



TÜRK ÜROLOJİ DERGİSİ

Cilt : 11, Sayı : 1, 35-44 1985

GONOKOKSİK ÜRETRİT

GONORRHEAL ÜRETRİTİS

Dr. L. Sezai YAMAN (*)

Dr. Nihat ARIKAN (**)

Dr. A. Uğur ORUÇ (**)

GİRİŞ

Epidemiyolojik olarak gonore, en çok 20-40 yaşları arasında, özellikle seksüel aktivitenin en yüksek olduğu dönemde görülür. Sosyal faktörler (gizli-açık fuhuş, seksüel eğitim noksanlığı, ahlak dışı homoseksüel davranışlar) yüksek gonore oranına etken olabilirler. Hastalık sınır, bölge, ideoloji tanımadan dünyada oldukça yaygın olarak bulunur. Çocukluk ve ileri yaşta koit dışı olarak genel banyo, tuvalet, kirlenmiş hamam ve iç çamaşırlarının müştereken kullanılması ile nadir olarak görülebilir. Burada doktorların hatırlamaları gereken en önemli özellik, semptomsuz veya semptomlarını önemsemeyen taşıyıcıları ve hastalığın kaynağı olan bireyleri zamanında teşhis etmeleri ve gereken tedavilerini yapmalarıdır. Fransız'ların blenoraji, dış ülkelerde kavalye nezlesi, ülkemiz halkının da bel soğukluğu olarak tanımladığı gonokoksik üretrit gösterebileceği çok kötü komplikasyonlar nedeni ile yalnız ürolog, dermatolog, jinekolog değil bütün hekimlerce çok iyi bilinmelidir (1).

Asemptomatik kadın taşıyıcı (özellikle profesyonel kadınlarda hastalığın gizlenmesi, teşhis zorlukları nedeniyle) problemi eskiden beri bilinmektedir. Ayrıca araştırmalar göstermiştir ki hasta erkeklerin % 5'inde uzun bir zaman periyodu içinde semptomlar sinsi bir seyir gösterir. Hasta kadın ile tek bir temasta bulunan erkeğin gonoreye yakalanma riski % 35'tir. Müteaddit temaslarda bu oran % 75'e yükselmektedir. Şüphesiz gonokok cinsi ve immün faktörler bu işte önemli rol oynar. Amerikan askerleri üzerinde yapılan geniş çaplı bir araştırma % 022-2,2 gonokokal hastalığı göstermiştir. Hanfield ve arkadaşları, tedavisiz kaldığı takdirde semptomsuz

(*) Ank. Üni. Tıp Fak. Üroloji Ana Bilim Dalı.

(**) Ank. Üni. Tıp Fak. Üroloji Ana Bilim Dalı Araştırma Görevlisi.

erkeklerin 2/3'ünün hastalığa yakalandıktan sonra 165 gün taşıyıcı (portör) olarak kaldığını göstermişlerdir (1).

ETYOLOJİ

Gonorenin etkeni "Neisseria Gonorrhoea", ilk defa 1879'da "Neisser" tarafından ortaya çıkarılmıştır. Gr(—), böbrek şekilli, çiftler halinde bulunan, aerob, en az 6 çift bakterinin bir arada bulunduğu diplokoklardır. Optimal büyümeleri için % 3-8 CO₂'li ortama ihtiyacı vardır. Glukozu iyi kullanması, maltozu, sukrozu, laktozu iyi kullanamaması sayesinde ve "Speşifik Flourens Antikor Testi" ile diğer diplokok türlerinden kolayca ayrılır. İnkübasyon süresi 2-10 gün, çoğunlukla 3-4 gündür.

Gonokok, ağarda üretildiğinde 5 ayrı türü izole edilmiştir. Bu tipleri T₁ —T₂ —T₃ —T₄ —T₅ olarak bilir. T₁ ve T₂ insan idrarına tekrar aşılındığında çok toksiktir. Erken semptom verir ve klinik göstergeleri belirgindir. En sık görülen tipler bunlardır. T₃—T₄—T₅ daha az toksiktir. Sessiz seyreder ve klinik gösterileri her zaman belirgin değildir. T₁—T₂, pili denen kancalı uçlarla kaplı bakterilerdir. Piliilerin, epitel hücreleri ile gonokokun kolayca bağlantı kurmalarını sağladıkları saptanmıştır (2).

