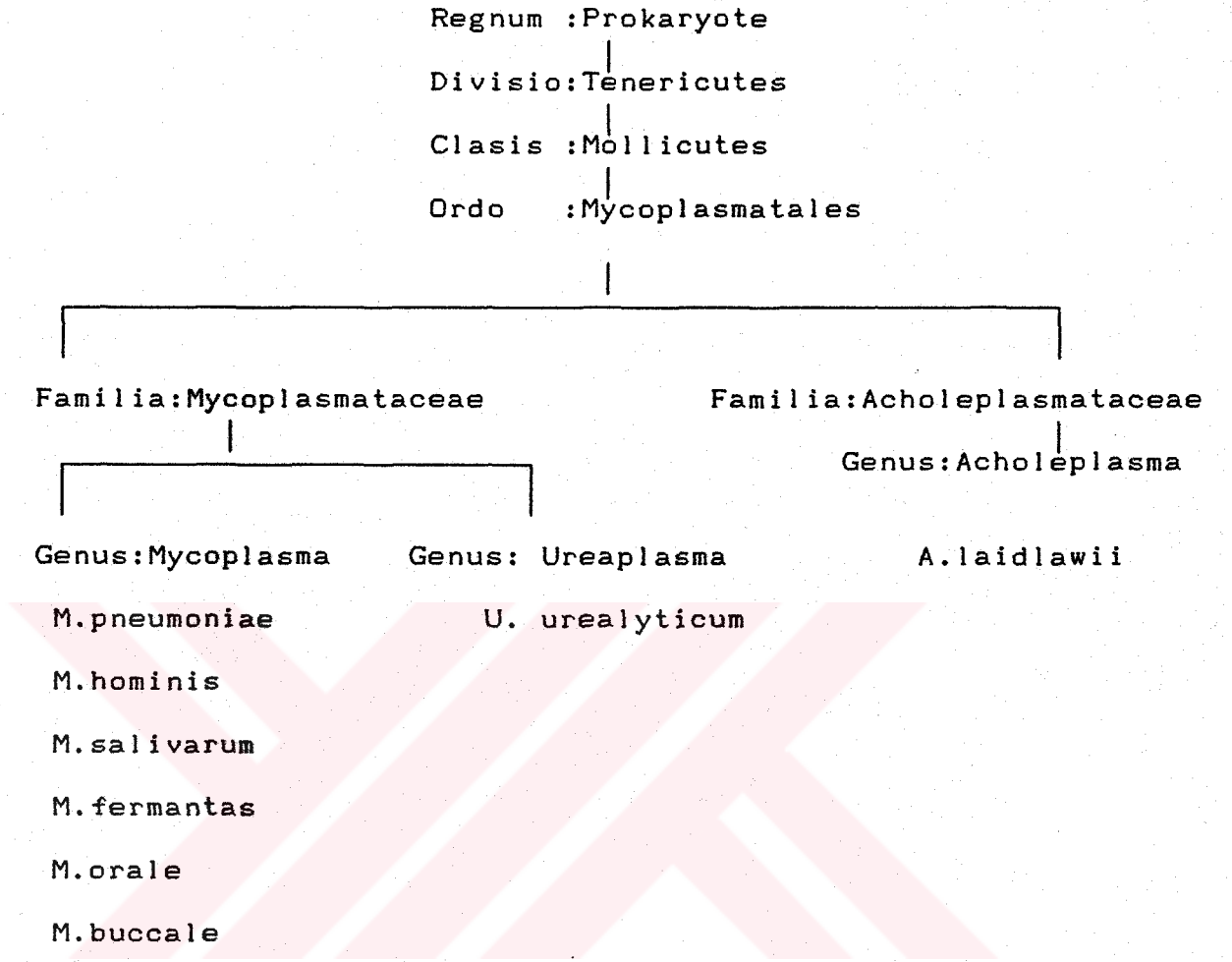
Dileğimiz elde edilen sonuçlar çerçevesinde M.pneumoniae ile ilgili enfeksiyonlara,laboratuvara dayalı olarakta önem verilmesidir.

## GENEL BİLGİLER

Mycoplasma'lar diğer bakterilerden farklı özelliklere sahip olduğundan, Mollicutes adı verilen ayrı bir sınıfta toplanmaktadırlar. Bu sınıfın ana kriteri hücre duvarının bulunmamasıdır; bu yüzden polimorfizm gösterirler. Mycoplasma'ların yapısını, ortada bir DNA, etrafında bir kısım stoplasma ve bunu çevreleyen üç katlı bir stoplasmik zar oluşturmaktadır.

Mycoplasma'lar yapay besiyerlerinde çoğalırlar ve tipik küçük agar batmış koloniler oluştururlar. Bakterileri tutan filtrelerden geçebilme özelliğindedirler. Hücre duvarları bulunmadığından L-formlarla (hücre duvarı defektli bakteriler) karıştırılabilirler. L-formlar, uygun kültür koşullarında tekrar bakteri formuna dönüşebildiği halde Mycoplasma'larda böyle bir dönüşüm söz konusu değildir.

Mycoplasma'ların sınıflandırılmasını şematik olarak şöyle yapabiliriz;



Şema 1: İnsan Mycoplasma'larının sınıflandırılması.

Mycoplasmataceae familyasında yer alan mikroorganizmaların üremeleri için sterole ihtiyaçları vardır. Çünkü bakterilerin aksine stoplazmik zarlarında onu güçlendirmek ve stabilize etmek için kolesterol ve karetenoidler bulunur.Acholeplasmataceae familyası üreme için sterole gereksinim duymamaktadır.Toprak ve gübrede bulunurlar. Bu familya içinde sadece Acholeplasma laidlawii insanların derisinde ve ağız boşluğunda bulunabilmektedir.



Mycoplasmataceae familyasında bulunan üç tür, insanlarda hastalık etkeni olabilmektedir. *M. pneumoniae* solunum yollarının, *M. hominis* ve *U. urealyticum* genellikle genitouriner sistemin patojenidirler. *M. fermentans* üreme ve idrar yollarından, diğer türler ise ağız, boğaz ve tükürkten izole edilmişlerdir.

Mycoplasma'lar kok, çomak, dallanmış flamanlar ve yıldız şeklinde olmak üzere çok şekilli görülürler. Çoğalmaları ikiye bölünme ve flamanların parçalanması sonucu olur. 200-300 nm büyüklüğündedirler. Kirpiksiz, sporsuz kapsülsüz ve Gram negatiftirler. Yayma preparasyon hazırlanırken parçalandığından, koloni ihtiva eden agarın çıkartılmasıyla boyama işlemi yapılmakta, en iyi şekilde Dienes, Castaneda ve Giemsa yöntemleriyle boyanmakta, Gramla ise güç boyanmaktadır.

*M. pneumoniae*, Mollicutes sınıfının bütün özelliklerine sahiptir. Yalnız fakültatif anaerob değil, aerob olarak ürerler. İlk izolasyonda periferik zonu bulunmayan homojen granüler şekilde, soluk limon sarısı renginde ve yüzeyi dut gibi pürüklüdür. Pasajlarla tipik sahanda yumurta görünümündeki koloniler oluşturmaktadır.

*M. pneumoniae* sıvı vasatta belirgin bir bulanıklık oluşturmaz, fakat mikroskopta incelendiğinde kültürün yüze-

yine sferik uzantılar şeklinde bağlandığı görülmektedir. Glikozu parçaladığından sıvı besiyerinde üreme pH değişikliğine bağlı olarak kullanılan indikatörün renk değişimi ile gözlenmektedir(22,35).

