

MYCOPLASMA PNEUMONIAE İLE AŞILANAN KOBAYLARDA DERİ TEPKİMESİ VE AKCİĞER LEZYONLARI ARASINDAKİ İLGİ

Dr. Erdal TUNCÉL x

Ö Z E T

Çeşitli Mycoplasma pneumoniae aşı suşları ile GTAD oluşturulan kobayları incelemek üzere öldürüldüler. Akciğerleri alındı. Akciğerin bir kısmı lezyon yönünden histolojik incelemeye alındı. Bir kısmı ise kıyılıp PBS ile yıkandı. Yıkama sıvısı ile KBD ve Üİ testi uygulandı.

Sonuçta; Akciğer lezyonları ile deri tepkimesi arasındaki ilgi, diğer taraftan; akciğer yıkantı sıvısında saptanan KBD ve Üİ antikor titreleri ile akciğer lezyonları ve deri tepkimesi arasında ilişki tartışıldı.

GİRİŞ ve AMAÇ

Mycoplasma pneumoniae (M. pneumonia) veya Eaton ajanı diye de adlandırılan mikroorganizmaların primer atipik pnömoni etkeni olduklarının anlaşılmasından sonra, mycoplasmaların insan hastalıkları patolojisindeki önemleri iyice belirginleşmiştir. Hastalık; damlacık infeksiyonu ile bulaşmaktadır ve kışlar, toplantı yerleri, okullar, sinemalar gibi insanların toplu olarak bulunduğu yerlerde hızla yayılarak kişileri kitlesel biçimde etkilemektedir (1,2). Mycoplasmaların, bundan başka; Çeşitli enfeksiyonlarda ve özellikle etiyojisi bugün için iyi bilinmeyen stevens-Johnson ve Guillain-Barre sendromu gibi hastalıkların patojenitesinde rollerinin olabileceği yönünde görüşler ileri sürülmektedir(3,4).

Birçok araştırmacılar, Tüm bakteriyel pnömonilerin % 15-20 sini oluşturan M. pneumoniae pnömonisine karşı, toplumu bu enfeksiyona karşı korucu nitelikte bir aşı geliştirilmesine yönelik birçok araştırmalar yapılmaktadır (5,6,7,8).

Ancak, M. pneumoniae pnömonisi geçirip iyileşen kişilerin bu hastalığa ikinci defa yakalanma olasılığının çok az olmasına karşın; Duyarlı deney hayvan-

(x) Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi. Doç. Dr.

larına çeşitli yollarla uygulanan değişik nitelikteki aşılamlar sonrası, görünüşte bir immün cevabın oluştuğu, fakat bunun koruyucu nitelikte olmadığı ileri sürülmektedir (5,6,7,8).

Bu araştırmalar sonucu serumlarında yüksek titrede antikor bulunanların yeni bir enfeksiyona yakalanabildiği, düşük titrede antikor bulunanların bazı-
larının ise enfeksiyona duyarlı olmadıkları görülmüştür. (9,10,11)

Bağışıklık mekanizmasının çözülmesine yönelik bir diğer çalışma da hücre-
sel immünite ile ilgilidir. M. pnömoniae pnömonisine karşı, koruyucu bir bağışıklığın oluşabilmesi için dolaşan antikorlar yanında, hücresel bağışıklıkla ilgili gecikmiş tip aşırı duyarlılığın da (GTAD) oluşması gerekmektedir, (6,9,11, 12,13)

Çeşitli araştırmaların sonucu olarak sunulan bu görüşten hareketle, bizde bu çalışmamızda GTAD'nın oluşumunda antijen yapısının ve verilmiş yolları üzerinde bir açıklık getirmeyi amaçladık. Ayrıca GTAD'ın bir ölçütü olan deri tepkimesi ile, aşılama sonrası kobaylarda oluşan akciğer lezyonu arasındaki ilgiyi saptamaya çalıştık.(14)

GEREÇ ve YÖNTEM

Deney hayvanı olarak 400-650 gr. ağırlığında ve 4-5 aylık 71 adet kobay kullanıldı.