Gonokokun subgrup sınıflandırılmasında hücre zarındaki antijenik değişmeler veya invitro beslenme yoluyla ilgili görüntülere dayanılarak birçok yöntem ileri sürülmüştür. "Auxotyping" denilen bir yöntem, bakterilerin gelişmesi için gerekli arginin, urasil, hipoksantin yardımı ile bu türlerin bakteriyemiye neden olabileme özelliğinin fazla olabileceğini göstermektedir.

PATOGENEZ ve SEMPTOMLAR

Üriner traktus hücrelerinin (çok katlı değişici epitel) keratinize olması, pollaküriye rağmen gonokokun epitellerde kolayca barınmasına her zaman imkân vermez.

İltihaplanmaya karşı bağışıklık mekanizması histolojik yapı dışında henüz tam olarak açıklanmış değildir. Ancak immün mekanizmanın üretral enfeksiyonlarda önemli rolü olduğu bugün tamamen açıklığa kavuşmuştur. İki ayrı immün sistem bu hastalıkta rol oynar. Ig A eksudada bulunur ve epitel ile bakterilerin bağlantısının kesilmesine etki eder. Ancak Ig G'ye nazaran Ig A'nın rolü daha azdır. Ig G'ye karşı çoğalan başlıca antijenin de Lipopolisakarit (LPS) olduğu saptanmıştır (3).

Gonoreli hastaların serum antikorlarının incelenmesinde ve serolojik teşhis için kullanılan hücre duvarındaki deoksikolat (DOC) özünde bulunan önemli antijenik determinatin tanımlanmasında "Bağışıklığı Yok Etme" tekniği kullanılmıştır. Buna göre; gonokoksik hücrelerin dış ceperindeki

DOC'un özünde (Dr. Sanström serum tiplemesine göre) bir protein türevi olan P₁—P₂—P₃ ile gösterilen 3 dış çeper antijeni ile LPS ve diğer bazı önemsiz antijenler saptanmıştır.

P₂, ısı ile değişebilir. P₃, subünit molekül ağırlığı dithio - thrietinol içinde artan ve kolay nakledilebilen özelliğe sahiptir (3).

Gonokoksik üretrit, kadını ve erkekte farklı semptomlar verir.

Erkekte gösterdiği semptomlar :

- 1) Üretra meatusunda kızarıklık ve ödem,
- 2) Sarı-yeşil, mukopürülen ekulman,
- 3) Dizüri, pollaküri, nadiren terminal hematüri,
- 4) İstem dışı ağrılı ereksiyonlar (akut korditis sonucu) ve,
- 5) İnguinal lenfanjitistir.

Kadınlarda gösterdiği semptomlar ise :

- 1) Servisite bağlı anormal vaginal ekulman (% 26 kadında),
- 2) Üretritise bağlı dizüri, pollaküri, (% 29 kadında),
- 3) Endometritise bağlı anormal menstrüel kanama (% 30 kadında),
- 4) Bartholinit ve labial kanamalar (% 82 kadında),
- 5) Anorektal rahatsızlık ve kanamalar,
- 6) Salpenjitise bağlı aşağı abdominal ağrılar (salpenjitisin % 50 nedeni gonoredir) şeklinde görülebilir.

Kadında nadiren postpubertal olarak serviks ve endoservikse yerleşir. Assendan yayılarak fallop yoluyla peritoneite neden olabilir (4).

Başka olgulara gelince; oral ve anal koitler sonucu belirtiler bu bölgelerde de değişik gösteriler halinde nadir de olsa müşahade edilebilir. Homoseksüellerde farinkse, anal kanala yerleşmesi ile bazan keratinize ve ülseratif lezyonlara da rastlanabilir. Bu tür kimselerde % 5-10 oranında bulunur. Konjunktival, respiratuar olgulara da yeni doğmuşlarda aniden bulaşma sonucu rastlanabilir. Bunlarda çok nadir de olsa diğer mukozal yüzeylerin enfeksiyonu "Gonokokal amniotik enfeksiyon sendromu"na yol açabilirler (5).

TANI

Tanıda gonokokun tesbiti şarttır. Gonokok görülmeyen olgularda değişik tanı yöntemleri ile olayın gonore olmadığı açıklığa kavuşturulmalıdır. Bu nedenle öncelikle ekulman ve idrar (3 kadeh deneyi), gerektiğinde serum incelemeleri yapılır (3, 6).

