

PRİMER ATİPİK PNÖMONİLERİN TANIMINDA SOĞUK AGLUTİNASYON YÖNTEMİNİN YERİ VE DEĞERİ

A. Tevfik Cengiz*

R. Muhlis Özsan**

Dünyanın her yöresinde, Mycoplasma enfeksiyonları yaygın olarak bulunmaktadır. Bakteriler arasında yer alan bu mikroorganizmaların, gerçek bir hücre duvarı yoktur. Bu etken primer atipik pnömoni (PAP), ansefalitis, meningoensefalitis, endokarditis, myokarditis, otitis media, artritis yapabilmekte ve ürogenital enfeksiyonlara, Reiter sendromuna (Konjunktivitis, uretritis, artritis) neden olabilmektedir (1,2,6,15,18,21,25,26).

Çoğunlukla sonbahar ve kış aylarında, damlacık enfeksiyonu şeklinde insandan insana bulaşan, akut başlayan ve öksürük, ateş, hafif solunum sistemi belirtileri gösteren PAP «Mycoplasma pneumoniae pnömonisi», birçok hastalıkla karışabilmektedir. Örneğin atipik pnömoni adı verilen klinik tablo adenovirüsler, influenza ve parainfluenza, respiratory syncytial virus, ECHO, Coxsackie, Myagawanelle psittaci, Coxiella burneti, pneumocystic carini ile coccidioides immitis ve Histoplasma capsulatum gibi etkenlerle de oluşabilmektedir (3,15,11,12,17,29). Bu nedenle Mycoplasma pneumoniae pnömonilerinin kesin tanımı için etkenin kültür ve koloni özelliklerine bakarak izolasyon çalışmaları yapmak ve çeşitli serolojik yöntemlerden yararlanmak gerekmektedir.

Bir grup araştırmacı (3,4,5,9,14,22,28), Mycoplasma pneumoniae enfeksiyonlarında, hasta serumunda O grubu insan eritrositlerini veya kendi eritrositlerini 0-10°C sinde aglutine eden soğuk aglutininlerin oluştuğunu göstermiştir. Bu aglutinasyon 37°C de meydana gelmemekte veya çözülmeaktadır. Hastalığın başlangıcına göre soğuk aglutinin titresinin en az dört katı artmasının, kesinlikle Mycoplasma pneumoniae pnömonisini işaret ettiği bildirilmiştir (1,8,15,16,20,22,27). Mycoplasma pneumoniae'nın izolmanındaki teknik yetersizlik veya olanaksızlık so-

* Doçent Dr. A.Ü. Tıp Fak. Mikrobiyoloji ve Parazitoloji Kür. Öğretim Üyesi

** Prof. Dr. A.Ü. Tıp Fak. Mikrobiyoloji ve Parazitoloji Kür. Öğretim Üyesi

runları karşısında, soğuk aglutinasyon değerli tanı yöntemi olma özelliğini günümüzde de korumaktadır (1,3,10,11,12,25,26).

Altı seneyi içeren (1975-1980) bu çalışmamızda ateş, öksürük, yan ağrısı gibi değişik sağlık sorunları ile Enstitümüze ve Fakültemizin diğer kliniklerine başvuran, klinik ve radyolojik olarak primer atipik pnömoni düşünülen 60 hastanın serumunda soğuk aglutininleri araştırdık. Titre artışlarını izliyerek, Mycoplasma enfeksiyonlarınada soğuk aglutinasyon yönteminin yer ve önemini inceledik.

MATERYEL VE YÖNTEM

Primer atipik pnömoni düşünülen hastaların adı-soyadı, yaşı, cinsiyeti, mesleği, yaşadığı kenti, sağlık sorunu ve varsa diğer bulgular protokol kartlarına yazıldı. Hastadan alınan kan hemen santrifüj edilerek serumları ayrıldı. Hastadan alınan kanın deney öncesi dönemde buz dolabına konulmamasına özen gösterildi. Enstitümüzün seroloji laboratuvarında, bekletilmeksizin hasta serumundaki soğuk aglutininler araştırılarak, sonuçları değerlendirildi.

