

# Korunmuş Endotrakeal Aspirasyon Örneklerinin Nozokomiyal Pnömonide Tanı Değeri

**Dr. Mehmet Ali ÖZİNEL\***,  
**Dr. Meltem İŞIKGÖZ TAŞBAKAN\*\***

\* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı,

\*\* Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İzmir.

## ÖZET

Nozokomiyal pnömoni tanısında bronkoskopi ile alınan örneklerin kültür sonuçlarından yararlanır. Endotrakeal aspirasyon örneklerinin kantitatif kültüründe  $10^5$  koloni/mL üreme olmasının tanıya yardımcı bir bulgu olduğu kabul edilmektedir. İkiyüzonbeş olguda korunmuş endotrakeal aspirasyon (KEA) örnekleri ile eş zamanlı olarak alınan bronkoskopik örnekler ve kan kültürlerinin sonuçları birlikte değerlendirilerek, KEA örneklerinin nozokomiyal pnömonide tanı değeri araştırılmıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Nozokomiyal Pnömoni, Endotrakeal Aspirasyon.

## SUMMARY

### Diagnostic Value of Protected Endotracheal Aspirates in Nosocomial Pneumonia

The culture results of the specimens obtained by bronchoscopic techniques are used for the diagnosis of nosocomial pneumonia. It is accepted that,  $10^5$  cfu/mL bacterial growth in the quantitative culture of endotracheal aspirates is a helpful sign for the diagnosis. Bronchoscopic samples and blood cultures of 215 cases which were taken simultaneously with the protected en-

dotracheal aspirates (PEA) were investigated. The results were evaluated together in order to determine the value of PEA samples in the diagnosis of nosocomial pneumonia.

**Key Words:** Nosocomial Pneumonia, Endotracheal Aspiration.

## GİRİŞ

Nozokomiyal pnömoni sık rastlanan ve mortalitesi en yüksek olan hastane infeksiyonudur. Hastanenin tüm birimlerinde görülür; yoğun bakım ünitesinde yatan hastalarda daha yüksek orandadır. Özellikle trakeostomili, entübe edilen ve mekanik ventilasyon uygulanan hastalarda nozokomiyal pnömoni gelişmesi riski belirgin bir şekilde daha yüksektir. Solunum desteği amacıyla uygulanan uzun süreli entübasyon ve mekanik ventilasyon nozokomiyal pnömoni için en önemli risk faktörleridir. Endotrakeal entübasyon uygulanmış ya da trakeostomi tüpü konulmuş hastalarda görülen pnömonilere ventilatörle ilişkili pnömoni (ViP) adı verilir. ViP'te mortalite etkene ve hastaya ait faktörlere bağlı olarak değişmek üzere %20-70 oranındadır (1-4). Antibiyotik kullanımı, ileri yaş, obezite, primer hastalığın ağırlığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve solunum yetmezliği diğer predispozan faktörlerdir (1,5-8).

Olguların büyük çoğunluğunda (%60'tan fazla) etken gram-negatif basillerdir. *Pseudomonas aeruginosa* %15-20 oranıyla en sık rastlanan etkindir.

Enterobacteriaceae üyeleri ve *Staphylococcus aureus* diğer önemli patojenlerdir. Toplumsal pnömoni etkenlerine nozokomiyal pnömoni olgularında az sıklıkta rastlanır (5,9,10).

Nozokomiyal pnömonide en önemli problemlerden biri tanı güçlüğüdür. Klinik ve radyolojik bulgular bu hasta grubunda pnömoni için spesifik değildir. Mikrobiyolojik tanıda da güçlükler vardır. Histolojik tanı ve akciğer biyopsi kültüründe  $\geq 10^4$  koloni/mL üreme olması referans tanı yöntemi olarak kabul edilmektedir. Her pnömoni atağında, uygulanma olanağı olmayan bu yöntemler yerine klinik uygulamada çoğu kez invaziv olmayan örneklerin incelenmesi tek tanı aracı olmaktadır (1,3-5,9-13).

Bu çalışmada, korunmuş endotrakeal aspirasyon (KEA) örneklerinin, nozokomiyal pnömonide tanı değerinin araştırılması amaçlanmıştır.

