

ÇEŞİTLİ HASTALIKLARIN TANIMINDA ANTI-STREPTOLYSİNE-O, C-REACTİVE PROTEİNE, LATEX VE SEDİMENTASYON YÖNTEMLERİNİN KALİTATİF VE KANTİTATİF DEĞERLERİ

Muhlis Özsan*

A. Teflik Cengiz**

GİRİŞ

Streptokoklar gram pozitif, yuvarlak, zincir teşkil eden mikroorganizmalardır. Bu bakteriler biyokimyasal yöntemlerle gruplara; serolojik yöntemlerle grup ve tiplere ayrılırlar. A grubu streptokokların ve diğer B,C,C grubu streptokokların insan patolojisinde önemli yeri bulunmaktadır (10,15,22). A grubu streptokokların neden olduğu çeşitli enfeksiyonları sonucu bazı bünyelerde akut eklem romatizması, romatizmal karditis, akut glomerulonefritis, korea, Henoch-Schönlein purpurası, eritema nodosum gibi poststreptokoksik hastalıklar meydana gelebilmektedir (2,5,10,15,16,21,22).

Streptokok enfeksiyonlarının indirekt yoldan yanıtlanması için serolojik yöntemler kullanılır. Todd (2,8,9,10), 1932 senesinde streptolizin-0 toksinini elde ederek, anti-streptolizin-0 antikorlarını titreleme yöntemini açıklamıştır. Günümüzde bu testlere dayalı sayısız araştırmaların, poststreptokoksik hastalıkların, özellikle akut romatizma ve karditisin tanısında ve izlenmesinde önemli bir yeri vardır.

Pnömonokokların tipe özel olmayan C polisakkaridi ile presipitasyon oluşturan, alfa globulin özelliğinde ki C-reaktif protein, iltihabi ve nekrozla seyreden çeşitli hastalıklarda izlenmekte ve ilgili hastalığın gelişim dönemini belirlemektedir (3,4,11,17,23). Romatizma faktörü "RF" ise otoantikör özelliğinde bir gamma globulin olarak tanımlanmıştır, (3,4,11,17). Poststreptokoksik hastalıkların tanısında yardımcı testlerden birisi de eritrosit çökme hızının "sedimentasyon" belirlenmesidir (4,12).

Altı seneyi içeren (1972-1977) bu araştırmamızda; değişik sağlık sorunları ile enstitümüze ve fakültemizin diğer kliniklerine başvuran 7318 hastanın anti-streptolizin-O" A.S.O." C-reaktif protein «CRP», latex aglutinasyonu ve sedimentasyon sonuçlarını değerlendirmeyi ve bulgularımızın cinsiyet, yaş ve mevsim ilişkisini açıklamayı amaçlamış bulunuyoruz.

* A.Ü. Tıp Fak. Mikrobiyoloji ve Parazitoloji Kür. Öğ. Üyesi.

** A.Ü. Tıp Fak. Mikrobiyoloji ve Parazitoloji Kür. Uzm. Asistanı.

MATERYEL VE YÖNTEM

Ateş, boğaz ağrısı ve eklem ağrısı gibi değişik sağlık sorunları ile enstitümüze ve fakültemizin diğer kliniklerine başvuran 7318 hastanın yaşı, cinsiyeti, mesleği, yaşadığı kenti ve klinik şikayeti protokol kartlarına yazıldı. Hasta serumları aşağıda açıklanan değişik yöntemlerle incelendi.

I - Anti-Streptolizin-O titrasyonu "Liao kolorimetrik yöntemi" (7,13,18,19,20).

1 - Stok tampon solusyonları :

M 0.145 NaCl eriyiği : (500 cc damıtık suya 4 gr 240 mg)

M 0.200 NaH_2PO_4 » : (500 cc damıtık suya $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 'dan 16 gr)

M 0.200 Na_2HPO_4 » : (500 cc damıtık suya

$\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ 'dan 18 gr 200 mg)

2 - Tampon solusyonu (çalışma) : 100 cc için,

Stok NaCl'den 60.4 cc

Stok NaH_2PO_4 'den : 12.6 cc

Stok Na_2HPO_4 'den : 27 cc alınır ve pH : 6.8'e ayarlanır.

