

Pseudomonas aeruginosa Suşlarında Görülen Beta-Laktam Direnç Fenotipleri ve Antibiyotik Duyarlılıkları

Dr. Nevriye GÖNÜLLÜ*, Dr. Yeşim GÜROL**,
Dr. Meral BÜLÜÇ**, Dr. Çiğdem BAL**

* İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp Araştırma Enstitüsü,
** İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji
ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, İstanbul.

ÖZET

İstanbul Tıp Fakültesi Mikrobiyoloji ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda çeşitli klinik örneklerden izole edilen 50 *Pseudomonas aeruginosa* suşunun antibiyotik duyarlılıkları ve çeşitli beta-laktam direnç fenotiplerinin insidansı saptanmıştır. Fenotipler disk difüzyon, antibiyotik duyarlılıkları ise agar dilüsyon yöntemleri ile tespit edilmiştir. Direnç paternlerine göre, *P. aeruginosa* suşları beş gruba ayrılmıştır. Hastanemizde beta-laktam direnç mekanizmaları olarak sıklık sırasıyla beta-laktamaz üretimi (%52) [penisilinaz (%24), genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL) (%16) ve sefalosporinaz aşırı üretimi (%12)] ve geçirgenliğin değişmesi ve/veya aktif dışarı pompalama ile oluşan enzimatik olmayan direnç (%10) bulunmuştur. Porin D2 değişikliklerine bağlı olduğu düşünülen imipenem direnci (%28) suşların %2'sinde tek başına, %26'sında ise diğer mekanizmalar ile kombine olarak bulunmuştur [penisilinaz ile birlikte 10 (%20) suşta, sefalosporinaz aşırı üretimi ile birlikte 2 (%4) suşta, GSBL ile birlikte 1 (%2) suşta].

Anahtar Kelimeler: *Pseudomonas aeruginosa*, Beta-laktam direnç fenotipleri, Minimal inhibitör konsantrasyonu.

SUMMARY

Antibiotic Susceptibilities and Phenotypes of Beta-Lactam Resistance Among *Pseudomonas aeruginosa*

The antibiotic susceptibilities and the incidence of various phenotypes of beta-lactam resistance in 50 *Pseudomonas aeruginosa* strains isolated from various clinical specimens in the Hospital of Istanbul Faculty of Medicine, Department of Microbiology and Clinical Microbiology were determined. The disk diffusion method for determining the phenotypic groups and the agar dilution method for determining the susceptibilities were used. *P. aeruginosa* strains were classified into five groups of according to their resistance profiles. The most common mechanism of beta-lactam resistance in our isolates was beta-lactamase production (52%) [production of penicillinase (24%), extended spectrum beta-lactamase (16%), overproduction of cephalosporinase (12%)] followed by the nonenzymatic resistance (10%) represented by impermeability and/or efflux mechanisms. Imipenem-specific resistance (28%), most probably due to the loss of porin D2, was determined in 2% of the strains while in 26% of the strains combined mechanisms of resistance were found [penicillinase in ten strains (20%), overproduction of cephalosporinase in two strains (4%), extended spectrum beta-lactamase in one strain (2%)].

Key Words: *Pseudomonas aeruginosa*, Beta-lactam resistance phenotypes, Minimum inhibitory concentration.

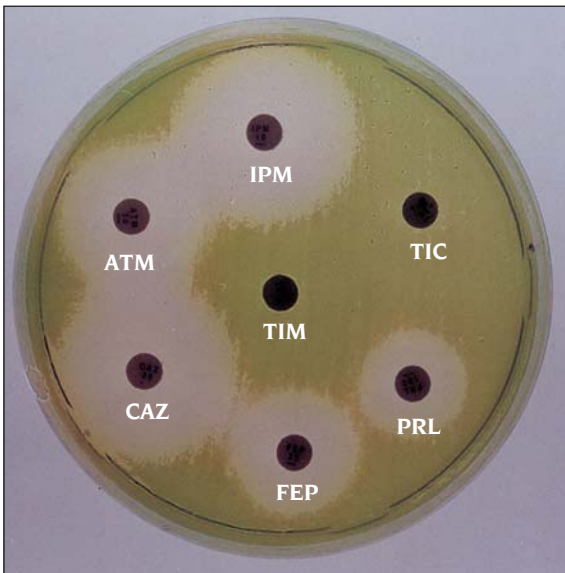
GİRİŞ

Pseudomonas aeruginosa, en önemli hastane infeksiyonu etkenlerinden biridir. Hızlı antibiyotik direnci kazanması ve çoğul dirençli olmasından dolayı, yüksek mortaliteye sahip infeksiyonlardan sorumludur. *P. aeruginosa* birçok antibiyotiğe doğal olarak dirençlidir ve etkili bir tedavi önerilmesi giderek zorlaşmıştır (1-3).