Mycoplasma'lar ilk izolasyonda adi besiyerlerinde üreyemezler. İçerisinde % 25-30 serum veya haben sıvısı eklenmiş kalp enfüzyonlu peptonlu buyyonda üreyebilirler. % 1 agarlı yarı katı besiyerleri üremeyi artırır. M.pneumoniae en iyi % 20 at serumu, % 10 taze et ekstresi ve ml'de 500-1000 ünite Penisilin G içeren besiyerlerinde ürerler. At serumu sterol açısından zengin olması, et ekstresi de gereksinim duyduğu nükleik asitleri içermesi nedeniyle kullanılmaktadır. Besiyerlerine ilave edilen penisilin ve thallium asetat, diğer bakterilerin ve mantarların üremesini inhibe etmektedir. Bu temele dayanarak, M.pneumoniae'yi üretmek için çok çeşitli besiyerleri geliştirilmiştir (34,35).

M.pneumoniae organizmaya solunum yolundan girmektedir. Patojenitesindeki ilk unsur, P1 olarak isimlendirilen bir yüzey protein ile ilgilidir. Mikroorganizma terminal organelleri aracılığıyla bronş mukozasında, kirpikli epitel hücrelerindeki sialoglikoproteine bağlanır ve oluşturduğu süper oksid anyonları konak hücrenin bir çok komponentlerinde oksidatif bozulmaya neden olmaktadır. Bu hücrelerde

çoğalan mikroorganizmalar, buradan kan veya lenf yoluyla akciğerlerin interstisiyel dokusuna yayılır ve atipik pnömoniye başlatırlar(1,15,18,20).

Kuluçka süresi 2-3 haftadır. Hastalık çoğu kez sinsi başlar ve birkaç gün içerisinde gelişir. M.pneumoniae'nin en çok görülen belirtileri; öksürük, ateş, baş ağrısı ve halsizliktir. Hasta az miktarda balgam çıkarır. Balgam hafif pürülan ve nadiren kanlı olabilir. Radyolojik muayenede pnömonik infiltrasyon 5.günden sonra ortaya çıkar. Çoğu kez tek taraflıdır ve akciğerlerin alt loblarında bulunur. Bütün lobu kaplayan infiltrasyonlar nadirdir. Hastalık genelde hafiftir ve kendiliğinden geçer. Her ne kadar hastalarda belirgin deri kızarması, plevral sızıntı, otit, menenjit, perikardit, myokardit, akut hemolitik anemi veya nörolojik problemler oluşursa da bu komplikasyonlar çok nadir olarak görülmektedir(3,15,19,21).

Mycoplasma'ların tanısında en ideal yöntem, daima klinik belirti ve laboratuvar testlerinin birbirleriyle olan uyumlarıdır. Bu gün Mycoplasma pnömonisinin laboratuvar tanısında kullanılan bir çok yöntemler mevcuttur.

Bunlar özetlenecek olunursa;

1. Direkt tanı yöntemleri: Mikroorganizmaların uygun besiyerlerinde üretilmeleri ve identifikasyonları temel alınır.

2. Indirekt tanı yöntemleri: Enfeksiyon sonucu oluşan antikorların spesifik testlerle ortaya çıkarılmasıyla yapılır.

Direkt tanı yönteminde detay vermeksizin, esas çalışma konumuz olan indirekt tanı yöntemleri hakkında bazı bilgiler vermenin, kullandığımız ve kullanılan yöntemlerle mukayesesini açık olarak ortaya koyacağından, bu şıkkın üzerinde durmak istiyoruz.

M.pneumoniae infeksiyonunun saptanmasında kullanılan indirekt tanı yöntemleride duyarlılıklarına göre iki gruba ayrılmaktadır.

1. Non-spesifik testler: Soguk aglutinasyon ve MG streptokok aglutinasyonudur.

a-Soguk aglutinasyon testinde, hasta serumu seri olarak sulandırılır ve O grubu insan eritrosit süspansiyonu ile karıştırılarak bir gece 4°C'de bekletilir. M.pneumoniae IgM antikorları eritrositleri aglutine eder. Mycoplasma'lar hidrojen peroksid gibi toksik bir ürün oluşturmaktadır. Bu ürün eritrositlerin I antijenini değiştirmekte ve değişen bu eritrositler, vücut tarafından yabancı bir madde olarak tanımlanmaktadır. Mycoplasma olmayan hastalıklarda da pozitif sonuç alındığından spesifik değildir.

b-MG streptokok aglutinasyon testinde, MG streptokokları, M.pneumoniae ile ortak glikolipid antijenlere sahip-

tir.Fakat Mycoplasma pnömonili hastaların ancak %30'unda bu bakterilere karşı antikorlar görülebilmektedir.

2.Spesifik tanı yöntemlerinden en çok kullanılanları;

a-Metabolizma İnhibisyon Testi(MI):Üreme inhibisyon testinin sıvı besiyerine uyarlanmış şekline benzer.Eğer ortamda spesifik antikorlar varsa,mikroorganizma substratı metabolize edemez.Seri sulandırım sonucu renk değişimini engelleyen en yüksek sulandırım antikor titresini belirlemektedir.

b-Mycoplasma Modifiye Testi(MC) de sistem aynıdır.

Ortama kompleman+bağışık serum ve Mycoplasma konulmakta, bir süre sonra substrat ilave edilmektedir.Eğer antikor Mycoplasma'ya özgü ise,komplemanın da olaya katılmasıyla mikroorganizmalar erimektedir.

c-İndirekt Hemaglutinasyon Testi(IHA):Mycoplasma'lar tannik asitle muamele edilmiş eritrositlere bağlanmıştır ve antikor varlığında bu eritrositler aglutine olmaktadır.

d-Kompleman Fiksasyon Testi(CF):Hasta serumunda bulunan antikorların antiijenle birleşmesi ve olaya komplemanın da katılması sonucu mikroorganizmanın erimesi temeline dayanmaktadır.Hastalığın akut ve konvalesan safhası arasında antikor titresinin dört katına çıkması hastalığın aktif olarak geçirildiğini gösterir.Tek serum örneğinde yüksek antikor titresini pozitif kabul edilir.Diğer Mycop-

lasma'larla çok az oranda çapraz reaksiyon verir.Fakat, testin tanısındaki spesifikliğini bozmaz.Pratikte en çok kullanılan testlerden biridir.

e-İndirekt İmmunofluoresans Testi(İFA):Floresanlanmış antiglobulinin antikor-antijen kompleksine bağlanması sonucu,UV mikroskobunda fluoresans görülerek antikor varlığı tespit edilir.

f-Radio İmmunopresipitasyon Testi(RİA): Radyoizotoplanmış antiglobulinin antijen-antikor kompleksiyle bağlanmasıyla bu kompleks radyoaktiflik kazanır ve bu radyoaktivite özel dedektörle saptanır.

g-Jelatin Partikül Aglutinasyon Testi:Jelatin partikülleri M.pneumoniae hücre membran komponentleri ile duyarlı hale getirilir.Bunun sonucu,jelatin partikülleri antikorlarla aglutinasyon oluştururlar(5).

h-DNA-RNA Hibridizasyon Testi:Bakterinin genetik yapısına bağlı olarak,teşhis yöntemine dayanır(28).