M. pneumoniae suşları American Type Culture Collection (ATCC) dan sağlanan FM 15531 ve FM 15992 nolu liyofilize suşlar kullanıldı. Besiyeri olarakta, Kenny'nin (15), Connant'ın (7) Hayflick'in (16), Kraybill (17) in, Crowford (18) ve aşı hazırlanmasında kaynak 19 da önerilen besiyerleri kullanıldı.

Liyofilize suşlar ATCC'un önerdiği şekilde üretildi ve Colony-forming-units (CFU, 105 mikroorganizm sayısına ayarlandı.

Bu dilusyondan;

- a) Canlı M. pneumoniae aşısı (CM)
- b) İnaktif M. pneumoniae aşısı (İM)
- c) Enfeksiyon dozu M. pneumoniae
- d) Kompleman birleştiren antijen
- e) Deri testi antijeni
- f) Üreme inhibisyon (Üİ) antijeni hazırlandı. (18,20,21).

Deneye alınan Kobaylar 3 ana ve 2 kontrol olmak üzere 5 gruba ayrıldı. Her ana grupta 20 kobay bulunuyordu ve bunlarda her grup içerisinde kendi arasında 5 er kobaydan 4 alt grup oluşturuldu.

Birinci ana gruba; burun içi (Bİ), ikinci ana gruba periton içi (Pİ), Üçüncü ana gruba kas içi (Kİ) yoldan,;

- a) Canlı M. pneumoniae aşısı (CM).
- b) Canlı M. pneumoniae aşısı + Freund'un tam adjuvantı (CM+FA).
- c) İnaktif M. pneumoniae aşısı (İM).
- d) İnaktif M. pneumoniae aşısı + Freund'un tam adjuvantı (İM+FA) uygulandı.

Kontrol olarak kullanılan birinci grub 5 adet kobaya Bİ yoldan enfeksiyon dozu canlı M. pneumoniae verildi.

İkinci kontrol gruba ise her birine değişik yoldan olmak üzere aşı buyyonu verildi.

Ana grubtaki 60 kobaya 2. aşılama, 3. aşılama ve enfeksiyon dozu verilmesinden önce ve sonra deri testi yapıldı. Her aşılamadan önce kalp ponksiyonu ile kan alındı ve araştırmanın diğer bir konusu olan dolaşan antikorların araştırılması için serumu ayrılarak -70°C de saklandı.

3. aşılamadan 21 gün sonrada tüm kobayların periton içine Lihgt mineral oil verildi. 5 gün sonra da kobaylar eterle öldürülerek göğüs boşluğu steril koşullarda açıldı. Akciğerin yarı lobu patoloji kürsüsüne gönderilip, kalan yarım lobu da 5 ml. PBS ye katılıp, akciğer parçalandı. Yıkantı suyu alınarak salgısal antikorların aranması için soğuk aglutinasyon kompleman birleşmesi deneyi (KBD) ve üreme inhibisyon testi (Üİ) yapıldı. (20,22,23).

Patoloji laboratuvarına gönderilen yarı akciğer lobundan hazırlanan kesitler hemotoxylen eozin ile boyanarak, septum kalınlaşması, septumda mononuclear hücre, polinükleer hücre infiltrasyonu ve makrofajlar, alveol lümeninde hyalin membran, perivasküler ve peribronşiel mesafede mononükleer hücre infiltrasyonu ve bronkopnömoni yönünden incelettirilmiştir. Elde edilen bulgular patolojik değişiklik ışığında (+,+,+,+,+) olarak değerlendirildi.

BULGULAR

Kobayların akciğer yıkantı sıvısı ile yapılan soğuk aglutinasyon testlerinin tümünde, olumsuz sonuç alınmıştır. Akciğer yıkantı sıvıları ile yapılan KBD ve Üİ sonuçları tablo I de özetlenmiştir.