P. aeruginosa'da beta-laktam direnci enzimatik [penisilinaz, genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz (GSBL), imipenemaz ve dereprese mutantların salgıladığı sefalosporinazlar] ve enzimatik olmayan (porin kaybıyla geçirgenliğin azalması, aktif dışarı pompalama) mekanizmalar ile oluşur. Beta-laktam direnç paternlerine göre *P. aeruginosa* suşları beş gruba ayrılabilir. Gruplama aşağıdaki kriterlere göre yapılmıştır (4):

Enzimatik Direnç

Penisilinaz fenotipi: Tikarsilin ve piperasilin gibi penisilinlere karşı minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) değerleri çok yüksektir. Suşlar seftazidime ve imipeneme duyarlıdırlar. Sefepime, sefpiroma ve aztreonama karşı duyarlı olabirler veya MİK değerleri duyarlılık sınırları içinde bir miktar yükselmiş olabilir. Bush grup A veya D'ye ait olan bu beta-laktamazlar üç gruba ayrılmaktadır: PSE veya CARB grubu, OXA grubu ve TEM grubu. Beta-laktamaz inhibitörleriyle inhiye olurlar; substrat hidrolizi, izoelektrik nokta ve polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) ile tanımlanabilirler (Resim 1).



Resim 1. Penisilinaz Fenotipi.

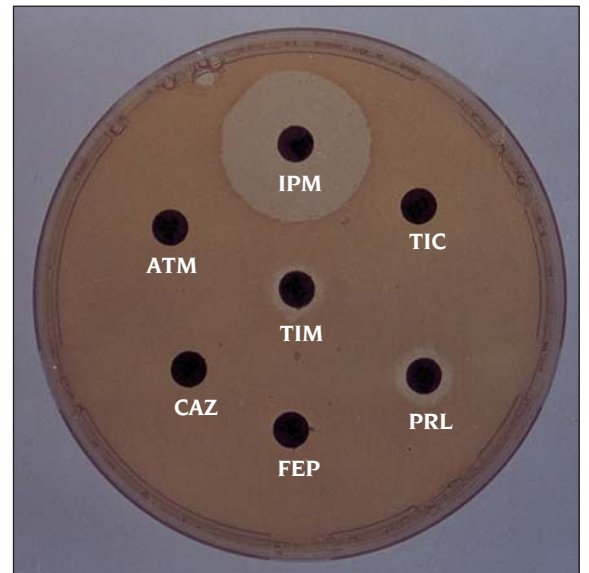
Sefalosporinaz hiperproduksiyonu: Bu suşların sefalosporinlere karşı MİK'leri penisilinlere oranla daha fazla yükselmiştir. AmpC sefalosporinaz üretimi aminopenisilinler, birinci ve ikinci kuşak sefalosporinler ile indüklenebilmektedir. Farklı düzeylerde derepresyon görülebilmekle birlikte, enzim genellikle yüksek düzeylerde salgılanmaktadır (Resim 2). Düşük düzeyde sefalosporinaz salgılandığı durumlarda, tikarsilin, sefepim, sefpirom ve aztreonam aktivitesi, piperasilin ve seftazidim aktivitesinden göreceli olarak daha yüksek olabilir. Beta-laktamaz inhibitörleriyle yapılan sinerji testi genelde negatiftir, fakat yalnız tazobaktam, piperasilinin aktivitesini kısmen artırır.

GSBL: Üçüncü kuşak sefalosporinleri ve aztreonamı hidrolize eden bu beta-laktamazlar imipeneme etki etmezler ve klavulanik asit ile inhiye olur; seftazidim ve amoksisilin-klavulanik asit ile yapılan çift disk sinerji testinde, klavulanik asit ile inhiye olan bu beta-laktamazlar, sinerji görüntüsünü verir (Resim 3).