SOĞUK AGLUTİNASYON DENEYİ (1,4,9,14,15,16,18,22,27).

Her hasta serumu için, süpürlara 10 tüp dizilir. Tüm tüplere 0.3 er cc fizyolojik tuzlu su (FTS) dağıtılır. Birinci tüpe 0.3 cc hasta serumu eklenir ve bu tüpten başlıyarak, diğer tüplere 0.3 er cc aktarımlar yapılır. 9. tüpten 0.3 cc dışarı atılarak 10. tüpe hasta serumu eklenmez. Dizinin bu son tüpü deneyin kontrolüdür. Bu işlemlerin sonucu hasta serumu 1/2, 1/4, 1/512 oranında sulandırılmıştır.

Hasta eritrositinin FTS ile üç kez yıkanması ile hazırlanan % 1 lik eritrosit süspansiyonundan tüm tüplere 0.3 er cc eklenir. Böylece hasta serumunun 1/4, 1/8, 1/1024 sulandırımı elde edilir. Tüpler bir gece + 4°C sinde buz dolabında bırakılır ve ertesi günü soğuk aglutinin titresi saptanır. 1/32 ve üstündeki titreler ile 4 katı titre artışları, soğuk aglutinasyon deneyinin pozitifliğine işaret eder.

BULGULAR

Primer atipik pnömoni bulguları saptanan 60 olgunun klinik sorunları TABLO-1'de özetlenmiştir.

Tablo 1 : Primer atipik pnömonili 60 olguda bulguların dağılımı ve % oranı.

Semptomlar ve bulgular	Olgu Sayısı	% Oranı
Ateş (37.5°C üstü)	50	83.3
Öksürük	54	90
Balgam çıkarma	42	70
Yan ağrısı	38	63.7
Burun akıntısı	26	43.3
Üşüme ve titreme	24	40
Zayıflama	26	43.3

Klinik ve radyolojik olarak primer atipik pnömoni tanısı konulan 60 olgunun yaş ve cinsiyet dağılımı ile mevsimlere göre başvuru sayısı için TABLO-2 düzenlenmiştir.

Tablo 2 : Primer atipik pnömonili olguların yaş, cinsiyet dağılımı ile mevsimlere göre başvuru sayısı.

Yaş grubu	Olgu sayısı	Cinsiyeti		Mevsimlere göre başvuru sayısı			
		Erkek	Kız	İlkbahar	Yaz	Sonbahar	Kış
0 - 9	3	3	—	1	—	1	1
10 - 19	14	9	5	3	1	4	6
20 - 29	22	15	7	4	3	6	9
30 - 39	7	4	3	—	1	3	3
40 - 49	3	2	1	1	—	—	2
50 ve üstü	11	4	7	1	—	7	3
Toplam	60	37	23	10	5	21	24

20 - 29 yaş grubunda 22 hasta (% 36.7) incelendi ve olguların 37 si (% 61.7) erkek, 23 ü (% 38.3) kız-kadın olarak saptandı. Bu hastaların 45'i (% 75) sonbahar-kış aylarında kliniklerimize ve enstitümüze başvurdu.

Tablo 3 de ise, 60 olgunun meslek grubuna dağılımı ve % oranı verilmiştir.

Tablo 3 : Primer atipik pnömonil 160 olgunun meslek grubuna dağılımı ve % oranı

Meslek	Olgu sayısı	% Oranı
Çocuk	1	1.6
Öğrenci	24	40
Ev kadını	18	30
Memur	6	10
İşçi	2	3.4
Serbest	9	15
Toplam	60	100

Hastalığın başlangıcını izleyen dönemlere göre, ilk kez yapılan soğuk aglutinasyon deneyinin sonuçları TABLO 4 de açıklandı.

Tablo 4 : İlk kez uygulanan soğuk aglutinasyon deneyi sonuçlarının hastalığın dönemine göre dağılımı.