#### **MATERYAL ve METOD**

Anesteziyoloji, göğüs hastalıkları ve nöroloji klinikleri yoğun bakım ünitelerinde yatan; entübasyonlu ve trakeostomili hastalardan alınan KEA örnekleri incelendi.

Ekim 1998-Ekim 2000 tarihleri arasında laboratuvara gönderilen solunum yolu örnekleri arasından seçilen, eş zamanlı olarak pnömoni tanısına yardımcı olabilecek başka örneklerden de kültür istenmiş olan, 215 olguya ait KEA örneği çalışmaya alındı. Aynı olgulardan KEA'nın yanısıra, örneklerin alındığı tarihten önceki ve sonraki 1 gün içinde alınmış olan; kan, plevra sıvısı ya da invaziv alt solunum yolu örneklerinin [bronkoalveoler lavaj (BAL), bronkoskopik korunmuş fırça (BKF)] kültür sonuçları birlikte değerlendirildi. Çalışma dönemi içinde KEA kültürü isteğiyle laboratuvara gönderilmiş, ancak diğer klinik örneklerden kültür yapılmamış olan hastalara ait örnekler çalışmaya alınmadı.

Hastalardan tamamen klinik hekiminin endikasyonuna göre; hiçbir yönlendirme ve kısıtlama yapılmaksızın alınan ve laboratuvara gönderilen örnekler çalışıldı. Klinik hekiminin alt solunum yolu örneklerinden mikrobiyolojik inceleme endikasyonu pnömoni ön tanısı olarak kabul edildi. Hastaların klinik ve radyolojik bulgularına, hastanede yatış sürelerine, antibiyotik kullanımı, primer hastalık, yaş, cinsiyet vb. özelliklerine göre herhangi bir ayırım yapılmadı.

#### **KEA Örnekleri**

Örnekler hastanede standart uygulandığı şekilde alındı. Entübasyon tüpü ya da trakeostomi kanülü içerisine 26-28 cm uzunlukta, 16G, distal ucu açık bir steril kanül konuldu. Kanül içerisinden steril bir kullanımlık Mucosafe® (Unoplast-Maersk Medical, Denmark), mukus toplama aparatının kanülü ile 30 cm girilerek aspirasyon ile örnek alındı. Alınan aspirasyon örneği aparatın orjinal steril örnek kabı içinde laboratuvara ulaştırıldı.

#### **Bakteriyolojik İnceleme**

KEA örnek kabı içerisinde aspirasyon örneği-ne eşit ölçüde steril serum fizyolojik eklendi ve vortekste 1 dakika karıştırılarak homojenize edildi. Örnekten kanlı, EMB ve çikolatamsı agar plaklarına 10'ar  $\mu$ L inoküle edilerek 37°C'de, oda atmosferinde inkübe edildi. BAL ve BKF örneklerinden aynı besiyerlerine standart yöntemle kantitatif ekimler yapıldı. Onsekiz-yirmidört saat sonunda üreme görülmeyen plaklar bir gece daha inkübasyonda tutulduktan sonra değerlendirildi. Üreme olan plaklardaki koloniler sayıldı; koloni sayısı x 100 (inokülasyon kat sayısı) x 2 (sulandırma kat sayısı) hesabı ile örneğin mililitresindeki bakteri sayısı bulundu. KEA örneklerinde  $10^5$ , BAL'da  $10^4$  ve BKF'de  $10^3$  koloni ve daha fazla üremeler anlamlı üreme olarak değerlendirildi (2,10,14). BKF ve plevra sıvısı örneklerinden ayrıca kanlı ve EMB agar plaklarına ekim yapılarak 5 gün süreyle anaerob ortamda inkübe edildi. Kan kültürleri Bact-Alert® (Organon Teknika, Netherlands) sisteminde yapıldı.

#### **BULGULAR**

İncelenen 215 örneğin elde edildiği olguların 15'inden KEA'nın yanısıra eşzamanlı BAL ve/veya BKF örneği, 6 olgudan plevra sıvısı alınmıştır. İkiyüzonbeş olgunun 202'sinden kan kültürü yapılmıştır.