1) Gram boyama (smear, boyanma ve diplokok ile hücrenin ilişkisine göre +, şüpheli, — olarak değerlendirilir. Hücre içinde ve küme yapmış

bakteriler +, hücre dışı bakteriler şüpheli, dağınık diplokoklar — olarak kabul edilir). Bu yöntemle % 80-85 sonuca gidilir.

2) Blue de methylen ile boyama % 65-70 sonuca götürmekle beraber en kolay tanı yöntemidir.

3) Kültür: Şüpheli olgularda uygulanmalıdır. Ancak 2 gün sonra sonuca gidilebilir. 2 yöntem kullanılır.

- a) Modifiye Martin-Thayer aracı
- b) Çukulata Agar'ı (% 3-8 CO₂'li)

4) Provakasyon testleri (olayın gizli kaldığı durumlarda hastalık teşhis edilmeye çalışılır). Boyama ve kültür testleri hastaya ilaç kesilmesinden 1 gün sonra alkol veya tahriş edici gıda alınması ile uygulanır.

- 5) Kompleman fiksasyon testi
- 6) Radyo-immünoassey
- 7) İmmüno-floresans
- 8) İmmüno-absorban enzim halkaları (ELISA) (% 97 sonuç verir) (3).

5-6-7-8. şıklarda bahsedilen testler özel lozaratuvar ve bilgi gerektirir. Burada bakterioloğa önemli görev düşer.

KOMPLİKASYONLARI

Gonore erken teşhis edilmez ve yeterli tedavi ile kontrolleri yapılmazsa komplikasyonları oldukça çok görülür. Bunlar:

1) Erken komplikasyonlar: Hastalığın seyri veya ilk 3-4 haftalık süre içinde görülebilir.

- A) Balanit (sirkumsizyon yapılmamışlarda)
- B) Postit (sirkumsizyon yapılmamışlarda)
- C) Posterior üretrit
- D) Akut prostatit
- E) Akut epididimit
- F) Rektit ve anüs çevresi ülserleri (Homoseksüellerde)
- G) Sistemik belirtiler: Artrit, perikardit, septisemi, menenjit. Antibiotiklerin keşfinden sonra bunlar hemen hiç görülmemişlerdir.

2) Geç komplikasyonlar: Hastalığın 3-4 haftayı geçtiği durumlarda müşahede edilirler.

- A) Kronik nonspesifik üretrit,
- B) Kronik prostatit (oldukça sık görülür)
- C) Üretra darlığı (ön üretrada): Son 30 yılda oldukça azalmıştır.

D) Potens bozuklukları (Kr. prostatit sonucu görülebilirler)

E) İnfertilite : Darlık, epididimit, prostatit sonucu görülür. Kadında ise; Wöstron salpenjitisin % 13'ünde 1. yakalanmadan sonra, % 75'inde 2 veya daha sonraki yakalanmalardan sonra infertilite sorununu saptamıştır.

TEDAVİ

Hastalık teşhis edilir edilmez aşağıda şematize edildiği şekilde tedavi eksiksiz bir biçimde uygulanmalıdır. (15)

- 1) Mutlak seksüel istirahat ve çalışma ortamından uzaklaştırma,
- 2) Hijyenik önlemler : Genel ve genital temizlik önlemlerinin alınması,
- 3) Diyet düzenlenmesi : Hazmı kolay, tahriş edici olmayan gıdalar ve mutlak alkol yasağı,
- 4) Tıbbi tedavi : Gerekirse bakteriolojik kültür ve rezistans testlerine göre antibiotik tatbikatı çok yararlı olur. Keza hastalarda antibiotik allerjisi daima göz önünde tutulmalıdır. (7, 8, 9, 10, 11, 12, 13)

A) Penicillin	: Enjek. :	8—10 Gün :	Sabah, akşam
			800000 — 1000000 Ü
	Oral :	8—10 Gün :	2 gr/gün
B) Thiamphenicol	: Enjek. :	8—10 Gün :	1 gr/gün
	Oral :	8—10 Gün :	2 gr/gün
C) Spectinomycin	: Enjek. :	8—10 Gün :	2 gr/gün
D) Bactrim	: Enjek. :	12—15 Gün :	2-3 gr/gün
	Oral :	12—15 Gün :	2 gr/gün
E) Tetrasiklin	: Oral :	10 Gün :	1,5 - 2 gr/gün
F) Eritromisin	: Oral :	8 Gün :	2 gr/gün
G) Rifampisin	: Oral :	8 Gün :	1,2 gr/gün

Ayrıca bu antibiotikler için yan etki ve toksisite iyi bilinmelidir. Bizler penisilinlerle, thiamphenicol ve türevlerini daha çok tercih etmekteyiz. (14, 15, 16, 17, 18).