İ-Enzim İşaretli İmmun Deney (EİA): Antijen -antikor ilişkisini antikorlara bağlanmış bir enzimin aktivitesini izlemekle,araştırma temelinde dayanır.EİA özel bir yeteneği ve radyoaktif deney araçlarını gerektirmediği gibi aktif olarak ta gelişen belirli sayıda mikroorganizmaya da bağımlı değildir.Kullanılan serumun az,yapılışının basit,spesifik ve duyarlılığının yüksek olması nedeniyle en çok tercih edilen testtir(14,17,24,28).

M.pneumoniae geniş spektrumlu antimikrobiale ajanlara duyarlıdır.Hücre duvarı bulunmadığından,penisiline dirençlidir.En etkili antibiyotik tetrasiklin'ler ve ikinci derecede eritromisindir.Yeterli doz ve sürede kullanılmaktadır(7).

M.Pneumoniae enfeksiyonu ve hastalıktan korunmak için etkin bir metod bulunamamıştır.Bu konuda yapılan çeşitli araştırmalarda geliştirilen aşılarda % 50-60 oranında korunma sağladığı görülmüştür(4,26).

## MATERYAL VE METOD

### MATERYAL:

1989-1990 tarihleri arasında D.U.Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalına müracaat eden, üst solunum yolu şikayeti olan ve Primer Atipik Pnömoni ön tanısı konulan 50 hasta ile kontrol grubu olarak ta, üst solunum yolu şikayeti olmayan 41 sağlıklı kişi olmak üzere, toplam 91 kan örneği materyal olarak kullanıldı.

### METOD:

PAP ön tanısı konulan hastalar için hazırlanan özel bir formla radyolojik bulgular, yaş, cinsiyet, mevsim gibi bilgiler kaydedildi (Ek 1). Usulüne uygun olarak alınan kanların serumları aseptik koşullarda ayrılarak, çalışılincaya kadar  $-20^{\circ}\text{C}$ 'de saklandı. Serumlarda EIA yöntemi ile *M.pneumoniae* IgM ve IgG antikorları araştırıldı. Bunun için *M.pneumoniae* IgM ve IgG (Virotech) kiti kullanıldı. Yöntemin temeli, *M.pneumoniae* antijeni kaplanmış test stripleri ile serum örneklerinden spesifik antikorları ortaya çıkarmaya yöneliktir.

İstatistiksel analizlerde; iki oranı test eden student's t testi ile, Kolmogrov-Simirnov testleri kullanıldı.

### KIT İÇERİĞİ:

-*M.pneumoniae* antijeni ile kaplanmış polisteren kuyucuklar



- PBS serum sulandırım tamponu.
- PBS yıkama solüsyonu.
- Substrat tampon:citrate-phosphate içermekte.
- IgG pozitif kontrol.
- IgM referans serumu.
- Negatif kontrol.
- Konjugat IgM:Koyundan elde edilmiş anti-insan IgM.
- Konjugat IgG:Koyundan elde edilmiş anti-insan IgG.
- O-phenylendiamine tablet (OPD):Her tablet 2 mg.  
O-phenylendiamine-2 HCl ihtiva etmektedir.
- Hidrojen peroxide % 30'luk.
- Reaksiyon durdurma solüsyonu:1 M sülfürik asid.

#### **SOLUSYONLARIN HAZIRLANMASI VE SULANDIRIMI**

- Serum sulandırım tamponu solüsyonunun hazırlanması:  
10 cc konsantre solüsyon 100 cc distile su ile sulandırıldı.
- Substrat tampon:100 cc distile su ile sulandırıldı.
- Pozitif kontrol:IgG pozitif kontrol ve IgM referans kontrollerinin her birine 2 cc sulandırılmış sulandırım tamponu ilave edilerek iyice eritildi ve kullanıncaya kadar bekletildi.
- 200 µl Distile su ile sulandırılan negatif kontrol ve hasta serumları 1/100 oranında sulandırım tamponu ile sulandırıldı.

-Yıkama solüsyonu:50 ml.konsantre yıkama solüsyonu 1000 ml.distile su ilave edilerek iyice karıştırıldı.

-Substrat solüsyonu:Usulüne uygun olarak hazırlanmış ve temizlenmiş pipetlerle metalik hiç bir alet kullanmaksızın,bir tablet üzerine 10 ml.substrat tamponu ilave edildi.iyice eriyinceye kadar bekletildi.Kullanımdan hemen önce bu sulandırım üzerine 5 µl hidrojen peroksid solüsyonu ilave edilerek karıştırıldı.Renksiz olan bu solüsyon bir saat içerisinde kullanıldı(Renk maviye dönüşürse kullanım dışı bırakılmalıdır).

#### **TESTİN YAPILIŞI:**

\* Negatif kontrolden A1,A2,pozitif kontrolden A4,A5 ve konjugat blanktan A3 kuyucuklarına 100 µl ve geri kalan tüm kuyucuklara 100'er µl sulandırılmış hasta serumu konuldu.37°C'de 60 dakika enkübe edildi.

\* Enkübasyon sonunda 4 kez sulandırılmış yıkama solüsyonuyla otomatik yıkama cihazında yıkandı.

\* Bütün kuyucuklara sulandırılmış konjugattan 100 µl ilave edildi.37°C'de etüv'de 30 dakikalık enkübasyon sırasında substrat solüsyonu hazırlandı.

\* Enkübasyon sonunda 4 kez yıkama işlemi uygulandı.

\* Yıkanmış kuyucukların tümüne 100 µl substrat solüsyonu ilave edildi.

\* 37°C'de 15 dakika enkübe edilerek tüm kuyucuklara 50 µl reaksiyonu durdurmak için 1 mol sülfürik asid ilave edildi.

\* 492 nm'de özel spektroda tüm kuyucuklar okundu.

Prospektüsünde yazılı hesaplamalar göz önünde bulundurulurak,pozitif ve negatif degerler ortaya çıkartılıp,buna göre her kuyucuk degerlendirildi.

## BULGULAR

M.pneumoniae EIA IgM ve IgG çalışılan toplam 91 serum örneğinin sonuçları Tablo:I'de görülmektedir.PAP ön tanısı konulan 50 hastada IgM % 38, IgG % 40 oranında saptanmış ve 9 hastada her iki antikor da pozitif bulunmuştur. Üst solunum yolu şikayeti olmayan 41 kişide ise IgM %12.1, IgG % 19,5 oranında saptanmıştır.İstatistiksel açıdan IgM ve IgG'nin PAP ve sağlıklı kişilerdeki dağılımının anlamlı olduğu görülmüştür.

	SAYI	IgM		IgG	
		Sayı	%	Sayı	%
PAP	50	19	38	20	40
Sağlıklı	41	5	12.1	8	19.5
Toplam	91	24	26.4	28	30.7

Tablo:I- IgM ve IgG Sonuçlarının Hasta Ve Sağlıklı Kişilerdeki Dağılımı.

IgM t= 3.31 P < 0.01

IgG t= 2.11 P < 0.05

PAP ön tanısı konulan hastaların yaş gruplarına göre dağılımında (Tablo:II), IgM pozitif olgular en yüksek 1-15 ( % 75 ) yaş grubunda saptanmış olup,bunu % 38.8 ile 16-30 yaş grubu takip etmektedir.IgG, 46 ve yukarı yaş grubunda % 60, 1-15 yaş grubunda % 50 olarak bulunmuştur.