KEA örneği kültürlerinin 72 (%33.5)'sinde  $\geq 10^5$  koloni/mL üreme oldu. Seksenaltısı üreme olmayan ve 57'si  $\leq 10^4$  koloni/mL üreme saptanan, toplam 143 örneğin (%66.5) kültür sonucu negatif olarak değerlendirildi.

Klinik anlamlı ( $\geq 10^5$  koloni/mL) üreme görülen 72 KEA örneğinin 31'inde bir başka klinik örnekten de (24 olguda kan kültürü, 3 olguda BAL sıvısı, 2 olguda kan ve bronkoskopi ile alınan örnekler, 2 olguda plevra sıvısı) aynı etken soyutlandı. KEA kültürü pozitif bulunan 27 olgunun diğer ör-

neklerinde (23 olguda kan, 2 olguda BAL, 1 olguda kan + BAL + BKF, 1 olguda plevra sıvısı) klinik anlamlı üreme olmadı. KEA örneği kültürü pozitif olarak değerlendirilen 14 olgunun diğer örneklerinden (13 olguda kan, 1 olguda kan + BAL + BKF) ise farklı bir etken soyutlandı (Tablo 1).

Etken soyutlanamayan 143 olgudan 117'sinde diğer örneklerde de üreme olmadı. Bu hastaların 111'inde kan, 3'ünde kan + BAL + BKF örnekleri, 2'sinde plevra sıvısı, 1'inde BKF örneklerinin kültürleri yapıldı ve etken saptanamadı. KEA örneğinde etken saptanamayan 26 olgunun 23'ünde kan kültüründen, 1'inde BKF, 1'inde kan + BAL + BKF örneklerinden, 1'inde de plevra sıvısından etken mikroorganizma soyutlandı (Tablo 2).

### TARTIŞMA

Entübe edilen yoğun bakım hastalarında nozokomiyal pnömoni çok sık rastlanan bir komplikasyondur. Yüksek mortalite ile seyreden bu cid-

di enfeksiyonda etyolojik tanı konularak uygun antimikrobiyal tedaviye erken başlanması prognozu belirleyen önemli bir faktördür (4,5,12-16).

Yoğun bakım hastalarının akciğer grafilerinde pulmoner ödem, tromboemboli, ateletazi gibi pnömoniyi taklit eden opasitelerin görülmesi olağandır. Değişik nedenlere bağlı olarak yüksek ateş ve lökositöz görülebilir. Hastaların büyük çoğunluğunda pnömoni olsun ya da olmasın traheobronşiyal alanda başta gram-negatif basiller olmak üzere bakteri kolonizasyonu bulunmaktadır. Bu nedenlerle yoğun bakım hastalarında nozokomiyal pnömoni tanısı oldukça zordur (5,10,12-18).

Chastre ve arkadaşları BKF örneklerinin kültürleri ile postmortem akciğer histopatolojisi sonuçlarını karşılaştırdıkları araştırma ile BKF kantitatif kültürünü VIP'in mikrobiyolojik tanısı için altın standart olarak tanımlamışlardır (19). Son

**Tablo 1. KEA Örnek Kültürü Pozitif Bulunan Hastaların Diğer Klinik Örneklerinin Kültür Sonuçları.**

| KEA örneği-hastalar | Diğer örneklerin kültür sonuçları                                      | Yorum (n)   |
|---------------------|--|---|
| 31 hasta            | 24 kan<br>3 BAL<br>1 kan + BAL + BKF<br>1 kan + BKF<br>2 plevra sıvısı | Aynı etken soyutlandı<br>Uyumlu (31)  |
| 27 hasta            | 2 BAL<br>1 kan + BAL + BKF<br>1 plevra sıvısı<br>23 kan                | Üreme olmadı<br>Üreme olmadı<br>Yanlış pozitif (4)<br>Yorumlanamayan (23)                               |
| 14 hasta            | 13 kan<br>1 kan + BAL + BKF  | Farklı bir etken soyutlandı<br>Farklı bir etken soyutlandı<br>Yorumlanamayan (13)<br>Yanlış pozitif (1) |

BAL: Bronkoalveoler lavaj, BKF: Bronkoskopik korunmuş fırça, KEA: Korunmuş endotrakeal aspirasyon.