Hastalığın bulunduğu dönem	Olgu sayısı	—	1/32	Soğuk aglutinasyon titresi	1/64	1/128	1/256	1/512
1. Hafta	18	9	6	3	—	—	—	—
2. Hafta	36	6	18	6	3	3	—	—
3. Hafta	5	—	—	3	2	—	—	—
4. Hafta ve üstü	1	—	—	—	1	—	—	—
Toplam	60	15	24	12	6	3	—	—

Hastalığın ilk haftası içinde başvuran 18 olgudan 9'unda (% 50) soğuk aglutinin titresi 1/32 ve üstünde bulundu. Soğuk aglutinin saptanamayan 9 olgudan 6 sında ikinci kez soğuk aglutinasyon deneyi yapılabildi ve üçüncüde 1/64 (4 katı titre artışı) titresi elde edildi. 1/32 titrelili 6 olgudan ikisinde 1/64, birinde 1/128 ve diğer üçünde 1/32 titreleri elde edildi. Hastalığın ikinci haftası içinde inceleme olanağını bulduğumuz 36 hastamızdan 6 sında soğuk aglutinin saptayamadık. Hastalarımızın üçünde ise 1/256 titreleri gözlemlendi. 30 olgunun bir hafta sonra ikinci kontrolü yapıldı ve 1/32 titrelili 18 hastadan 12 sinde 1/64, 6 sında 1/32 titreleri belirlendi. Soğuk aglutinin titresi 1/64 olan 6 hastadan 5 inde 1/64 ve birinde 1/256 sonuçlarını ikinci kontrolümüzde elde ettik. İlk incelememizde 1/128 titresi belirlenen bir olgumuzun ikinci kontrolünde titre artışı izlendi ve 1/512 ora-

nına ulaşıldı. Hastalığının 3. veya 4. haftası içinde incelenen 6 olguda ise ikinci bir kontrol yapabilmek olanağını bulamadık.

Primer atipik pnömonili 60 olgudan 12 sinde (% 20) soğuk aglutinasyon sonucu negatif veya 1/32 titrenin altında saptandı. 48 olguda ise (% 80) deney sonuçları pozitif olarak belirlendi. Bu bulgumuzla 12 olgu soğuk aglutinasyon negatif primer atipik pnömoni ve 48 olgu soğuk aglutinasyon pozitif primer atipik pnömoni olarak değerlendirildi. İkinci grup hastalarımızda saptanan soğuk aglutinin titrelerinin dağılımı TABLO 5 de açıklanmıştır.

Tablo 5 : Soğuk aglutinin pozitif bulunan olgularda titrelerin dağılımı ve yüzdesi

Soğuk aglutinin titresi	Olgu sayısı	% oranı
1/32	9	18.8
1/64	28	58.3
1/128	6	12.5
1/256	4	8.3
1/512	1	2.1
Toplam	48	100

TARTIŞMA

Çeşitli toplumlarda, *Mycoplasma pneumoniae* pnömonisinin, tüm PAP'lerin % 10-79 unu oluşturduğu açıklanmıştır (1). Cormfort ve arkadaşları (1), PAP li olgularda % 48, Kraybil ve arkadaşları (1) ise % 0-19.6 düzeyinde *Mycoplasma* elde etmiştir. Grayson ve arkadaşları (1), tüm pnömonili olgularda % 6-7 *Mycoplasma pneumoniae* saptamıştır.