Aşılamadan sonra akciğerlerde meydana gelen lezyonların bir değerlendirilmesi tablo II de gösterilmiştir.

Burun içi aşılama yapılan kobay gruplarında; canlı aşı uygulananlarda (++) ve (+++) değerinde pnömoni lezyonu meydana gelen 2,3,4 ve 5 nolu kobaylar ile CM+FA aşısı uygulanan kobaylardan (++) ve (+++) değerinde

Tablo: 1- Akciğer Yıkama Sıvısında K.B.A. ve Üreme İnhibisyon Antikorların Titresi

Verilen Yol	Aşı Türü	K.B.A					Ü. İnhisisyon				
		Titre olarak Kobay No.					Titre olarak Kobay No.				
		1	2	3	4	5	1	2	3	4	5
Burun İçi	Canlı	—	1/4	1/4	—	1/4	1/10	1/20	—	1/10	1/20
	CM+FA	—	—	—	1/4	1/4	1/10	—	1/10	1/10	1/20
	İnaktive	—	—	—	—	1/4	—	—	1/10	—	—
	İM+FA	—	—	1/4	1/4	—	—	—	1/10	1/10	—
Periton İçi	Canlı	—	1/4	—	—	—	—	—	1/10	1/10	—
	CM+FA	1/4	—	—	1/4	—	1/20	1/20	—	1/10	—
	İnaktive	—	—	1/4	—	—	—	1/10	—	—	—
	İM+FA	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Kas İçi	Canlı	—	—	1/4	—	—	—	1/20	1/10	1/20	—
	CM+FA	1/4	1/4	—	1/4	—	—	1/10	1/10	1/20	—
	İnaktive	—	—	—	—	—	1/10	1/10	—	—	—
	İM+FA	—	—	1/4	1/4	—	—	1/10	1/10	—	—

Tablo : II- Aşılamadan sonra Akciğerlerde Meydana Gelen Lezyonların Değerlendirilmesi

Verilen Yol	Aşı Türü	Pnömoni Şiddeti				Lezyon Skoru
		Normal	+	++	+++	
		Kobay No.	Kobay No.	Kobay No.	Kobay No.	
Burun İçi	Canlı	0	1	3-4	2-5	2,2
	CM+FA	0	2-3	4	1-5	2
	İnaktif	1-2	4-5	3	—	0,8
	İM+FA	1-2	3	4	—	0,6
Periton İçi	Canlı	3-5	1-4	2	—	0,8
	CM+FA	3-5	1-4	2	—	0,8
	İnaktif	1-4-5	2	3	—	0,6
	İM+FA	2-3-4	1-5	—	—	0,4
Kas İçi	Canlı	1-5	2-3-4	—	—	0,6
	CM+FA	1-3-5	2-4	—	—	0,4
	İnaktif	1-3-4	5-2	—	—	0,4
	İM+FA	1	4-5	2-3	—	1,2

pnömoni lezyonu oluşan 1,4,5 nolu kobayların, hepsinde deri tepkimesi 6 mm üzerinde bulunmuştur.

İM aşısı uygulanan yalnızca 3 nolu kobayda İM+FA aşısı uygulanan gruptan da 4 nolu kobayda (++) pnömoni lezyonu saptanırken bu kobaylarda yapılan deri testleri olumsuz bulunmuştur.

Pİ yolla aşılananlarda CM verilen gruptan, 1 ve 2 nolu kobaylar da deri tepkimesi sonucu 6 mm lik sertlik bulunmasına karşılık, 2 nolu kobayda (++), 1 nolu kobayda (+) pnömonik lezyon saptanmıştır. CM+FA aşısı alan gruptaysa, 2 ve 4 nolu kobaylarda deri tepkimesi 6 mm. ve üzerinde değerlendirilirken, 2 nolu kobayda (++), 4 nolu kobaydaysa (+) şiddette pnömonik lezyon saptanmıştır. İM aşısı alan grupta 6 mm. ve üzerinde deri tepkimesi saptanan 3 ve 2 nolu kobaylarda 3 nulusunda (++), 2 nulusunda ise (+) pnömonik lezyon bulunmuştur.