**Tablo 2. KEA Örnek Kültüründe Etken Saptanamayan Hastaların Diğer Klinik Örneklerinin Kültür Sonuçları.**

| KEA örneği-hastalar | Diğer örneklerin kültür sonuçları                        | Yorum (n)  |
|---------------------|--|--|
| 117 hasta           | 3 kan + BAL + BKF<br>2 plevra sıvısı<br>1 BKF<br>111 kan | Üreme olmadı<br>Üreme olmadı<br>Uyumlu (6)<br>Yorumlanamayan (111) |
| 26 hasta            | 23 kan<br>1 plevra sıvısı<br>1 kan + BAL + BKF<br>1 BKF  | Etken mikroorganizma soyutlandı<br>Yanlış negatif (26)             |

BAL: Bronkoalveoler lavaj, BKF: Bronkoskopik korunmuş fırça, KEA: Korunmuş endotrakeal aspirasyon.

15 yıl içinde yapılan çok sayıda araştırma BAL ve BKF örneklerinin kantitatif kültürleri ile güvenilir sonuçlar elde edildiğini ortaya koymuştur. Ancak yoğun bakım hastalarında pnömoni düşünülen her infeksiyon epizodunda bronkoskopi yapılması olanağı bulunmayabilir. Bronkoskopi ile örnek alınması deneyimli kişiler tarafından uygulanması gereken ve özel ekipman gerektiren zahmetli bir işlem olması ve bazı komplikasyon riskleri taşıması nedenleriyle çok sık başvuru olan bir yöntem değildir. Çoğu kez invaziv olmayan yöntemler ile alınan örneklerin inceleme sonuçları ile yetinmek kaçınılmaz olmaktadır (1,5,10,13,20-22).

Bu çalışmada incelenen örneklerin elde edildiği 215 olgunun sadece 15'inde bronkoskopik örnek alınmış, 6 hastada plevra ponksiyonu yapılmıştır. Örnek alınması sırasında klinisyene hiçbir yönlendirmenin olmadığı bu çalışmada, olguların %7'sinden daha azında bronkoskopik örnek alınmış olması rutin klinik uygulamadaki durumu yansıtmaktadır.

Endotrakeal aspirasyon (EA) örnekleri konusunda genel kanı, sonuçların nonspesifik olduğu ve pnömoni tanısı için güvenilir olmadığı şeklindedir. EA kültüründe en önemli sorun kolonize olan bakterilerin infeksiyon etkenlerinden ayrılmasının güçlüğüdür. Kantitatif kültür yöntemi ile bu ayırımı yapılmasını amaçlayan çok sayıda çalışma yapılmıştır. Birçok yayında  $\geq 10^5$  koloni/mL üremenin klinik anlamlı olduğu bildirilmektedir (1,4,5-10,12-16,20-22).

Sunulan çalışmada EA örnekleri özel tek kullanımlık bir aparat kullanılarak alınmıştır. Endotrakeal tüp içerisine önce uygun lümen çapında steril bir kanül yerleştirilmiş; aspirasyon aparatı kanülünün, üst solunum yolunda kolonize olan bakteriler ile kontaminasyonu olabildiğince önlenerek KEA örnekleri elde edilmiştir. Uygulamadaki bu modifikasyon kültür sonuçlarının özgüllüğünü arttırmaktadır.

Tablo 1'de görüldüğü gibi incelenen 215 hastanın 72'sinde KEA örneği kültürlerinde  $\geq 10^5$  koloni/mL üreme olmuştur. Bu hastaların 7'sinin invaziv yöntemlerle alınan örnek kültürlerinden, 24'ünün kan kültürlerinden de aynı bakteriler soyutlanmıştır. Bu olgularda KEA kültüründe üreyen bakterilerin infeksiyon etkeni olması olasılığı yüksektir. Kan kültüründe üreme olmayan 23 olguda KEA kültüründe üreyen bakterinin klinik önemi konusunda sağlıklı bir karar verile-