YAŞ GRUPLARI	SAYI	IgM		IgG	
		Sayı	%	Sayı	%
1-15	8	6	75	4	50
16-30	18	7	38.8	4	22.2
31-45	9	3	33.3	3	33.3
46 <	15	3	20	9	60
T O P L A M	50	19	38	20	40

Tablo:II-Hastalarda IgM ve IgG Pozitif Olguların Yaş Gruplarına Göre Dağılımı.

$$D= 0,435 \quad P < 0,05$$

Sağlıklı kişilerde IgM ve IgG olumluluk oranı 1-15 yaş grubunda her iki antikor için % 33.3 iken, 16-30 yaş grubunda IgM % 9, IgG % 18 ve 46'dan yukarı yaş grubunda ise IgG ve IgM % 11.1 olarak tespit edilmiştir(Tablo:III). İstatistiksel açıdan anlam teşkil etmediği saptanmıştır.

YAŞ GRUPLARI	SAYI	IgM		IgG	
		Sayı	%	Sayı	%
1-15	3	1	33.3	1	33.3
16-30	22	2	9	4	18
31-45	7	1	14.2	2	28.5
46 <	9	1	11.1	1	11.1
T O P L A M	41	5	12.1	8	19.5

Tablo:III- Sağlıklı Kişilerde Yaş Gruplarına Göre IgM Ve IgG Dağılımı.

$$D= 0,77 \quad P > 0,05$$

Tablo:IV'de elde edilen sonuçların cinsiyete göre dağılımı gösterilmiştir.PAP ön tanısı konulan toplam 21 kadında IgM % 33.3 ile IgG % 23.8 oranında saptanmıştır.Bu oran,erkeklerde IgM % 41.3,IgG % 51.7 olarak bulunmuştur.

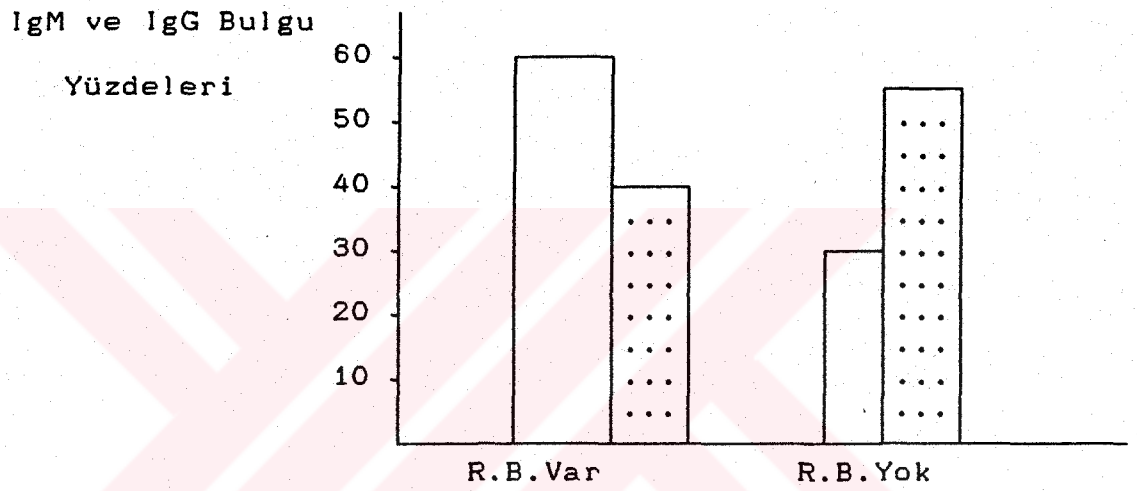
CINSİYET	SAYI	IgM		IgG	
		Sayı	%	Sayı	%
K A D I N	21	7	33.3	5	23.8
E R K E K	29	12	41.3	15	51.7

Tablo:IV- Hastaların IgM ve IgG Sonuçlarının Cinsiyete Göre Dağılımı.

$$\text{IgM} \quad t= 0,718 \quad P > 0,05$$

$$\text{IgG} \quad t= 1.99 \quad P > 0,05$$

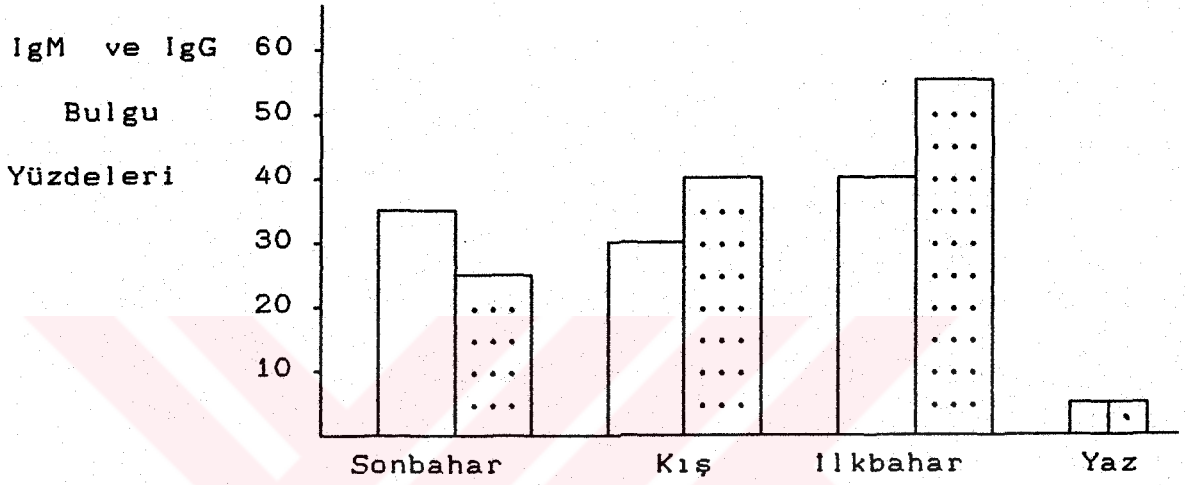
Radyolojik bulgulara göre verilerimiz ele alındığında (Grafik:1), Radyolojik bulgu saptanan hastaların % 60.9'unda IgM'in % 39.1'inde ise IgG'nin pozitif olduğu saptanmıştır. Radyolojik bulgusu olmayan hastalarda IgM % 30.8, IgG % 53.8 oranında bulunmuştur.



Grafik:1- Radyolojik Bulgulara Göre IgM ve IgG Olgularının Dağılımı.

	IgM	IgM	$t = 1.739$	$P > 0,05$
..	IgG	IgG	$t = 0.648$	$P > 0,05$

Sonuçların mevsimlere göre dağılımı Grafik:2'de görülmektedir. Elde edilen sonuçlar mevsimsel değişiklikler göstermektedir. Yaz aylarında hiç bir bulguya rastlanmamıştır.



Grafik:2- IgM ve IgG Pozitif Olguların Mevsimlere Göre Dağılımı.