5) Kontroller : Tam şifaya emin oluncaya kadar yapılmalıdır.

6) Umumi Hıfzısıhha Kanunu'na göre bildirim zorunluluğu: Ancak memleketimizde bu konuya maalesef yeterince önem verilmemektedir.

MATERYAL ve METOD

1981 - 1984 yılları arasında Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Polikliniğine başvuran toplam 40248 hastanın poliklinik kayıtlarının retros-

pektif olarak incelenmeleri sonucu 718 hastanın (% 1,77) başvuru nedeninin üretral ekulman olduğu saptanmıştır. Klinik ve laboratuvar araştırmalarında bu hastalar gonokoksik üretrit, nonspesifik üretrit ve prostatit olarak değerlendirilmişlerdir.

Bu hastalar, yaş grupları, medeni durumları, meslekleri ve tedavi için başvuru sayılarına göre incelenmişlerdir.

BULGULAR

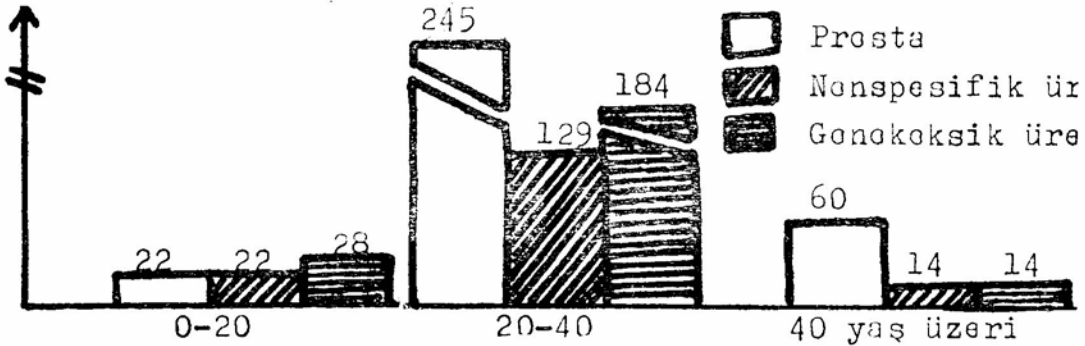
v Tablo 1'de primer yakınması üretral ekulman olan 718 hastanın klinik ve laboratuvar incelemeleri sonucu hastalıklarına göre dağılımları gösterilmektedir.

Hastalık	Sayısı	% si
Gonokoksik üretrit	226	31,4
Nonspesifik üretrit	165	23
Prostatit	327	45,6

TABLO 1: Üretral ekulmanlı 718 hastanın primer nedene göre dağılımı

Görüldüğü gibi gonokoksik üretrit prostatitten sonra 2. sırada bulunmaktadır.

718 hastanın yaşlarına göre dağılımı tablo 2 de gösterilmiştir. Bu tabloda görüleceği üzere üretral ekulman ve buna bağlı hastalıklar seksüel aktivasyon ile paralellik göstermektedirler.



TABLO II: Üretral ekulmanlı hastaların yaş dağılımları

Tablo 3'te 718 hastanın medeni durumuna göre dağılışı gösterilmiştir. Klasikte bilindiği gibi gonokoksik üretrit % 75,7 oranında bekarlarda görüldüğü halde nonspesifik üretrit evli ve bekarada aynı oranda, prostatit olgusu ise evlilerde daha fazla görülmektedir.

Hastalık	Evli		Bekar	
Gonokoksik üretrit	55	% 24,3	171	% 75,7
Nonspesifik üretrit	80	% 48,2	85	% 51,8
Prostatit	189	% 57,8	138	% 42,2
Toplam	324	% 45,1	394	% 54,9

TABLO III : Üretral ekulmanlı hastaların medeni durumları

Hastaların hekime başvuru sayılarına göre dağılımları tablo IV. de gösterilmiştir. Ancak hastaların değişik sağlık kuruluşlarına istediğinde başvurması nedeniyle bu tablo tam bir istatistiksel değerlendirme olmamaktadır. Fakat yine de gonore nedeniyle başvuru yüksektir.