mez. Aynı şekilde KEA kültüründe üreme olan 14 olgudan, kan kültürlerinde farklı bir bakteri üreyen 13'ü için pnömoni etkeni mikroorganizma konusunda karar verme olanağı yoktur. Hem kan, hem de bronkoskopik solunum yolu örneklerinde üreme olmayan 4 olguda ve invaziv örneklerde üreyen bakterinin pnömoni etkeni olduğu belirgin olan diğer bir olguda ise KEA kültür sonucunun yanlış olduğu söylenebilir. Sonuç olarak; KEA kültürü pozitif olan 72 hastadan 31'inde üreyen mikroorganizma olası etken olarak değerlendirilmiş, 5'inde yanlış pozitif sonuç elde edilmiş, 36 örnekte ise üreyen bakterinin klinik önemi değerlendirilememiştir (Tablo 1).

Yüzkırkçüç KEA örneğinde anlamlı kabul edilecek yoğunlukta üreme olmamıştır. Bu grupta yer alan olguların incelenen diğer klinik örneklerinin 117'sinde üreme olmamış, 26'sında ise etken mikroorganizma soyutlanmıştır. Kan kültürleri negatif bulunan 111 hastada pnömoni tanısı ekarte edilemeyeceği için bu olguların KEA kültür sonuçlarının gerçek negatif olduğu belirsizdir. Altı olguda hem KEA hem de invaziv örnek kültürlerinin negatif bulunması uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Üç olguda invaziv örnek kültürlerinde saptanan bakteriler ve 23 olguda kan kültüründe üreyen bakteriler KEA kültüründe ürememiştir; bu 26 olguda KEA kültürü yanlış negatif olarak kabul edilebilir (Tablo 2).

Bronkoskopik yöntemlerin uygulanmasındaki güçlükler nedeniyle araştırılan alternatifler arasında en çok üzerinde durulan EA örnekleridir. Bergman ve arkadaşları, EA kültürleri ile tekrarlanabilir sonuçlar elde edildiğini bildirmişlerdir (23). Mekanik ventilasyon uygulanan domuzlar üzerinde yapılan bir deneysel çalışmanın sonuçlarına göre EA örneklerinin kantitatif kültürü, VİP'te etken mikroorganizmanın saptanması için en uygun yöntemdir (20). Klinik, radyolojik ve mikrobiyolojik inceleme sonuçlarının birarada değerlendirildiği El-Biary ve arkadaşlarının çalışmasında, EA ve bronkoskopik örneklerin kültür sonuçları birbirine yakın duyarlılık ve özgüllükte bulunmuştur (14). Marquette ve arkadaşları, EA ve BKF örneklerinin kültür sonuçlarını karşılaştırmış ve uyumlu olduğunu bildirmişlerdir (24). Rumbak ve Sanchez-Nieto, EA örneklerinin kantitatif kültür sonuçlarının güvenilirliğini araştırmışlar; maliyet, kolay uygulanabilme gibi üstünlükleri nedeniyle VİP tanısında yararlanılabilecek bir yöntem olduğunu ortaya koymuşlardır (4,16).

Kantitatif EA örneği kültüründe bronkoskopik örnekler ile karşılaştırılabilecek sonuçlar elde edilmektedir. Kantitatif EA kültürleri özgüllük açısından bronkoskopik yöntemlerin yerini alacak nitelikte olmamakla birlikte; ucuz, basit ve güvenli bir alternatif olabilecek değerdedir. KEA örneklerinin tanı değerini araştırmaya yönelik bu çalışma yukarıda belirtildiği gibi sadece laboratuvar verilerine dayalıdır. Sonuçlar KEA örneklerinin nozokomiyal pnömoni tanısında yararlı olduğunu ortaya koyar nitelikte olmasına karşın bu konuda yapılacak klinik çalışmalarla desteklenmesi gereklidir.