□ IgM

D= 0,525 P > 0,05

□ .. IgG



## TARTIŞMA

M.pneumoniae solunum yolları ve solunum yolları dışındaki bir çok hastalıklardan sıklıkla sorumlu bir etken dir.Etkenin,erken tanısı tedaviye başlama açısından çok önemlidir.Genel bilgiler kısmında da belirtildiği üzere, laboratuvar tanıda kullanılan bir çok direkt ve indirekt teşhis yöntemleri mevcuttur.Direkt tanı yani bakterinin izolasyonuna yönelik tanı yöntemi oldukça zor ve zaman alıcı bir yöntemdir. Bu açıdan kültüre bağlı laboratuvar sonuçlarını beklemek, hastanın tedavisi yönünden bir dezavantajdır.En az 1-4 haftalık bir süreye gereksinim duyulmasından dolayı,bir çok laboratuvar indirekt tanı yöntemlerini kullanmakta ve bu tanı yöntemlerini kullanırken de, non-spesifik reaksiyonları en az,duyarlılığı en üst düzeyde olan sistemleri tercih etmektedirler(8,10,11,16,28,29).

Önceleri sıklıkla kullanılan CF testinin non-spesifik reaksiyonlara neden olduğu ve fazla duyarlı olmadığı tespit edilmiştir.Her gün yeni bir testin ortaya çıkarılması ile araştırmacılar haklı olarak en iyisini ve en ucuzunu aramak zorunda kalmışlardır.Şu bir gerçek ki en ideal testler RIA,EIA ve IFA testleridir(24).Örneğin;son zamanlarda jelatin partiküllerinin M.pneumoniae hücre membran komponentleri ile duyarlı hale getirilmesi sonucu piyasaya sürülen jelatin partikül aglutinasyon testi,maniplasyon

kolaylığı haricinde sözünü ettiğimiz ilk üç testten duyarlı bir test değildir. Ama en azından bir soğuk aglutinasyon, bir kompleman fiksasyon testinden daha duyarlı oluşu ile küçük laboratuvarlarda tanı amacıyla kullanılacak ideal testlerden biri sayılabilir (5).

RIA en duyarlı testlerdendir. Ancak özel araçlara gerek hissedilmesi ve radyoaktivitenin getireceği olumsuzluklar yüzünden rutin tetkiklerde kullanma oranı en düşük tekniklerden biridir(39). Bu nedendir ki duyarlılığı kanıtlanmış EIA yöntemini kullanmayı tercih ettik. Bu test ile sadece klinik, radyolojik bulgulara dayalı olarak PAP ön tanısı konmuş hastalarla, sağlıklı olduklarını ifade eden kontrol grubundaki bireylerden IgM ve IgG sınıfındaki antikorları saptayarak hem, M.pneumoniae'ya bağlı pnömoni insidansını hem de, radyolojik bulgularla laboratuvar tanısı arasındaki korelasyonu açıklığa kavuşturmak istedik. Gayet tabiidir ki diğer araştırmacıların bulguları ile tartışmaya girebilmek için, aynı yöntemlerin ve benzer uygulamaların kullanılması düşünülür. Ancak, yöntemin yeni oluşu tartışmamızı daha kısıtlı hale dönüştürmüştür.

Ülkemizde konu ile ilgili ilk kapsamlı çalışmanın, Sayın Kılıçturgay tarafından yapılmış olduğu dikkati çekmektedir. 1966 yılında Ankara Garnizonu'na bağlı askeri birliklerde CF testi ile yapılan bu çalışmada PAP vakalarının

% 18'inde, sağlıklı bireylerin % 28'inde seropozitiflik tespit edilmiştir ve ekstra olarak araştırmaya dahil edilen, ilkokul öğrencilerinin ise % 6.8'inde seropozitiflik tespit edilmiştir. Araştırmacı, vak'alarda klinik, rutin laboratuvar bulgularının ve hatta radyolojik bulguların ajanı diğer PAP etkenlerinden ayırmada önemli bir kıstas teşkil etmediği, kesin tanının ancak spesifik serolojik testlerle mümkün olabileceğini vurgulamıştır(23). 1966 yılında, duyarlı olarak kabul edilen kompleman fiksasyon testinin bu gün anlamını yitirdiği dolayısıyla, elde edilen rakamların gerçek oranları vermediğini belirtmek istiyoruz. Çünkü, bu şekilde sık yaşayan toplumlarda M.pneumoniae'ye bağlı PAP vakalarının daha yüksek bir insidanda olması beklenirdi. Çalışmamızda belirli bir gruba almaksızın yani öğrenci ve aile olarak, sadece PAP ön tanısı konulmuş hastalarda elde ettiğimiz oran IgM antikorları açısından % 38, IgG antikorları açısından % 40 dır.

CF testi ile tek serumda yapılan çalışma bir noktaya kadar anlamsız kabul edilebildiği halde EIA yönteminde tek serum ile IgM antikorlarının pozitif bulunması akut bir yakınmanın en iyi şekilde ortaya konulmasını ifade etmektedir.

PAP etkeninin seroprevalansı konusunda Çukurova bölgesinde yapılan bir araştırmada, CF testi kullanılarak

170 hastada %41.7 oranında seropozitiflik saptanmıştır.Çalışmamızda IgG ve IgM olarak seropozitiflik hasta grubunda % 60 dır.Aradaki farkın tartışmasına bile gerek kalmaksızın test spesifikliğı en büyük faktör olarak görülmektedir(2).

İndirekt tanı haricinde kültürel yöntemlerle yurt içinde yapılan bir çalışmada,saglıklı bireylerde M.pneumoniae izolasyon oranı saptanmaya çalışılmış ve bu oranın % 2,5 olduğu belirlenmiştir.PAP ön tanılı hastalarda böyle bir bulguya rastlanmayışı ve ancak saglıklı popülasyonda belirli bir oranda M.pneumoniae taşıyanlığı olduğu kanıtlanmıştır(36).

Dış kaynaklı araştırmalarda kapsamlı çalışmayı,Danimarka'da gömekteyiz,yaklaşık 11 yılı kapsayan çalışmada 12562 örnek CF testi ile M.pneumoniae açısından araştırılmıştır.Örneklerin 9161'inde seropozitiflik tespit edilmiştir ( % 72.5 ).Bu seropozitifliğin ilk dört yıllık periyotta % 30.3, son 3,5 yıllık periyotta ise % 21 olduğu görülmüştür.Son 3,5 yıllık periyottaki oranların toplumda oluşan immunité ile yakından ilişkisi olduğu ifade edilmiştir(27).

Çin Halk Cumhuriyetinde 6-18 yaş grubunu kapsayan 2088 saglıklı kişi IHA yöntemi ile araştırmaya tabii

tutulmuş ve örneklerin % 15'inde seropozitiflik tespit edilmiştir. IHA pozitif bulunan kişilerin klinik olarak araştırması yapıldığında, bunların %65'inde 2 yıl içerisinde herhangi bir solunum yolu enfeksiyonu geçirmediği, sadece % 10'nunda bir pnömoni enfeksiyonu ifade edilmiştir (32). Görüleceği üzere IHA yöntemi serolojik tanıda spesifik olmayıp üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmeyen kişilerde de pozitif olabileceği de belirtilmektedir. Araştırmamızda ise, sağlıklı olarak kabul ettiğimiz ancak geçmişinde gerçek anlamda bir pnömoni olayına rastlanılmayan fakat, basit bir üst solunum yolu enfeksiyonu geçirmemiş olan sağlıklı bireylerde de akut bir enfeksiyon göstergesi olan IgM sınıfındaki antikorları ( %12.1) tespit ettik. Bu demektir ki sağlıklı bireyden inaparan olarak kan örneği alındığı zaman enfeksiyonu ya geçirmiş veya henüz olay başlangıç safhasındadır. Sağlıklı bireylerde seropozitiflik oranımızın % 19,5 oluşu IHA yöntemi ile elde edilen sonuçlarla yine de uygunluk göstermektedir.