Maya ve serumlu hücresiz besiyerinde, doku kültüründe ve embriyonlu yumurtada üretilen *Mycoplasma pneumoniae* (Eaton ajanı), genellikle hareketsiz, pleomorfizm gösteren mikroorganizmadır. Bu etken penisilin ve talyum asetata dirençli olup, triphenyitetrasolium chloride tuzlarını redükte edebilmektedir. *Mycoplasma pneumoniae* agarda meme başı denen, homojen, granüler koloni oluşturur ve 15-48 saat içinde eritrositleri beta tipinde eritir (2,3,21,25,26). PAP li olgularda boğaz çalkantı suyu veya balgamda kültür yapılabilir veya fluoressan antikor tekniği ile etkenin varlığı saptanabilir. *Mycoplasma hominis* tip 1 (*M. pharyngis*)'in faranjit, *Mycoplasma hominis* tip 11 (*M. arthritidis*)'in artrit oluşturabildiği açıklanmıştır. *Mycoplasma fermentans*, *M. salivarium* *Mycoplasma hominis* tip 1 ve T-strain *Mycoplasma*ların ise insan ürogenital sisteminde bulunduğu bildirilmiştir (1,5,6,21,25,31). *Mycoplasma pneumoniae* dışındaki diğer *Mycoplasma*lar tetraso-

liumu redükte edememektedir. Tipik *Mycoplasma pneumoniae* kolonilerinden daha küçük olan T-strain *Mycoplasma* ise üreyi hidrolize edebilmektedir (1,21,31).

Mycoplasma pneumoniae pnömonili olguların serumunda kendi eritrositlerini veya O grubu insan eritrositlerini soğukta aglutine eden antikorlar oluşmaktadır (3,4,9,10,22,27). Soğuk aglutininler 19 S sedimentasyon konstantına sahip 340.000 molekül ağırlığındaki gamma globulinlerde bulunmaktadır (11,13,19,22). Bu antikorlar eritrositlerdeki Ii ve Pr antijen sistemlerine karşı oluşmakta ve özellikle +4°C sinde hemaglutinasyon meydana getirmektedir. Bu antikor genellikle Ig M de olabilmektedir (1,7,18,29). Yeni doğanın eritrositleri i olup, 18. aydan sonra I ye dönüşür ve yetişkin eritrositlerinde I antijen görülür. Bu geçiş sırasında IT ara antijeni de meydana gelmektedir. Ii antijeni, proteinase ve N-acethyl neurominidase enzimlerine dirençli bulunmuş ve I₁, I₂, I₃ grupları bildirilmiştir. Pr antijeninin de Pr, Pr, b, Pr, d, Pr2, Pra gibi sub grupları açıklanmış proteinase ile inaktive edildikleri gösterilmiştir (1,11,13,19). Schmit ve arkadaşları (1,30), soğuk aglutininlerin otoantikor olduğunu, *Mycoplasma pneumonia* da bulunan bir peroksidin, eritrositlerin I aglutinojeninde değişikliğe neden olarak otoantijen durumuna getirdiğini açıklamıştır. İn vivo ve invitro araştırmalarla, *Mycoplasma pneumoniae*'nın bu etkisi gösterilmiştir (1,9,13,19,22,27,28,30).

Soğuk aglutininlerin, primer atipik pnömonilere özgü olmadığı ve çeşitli olgularda meydana gelebileceği açıklanmış ve iki temel grubun varlığı açıklanmıştır (1,4,13,16,19,20,22,25,29,30).

1. Çeşitli enfeksiyonlar sırasında meydana gelen soğuk aglutininler :

Mycoplasma pneumoniae, enfeksiyonları, kızamık, kızamıkçık, Coxsackie ve İnfluenza virus enfeksiyonları, su çiçeği, sıtma, tripanomiazis de soğuk aglutininler meydana gelmektedir. Genellikle Ig M de bulunan ve mercaptoethanol ile inaktive olan bu antikorlar, eritrositlerin 1 antijenine karşı oluşmuş, komplet antikorlardır. Hastalığın düzelmesi ile soğuk aglutinin titreleri de düşmektedir.

2. Soğuk aglutinin pozitif diğer hastalıklar :

Kronik gidişli çeşitli hastalıklarda, eritrositlerin Ii, Pr antijenlerine karşı oluşan homojen ve monoklonal antikor niteliğini gösterir. Bu grub içinde bulunan çeşitli hastalıklar :

- a. Malign hastalıklar (lenfositik lösemiler, lenfomalar ve myeloma),
- a. Paroksimal soğuk hemoglobilinüri,
- c. Makroglobulinüriler,
- d. Sifiliz,
- e. Karaciğer hastalıkları,
- f. Raynaud hastalığı,
- g. Hemolitik anemiler. (İlaçlara bağlı olanlar). (28,30).