### KAYNAKLAR

1. Toraks Derneği Solunum Sistemi İnfeksiyonları Çalışma Grubu. Hastane kökenli pnömoni: Tanı ve tedavi rehberi. Toraks Bülteni 1998;3(Ek 1):15-25.
2. Rello J, Quintana E, Ausina V. Incidence, etiology and outcome of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. Chest 1991;100:439-44.
3. Uzel S. Ventilatörle ilişkili pnömoni tanısı. Klimik Derg 1996;9:124-6.
4. Sanchez-Nieto JM, Torres A, Garcia-Cordoba F, et al. Impact of invasive and noninvasive quantitative culture sampling on outcome of ventilator associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 1998;157:371-6.
5. Mayhall CG. Nosocomial pneumonia: Diagnosis and prevention. Infect Dis Clin North Am 1997;11:427-57.
6. Horan TC, White JW, William R. Nosocomial infection surveillance, 1984. MMWR 1986;35:17-29.
7. Tablan OC, Andersen LJ, Arden NH, et al. Guideline for prevention of nosocomial pneumonia. Infect Control Hosp Epidemiol 1994;15:587-627.
8. Hanson LC, Weber DJ, Rutala WA. Risk factors for nosocomial pneumonia in the elderly. Am J Med 1992;92:161-6.
9. American Thoracic Society. Hospital acquired pneumonia in adults: Diagnosis, assessment of severity, initial antimicrobial therapy and preventive strategies. A consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 1995;153:1711-25.
10. Pennington JE. Nosocomial respiratory infections. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). Principles and Practice of Infectious Disease. 4<sup>th</sup> ed. New York: Churchill Livingstone Inc, 1995:2599-607.
11. Chastre J, Fagon JY, Trouillet JL. Diagnosis and treatment of nosocomial pneumonia in patient in intensive care unit. Clin Infect Dis 1995;21(Suppl 3):226-37.
12. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ. Evaluation of clinical judgement in the identification and treatment of nosocomial pneumonia in ventilated patients. Chest 1993;103:547-53.
13. Center for Disease Control and Prevention. Guidelines for prevention of nosocomial pneumonia. MMWR 1997;46(RR-1):1-79.
14. El-Biary M, Torres A, Gonzalez J, et al. Quantitative cultures of endotracheal aspirates for the diagnosis of ventilator-associated pneumonia. Am Rev Respir Dis 1993;148:1552-7.
15. Salata RA, Lederman MM, Shales DM, et al. Diagnosis of nosocomial pneumonia in intubated intensive care unit patients. Am Rev Respir Dis 1987;135:426-32.
16. Rumbak MJ, Bass RL. Tracheal aspirate correlates with protected specimen brush in long-term ventilated patients who have clinical pneumonia. Chest 1994;106:531-4.
17. Johanson WG, Seidenfeld JJ, Gomez P, Los Santos R, Coalson JJ. Bacteriologic diagnosis of nosocomial pneumonia following prolonged mechanical ventilation. Am Rev Respir Dis 1988;137:259-64.
18. Heyland DK, Cook DJ, Marshall J, et al. The clinical utility of invasive diagnostic techniques in the setting of ventilator associated pneumonia. Chest 1999;115:1076-84.
19. Chastre J, Fagon JY, Bornet-Lesco M, et al. Evaluation of bronchoscopic techniques for the diagnosis of nosocomial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 1995;152:231-40.
20. Wermert D, Marquette C, Copin M, et al. Influence of pulmonary bacteriology and histology on the yield of diagnostic procedures in ventilator associated pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 1998;158:139-47.
21. Fagon JY, Chastre J, Hance AJ, et al. Detection of nosocomial lung infection in ventilated patients. Am Rev Respir Dis 1988;138:110-6.
22. Pham LH, Brun Guisson C, Legrand P, et al. Diagnosis of nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients. Am Rev Respir Dis 1991;143:1055-61.
23. Bergman DC, Bonten MJ, de Leeuw P, Stobberingh EE. Reproducibility of quantitative cultures of endotracheal aspirates from mechanically ventilated patients. J Clin Microbiol 1997;35:796-8.
24. Marquette CH, Georges H, Wallet F, et al. Diagnostic efficiency of endotracheal aspirates with quantitative bacterial cultures in intubated patients with suspected pneumonia. Comparison with the protected specimen brush. Am Rev Respir Dis 1993;148:138-44.

### YAZIŞMA ADRESİ

Doç. Dr. Mehmet Ali ÖZİNEL  
Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Mikrobiyoloji ve Klinik  
Mikrobiyoloji Anabilim Dalı  
İZMİR

Makalenin Geliş Tarihi: 01.02.2001 Kabul Tarihi: 14.05.2001