3 - Alsever solusyonu :

Dekstroz : 2 gr 0.50

Sodyum sitrat : 0 gr 420

Sitrik asid : 0 gr 0.55

Damıtık su : 100 cc

4 - Toksin redüksiyon maddesi (Tampon - cysteine solusyonu) :

Tampon solusyonu : 8.3 cc

Cysteine - 1 : 50 mg

Cysteine ile pH asid olacağından, karışıma bir damla N/10 NaOH eklenir ve nötrlenir. Brom timol endikatörü kullanılarak pH : 6.8 yapılır. Redüksiyon için hazırlanan bu solusyon, 30 dakika içerisinde kullanılmalıdır.

5 - Streptolizin - O (S.O) : % 3 maltozlu Hartley buyyonuna (14) A grubu (9994 nolu suş Collinocole) streptokokun 6 saatlik genç kültürü inoküle edilmiş ve 16 saatlik kültür filtratı elde edilmiştir. % 01 cysteine eklendikten sonra, test toksin doz 50 (T.T.D) 50 belirlenerek - 20°C'sinde saklanmıştır. (Test toksin doz 50 : 1 todd ünitesi antitoksin karşısında, 15 dakika bileşimden sonra, 0.5 cc standart eritrosit suspansiyonundaki eritrositlerin % 50'sini eriten toksin miktarıdır. Standart eritrosit suspansiyonu : Kolorimetrede yeşil filtre ile optik dansitesi 1.00 olan, % 5 - 6'lık tavşan eritrosit suspansiyonudur) Stok toksin : 1 cc'sinde 14 T.T.D⁵⁰ saptanmıştır.

6 - Streptolizin - O'nun redüksiyonu : Bu amaçla bir hacim S.O + bir hacim tampon cysteine karıştırılır. 12 dakika beklenir. Bir cc'de 14 T.T.D₅₀ mevcut oldu-

ğuna göre, 0.5 cc'de I T.T.D₅₀ bulunması için 5 cc tampon eklenmesi gerekecektir.

7 - Stok tavşan eritrositi : 50 cc sterilize edilmiş alsever solusyonu üzerine 5 tavşan kalbinden, 10'ar cc kan alınır. Bir gün dinlendirildikten sonra, kullanılır.

8 - Stadart eritrosit suspansiyonu : Stok eritrosit suspansiyonundan yeter miktar alınır, üç kez tamponla yıkanır. Paket eritrositlerden % 6'lık suspansiyon hazırlanır. Bu eriyiğin 0.5 cc'si 5.5 cc damıtık su ile karıştırılır. Oluşan hemoliz, Beckman kolorimetresinde yeşil filtre ile (250 mikron) 1.00 optik dansite vermek üzere tampon veya eritrosit eklenek standardize edilir.

SERUMLARIN ASO TİTRASYONU «KOLORİMETRİK LİAO DENEYİ (ESAS YÖNTEM) :

Hasta serumları 50°C'sinde, yarım saat inaktive edilir. Her serum için süporlara 5 tüp dizilir ve serumların 1/50 1/800 dilüsyonları elde edilir. Üzerlerine 0.5 cc toksin (I T.T.D₅₀) eklenir. Bileşim için 15 dakikalık enkübasyona bırakılır. Bu süre sonunda tüplere 0.5 cc tavşan eritrosit süspansiyonu dağıtılır. Benmaride 37°C'sinde 15 dakika beklenir. Hafifçe çalkalanır ve tekrar 37°C'sinde enkübasyona bırakılır. Bu sürelerin sonunda % 50 hemoliz veren sınır bulunarak, serumların ASO titresi belirlenir.

Serumlarda % 50 hemoliz sınırının tayini : % 50'den az ve % 50'den fazla hemoliz gösteren tüpler alınır. Bunlar 1000 devir/dakika'da 3 dakika süre ile santrifüj edilir. Berrak, üst sıvıdan 1 cc alınarak, 2 cc damıtık suya karıştırılır, Beckman kolorimetresinde transmittance değerleri okunur. Bu hemoliz değerleri ile probites analysis yöntemi (22) yardımı ile ve % 50 konversiyon faktörlerine bakarak (TABLO - 1) serum titreleri bulunur. Örneğin % 10 ve 70 hemoliz oluştuğuna göre ve ilk tüpün titresi 400 olduğuna göre, bu serumun ASO titresi 1.62 X 400 - 648 Todd ünitesidir (18).