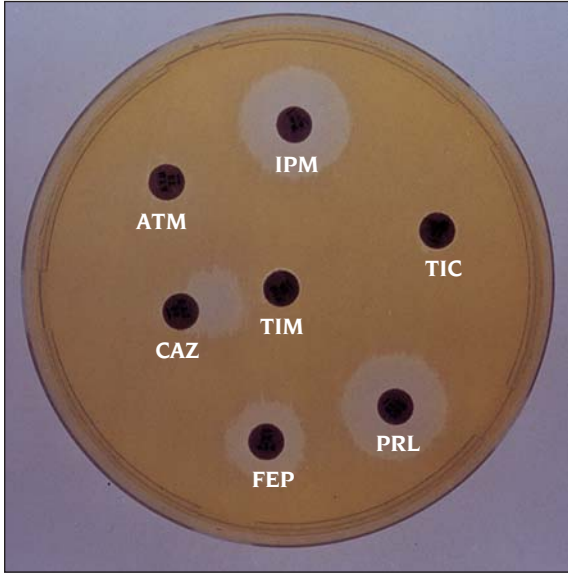
Enzimatik Olmayan Mekanizma

Porin kaybı sonucu geçirgenliğin azalması ve/veya dışarı pompalamaya bağlı beta-laktam direnci düşük düzeylerde seyreder (Resim 4).

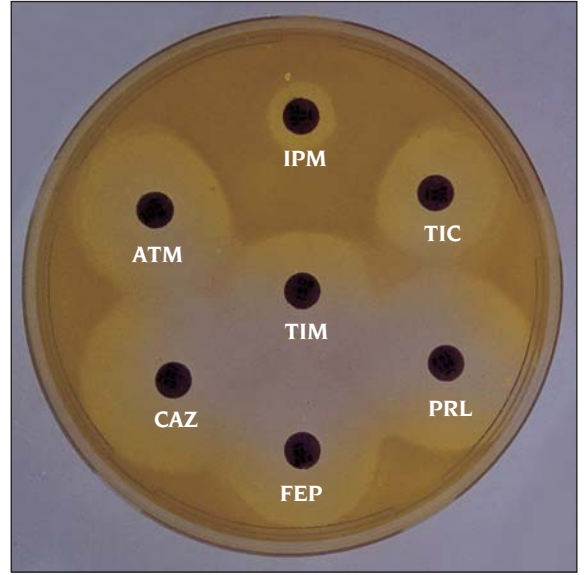
Tek başına imipenem direnci: Enzimatik olmayan direncin bir alt grubu olmakla birlikte, *P. aeruginosa*-imipenem ikilisi açısından önemli bir mekanizma olduğu için burada ayrı ele alınmıştır. Tek başına imipenem direnci porin D2 üretiminin azalmasına veya olmamasına bağlı-



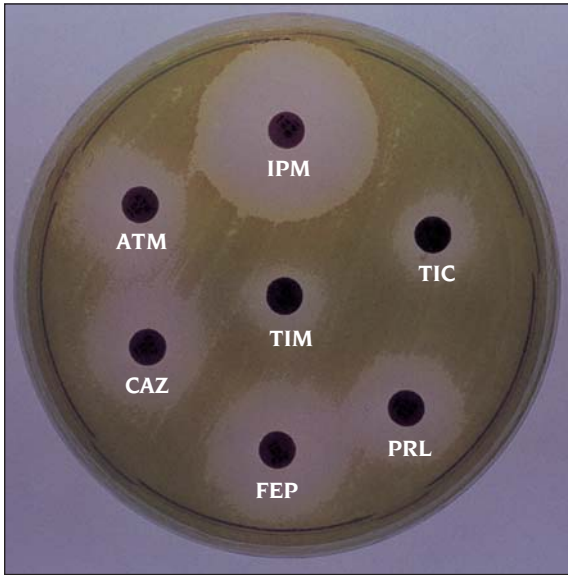
Resim 2. Yüksek Düzeyde Sefalosporinaz Üretimi.