İM+FA aşısı uygulanan grupta 1 ve 5 nolu kobaylarda deri tepkimesi 6 mm. ve üzerinde bulunurken, pnömonik lezyon her ikisinde de (+) şiddetinde değerlendirilmiştir.

Kİ yoldan aşı uygulanan gruplara gelince; CM aşısı verilen kobaylardan yalnızca 3 nolu kobay 6 mm. lik deri tepkimesi verirken bu kobayda otopsi bulgusu olarak (+) şiddetinde pnömonik lezyon bulundu. CM+FA aşısı verilen gruplar 6 mm. ve üzerinde deri tepkimesi veren 2 ve 4 nolu kobaylarda (+) pnömonik lezyon saptanırken 1 ve 3 nolu kobaylarda pnömonik lezyona rastlanmamıştır. İM aşısı uygulanan gruptan yalnız 2 nolu kobay 6 mm. lik deri tepkimesi verirken bu kobaydaki akciğer bulgusu (+) şiddetinde pnömonik lezyon göstermekteydi. İM+FA aşısı verilen gruptaysa 6 mm. üzerinde deri tepkimesi veren 2,3 ve 5 nolu kobaylardan 2 ve 3 nuluslarda (++), 5 nulusda (+) olarak değerlendirilen pnömonik lezyon bulunurken; deri tepkimesi 6 mm. olarak değerlendirilen 4 nolu kobayda da (+) olarak pnömonik lezyon bulunmuştur.

Serum antikorları ile akciğer yıkama sıvısı antikor titreleri ortalamalarının lezyon skoru arasındaki ilgi tablo III de özetlenmiştir.

Tablo : III- Kobaylarda 3. Aşılamadan Sonra Serum Antikorları ile Lezyon Skoru

Verilen Yol	Aşı Türü	Serum Antikorları			Akciğer Yıkama Sıvısı		Lezyon Skoru
		CF (AO)	Ü.i (AO)	S.A (AO)	Kolmer (AO)	Ü.i (AO)	
Burun İçi	Canlı(x)	89 6	29 0	505 6	2	12 0	2.1
	İnaktif(xx)	20 0	9 0	138 4	1 2	3 0	0.7
Periton İçi	Canlı	108 0	24 0	297 6	1 2	7	0 8
	İnaktif	96 0	21 0	140 8	0 4	1	0 5
Kas İçi	Canlı	118 4	23 0	326 4	1 6	9 0	0 5
	İnaktif	67 2	11 0	112 0	0 8	4	0 8

TARTIŞMA

M. pneumoniae pnömonisindeki deri tepkimesini GTAD'ın bir ölçütü olarak kullananlar olmuştur. Nitekim Mizutani ve arkadaşları(14), M. pneumoniae pnömonili hastada yaptıkları deri tepkimesini 14 olguda olumlu, 10 sağlam kişiden oluşan grubunun ise hepsinde olumsuz bulmuşlardır. Aynı araştırmacılar bu 20 hastanın akciğer röntgen filmindeki lezyonların şiddetini (+), (++), (+++), (++++) olarak değerlendirmişler ve deri tepkimesi olumsuz olan 6 hastanın 6 sında da pnömoni şiddetinin (+) olduğunu, diğerlerinde ise deri tepkimesinin eritem alanı genişledikçe (++) den (+++) ye kadar değerlendirilen pnömonik infiltrasyon gösterdiğini bildirmişlerdir. Bu araştırmanın sonuçları ileri sürülerek; akciğer lezyonu arttıkça dederi testi tepkimesinde de olumluluk olasılığının arttığı savunulmaktadır.