TABLO - 1 : Konversiyon faktörleri

r	r+1	60	70	80	90	99,9
0.1		1.89	1.81	1.71	1.62	1.41
10		1.79	1.62	1.51	1.41	1.23
20		1.71	1.53	1.41	1.32	1.16
30		1.60	1.41	1.30	1.23	1.10
40		1.41	1.25	1.16	1.12	1.06

r : % 50 den az hemolizi olan tüp

r+1 : 50'den fazla hemolizi olan müteakip tüp

II - C - Reaktif Protein tayini (3,4,17,24) :

Difco laboratuvarı Bacto - C protein antiserumu kullanılarak kapiller pipet yöntemi uygulanmıştır.

III - Eosin - lateks test (Bacto Rheumatiod Slide test) (3,17,24) :

Bu amaçla Bacto latex 0.81 ve Bacto eosin eriyikleri kullanılmıştır.

IV - Sedimentasyon tayini :

Bu çalışmamızda Westergren makro yöntemi uygulanmıştır (12).

BULGULAR

Değişik sağlık sorunları bulunan 7318 hastanın serumu enstitümüzün serolojisi laboratuvarında incelenmiş ve ASO, CRP, Latex ve sedimentasyon sonuçları değerlendirilmiştir.

Altı seneyi içeren sürede 7046 ASO, 4273 CRP, 4773 lateks ve 1211 sedimentasyon testi yapılmış ve ASO, 4493 hastada (% 63,77) 200 Todd ünitesinin üzerinde izlenmiştir. 998 hastada (% 23.40) CRP; 2119 hastada (% 44.40) lateks test sonuçları pozitif bulunmuştur. Sedimentasyon 486 hastada (% 40.13) 10 mm//saat üzerinde tesbit edilmiştir.

Klinik sorunlara göre ASO, CRP, lateks ve sedimentasyon sonuçlarının dağılımı ve pozitiflik oranları (TABLO - 2)'de açıklanmıştır. ASO eklem ağrısı bulunan hastalarda % 79,08; eklem şişmesi olan hastalarda % 64,80 pozitif bulunmuştur. CRP eklem şişmesi olgularında belirgin olarak pozitif bulunmuştur (% 44,66). Lateks ise eklemlerinde hareket sınırlılığı bulunan hastalarda % 65.75 pozitif olarak izlenmiştir. Ateşli hastalarda ve eklemlerinde akut şişme bulunan olgularda genellikle sedimentasyon sonuçları 10 mm/saat üzerinde bulunmuştur.

ASO, CRP, Lateks testleri arasındaki ilişkiyi belirlemek üzere 3031 hastadan elde edilen sonuçlar irdelenmiş ve dökümü (TABLO - 3) de gösterilmiştir. 241 olguda her üç test pozitif ve 689 olguda üç test negatif olarak izlenmiştir.

(TABLO - 4) hastaların yaş grubuna dağılımını göstermektedir. İncelediğimiz hastaların 3779'u erkek ve 3539'u kız - kadın olarak bulunmuştur. İncelenen hastaların 2251'i ilkbahar, 1555'i yaz, 1853'ü sonbahar ve 1659'u kış aylarında tetkik ve tedavi için Fakültemizin kliniklerine ve enstitümüze başvurmuştur.

TABLO - 2 : 1972-1977 yılları arasında seroloji laboratuvarında incelenen 7318 hastada (Erkek : 3779, kız-kadın : 3539) ASO CRP latex ve sedimentasyon sonuçlarının, hastaların klinik sorun-larına göre dağılımı.

Semptomlar	ASO		CRP		Latex		Sedimentasyon					
	+	-	+	-	+	-	+	-				
		%		%		%		%				
Boğaz ağrısı ve yanması	353	419	102	357	22.22	127	388	24.65	79	114	40.93	
Ateş	330	337	49.47	83	294	22.01	142	291	32.79	71	96	42.51
Deri döküntüsü	38	81	32	7	53	11.66	23	40	36.51	5	20	20
Göz kapaklarında şişmeler	116	132	46.77	38	91	29.90	41	72	36.38	17	51	25
Nefes darlığı, çarpıntı	421	311	57.51	58	343	14.48	183	335	25.33	55	88	38.46
Baş ağrısı, halsizlik, yorulma	302	238	59.26	34	259	11.60	179	191	48.38	37	63	37
Eklemlerde ağrıları	1371	360	79.08	243	881	21.66	690	602	53.40	85	145	37
Eklemlerde şişmeler	798	260	75.42	315	360	46.66	185	449	29.18	96	84	53.33
Eklemler hareketlerinde sınırlılığı	764	415	64.80	118	637	15.63	549	286	65.75	41	64	39.05
T o p l a m	7046			4273			4773			1211		

ASO(+): 200 Todd ünitesinin üzerindeki değerler

Latex (+): +, ++, +++, ++++

CRP(+): +, ++, +++, ++++

Sedimentasyon (+): 10 mm/saat üzerindeki değerler.