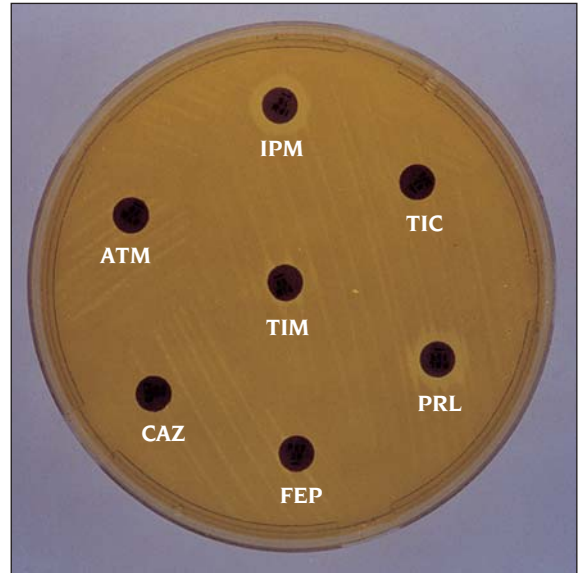
Resim 3. Genişlemiş Spektrumlu Beta-laktamaz Fenotipi.



Resim 5. Porin Direnci.



Resim 4. Enzimatik Olmayan Direnç.



Resim 6. Yüksek Düzeyde Sefalosporinaz Üretimi + İmipenem Direnci.

dır. Diğer beta-laktamları kapsamaz, imipeneme özeldir (Resim 5). Bu mekanizmanın sefalosporinaz aşırı üretimi ile birlikte bulunması imipenem direncinin düzeyini yükseltir ve tüm beta-laktamlara direnç gözlenebilir (Resim 6).

Duyarlı fenotip: Herhangi bir direnç mekanizmasının saptanmadığı fenotiptir (Resim 7).

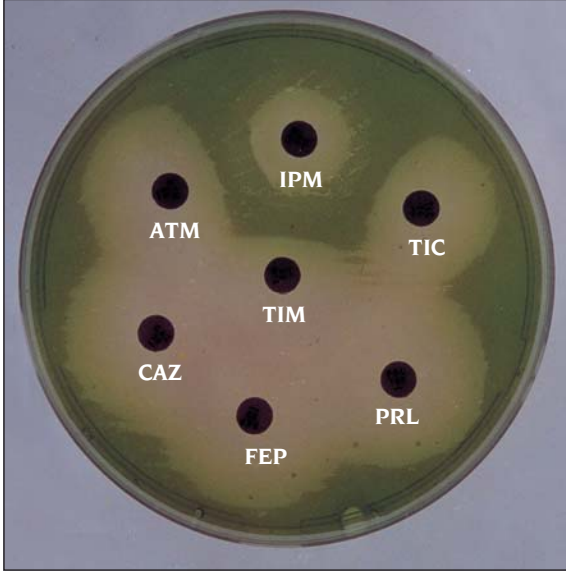
Bu çalışmada, Temmuz 2000-Ekim 2001 tarihleri arasında İstanbul Tıp Fakültesi Hastanesi'nde yatan hastalardan alınan çeşitli klinik örnekler-

den izole edilen 50 *P. aeruginosa* suşunda görülen beta-laktam direnç fenotipleri ve antibiyotik duyarlılık oranları tespit edilmiştir.

MATERYAL ve METOD

Suşlar

P. aeruginosa suşları çoğunlukla cerrahi ve yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalardan izole edilmiştir. Elli suşun 15'i idrar, 15'i hemokültür, 12'si cerahat, beşi trakeal aspirat ve üçü balgam izolatıdır.



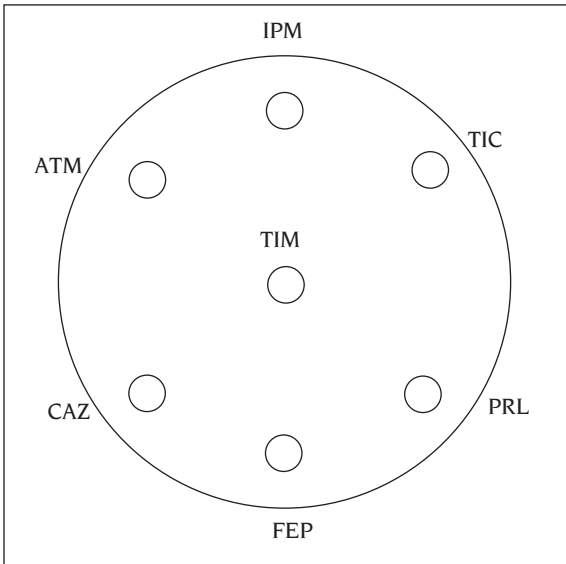
Resim 7. Duyarlı Fenotip.