Bizde araştırmamızda kobaylarda göğüs röntgen filmi çektilererek pnömoni derecesini saptayıp, deri testi ile bir karşılaştırılmasını yapmak istedik. Ancak kobaylarda çekilen röntgen filimleri ; Ne tarafımızdan, ne de radyoloji bölümünce değerlendirilemedi. Dinlenme bulguları sonucu pnömonilerin ileri dönemlerde olduğu saptananlarda bile belirli bir patolojik görüntü alınamadı ve bu nedenle bir kıyaslama yapılamadı.

Ancak çıkarılan akciğerlerden hazırlanan histolojik kesitlerin boyanması ve mikroskopik değerlendirilmesi sonucu, elde edilen bulguların bir karşılaştırılması yapıldı. Akciğerin birkaç yerinden dikey kesilerek hazırlanan preparatlarda, aşılarda oluşan lezyonların bütün akciğerleri kaplayıp kaplamadığına göre (O), (+), (++), (+++) arasında bir değerlendirilmesi yapıldı (Tablo: II).

Bulgularda verilen sonuçlardan da anlaşılacağı üzere, Bİ yoldan CM ve CM+FA uygulanan kobaylarda oluşan pnömonik lezyon ile olumlu deri testi veren kobaylar arasında büyük bir uyum bulunduğu gibi MGÖ. deneylerinde de aynı uyuma rastlanmıştır. İM ve İM+FA aşısı uygulananlarda ise karşıt bir durum ortaya çıkmakta; pnömonik lezyonları (++) olarak değerlendirilen iki kobayın deri tepkimesi vermediği görülmektedir. MGÖ. deneyleri de sözü edilen kobaylarda olumsuz bulunmuştur. Bu aradaki fark kanımızca şöyle açıklanabilir: Bİ yoldan canlı mycoplasma verildiğinde normal koşullarda etkenin bronchial epiteline yerleşmesi ve loblardan birini tutması beklenir. Bu durum elektron mikroskopisinde trekeal organ kültürlerinde gösterilmiştir(24). İnaktif aşılamlarda ise bu durum söz konusu değildir. Zira fizyolojik mekanizmayla bronşlarda üreyememesi nedeni ile bir müddet sonra bronşlar temizlenecektir. Ancak bir müddet konakladığı için antijen uyarımı sonucu kısa bir süre de olsa reaksiyon hücreleri görülebilecektir.

Pİ yolla canlı aşı CM, CM+FA verilen kobaylardan 6 kobayda 6 mm ve üstünde deri tepkimesi görüldüğü halde bunların 2 sinde akciğer lezyonları (++)

olarak saptanmıştır. Aradaki uyumsuzluğun nedeni mycoplasmaların periton sıvısından kana karışması ve akciğere yerleşmesi için belirli bir zamanın gerektiğidir. (Kontak yollar hariç)

Ama şurası gerçektir ki 6 kobayın 5 inde MGÖ deneyinin olumlu bulunması bize bu olgularda GTAD cevabı oluşturabildiğini kanıtlamaktadır. İM aşı verilen kobayların 4 ünde 6 mm. üzerinde deri tepkimesi saptanırken, bunlardan yalnız İM olan 3 nolu kobayda (++) pnömonik lezyon saptanmıştır. Normal koşullarda bu yolla inaktif aşılama da bir pnömoni beklenmezdi.

Kİ yoldan CM ve CM+FA aşısı verilen kobaylarda 6 mm. ve üzerinde değer saptanan 5 deri tepkimesi gösteren kobay varken bunların hiçbirinde (++) ve daha fazla değerde pnömonik lezyon görülemedi. 7 mm. lik deri tepkimesi ve olumlu MGÖ. veren Freund'un tam adjuyantı eklenmiş canlı aşı CM+FA uygulanan gruptan 2 ve 4 nolu kobaylarda (+) değerde pnömonik lezyon saptanmıştır.