TABLO - 3 : ASO, CRP Latex testlerinin kombine bir şekilde uygulandığı 3031 olgudan elde edilen sonuçların, semptomlara dağılımı.

Semptomlar	LATEX	+	-	-	+	+	+	-	-	Toplam
	CRP	+	+	-	-	+	-	+	-	
	ASO	+	+	+	+	-	-	-	-	
Boğaz ağrı ve yanması		5	18	12	26	6	21	64	182	334
Ateşlenme		5	27	8	41	4	9	49	75	218
Deri döküntüsü		-	3	-	5	-	2	-	8	18
Göz kapaklarında şişme		2	19	3	14	-	6	-	16	60
Nefes darlığı ve çarpıntı		10	52	46	35	6	34	3	97	283
Baş ağrısı, yorulma		4	8	6	32	-	27	-	104	181
Eklemler ağrısı		95	68	216	157	29	137	40	119	861
Eklemlerde hareket sınırlılığı		99	16	151	117	14	146	13	73	629
Eklemlerde şişme		21	27	168	70	7	63	76	15	447
TOPLAM		241	238	610	497	66	445	245	689	3031

* Rakamlar, test sayısını göstermektedir.

TABLO - 4 : 1972 - 1977 yılları arasında incelenen 7318 hastanın yaş grubuna dağılımı.

Yaş grubu	Hasta sayısı
0 - 4	92
5 - 9	468
10 - 14	840
15 - 19	1093
20 - 24	1327
25 - 29	962
30 - 34	812
35 - 39	568
40 - 44	455
45 - 49	337
50 - 54	134
> 55	230
Toplam	7318

TARTIŞMA VE SONUÇ

Akut eklem romatizması A grubu streptokokların enfeksiyonlarından sonra ateş, terleme, karditis, korea, deri altı nodülleri ile kendini gösteren bir hastalık olarak tanımlanmıştır (2,4,8,10,21). Hastalığın etyopatogenezesinde çeşitli faktörlerin önemi ve etkinliği açıklanmıştır (2,5,8,21). Streptokok hemolizinin streptolizin - O ısı ve asitlere dirençli; oksijene duyarlı; serbest durumda antijenik özelliği bulunan protein yapısında bir enzim olarak tanımlanmıştır. Okside durumda hemolitik etkinliği olmayan bu toksin oksijen, kolesterol ve yapı bakımından kolesterole benzeyen steroller, özgül sterpolizin - O antikorları tarafından inhibe olmaktadır. Geçirilmiş belirtili veya belirtilsiz streptokok enfeksiyonları ile insanlarda ASO antikorları meydana gelmektedir. Bu antikorlar serumun gamma ve beta - 2 globulin bölümünde bulunmaktadır (2,4,5,8,10,11,23,24).

Akut eklem romatizmasının tanımlanmasında, prognozun ve rezidivlerin açıklanmasında ASO, değerli bir serolojik yöntem olarak tanımlanmış; toksin ile organizmanın karşılaşma süresine, toksinin uyarımının devam süresine ve bireyin tepkisine bağlı olarak antikor yapımı ve yıkımı ile ilgili değişik süreler açıklanmıştır. Bu antikorlar değişik yöntemlerle saptanmakta ve değişik fizyolojik titreler bildirilmektedir (4,6,8,10,11,16,21,24). Gülmezoğlu (8), akut romatizmal ateşte % 92.5; akut glomerulonefritte % 89; korea tanısı konan hastalarda % 100; romatoid artrit'te % 67; akut streptokok enfeksiyonu ve deri döküntüsü bulunan hastalarda % 51 oranında ASO'yu 250 Todd ünitesinin üzerinde izlediğini açıklamaktadır. Başka bir çalışmada akut streptokoksik anjinli olgularda ASO pozitifliği % 86.9 olarak saptanmıştır (10). Çeşitli bildirilerde ASO pozitifliği değişik oranlarda izlenmiş bulunmaktadır (10,11,21).

Bizim çalışmamızda incelenen 7318 hasta klinik sorunlarına göre dokuz grupta toplanmış bulunmaktadır. Sonuçlarımızın dökümü TABLO - 2 de özetlenmiştir. ASO değerleri 200 Todd ünitesinin üzerinde pozitif olarak alınmıştır. Eklemelerde şişme, hareket sınırlılığı ve ağrı şikayeti bulunan hastalarda en yüksek ASO titreleri izlenmiştir. KBB kliniği ile birlikte yürüttüğümüz bir diğer çalışmada (1), ASO titrajındaki düşme ile klinik şifa arasında önemli derecede uyum bulunduğu görülmüştür.