Kromatografik incelemelerde soğuk aglutininler, çabuk göçeden psödoglobulin olarak tanımlanmıştır. 56°C sinde, 30. dakika ısıtılmakla, kısmen denatüre olmaktadır. O grubu eritrositlere çok kuvvetli adsorbe olan soğuk aglutininler, pH : 5.5 da 0.2 M fosfat tamponu ile muamele edildiği zaman, eritrositlerden ayrılabilir (13,14,19,22,27).

M. pneumoniae enfeksiyonlarında, bazı araştırmacılar en az 1/32, bazıları 1/128 ve üstü titreleri pozitif olarak kabul etmektedir (1,4,8,12,20,21,22). Buna karşın titredeki dört katı artma veya azalmanın daha anlamlı olduğu bildirilmiştir (1,4,9, 22). Soğuk aglutininler hastalığın ikinci haftası içinde yükselmeye başlamakta ve genellikle 3-4. haftada en yüksek titre düzeyi elde edilmektedir. Soğuk aglutinasyon deneyi sonucunun negatif bulunması veya titre artışı izlenememesi durumunda, Eaton pnömonisinden uzaklaşılabilceği açıklanmıştır (3,4,9,10,18,22,28).

Çeşitli hastalık gruplarında ve sağlam kontrollerde soğuk aglutinin titreleri araştırılmış ve sonuçları, çeşitli bildirilerle açıklanmıştır (1,2,3,10,11,12,14,15,21, 22). Akut solunum sistemi hastalığı bulunan 327 bireylik bir grupta soğuk aglutinasyon pozitifliği % 9.7 ve 4 katı titre artışı % 4.9, kronik solunum sistemi hastalığı bulunanlarda soğuk aglutinasyon pozitifliği % 3.5 olarak saptanmış ve sağlam kontrol grubunda bu oran % 4 olarak açıklanmıştır. Akciğer neoplazisi bulunan bir grup hastada ise soğuk aglutininler saptanamamıştır (1).

Başka bir çalışmada (21), sağlamlardan oluşan kontrol grubunda soğuk aglutinasyon pozitifliği % 9.3 olarak açıklanmıştır. Primer atipik pnömonilerde soğuk aglutinin pozitifliği % 44 olarak saptanmış ve 50 bireylik bu grubun % 18.3 ünün Mycoplasma pneumoniae pnömonisi olduğu belirlenmiştir (22). Aynı araştırmacı Eaton pnömonisi dışındaki diğer primer atipik pnömonilerde soğuk aglutinasyon pozitifliğini % 35 ve bunlar arasında 4 katı titre artışını % 50 olarak saptamış ve Mycoplasma pneumoniae pnömonilerinde ise 4 katı titre artışını % 57.2 oranında tesbit etmiştir.

Çalışmamızda incelenen 60 olgudan 18'i hastalığının ilk haftasında incelenmiş ve 9'unda (% 50) soğuk aglutinasyon pozitif olarak gözlenmiştir. İkinci hafta soğuk aglutinasyon pozitifliği % 83.3'e ve üçüncü hafta % 100 e yükselmiştir. Hastalık dönemleri dikkate alınarak toplu bir değerlendirme sonucu 60 olgudan 48'inde (% 80) soğuk aglutinin titrelerinin 1/32 veya daha yüksek düzeyde bulduk. Gerçekten hastalığın başlangıcında negatif veya 1/32 nin altında bulunan değerler, ileri dönemlerde yükselme göstermektedir. Hastalarımızı düzenli bir şekilde izliemediğimiz için, 4 katı titre artışlarını değerlendirme olanağını bulamadık. Ancak 9 hastamızda, ikinci kontrolde 4 katı titre artışına ulaşılmıştır. Klinik ve radyolojik olarak primer atipik pnömoni düşünülen hastalarımızı, soğuk aglutinasyon

pozitif PAP (48 olgu) ve soğuk aglutinasyon negatif PAP (12 olgu) olmak üzere iki grupta topladık. İzolasyon çalışması yapamadığımız ve diğer PAP nedenleri üzerinde duramadığımız için, soğuk aglutinasyon negatif veya pozitif bulunan bu olgularımızın, etyolojik tanımını yapabilme olanağını bulamadık.