Kİ yoldan inaktif aşı verilen (İM ve İM+FA) kobayların; FA eklenmiş gruptan 2 ve 3 nolu kobaylarda 7 mm. ve üstünde deri tepkimesi ile olumlu MGÖ. bulunurken, bunlarda (++) olarak değerlendirilen pnömonik infeksiyon saptanmıştır. 6 mm. ve üzerinde deri tepkimesi gösteren diğer 3 ünde de (+) şiddetinde pnömonik lezyon saptandı. Pİ ve Kİ yoldan inaktif aşı uygulamalarındaki bu karışıklığı, canlı aşılama yapılan kobaylar ile inaktif aşı yapılan kobay grupları ayrı ayrı odalarda barındırılmalarına rağmen, inaktif aşı yapılan gruplardaki pnömonik lezyonları açıklamak oldukça güçtür. Kanımızca odaların yakınlığı bir faktör olabileceği gibi çalışmacı ve bakıcılarında bulaşmada rol oynaması bir faktör olarak düşünülebilir. Çalışmalar sonunda çalışmacı da, yüksek titrede dolaşan antikorlar saptanması da buna bağlanabilir.

Akciğer yıkantı sıvısında KBD bulunan kobay gruplarında Bİ yolla canlı aşı grupları ile Pİ yolla inaktif aşı yapılanlar arasında ve yine Bİ yolla canlı aşı yapılanlar ile Kİ yolla inaktif aşı yapılanlar arasında, Bİ yolla canlı aşı yapılanlar lehine bir fark bulunmuş ($t_1=2.6$; $P<0.05$ ve $t_2=2.6$; $p<0.05$) olup ayrıca Kİ yolla; CM+FA aşı uygulananlar ile inaktif aşı uygulananlar arasında, CM+FA lehine antikor titresinde artış görülmüştür ($t=2.9$; $P<0.05$).

Akciğer yıkantı sıvısında bulunan Üİ antikorları incelendiğinde; Bİ yolla canlı aşı alan gruplarla diğer gruplar arasında belirgin farklar bulunmuştur. Buna göre Bİ yolla canlı aşı yapılan grupla Bİ yolla inaktif aşı alan grup arasında ($t=3.8$; $P<0.05$), Bİ yolla canlı aşı verilen grupla Bİ yolla İM+FA alan grup arasında ($t=2.8$; $P<0.05$); Bİ canlı aşı alanlar ile Pİ yolla CM ve İM aşı alanlar arasında ($t=3.8$; $P<0.05$) ve Kİ yolla canlı alan grup ile Kİ yolla inaktif aşı alan grup arasında Üİ antikor titreleri bakımından canlı aşılardan lehine bir artma saptanmıştır ($t=2.8$; $P<0.05$).

Tablo III de görüldüğü gibi; Serumdaki antikorlar ile (KBA, Üİ, SA) akciğer lezyon skoru arasında bir ilişki kurulmamasına karşı akciğer yıkantı sıvılarındaki Üİ antikorları ile pnömoni lezyon skoru arasında bir ilişki göze çarpmaktadır. Nitekim aynı grubun kobaylarında akciğer yıkantı sıvılarındaki Üİ antikorları yüksek olan kobaylarda deri tepkimesi ve MGÖ. deneyleri de pozitif bulunmuştur. Bu olgular Üİ antikorları ile GTAD. arasında bir ilişki olabileceği izlenimini vermektedir.

Bulgularımızda Üİ. antikor seviyesi genellikle hücrel immun cevapla paralel gitmektedir. Bu da, bu gibi antikorların pnömoniye karşı bir duyarsızlığın olduğu kanısını vermektedir.

Nitekim Whitleston (25) insanlarda yaptığı bir araştırmada *M. pneumoniae* pnömonisi geçiren kişilerde bu tür antikorların titresini yüksek bulmuştur. Akciğer yıkantı sıvısında Üİ antikorları Bİ yolla canlı aşı uygulananlarda en yüksek bulunmuş olup, akciğer lezyonu skoru en yüksek olanlar Bİ yolla CM aşısı uygulanan grupta idi.