Sağlam insanların serumunda bulunmayan CRP, molekül ağırlığı 7S gamma globulinden yüksek, bileşiminde fosfolipid bulunan ve 70°C'sinde inaktive olan bir protein olarak tanımlanmıştır. Akut iltihabi durumlarda izlenen CRP, tedavinin başarısını ve prognozunu saptanmasını sağlayan değerli bir tanımlama aracı olarak açıklanmıştır (3,4,11,17,24). Çalışmamızda 7318 hastada 4273 CRP testi yapılmıştır. eklem şişmesi bulunan olgularda % 46.66 oranında pozitif olarak saptanmıştır.

Primer kronik poliartritis ile akut poliartritisin ayırıcı tanısında büyük değeri

bulunan romatizma faktörü «RF», otoantikör özelliğinde ve serumun makro gamma globulin bölümünde bulunan bir faktör olarak tanımlanmıştır (4,11,17,24). «RF» çok defa immunoglobulin M, 19 S yapısında olup; serolojik sistemlerdeki 7S Ig G ile reaksiyon vermektedir (25). Bu faktör romatoid artritli hastaların bir kısmının plazma hücrelerinde ve sinovyal sıvılarında da saptanmıştır. Klasik ve kesin romatoid artritli hastaların serumunda % 70 - 80 oranında bulunduğu bildirilen bu faktör, cryoglobulin olarak tanımlanmıştır (25). Bu çalışmamızda 4773 latex testi yapmış bulunuyoruz. Sonuçlarımızın dökümü TABLO - 2'de gösterilmiştir. Eklem ağrısı, hareket sınırlılığı ile karakterize olan romatoid artritli olgularda % 65.75 oranında bu faktörün varlığını saptamış bulunuyoruz.

Çalışmamızda 3031 olguda ASO, CRP, latex testleri kombine olarak uygulanmıştır. 241 olguda her üç test pozitif ve 689 olguda her üç test negatif olarak izlenmiştir. Bu hastalardan elde edilen sonuçların semptomlara dağılımı TABLO - 3'de açıklanmıştır. Çeşitli yayınlarda hastalıklardaki pozitiflik oranları, her üç test için değişik şekillerde açıklanmıştır (4,8,21,24). Bizim çalışmamızda eklem ağrısı bulunan hastaların % 79.08'inde ASO; % 21.66'sında CRP; % 53.40'ında latex testleri pozitif olarak izlenmiştir. Eklem şişmesi olgularında bu oranlar % 75.42; % 46.66; % 29.18 olarak saptanmıştır.

Eritrosit çökme hızı fizyolojik değerleri 6 - 12 mm/saat olarak açıklanmıştır (4,12). Bu çalışmamızda 1211 sedimentasyon testi yapılmış ve elde edilen sonuçların dökümü TABLO - 2'de özetlenmiştir.

İncelediğimiz hastaların yaş grubuna dağılımı TABLO - 4'de gösterilmiştir. Cinsiyet dağılımında belirgin bir farklılık görülmemiş ve hastalarımızın 3779'unun erkek; 3559'unun kız - kadın olduğu anlaşılmıştır.

Romatizma insidansı yax, toplumsal yapı, beslenme ve konut faktörü ile mevsimlere bağlı olarak değişiklikler göstermektedir (5,8,16,25). Çalışmamızda ilkbaharda 2251 (% 30.76), yaz aylarında 1555 % 21.26 sonbahar aylarında 1853 (% 25.32) kış mevsiminde 1659 (% 22.66) hasta incelenmiş ve yaş, çevresel faktörlerle mevsimlerin etkinliği üzerinde durulmuştur.

ÖZET

1972 - 1977 yıllarını kapsayan 6 yıllık sürede enstitümüzün seroloji laboratuvarında uygulanan ASO - CRP - Latex ve sedimentasyon sonuçları değerlendirilmiş ve 4 tablo halinde dökümü yapılmıştır.

SUMMARY

Qualitative and quantitative results of Antistreptolysine-0, C- Reactive Protein, Latex tests, and blood sedimentation rates in the diagnosis of different conditions

In 1972 - 1977, during six years, ASO, CRP, latex and erythrocyte sedimentation rate results, performed in serology laboratory of our Institute have been appreciated and shown as 4. Tables.