Direnç Fenotipi Tayini

Direnç fenotiplerini belirlemek için diskler Şekil 1'deki gibi yerleştirilmiştir.

Antibiyotik Duyarlılıkları

Antibiyotik duyarlılık oranlarını belirlemek için agar dilüsyon yöntemiyle minimal inhibitör konsantrasyon (MİK) testi yapılmış ve bulunan değerler "National Committee for Clinical Laboratory Standards (NCCLS)" kriterlerine göre yorumlanmıştır (5).



Şekil 1. *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarında Direnç Fenotipini Belirlemede Kullanılan Diskler. IPM: İmipenem, TIC: Tikarsilin, TIM: Tikarsilin + klavulanik asit, PRL: Piperasilin, FEP: Sefepim, CAZ: Sefotazidim, ATM: Aztreonam.

BULGULAR

Duyarlılık oranlarına göre, amikasin, imipenem ve seftazidim en etkili antibiyotikler olarak bulunmuştur. Özellikle imipenem ve seftapime karşı, orta duyarlı suşların oranı yüksek olarak saptanmıştır. Duyarlılık oranlarına göre antibiyotik aktiviteleri imipenem = amikasin > seftazidim > seftapim = aztreonam > tikarsilin + klavulanik asit > siprofloksasin > tikarsilin olarak bulunmuştur. Elli suşun dokuz antibiyotiğe karşı duyarlılık oranları Tablo 1'de, tahmin edilen direnç mekanizmalarının oranları ve değerlendirme kriterleri ise Tablo 2'de özetlenmiştir. Buna göre;

Suşların %24'ünde penisilinaz fenotipi belirlenmiştir.

Özellikle hastanelerde antibiyotik baskısı ile artan AmpC tipi beta-laktamaz aşırı üretimine suşların %12'sinde rastlanmıştır.

Suşların %16'sında GSBL fenotipi saptanmıştır, fakat bu oran, GSBL özelliği taşıdığı halde klavulanik asitten etkilenmeyen bazı oksasilinazlarda (OXA-tipi enzimler) fenotip belirleme güçlüğü nedeniyle gerçeğinden düşük bildirilmiş olabilir.

İmipenem direnci, muhtemel porin D2 kaybindan kaynaklanmaktadır ve genellikle diğer mekanizmalar ile kombine olarak bulunmuştur. Penisilinaz fenotipi ile 10 (%20) suшта, sefalosporinaz aşırı üretimi ile 2 (%4) suшта, GSBL fenotipi ile 1 (%2) suшта, tek başına imipenem direnci olarak ise 1 (%2) suшта görülmüştür.

TARTIŞMA

P. aeruginosa, özellikle hastanede yatan ve bağımsızlığı baskılanmış kişilerde ciddi seyirli klinik tablolara yol açmaktadır. Hastane ortamında sık ve geniş çapta antibiyotik kullanımı, çoklu dirençli suşların yayılımını kolaylaştırmış ve tedaviyi güçleştirmiştir (6-8).

Bu çalışmada çeşitli klinik örneklerden izole edilen 50 *P. aeruginosa* suşunun dokuz antibiyotiğe karşı duyarlılıkları ve çeşitli beta-laktam direnç fenotiplerinin oranları tespit edilmiştir. Hastanemizde en sık rastlanan beta-laktam direnç mekanizması beta-laktamaz oluşumudur (penisilinaz, GSBL ve sefalosporinaz aşırı üretimi). İkinci sıklıkla, geçirgenliğin değişmesi ve/veya aktif dışarı pompalama ile oluşan enzimatik olmayan dirence rastlanmıştır. Muhteme-

Tablo 1. Elli *Pseudomonas aeruginosa* Suşunun Dokuz Antibiyotiğe Karşı Duyarlılık Oranları.