SONUÇ

M. pneumoniae pnömonilerde koruyucu bir bağışıklığın oluşumunda dolaşan antikorların yanında hücrel bağışıklığın önemli bir yeri olduğunu çeşitli araştırmaların bir sonucu olarak sunulmaktadır. Ancak GTAD'nin oluşumunda antijen yapısının ve verilmiş yolları üzerinde çok değişik görüşler ortaya atılmaktadır.

Bu araştırma sonucunda da: aşının verilmiş yoluna bağlı olarak hücrel bağışıklığın geliştiği hayvanların tümünde akciğer lezyonunun olduğu ve bu lezyonlarda en yüksek skorun, Bİ yoldan canlı aşılama sonucu meydana geldiği görüldü.

Akciğer lezyonu arttıkça deri testi tepkimesinde de olumluluk olasılığının arttığı saptanmıştır.

M. pneumoniae pnömonisindeki deri tepkimesini GTAD'ın bir ölçütü olarak kullanılabileceği ortaya konmuştur.

Bİ yolla aşı uygulamalarında diğerlerine oranla akciğer yıkantı sıvılarından belirgin biçimde daha yüksek düzeyde Üİ antikorları saptanmış ve bu olgularda akciğer lezyon skorlarında yüksek bulunması, arada ilişki bulunabileceğini düşündürmüştür. Aynı paralelliğin bu bulgularla deri testi ve MGÖ deneyi sonuçları arasında da görülmesi akciğer yıkantı sıvısındaki Üİ antikor düzeyi ile GTAD arasında bir ilişki olduğunu iyice vurgulamıştır.

SUMMARY

RELATIONSHIP BETWEEN SKIN REACTION AND LUNG LESSIONS IN GUINEA PIGS VACCINATED WITH MYCOPLASMA PNEUMONIAE

The Guinea pigs developed hyper sensitivity with various *Mycoplasma pneumoniae* vaccine strains were killed. Their lungs were taken out. A piece of each lung was screened histologically for developing lessions. An other piece was minsed and washed with PBS. With the washing fluid complement fixation tests and growth inhibiton tests were carried out.

In result, the relationship between skin reactions and lung lessions, and also the relationship between complement fixation, growth inhibiton antibody ttitre and lung lessions and skin reactions were discussed.

YARARLANILAN KAYNAKLAR

1. Hers J.F., Mosurel, N.: Acute respiratory disease assiciated with pulmonary involvement in military servicemen in the Netherlands, Amer. Rev. Dis., 100: 498-506, 1969.
2. Fernæld, G.W., Collier, A.M., Clyd, W.A.: Respiratory infection due *Mycoplasma pneumoniae* in infants and children. Pediatrics. 55,3: 327-335, 1975.
3. Bartholomew, L.E.: Isolation and characterization of *Mycoplasma* (PPLO) from patients with rheumatoid arthritis, systems, lupus erythema noduosum and Reiter's syndrome, Arhr. Rheumat., 8: 376-388, 1965.
4. Katz, H.I.J., Wooten, J.W., Davis, R.G., and Griffin. J.P.: Stevens-Johnson syndrome report of a case with culturally proved *Mycoplasma pneumoniae* infection, Jama., 199-504-506, 1967.
5. Denny, F.W., Taylor, Robinson, D., Allison, A.G.: The role of thymus-dependent immunity in *Mycoplasma plumonis* infections of mice, J. Med. Microbiol. 5: 327-336, 1972.
6. Taylor, G., Taylor-Robinson, D.: The part played by cell-mediated immunity in *Mycoplasma* respiratory infections, Dev. Biol. Stand., 28: 195-210, 1975.
7. Conant, R.M., Somerson, N.L., Senterfit, L.B.: Immunodiffusion reactions between human sera and *Mycoplasma Pneumoniae*, Poc. Soc. Exp. Biol and Med., 129: 401-411, 1968.
8. Greenberg H., Helms C.M., Grizzard, M.B.: Immunoprophylaxis of experimental *Mycoplasma pneumoniae* disease: Effect of route of administration on the immogenicity and protective effect of inactivated *Mycoplasma pneumoniae* vaccine, Infection Immuntiy, 16, 1: 88-92, 1977.