Hastalık	1. kez		1'den çok	
Gonokoksik üretrit	188	% 83,3	38	% 16,7
Nonspesifik üretrit	142	% 86,1	23	% 13,9
Prostatit	293	% 89,6	34	% 10,4
Toplam	623	% 86,8	95	% 13,2

TABLO IV. : Üretral ekulmanlı hastaların hekime başvuru sayısına göre dağılımları.

Tablo 5 de 718 hastanın mesleklerine göre dağılımları gösterilmiştir. Görüldüğü gibi en yüksek oran serbest meslek erbabında olup, dış istatistiklerin doğrulandığı üzere emniyet mensuplarında bu hastalığa yakalanma olasılığı oldukça fazladır.

HASTALIK	SERBEST	MEMUR	ÖĞRENCİ	EMNİYET GÖREVLİSİ	İŞÇİ — ÇİFTÇİ	ÖĞRETİMEN	ÖĞRETİM ÜYE — YARD.	EMEKLİ	DİN GÖREVLİSİ	ÇEŞİTLİ
Gonokoksik üretrit	94	48	48	16	10	6	1	—	3	
Nonspesifik üretrit	51	41	36	6	16	8	2	1	4	
Prostatit	101	100	40	16	38	19	10	2	1	

TABLO: V. Üretral ekulmanlı hastaların mesleklerine göre dağılımları.

TARTIŞMA

1981 - 1984 yılları arasındaki Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Üroloji Ana Bilim Dalı'na başvuran üretral ekulmanlı hastaların % 45,6'sı prostatit, % 23'ü nonspesifik üretrit, % 31,4'ü gonokoksik üretrit olarak değerlendirilmiştir.

Gonokoksik üretrit tanısı konan 226 hastanın 184'ünün (% 81,4) 20-40 yaş grubunda olduğu görülmektedir. 28'i (% 12,4) 0-20, 14'ü (% 6,2) 40 yaş üzerinde olduğu saptanmıştır. Diğer literatürlerde de belirtildiği gibi gonokoksik üretrit, seksüel aktivitenin yüksek olduğu dönem olan 20-40 yaşları arasında daha çok görülmektedir.

226 hastanın tablo 3'te gösterildiği üzere 55'nin (% 24,3) evli, 171'nin (% 75,7) bekar olduğu saptanmıştır. Bunların çoğunluğunun hastalığa gizli fuhuş sonucu yakalanmış oldukları görülmüş ve hastaların hemen tümünün hastalığın tam bilincinde olmayıp potens kaybı veya infertilite korkusu ile hekime başvurdukları öğrenilmiştir. Evli olan hastaların tümünün gizli fuhuş sonucu enfekte oldukları saptanmış ve bir kısmı tedavi için başvurmadan önce eşleri ile cinsel ilişkide bulduklarını belirtmişlerdir. Bu durumda hasta eşlerinin de aynı dönemde, aynı ilaçlarla tedavileri yapılmıştır.

Bu 226 hastanın 188'i (% 83,3) hekime ilk kez başvururken 38'i (% 16,7) mükerrer başvurdukları görülmüştür.

Hastaların mesleklerine göre dağılımları incelendiğinde % 41,6 hastanın serbest, % 21,3'ünün memur, % 21,3'nün öğrenci, % 7,1'nin emniyet görevlisi, % 4,4'nün işçi-çiftçi, % 2,6'nın öğretmen, öğretim üye ve yardımcısı, % 0,4'nün emekli, % 1,3'nün çeşitli mesleklerde oldukları saptanmıştır.

Bu istatistiki rakamlarla birlikte son 4 yıl içinde gonokoksik üretrit daha sık görülmeye başlanmıştır. Bunda gerekli sağlık kontrollerinin ve fuhuşla mücadelenin iyi ve dikkatli bir şekilde yapılmaması yanında ekonomik bunalımın özellikle kadınları gizli fuhuşa itmesi ve biz hekimlerinde konuya yeterli yaklaşım içinde olmaması etkindir. Umumi Hıfzısıhha Kanunu'nun ve Dünya Sağlık Teşkilatı'nın konu üzerinde "bildirimi" şart koşmalarına rağmen bu konuda hemen hemen hiçbir resmi kayıt bulunmaması çok şaşırtıcıdır.