Antibiyotikler	MİK															MİK aralığı				MİK ₉₀	S%	I%	R%			
	0.03	0.06	0.12	0.25	0.5	1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	2048	> 2048	5					8-1024	256	1024
Tikarsilin							3	14	5	1	1	1	1	7	5	9			5			1024	46	-	54	
Tikarsilin + klavulanik asit								13	11	4	7	9	2	9	2	2			2			512	56	-	44	
Seftazidim	1			1	17	6	5	1	2	3	1	2	3	6	6	2					0.12-1024	2	512	62	4	34
Aztreonam				1	13	9	7	1	3	6	1	5	4								1-1024	8	512	60	2	38
Sefpirom				6	7	10	2	12	4	5	1	1	2								1-1024	8	64	-	-	-
Sefepim				4	15	3	1	8	8	4	7										1-128	16	128	46	16	38
İmipenem	1			6	14	5	9	9	3			2									0.03-256	2	8	72	18	10
Amikasin				2	11	9	9	4	4	6	2	2	1								0.5-256	4	32	78	12	10
Siprofloksasin	18	2	1	5	1	4	2	5	8	2	2										0.12-128	1	32	52	2	46

MİK: Minimal inhibitör konsantrasyonu, S: Duyarlı, I: Orta, R: Dirençli.

Tablo 2. Elli *Pseudomonas aeruginosa* Suşunda Tespit Edilen Tahmini Beta-Laktam Direnç Mekanizmalarının Oranları ve Değerlendirme Kriterleri.

Mekanizma	Tikarsilin	Piperasilin	Seftazidim	Sefepim	Aztreonam	İmipenem	Klavulanik asit	Tazobaktam	%
Duyarlı	S	S	S	S	S	S	-	-	36
Penisilnaz üretimi	R	R/I	S	I/S	I/S	S	+/-	+/-	24
Enzimatik olmayan direnç	I/R	S/I	S/I	I	I	S	-	-	10
Sefalosporinaz aşırı üretimi	R/I	R/I	I/R	I/R	I/R	S	-	+/-	12
GSBL üretimi	R	I/R	R	R	I/R	S	+/-	+/-	16
Tek başına imipenem direnci*	S	S	S	S	S	R/I	-	-	2

S: Duyarlı, I: Orta, R: Dirençli, GSBL: Genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz.

* Diğer mekanizmalarla birlikte imipenem direnci %26 olarak bulunmuştur.

len porin D2'nin değişikliklerine bağlı olan imipenem direnci ise 14 imipenem dirençli suştan 13'ünde diğer mekanizmalar ile birlikte bulunmuştur.

Çeşitli yıllarda ülkemizde *P. aeruginosa* suşlarında antibiyotik direncini araştıran çalışmalar Tablo 3'te özetlenmiştir.

Ülkemizde yapılan çalışma sonuçlarına göre, *P. aeruginosa* suşlarında beta-laktam direncine yüksek oranda rastlandığı görülmektedir. Tüm çalışmalarda beta-laktam antibiyotikler arasında en etkili antibiyotiğin imipenem olduğu; piperasiline, seftazidime, aztreonama oldukça yüksek direnç oranları bildirildiği gözlenmektedir. Çalışmamızda beta-laktam dışı antipsödomonal antibiyotiklerden, amikasinine karşı düşük, siprofloksasine karşı ise yüksek bir direnç oranı saptanmıştır ve bu oranlar diğer çalışmalarda da benzer olarak bulunmuştur (14-16). Gür ve arkadaşları, dokuz ayrı hastanede yoğun bakım ünitelerinden izole edilen *P.aeruginosa* suşlarında sefalosporinlere, gentamisine ve siprofloksasine oldukça yüksek direnç oranları gözlemişlerdir. Bu çalışmada da en etkili antibiyotiklerin imipenem ve amikasin olduğu bulunmuştur (7). Günseren ve arkadaşları tarafından yapılan çok merkezli bir çalışmada, yoğun bakım ünitelerinden izole edilen 165 *P. aeruginosa* suşunda seftazidime %37.4, sefepime %24.8, imipeneme %44.2, amikasinine %25.9 ve siprofloksasine %30.5 oranında direnç gözlenmiştir (17). Çalışmamızda seftazidi-

me karşı direnç oranları söz konusu çalışma ile benzer, imipeneme ve amikasinine direnç oranları daha düşük, sefepime ve siprofloksasine direnç oranları ise daha yüksek bulunmuştur. Farklılıkların, çalışmamızdaki hastaların sadece yoğun bakım ünitelerinde yatan hastalar olmamasından kaynaklandığı düşünülmüştür.