İsrail'de EIA yöntemi ile yapılan ve 2 yılı kapsayan bir çalışmada 1055 hasta araştırmaya tabii tutulmuştur. Bu hastalarda IgM, IgG ve IgA antikor oranları saptanmaya çalışılmış ve IgM antikorlarının 211 hastada pozitif olduğu görülmüştür. IgM tespit edilen 211 hastada da akut bir enfeksiyonun varlığı belirlenmiştir. % 41 oranında IgM

yönünden seropozitiflik hasta grubundaki bulgularımızla yaklaşık aynı oranı vermektedir(33).

Yine aynı araştırmada IgM seropozitif olan 211 hastanın % 30'unda ilk serum örneklerinde IgM antikor titrelerinin düşük olduğu, % 38'inde ikinci serum örneklerinde total IgG ve IgM antikorlarında artış olduğu gözlenmiştir. Keza CF testi negatif olan veya çok düşük düzeyde pozitif olan hastalar EIA yöntemi ile incelendiklerinde % 21'inde seropozitiflik tespit edilmiştir. Elde edilen bu bulgular EIA'nın hassasiyetini ve en az % 10-20 oranında CF testine göre daha duyarlı olduğu açıkça görülmüştür.

CF testi ve EIA mukayesesini kapsayan Moule ve arkadaşlarının bir çalışmasında; CF testi ile pozitif bulunan vak'aların % 79'unda EIA IgM'in pozitif olduğu görülmüştür. Ancak, CF testi negatif olan hastaların % 29'unda IgM antikorları pozitif bulunmuştur(30). Keza İsveç'te yapılan benzer bir çalışmada CF testi ile pozitif bulunan 91 hastanın %80'inde EIA yöntemi ile IgM antikorları saptanmıştır(37).

İtalya'da da test duyarlılıkları açısından EIA yöntemi RIA, CF, MI, MC gibi diğer serolojik testlerle karşılaştırılmış, RIA haricinde EIA'nın laboratuvar tanıda en duyarlı ve güvenilir bir metod olduklarını bir kez daha vurgulamışlardır(9).

Elimizdeki kaynaklarda tüm araştırmalar teknik karşılaştırmalara yönelik olduğundan, Cambridge'de bununla ilgili bir çalışmada EIA, IFA ve CF testleri karşılaştırılmıştır. Başından beri ifade edildiği gibi EIA ve IFA, CF'ye göre son derece duyarlı ve ikisi arasında bir korelasyon olduğu belirtilmiştir(39).

Buraya kadar, yaptığımız tartışmada sadece kullandığımız yöntemin duyarlılığına ağırlık verdik. Amacımızda, PAP n tanılı hastalardaki, klinik laboratuvar uyumluluğu da söz konusu idi. Radyolojik ve diğer klinik bulgulara dayalı olarak konulan PAP tanısının uyumluluğu Tablo: I'de ifade edildi. Görüleceği üzere 50 hastanın % 38'inde akut enfeksiyon göstergesi olan IgM'in pozitif oluşu, % 40'ında da IgG antikorlarının pozitif oluşu klinik tanı ile laboratuvar arasında tam bir korelasyon sağlamamaktadır. Her ne kadar IgM sınıfındaki antikorlar için tek serum rneği yeterli ise de, IgG için böyle bir Őey söz konusu değildir. Mutlaka belirli aralıklarla alınacak olan 2 serum örneğindeki titre artışı anlam teşkil etmektedir. Araştırmamızda kısıtlı olanaklar çerçevesinde maalesef bu hastalardan hem çift serum rneği alınamadı hem de kitin pahalı oluşu nedeniyle 2.kez IgG antikorlarına bakılamadı. Bu açıdandır ki, IgG pozitif olan 20 hastanın gerçekten akut bir enfeksiyonmu geçiriyor veya geçirilmiş bir immunitenin ifadesi mi konusunu berraklaştırmak mümkün olamamıştır.



Eger % 40 lık oranı da akut bir enfeksiyon göstergesi olarak kabul edersek 50 hastanın % 60.9'unda laboratuvar tanı klinikle uyum sağlamamaktadır. Bunun aksini düşürsek yani sadece IgM anlamlı kabul edersek % 30.8' lik bir uyum görülmektedir. Bu da klinik tanı ile laboratuvar tanı arasındaki çelişkiyi net bir şekilde vurgulama açısından önemlidir.

Dikkati çeken bir başka bulguda sağlıklı bireylerde % 12.1 oranında IgM'in pozitif bulunuşudur. Çünkü; sağlıklı tabiri ile IgM pozitifliği bir çelişki yaratmaktadır. Ancak, kan örneği alınırken kişinin anemnezinde yakın bir geçmişte bir üst solunum yolu veya benzer bir enfeksiyonun gerçek anlamda klinisyen tarafından sorulup sorulmadığı boşluğu ortaya çıkmaktadır. Eger, bunun aksi bir olay söz konusu ise, tüm immunolojik bilgilerimiz anlamını yitirmekte ve bununla birlikte laboratuvar tanı değerini kaybetmektedir. Biz yine de immunolojinin bilimsel saygınlığı içerisinde IgM pozitif bulunan bu 5 kişiyi sağlıklı kabul etmekteyiz. Şayet kullandığımız test bir CF testi gibi non-spesifik reaksiyonları da kapsamış olsaydı, bu olumlu bulguları buraya bağlamamız mümkün olabilirdi. Ancak, başından beri yaptığımız tartışmalarda EIA'nın duyarlılığı üzerinde ısrarla duruldu ve örnekler verildi.

Yine aynı grupta IgG'nin % 19,5 oranında görülmesini gayet doğal karşılıyor, bunu geçirilmiş bir enfeksiyona



bağlı immünite olarak kabul ediyoruz.

Hasta bireylerde IgM ve IgG antikorlarının yaş gruplarına göre dağılımları istatistiksel açıdan anlamlı buldukları için, konu üzerinde durulmasında fayda görmekteyiz. Bulgularımızda IgM sınıfındaki antikorlar en çok 1-15 yaş grubunda pozitif olduğu, yaş ilerledikçe belirli bir düşüş gösterdiği dikkati çekmektedir. IgG sınıfındaki antikorlarda ise 1-15 yaş grubunun %50'lik oranını gözardı edecek olursak, olay tamamen IgM'nin tersine bir durum göstermektedir. Burada en yüksek oran 46 ve yukarı yaş grubunda görülmektedir. Bu bize ilerleyen yaşın ve buna paralel olarak geçirilen enfeksiyonlardan kalan immüneyi ifade etmektedir. Üstelik bu yaş grubundan alınan örneklerin çoğunu düşkünler yurdundaki bireylerin teşkil etmesi de ayrı bir anlam taşımaktadır.

Diğer yöntemlerle yapılan benzer çalışmalarda da antikor oranlarının daha çok 1-20 yaş grubu arasında en üst düzeye ulaştığı ve hepsinin birbirleriyle uyum sağladığı görülmektedir(23,27,30,37).

Bilindiği üzere, solunum yolu enfeksiyonları soğuk mevsimlerde daha da artmakta, buradaki ana faktör de soğuk vücut direncini kırması ve aynı ortamda yaşayan kişi sayısının fazlalığı da ayrı bir nedendir(23).