LİTERATÜR

- 1 - Berkmen, Ş., Erkuş, S., Cengiz, A. T. : Fokal enfeksiyon ile tonsillektomi yapılan hastalığın iyileşmesi arasındaki ilişki, 14. Milli KBB kongresinde tebliğ edilmiştir (4-8 Ekim 1977).
- 2 - Birol, İ.K. : Romatizmal karditlerin teşekkülünde streptolizin-O'nun kardiyotoksik etkisi üzerine çalışmalar, Doçentlik tezi, 1967.
- 3 - Çetin, E.T. : Pratik mikrobiyoloji, 236-242, 1965.
- 4 - Demirci, A.V. : Romatizmada laboratuvar bulguları, *Dirim* 50 (7) : 312-319, 1975.
- 5 - Desticioğlu, N. : Streptolizin-o ihzarı ve anti-streptolizin-o testinin streptokok enfeksiyonlarındaki değeri, *Gül. As. Tıp. Akad. asistanlık tezi*, 1966.
- 6 - Frankel and Reitman. : Gradwohl's clinical laboratory method's and diagnosis, 773-774, 1963.
- 7 - Gooder, H. : Antistreptolysine-O; its inter action with streptolysine-O its titration and a comparison of some standart preparation, *Bull. Wld. Health Org* 25 : 173-183, 1961.
- 8 - Gülmezoğlu, E. : Çeşitli klinik tablolarda tesbit edilen ASO titreleri, *Mikrobiyoloji Bülteni* 2 : 85-87, 1967.
- 9 - Gülmezoğlu, E. : Çeşitli klinik tablolarda tesbit edilen ASO titreleri, *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi* 6 : 90, 1963.
- 10 - Gürer, İ., Renzulman, A. : 222 streptokoksik anjin vak'asında ASO (Antistreptolizin-O) titreleri, *Gül. As. Tıp Akad. Bülteni* 2 : 91-96, 1969.
- 11 - Gürün, E. : Romatizmal hastalıkların teşhisinde serolojik testler, *Dirim* 228-231, 1975.
- 12 - İmren, A.H. : Klinik tamda laboratuvar, 134-140, 1975.
- 13 - Liao, S.J. : Modification of antistreptolysine test, *J. Lab. Clin. Medi.* 38 : 648, 1951.
- 14 - Mackie, T.J., Mc Carney, J.E. : *Handbook of practical bacteriology*, ninth ed, 151, 1953.
- 15 - Onul, B. : *İnfeksiyon Hastalıkları*, 460-519, 1972.
- 16 - Onul, M. : *Sistemik İnfeksiyon Hastalıkları*, 98-99, 1975.
- 17 - Özbek, Ş., Öz, N. : Romatizma serolojisi, 15. Türk Mikrobiyolojisi, Kongresi, 28-30 Eylül, 1972.
- 18 - Özsan, M. : Akut ve kronik glomerulonefritli ve nefrotik sendromlu hastaların kanı ve idrarlarında ASO titreleri ile laboratuvar bulguları ve arasındaki münasebetler, A.Ü. Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Parazitoloji Kürsüsü Doçentlik tezi, 1963.
- 19 - Özsan, M. : Normal kimselerde bulunan ASO titreleri, *Türk Hij. Tec. Biol. Dergisi* 24 : 327, 1964.
- 20 - Özsan, M. : Nefrotik sendromlu hastalarda ASO titreleri, *Türk Hij. Tec. Bio. Dergisi* 24 : 334, 1964.
- 21 - Tezok, Ö.F. : Birol, İ.K. : Akut ateli romatizma ve tanısında anti - streptolizin - o testinin değeri, *Deniz Tıp Bülteni* 1 : 100 - 104, 1969.
- 22 - Tinney, D.J. : *Probit analysis*, London, 1947. Cambridge Univ. Press.
- 23 - Topley, and Wilson'a. : *Principles of Bacteriology, virology and immunity*, 1 : 712 - 755, 1975.; 2 : 1908 - 1926, 1975.
- 24 - Türk -Hoechst sanayi ve Ticaret A.Ş, Behring kısmı, İstanbul : Romatizma teşhis miyarları, teşhiste anti - streptolizin - o; CRP; RF belirlenmesi.
- 25 - Yorulmaz, T. : Romatoid artritte elektroforetik ve immünoelektroforetik araştırmalar, Doçentlik tezi, 1973.