Çalışmamızda ayrıca, bazı beta-laktam direnç fenotipleri saptanmaya ve gruplandırılmaya çalışılmıştır. Yaptığımız değerlendirmenin sonucunda, beta-laktamaz üretiminin (penisilinaz veya GSBL üretimi, sefalosporinaz aşırı üretimi) en önemli direnç mekanizması olduğu görülmüştür.

Ciddi seyirli infeksiyonların tedavisinde beta-laktam antibiyotikler ile aminoglikozid veya kinolon kombinasyonu ile dirençli suşların seleksiyonu önlenebilir ve sinerji sağlanabilir (4). Antibiyogramın yorumu ve direnç fenotiplerinin tanımlanması bu ciddi infeksiyonların tedavisinde gerekli bir unsurdur. *P. aeruginosa*'nın etken olduğu infeksiyonların tedavisinde direnç mekanizmalarından en az etkilenmiş antibiyotiğin seçimi yapılmalıdır. Laboratuvarda saptanan direnç fenotiplerine göre beta-laktam antibiyotik kullanımı için şu önerilerde bulunmak doğru olacaktır:

1. Enzimatik direnç için;

- Penisilinaz oluşturan *P. aeruginosa* infeksiyonlarında tikarsilin veya piperasilin kullanılmaması,

Tablo 3. Türkiye'de Çeşitli Yıllarda *Pseudomonas aeruginosa* Suşlarında Antibiyotik Direncini Araştıran Çalışmalar.

Kaynak	Antibiyotik direnç oranı (%)					
	Piperasilin	Seftazidim	Aztreonam	İmipenem	Amikasin	Siprofloksasin
Çelikdemir ve arkadaşları 1987 (9)	48		25		18	
Bakır ve arkadaşları 1992 (10)	54				13	17
Yücesoy ve arkadaşları 1995 (11)		26	36			
Tünger ve arkadaşları 1995 (12)	80	64	60	8		
Leblebicioğlu ve arkadaşları 1996 (13)	31	12	27	0		
Özgenç ve arkadaşları 1996 (14)		23	44	18	27	40
Urbarlı ve arkadaşları 1996 (15)		15	54	6	15	44
Gür ve arkadaşları 1996 (7)	50	30	48	29	26	50
Yapar ve arkadaşları 1999 (16)	31	32	13	17	12	35
Günseren ve arkadaşları 1999 (17)		37.4		44.2	25.9	30.5

• Sefalosporinaz aşırı üretiminde karbapenem veya antibiyogram sonucu mutlaka göz önüne alınarak piperasilin + tazobaktam veya dördüncü kuşak sefalosporin (sefepim) kullanılması,

• GSBL pozitif suş infeksiyonunda karbapenem kullanımının tercih edilmesi.

2. Enzimatik olmayan direnç mekanizmaları için;

• Tek başına imipenem direncinde doğal olarak imipenem dışı beta-laktam kullanılması,

• Porin D2 dışı - enzimatik olmayan mekanizma tahmininde ise tikarsilin veya aztreonam dışı bir beta-laktamın tercih edilmesi (3,6).