9. Fernald, G.W., Clyde, W.A.: Protective effect of vaccines in experimental *Mycoplasma pneumoniae* disease, *Infect, Immun.* 1: 559-565, 1970.
10. Fernald, G.W.: Role of host response in *Mycoplasma pneumoniae* disease, *J. Infect. Dis.*, 127: 555-558, 1973.
11. Taylor, G., Taylor. Robinsn: Effects of active and passive immunization on *Mycoplasma pulmonis*-induced pneumonia in mice, *Immunology* 30,5: 611-618, 1976.
- 12- Suzuki, M., Hayashi, Y., Arai, S., Kumaga., K.: Studies on delayed hypersensitivity of antigens isolated from *Mycoplasma pneumoniae* cells, *Japans. Microbiol.*, 20. 3: 191-196, 1976.
- 13- Mogabgab, W.J. Marchand, S., Beville, R.: Efficacy of inactivated *Mycoplasma pneumoniae* vaccine in man, *Develop. Biol.*, standard, 28: 597-608, 1975.
- 14- Mizutani, H., Kitayama, T., Hayakawa, A.: Delayed hypersensitivity in *Mycoplasma pneumoniae* infections, *Lancet*, 23: 186-187, 1971.
- 15- Grayston, J.T., Alexander, E.R., Kenny, G.E., Clarke, E.R.: *Mycoplasma pneumoniae* infections: Clinical and epidemiological studies. *JAMA.* 191-: 369-374, 1965.
- 16- Hayflick, L.: Tissue Cultures on mycoplasmas. *Tex. Rep. Biol. Med.* 23: (Supl. I), 295-303, 1965.
- 17- Kraybill, W.H., Crawford, Y.E.: Selective medium and color test for *Mycoplasma pneumoniae*. *Proc. Soc. Exper. Biol. Med.* 128: 365-369, 1965.
- 18- Growford, Y.E.: A Laboratory guide to the mycoplasmas of human origin. (Second edition). *Namru-4*, Great Lakes, Illinois, 1971.
- 19- Lennett, E.H., Spaulding, E.H., Truant, J.P., *Manual of Clinical Microbiology* (Second Edition). American Society for microbiology. Washington D.C. 1974, 911.
- 20- Mizutani, H.: The antigens participating in the macrophage migration inhibitor to *Mycoplasma pneumoniae*, *American Review of Respiratory Disease* 111: 566-569, 1975.
- 21- Taylor-Robinson, D., Durcell, R.H., Wong D.C. and Chanock, R.M.: A colour test for the measurement of antibody to certain mycoplasma species based upon the inhibition of acid production, *J. Hyg.*, 64: 91-104, 1966.
- 22- Peterson, O.L., Ham, T.H. and Finland, M.: Cold agglutinins (autoagglutinins) in primary atypical pneumonia. *Science*, 97: 167-168, 1943.

- 23- Lennett, E.H., Melnick, J.L., Chanock, R.M.: Clinical Virology: Introduction to Methods: Manual of clinical microbiology, Editors Blair J.E., Lennette, E.H., Truant, J.P., American Society for Microbiology, Bethesda, MD. 1970-, 493-497.
- 24- Wilson, M.H., Collier, A.M.: Ultrastructural study of Mycoplasma pneumonia in organ culture, J. Bact., 125: 332-339, 1976.
- 25- Whittlestone, P.: Protection by natural infection and vaccination against respiratory diseases caused by mycoplasmas. Develop Biol. Standart, 28: 571-585, 1975.