Çalışmamızda, hem IgG, hem IgM antikorları özellikle Mart başında yani ilkbahar mevsiminde en üst düzeye ulaşmakta, bunu kış ve sonbahar ayları takip etmekte, yaz aylarında ise oranın en düşük seviyeye indiği görülmektedir. Aslında Aralık-Ocak-Şubat aylarını kış olarak kabul etmemizin nedeni bu ayların en soğuk oluşudur. Araştırmamızın yapıldığı yıl içerisinde malesef en soğuk ay Mart ayıydı. Bu nedenle ki, ilkbaharda pik yapıyor görünümü ortaya çıkmıştır. Kaya Kılıçturgay'ın benzer çalışmasında; ilkbaharda en çok, yaz aylarında ise en az oranda seropozitiflik saptanması araştırmamızla uyum sağlamaktadır.

## SONUÇ

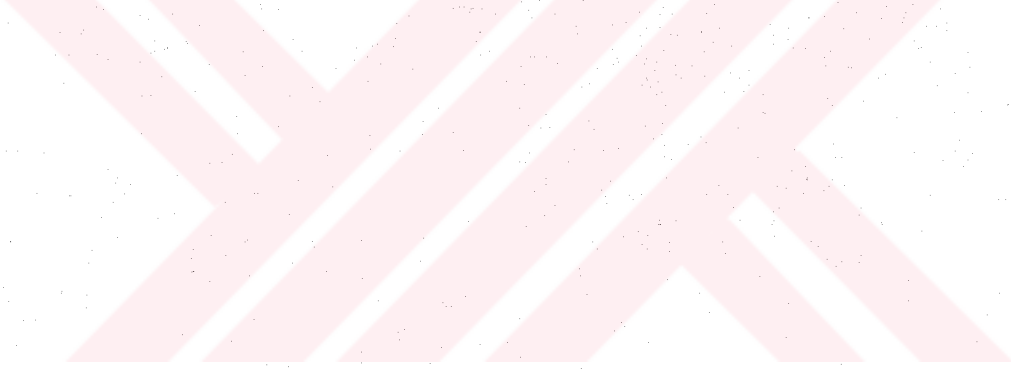
Laboratuvar tanı yöntemlerindeki son gelişmeler ve yanılğı paylarının en alt düzeye indirilmesi, klinisyenin bu yöne ağırlık vermesine neden olmuştur. Ancak, bu ağırlık kendini tüm enfeksiyon hastalıklarında göstermeyip, belirli majör enfeksiyonlara karşı bir değer şeklinde ele alınmaktadır. Bunun en güzel örneğini PAP olgularında görmekteyiz. Bu güne kadar, sadece klinik belirti ve radyolojik bulgulara bağılı olarak konulan tanıda çok nadir olarak soğuk aglutinasyon testlerinin laboratuvarlarda talep edilişi klinisyenin; laboratuvar ve laboratuvar'la ilgili modern gelişmeleri takip etmediğinin açık bir ifadesidir. Hiç bir şekilde tek başına bir laboratuvar bulgu, tek başına radyolojik bulgu veya tek başına klinik bulgu, tanı için günümüz koşullarında anlam teşkil etmemektedir. Daima bütün tanı yöntemlerinin en ideal şekilde kolektif olarak kullanılması modern tıbbın bir geleceğı haline gelmiştir.

Kendi çalışmamızda PAP'lı hastaların ancak %38'inde bir uyum sağlaması, kliniğın kendi bulgularına göre koymuş olduğu tanının değerini açıkça ortaya koymaktadır. Bu da tedavi ve tedavinin gecikmesi ile birlikte getireceğı sorunlara en iyi göstergedir.

Dileğimiz sadece bir örnek olarak ele alınan PAP vakalarında olduğu gibi diğer enfeksiyon hastalıklarında da

en duyarlı tanı yönteminin laboratuvarlarda kullanılması ve klinikçilerce talep edilmesidir. Bu uyum, en büyük değer olan insana ve insanın hekime olan saygısını artıracaktır.

Keza, tüm enfeksiyon hastalıklarında olduğu gibi, toplumu bu etkene karşıda bağışık hale getirmek gerekmektedir. Bunun içinde, yüz güldürücü aşı denemelerinde başarılar sağlanmaktadır. Elde edilecek en etkin aşının toplumumuzda uygulanması bir başka dileğimizdir.



## OZET

D.U.Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalına müracaat eden ve PAP ön tanısı konulan 50 hasta ile 41 sağlıklı kişi olmak üzere toplam 91 kan örneği, EIA yöntemi ile *M.pneumoniae* IgM ve IgG antikorları açısından araştırıldı.

50 hastada IgM % 38, IgG % 40 olarak saptandı. Üst solunum yolu şikayeti olmayan kişilerde ise IgM % 12.1, IgG % 19,5 oranında bulundu.

Çalışmamızda; yaş, mevsimsel ilişki, klinik ve radyolojik bulgular ile laboratuvar bulgularının korelasyonu ele alınarak, pnömoni vakalarından *M.pneumoniae*'nin etkinliği ve bölgesel özelliği saptandı.

Elde edilen bulgular ile benzer araştırmaların irdelenmesi yapılarak, laboratuvar tanıda duyarlı ve yeni teşhis yöntemlerinin kullanılması ve bütün tanı yöntemlerinin en ideal şekilde kolektif olarak değerlendirilmesi gerektiği vurgulandı.

## SUMMARY

IgM and IgG antibodies from totally 91 blood samples ( 50 patients with primary atypical pneumonia and 41 healthy persons who applied to the department of Chest Disease of Faculty of Medicine, Dicle University) were examined by ELISA method.

IgM was found 38 % and IgG 40 % in 50 patients. IgM 12 % and IgG 19,5 % were found in 41 healthy persons.

In this study, comparing the correlation of age, seasonal factors, clinical and radiological results with laboratory findings, the effect of *M.pneumoniae* and regional factors were evaluated in pneumonia cases.

For the laboratory diagnosis, the applications of sensitivity and new diagnosis methods and all the other findings (radiological results, Clinical pre - diagnosis) were evaluated.

## L I T E R A T U R L E R

- 1- Akan E:Tıbbi Mikrobiyoloji.Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Oba Kitabevi.s.430,1986.
- 2- Akan E,Başlamışlı L,Köksal F,Yigit S,Anarat A,Demirkıran S: Atipik pnömonilerde Mycoplasma, Q ateşi ve Chlamydia antikörlerinin araştırılması. Infek. Derg. 3(2),s.245,1989.
- 3- Ali NJ,Sillis M,Andrews BE,Jenkins PF,Harrison BDW:The clinical spectrum and diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infection.Q.J.Med.58,p.241,1986.
- 4- Barile MF,Grabowski MW,Chandler DKF,Graham C:Evaluation of a formalin inactivated whole cell and an acellular vaccine for the prevention of M.pneumoniae.Program and Abstracts of the 8th International Congress of the IOM.1st.p.117,1990.
- 5- Barker CE,Sillis M, Wreghitt TG: Evaluation of Serodia Myco II particle agglutination test for detecting Mycoplasma pneumoniae antibody:comparasion with mu-capture ELISA and indirect immunofluorescence. J.Clin. Path.43(2),p.163,1990.
- 6- Bilgehan H:Klinik Mikrobiyoloji.Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilgehan basımevi.s.447,1987.
- 7- Brunner H,Weidner W:Chemotherapy of human Mycoplasma diseases.Chemotherapy of Mycoplasma diseases.17(7),p. 656,1981.