Bu çalışma sonuçlarının, infeksiyon etkeni olarak *P. aeruginosa* izole edildiği durumlarda laboratuvar bildiriminde yardımcı ve infeksiyonun tedavisinde yönlendirici olabileceği düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Bert F, Lambert-Zechovsky N. *Pseudomonas aeruginosa*: actualité sur la résistance aux β -lactamines et implications thérapeutiques. *Antibiotiques* 2000;2:195-201.
2. Cavallo JD, Fabre R, Leblanc F, Nicolas-Chanoine MH, Thabaut A. Antibiotic susceptibility and mechanisms of beta-lactam resistance in 1310 strains of *Pseudomonas aeruginosa*: A French multicentre study (1996). *J Antimicrob Chemother* 2000;46:133-6.
3. Cavallo JD, Leblanc F, Fabre R, GERPB. Surveillance de la sensibilité de *Pseudomonas aeruginosa* aux antibiotiques en France et distribution des mécanismes de résistance aux β -lactamines: étude GERPB 1998. *Pathol Biol* 2000;48:472-7.
4. Cavallo JD. *Pseudomonas aeruginosa* et β -lactamines. In: Freney J, Renaud F, Hansen W, Bollet C (eds). *Précis de bactériologie clinique*. Paris: Éditions ESKA, 2000:678-87.
5. National Committee for Clinical Laboratory Standards. Performance standards for antimicrobial susceptibility testing, 10th informational supplement, aerobic dilution, M100-S10. Wayne, Pa: National Committee for Clinical Laboratory Standards, 2000.
6. Bonfiglio G, Laksai Y, Franchino L, Amicosante G, Nicoletti G. Mechanisms of β -lactam resistance amongst *Pseudomonas aeruginosa* isolated in an Italian survey. *J Antimicrob Chemother* 1998;42:697-702.
7. Gür D, Ünal S. Yoğun bakım ünitelerinden izole edilen gram-negatif bakterilerin çeşitli antibiyotiklere in vitro duyarlılıkları. *Flora* 1996;3:153-9.

8. Görgün S, Ertek M, Yazgı H, Çelebi S, Kayhan CB. Nozokomial infeksiyonlu olgulardan izole edilen *Pseudomonas aeruginosa* suşlarında genişlemiş spektrumlu beta-laktamaz varlığı. *İnfeksiyon Dergisi* 2000;14:379-82.
9. Çelikdemir I, Çakır N, Yüce A, Bahar İH. Hastalardan soyutlanan *Staphylococcus* ve *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinin antibiyotiklere duyarlılıkları. *Türk Mikrobiyol Cem Derg* 1988;18:87-94.
10. Bakır M, Dökmetaş I, Bakıcı MZ, Sabır N. Hastane infeksiyonu etkeni *Pseudomonas*'ların çeşitli antibiyotiklere direnç durumları. *KLİMİK Dergisi* 1992;5:43-4.
11. Yücesoy M, Yüce A, Yuluğ N. Aztreonam, seftazidim ve bunların amikasin ile kombinasyonlarının *Pseudomonas aeruginosa* suşlarına etkinliği. *KLİMİK Dergisi* 1995;8:28-31.
12. Tünger A, Özkan F, Ulusoy S, Özer Ö, Özinel MA, Tokbaş A. Kan kültürlerinden etken olarak soyutlanan bakteriler ve antibiyotik duyarlılıkları. *KLİMİK Dergisi* 1995;8:71-4.
13. Leblebicioğlu H, Nas N, Günaydın M, Saniç A, Akçam T. Yoğun bakım servisindeki hastalardan izole edilen gram-negatif bakterilerin beta-laktam antibiyotiklere direnç durumu. *KLİMİK Dergisi* 1996.
14. Özgenç O, Urbarlı A, Erdenizmenli M, Fidan N, Arı A. *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinin çeşitli antimikrobiklere direnç oranlarının araştırılması. *İnfeksiyon Dergisi* 2002;16:179-82.
15. Urbarlı A, Arı A, Erdenizmenli M, Fidan M, Özgenç M. İdrar örneklerinden soyutlanan gram-olumsuz bakteriler ve antibiyotik direnç oranları. *İnfeksiyon Dergisi* 2001;15:249-53.
16. Yapar N, Ulusoy S, Arda B, Tünger A. Hastane infeksiyonu etkeni *Pseudomonas aeruginosa* kökenlerinde beta-laktamaz aktivitesi ve antibiyotik direnci. *İnfeksiyon Dergisi* 1999;13:51-4.
17. Günseren F, Mamıkoğlu L, Öztürk S, et al. A surveillance study of antimicrobial resistance of gram-negative bacteria isolated from intensive care units in eight hospitals in Turkey. *J Antimicrob Chemother* 1999;43:373-8.

YAZIŞMA ADRESİ

Uzm. Dr. Nevriye GÖNÜLLÜ
İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp
Araştırma Enstitüsü
Vakıf Guraba Caddesi
43280, Şehremini - İSTANBUL
e-mail: nevrignonullu@yahoo.com

Makalenin Geliş Tarihi: 29.10.2002 Kabul Tarihi: 21.04.2003