Ülkemizde 1949 yılında, ilk primer atipik pnömoni epidemisi Onul-B (21,24, 25) tarafından bildirilmiştir. Kapalı havada, tükürük damlacıkları ile bulaştığı açıklanan PAP nin, kışla, okul, aile ve ordu personeli arasında yüksek düzeyde bulunduğu, sonbahar-kış aylarında artış gösterdiği gözlenmiştir (2,10,17,21,24,25, 26). Bizim çalışmamızda 60 olgudan 24'ünün öğrenci (% 40), 18 inin ev kadını (% 30) olduğu, aynı ortamda yaşayan diğer bireylerde aynı tip enfeksiyon bulunmadığı, 45 olgunun soğuk aylarda başvurduğu (% 75) saptanmıştır.

PAP çoğu kez silik genel belirtilerle başlamaktadır. Halsizlik, kırıklık, baş ağrısı gibi genel enfeksiyon belirtileri ile birlikte kuru bir öksürük ateş yükselmesi ve balgam çıkarma bulguları görülmektedir (2,3,21,24,25). Çoğu kez akciğer alt loblarında ortası yoğun, kenarlara doğru açılan, sınırları düzensiz gölgeler şeklinde ki konsolidasyon odakları tanıya yardımcıdır (2,3,21,24,25). Lökosit sayısı ya normal sınırlarında kalmıştır veya çok hafif bir artış gösterir. Sıklıkla lenfositoz izlenir (2,3,10,21,26). Biz 54 olguda (% 90) öksürük, 50 olguda (% 83.3) ateş ve 42 olguda (% 70) balgam çıkarma bulgularını saptamış bulunuyoruz.

ÖZET

Mycoplasma pneumoniae enfeksiyonlarında, hasta serumunda 0 grubu eritrositleri veya kendi eritrositlerini 0-10°C sinde aglutine eden soğuk aglutininlerinin varlığını araştıran bu çalışmamızda, klinik ve radyolojik olarak primer atipik pnömoni düşünülen 60 olgu incelenmiştir. Hastaların yaş, cinsiyet, meslek dağılımı üzerinde durulmuş, hastalık-mevsim ilişkisi saptanmıştır. *Mycoplasma pneumoniae* enfeksiyonlarında soğuk aglutinin titresinin tanıda yeri ve önemi vurgulanmıştır.

SUMMARY

The value of the cold agglutination method in diagnosis of primer a atypical Pneumonies.

The cases, the probable diagnosis of whom was clinically and radiologically PAP were included in this study, which is based on detection of the cold agglutinins, which agglutinate its own erythrocytes or the group 0 erythrocytes of patient serum at 0-10°C temperature. The patients were classified as to their age, sex and occupational state and the importance and use of the cold agglutinins in mycoplasma infections is emphasised.