- 8- Busolo F, Tonin E and Conventi L: Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of *Mycoplasma pneumoniae* antibodies. *J. Clin. Microbiol.* 12, p. 69, 1980.
- 9- Busolo F, Meloni GA: Serodiagnosis of *M. pneumoniae* infections by Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). *Y. J of biology and med.* 56, p. 517, 1983.
- 10- Carter JB, Carter SL: Acute phase, indirect fluorescent antibody procedure for diagnosis of *Mycoplasma pneumoniae* infection. *Am. Clin. Lab. Sci.* 13, p. 150, 1983.
- 11- Cassel GH, Broun MB: Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for detection of anti-*Mycoplasma* antibody. *Methods in Mycoplasmaology, VI. Mycoplasma characterization.* Ed. Razin S, Tully JG. p. 457, 1983.
- 12- Chanock RM, Mufsan MA, Bloom H, James WD, Fox H, Kingston JR: Eaton agent pneumonia. *Jama* 175, p. 213, 1961.
- 13- Clyde WA: *Mycoplasma pneumoniae* respiratory disease symposium and significance. *Yale J. of biology and med.* 56, p. 523, 1983.
- 14- Gail H, Brown C and MB: Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) for detection of *Mycoplasma pneumoniae* antibody. *Methods in Mycoplasmaology, VI, Mycoplasma characterization* Ed. Razin S, Tully JG. p. 63, 1983.
- 15- Geary SJ, Gabridge MG: Characterization of a human lung fibroblast receptor site for *Mycoplasma pneumoniae*. *Isr J. Med Sci.* 23(5), p. 462, 1987.



- 16- Hirschberg L, Holme T, Krook A, Vikerfors T: IgG response to *Mycoplasma pneumoniae* in patients with community-acquired pneumoniae determined by ELISA. *APMIS*, 96(7), p. 605, 1988.
- 17- Hirschberg L, Krook A, Petterson CA, Vikerfors T: Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of *Mycoplasma pneumoniae* specific immunoglobulin M. *Eur. J. Clin Microbiol Infect Dis.* 7(3), p. 420, 1988.
- 18- Howard BJ, Kloos J, Rubin JS, Weissfeld AS: *Clinical and Pathogenic Microbiology*. The C.V. Mosby Company, p. 457, Toronto, 1987.
- 19- Hu PC, Collier AM, Baseman JB: Surface parasitism by *Mycoplasma pneumoniae* of respiratory epithelium. *J of Experimental Med.* 145, p. 1328, 1977.
- 20- Hu PC, Cole RM, Huang YS, Graham JA, Gardner DE, Collier AM, Clyde WA: *Mycoplasma pneumoniae* infection: role of a surface protein in the attachment organelle. *Science* 216, p. 313, 1982.
- 21- Kanamori M, Katsura T, Ishiyama N, Ogata S, Kitamoto O: Immune responses in *Mycoplasma pneumoniae* infection of infant mouse and of man. *Isr. J. Med. Sci.* 23(6), p. 568, 1987.
- 22- Kenny GE: *Mycoplasmas*. *Manual of Clinical Microbiology*, 4th ed. Am. Society for Microbiology. p. 407, 1985.
- 23- Kılıçturgay K: *Mycoplasma pneumoniae* pnömonileri üzerinde araştırma. Doçentlik tezi, Ankara, 1966.

- 24- Lee SH, Charoenying S, Brennan T, Morkowski M, Mayo DR; Comparative studies of three serologic methods for the measurement of Mycoplasma pneumoniae antibodies. Am. J. Clin. Pathol. 92(3), p. 342, 1989.
- 25- Levine DP, Lerner AM: The Clinical spectrum of Mycoplasma pneumoniae infections. Med. Clin. North Am. 62, p. 961, 1978.
- 26- Li CM, Loechel S, Hu PC: Development of a Mycoplasma pneumoniae-Adenovirus recombinant vaccine. Program and Abstracts of the 8th International Congress of the IOM. p. 119, 1st. 1990.
- 27- Lind K, Bentzon MW: Epidemiological study of Mycoplasma pneumoniae CF positive sera from a 11 year-period in Denmark. Program and Abstracts of the 8th International Congress of the IOM. p. 433, 1st. 1990.
- 28- Marjaana K, Jakinen C: Mycoplasma pneumoniae outbreak in hospital personnel. Program and Abstracts of the 8th International Congress of the IOM. p. 426, 1st. 1990.
- 29- Mason C, Slizewicz B: Improved Enzyme-linked immunosorbent assay to detect IgG against Mycoplasma pneumoniae. Program and Abstracts of the 8th International Congress of the IOM. p. 435, 1st. 1990.
- 30- Moule JH, Coul ED, Wreghitt TG: The specific IgM response to Mycoplasma pneumoniae infection: Interpretation and application to early diagnosis. Epidemiol infect. 99(3), p. 685, 1987.

- 31- Murray HW and Tuazon C: Atypical pneumonias. Med. Clin. North Am. 64, p. 507, 1980.
- 32- Ning W, Jiwen Z, Chuigu X: Background prevalence of antibody against Mycoplasma pneumoniae in Nanjing, China. Program and Abstracts of the 8th International Congress of the IOM. p. 463, 1st. 1990.
- 33- Samra Z, Gadba R, Daye N: Diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infection by specific IgM antibodies using a new capture-enzyme immunoassay with relation to Clinical aspects. Program and Abstracts of the 8th International Congress of the IOM. p. 449, 1st. 1990.
- 34- Tully JG, Rose DL: Enhanced isolation of Mycoplasma pneumoniae from throat washings with a newly modified culture medium. J. of infect. diseases. 139(4), p. 578, 1979.
- 35- Tully JG: Laboratory diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infections. Isr. J. Med. Sci. 17(7), p. 644, 1981.
- 36- Usluer G, Çolak H: 8-16 yaş grubu sağlıklı populasyonda kültür yöntemleriyle Mycoplasma pneumoniae aranması. Mikrobiyoloji Bül. 21(3), s. 206, 1987.
- 37- Vikerfors T, Brodin G, Grandien M, Hirschberg L, Krook A, Petterson CA: Detection of specific IgM antibodies for the diagnosis of Mycoplasma pneumoniae infections: a clinical evaluation. Scand. J. Infect. Dis. 20 ( 6 ), p. 601, 1988.

38- Vu AC, Foy HM, Cartwright FD, Kenney GE: The principal protein antigens of isolates of *Mycoplasma pneumoniae* as measured by levels of immunoglobulin G in human serum are stable in strains collected over a 10-year period. *Infect. Immun.* 55(8), p.1830, 1987.

39- Wreghitt TG, Sillis M: An investigation of the *Mycoplasma pneumoniae* infections in Cambridge in 1983 using mu-capture enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA), indirect immunofluorescence (IF) and Complement fixation (CF) tests. *Isr. J. Med. Sci.* 23(6), p.704, 1987.

MİKROBİYOLOJİ ANABİLİM DALI

.../.../1990

Atipik pnömoni ön tanılı hastalar;

Dosya No :

Adı-Soyadı :

Yaşı :

Cinsiyeti :

Mesleği :

Antibiyotik kullanımı :

Klinik tanı :

Radyolojik bulgu :

Diğer laboratuvar bulguları :

IgM

IgG

*Mycoplasma pneumoniae* :

Ek 1: Primer Atipik Pnömoni ön tanılı hastalardan bilgi toplama formu.