KAYNAKLAR

1. Altay G : Kronik solunum sistemi hastalıklarında, akut solunum sistemi enfeksiyonlarında, akciğer kanser olanlarda ve romatoid artritlilerde Mycoplasma yönünden bir araştırma, A Ü Tıp Fak Mec 25 : 401, 1972
2. Altay G, Onul M, Durusu Z : Bir «Mycoplasma pneumoniae» (PPLO) pnömoni vakası, Tüb. Torax Mec 21 : 4, 1973
3. Bedson SP : Primary atypical pneumoniae, Brit Med J 2 : 1461, 1950
4. Bilgehan H : Klinik Mikrobiyoloji Pratiği. 1. bası, 1965, Ege Ü Matbaası, sayfa : 212
5. Chanock RM ve ark : Mycoplasma pneumoniae : Proposed nomenclature for atypical pneumonia organism (Eaton agent), Science 140 : 662, 1963
6. Corbeil LB ve ark : Immunoglobulin classes in genital secretions of Mycoplasma infected and normal heifers, Infect Immun 13 : 1595, 1976
7. Costea N, Yakulis VJ, Heller P : Inhibition of cold agglutinins (anti-1) by M. pneumoniae antigens, Proc. Soc. Exp. Biol .Med 139 : 476, 1972
8. Couch RB, Cate TR, Chanoch RM : Infection with artificially propagated Eaton agent (Mycoplasma pneumoniae), JAMA 187 : 442, 1964
9. Çetin ET : Pratik Mikrobiyoloji, 1965, İsmail Akgün Matbaası, sayfa : 226
10. Çetin ET : Enfeksiyon hastalıkları, 3. bası, Çeliker Matbaacılık, 1979, sayfa : 79
11. Dube VE, Zuckerman L, Philipsborn HF : Variation of cold agglutinin levles, Vox sang 34 : 71, 1978
12. Eykuem A : Cold agglutinin in primary atypical virus pneumoniae, JAMA 144, 965, 1950
13. Feizi T, Schumacher M : Light chain homogeneity of post-infective cold agglutinins. Clin exp immunol 3 : 923, 1968
14. Finland M ve ark : Cold agglutinins. I. Occurence of cold isohemagglutinins in various conditions, J Clin Invest 24 : 451, 1945
15. Finland M, Barnes MW : Cold agglutinins. VII. Tests for cold isohemagglutinins in pneumoniae and other acute respiratory infectio nover a four-year period, Am J Med Sci 221 : 152, 1951
16. Gülmezoğlu E : Bağışıklığın temelleri, 1975, Hacettepe Ü yayınları, sayfa : 73
17. Gültan K : Viral plöreziler, A Ü Tıp Fak Mec 26 : 463, 1973

18. Horstmann DM, Tatlock H : Cold agglutinins : A diagnostic aid in certain types of primary atypical pneumonia, JAMA 122 : 369, 1943
19. Horwitz CA ve ark : Cold agglutinins in infection mononucleosis and heterophil antibody negative mononucleosis-like syndromes, Blood 50 : 195, 1977
20. Jansson, E, Wager O : Cold agglutinins in pneumonia, Acta med Scand 175 : 747, 1946
21. Kılıçturgay K : Memleketimizde Mycoplasma pneumoniae pnömonileri üzerinde araştırma, Tüb. Torax Mec 15 : 111, 1967
22. Kılıçturgay K : Primer atipik pnömonilerde soğuk aglutinasyon testinin teşhis değeri, Mikrobiyoloji Bülteni 1-2 : 1, 1968
23. Liu C: Studies on primary atypical pneumonia, J Exp Med 106 : 455, 1957
24. Onul B : Beşikdüzü Köy Enstitüsünde atipik pnömoni salgını, A Ü Tıp Fak Mec 4 : 223, 1949
25. Onul B : Enfeksiyon hastalıkları, 6. bası, 1980, A Üniversitesi basımevi, sayfa : 537
26. Onul M : Sistemik enfeksiyon hastalıkları, 1. bası, 1971 ,Ayyıldız matbaası, sayfa : 121
27. Ostrowski, W, Stypulkowski C : Chromatographic studies of the cold autoagglutinins Clin Chim Acta 6 : 254 ,1961
28. Peterson OL, Ham TH, Finland M : Cold agglutinins (autohemagglutinins) in primary atypical pneumonias, Science 97 : 167, 1943
29. Ten F : Monotypic cold agglutinins in infection by Mycoplasma pneumoniae, Nature 215 : 540, 1967
30. Topley and Wilson's : Principles of bacteriology, virology and immunity, 1975, sayfa : 2368
31. Türker T : Non-spesifik üretritis'te Mycoplasma'ların rolü, Basılmamış uzmanlık tezi, Ankara, 1980