Tıp fakültelerinde öğrencilerin yeterli bilgi ile teçhiz edilmesi, mezuniyet sonrası da çeşitli duyurularla ve yönetmeliklerle hekimlere konunun önemini vurgulama, teşhis ve tedavide yeni yöntemleri duyurma yanında halkın, çeşitli ve çok yaygın araç ve gereçlerle (gazete, radyo, televizyon...) eğitilmesinde insan sağlığı için büyük bir atılıma girmek gerekir. Bu konu-

da, özellikle uğraşı veren ürolog, dermatolog, jinekolog'lara büyük görev düştüğü tartışma götürmez bir hakikattir.

Ö Z E T

1981 - 1984 yılları arasında A. Ü. Tıp Fakültesi Üroloji Polikliniğine üretral ekulman yakınmasıyla başvuran 718 hasta retrospektif olarak değerlendirildi. Bu hastaların % 45,6'nın prostatit, % 23'nün nonspesifik üretrit, % 31,4'nün gonokoksik üretrit tanısı aldığı görüldü.

Olgular yaş gruplarına, medeni durumlarına, hekime başvurma sayıları ve meslek gruplarına göre incelendi.

Son 4 yıl içinde gonokoksik üretritin sık görülmeye başlandığı saptandı. Bu konuda her branştan hekimlerin dikkatli ve titiz bir davranışa girmelerinin gerekli olduğu vurgulandı. Bu münasebetle son olarak klasiğe giren bilgiler aktarıldı.

SUMMARY

718 patients with urethral ecoulman had been evaluated retrospectively. 45,6 % of the patients has been diagnosed as chronic prostatitis, 23 % as nonspecific urethritis, 31,4 % as gonococcal urethritis.

The patients had been grouped according to their ages, being married or unmarried, jobs and their number of their hospital visits.

During the last 4 year gonococcal urethritis morbidity had been increased.

For this reason the latest clasical knowlewges has been tried to be given.

KAYNAKLAR

- 1 — **Harrison H., Gitles F.R.** : Urethritis, Campbell's 538-47 (1978).
- 2 — **Hadfield S.G., Glynn A.A.** : Application of immuno-blotting to the differentiation of spesific antibodies in gonorrhoea. Immunology 1984 - 51 : 615, 621.
- 3 — **Klerk, E., Anderson, R., Geffen, C.** : The enzyme-linked immuno-sorbent assey (ELISA) in the laboratory diagnosis of gonorrhea. SA Med j, 17 semp 1983 - 64 : 451-54.
- 4 — **Platt, R., Rice A. P.** : Risk of acquiring gonorrhea and prevalence of abnormal adnexal findings among women recently exPoses to gonorrhoea jama, dec. 16 1983 - vol 250 no 23.

- 5 — **David Friendly** : Neisseria gonorrhoea. Ophthalmia neonatorum (1983).
- 6 — **Winstanley, F.P.** : Gonorrhoea a predisposing factor for meningococcal disease. The Lancet, nov 12-1983.
- 7 — **Adler, M.W.** : Urethral discharge, management. Br. Med j 12 nov 1983.
- 8 — **Harrison, W.O.** : Oral rosoxacin for treatment of penicillin-resistant gonorrhoea. The Lancet, mar 10 1984 : 566.
- 9 — **Panikabutra, K.** : Cefaclor and cefamandole as alternatives to spectinomycin in the treatment of men with uncomplicated gonorrhoea. Br J Vener Dis 1983 : 59, 298-301.
- 10 — **Atia, W.A.** : Sultamicillin in the treatment of gonorrhoea caused by penicillin sensitive and penicillinase producing strains of neisseria gonorrhoea. Br J Vener Dis 1983 : 59 : 293-7.
- 11 — **Lesley J. Southgate** : Chlamydia trachomatis and neisseria gonorrhoea infections in women attending inner city general practices.
Br Med J 278 : 24 sept 1983.
- 12 — **Lancester D. J. et al** : Treatment of penicillin-resistant gonorrhoea with cefotaxime. Drug therapy edition 8/81 Supp : p-87-90, 1981.
- 13 — **Rajan V.S. et al** : HR 756 a new cephalosporin in treatment of gonorrhoea caused by ordinary and penicillinase-producing strains of neisseria gonorrhoea. Br J Vener Dis 56 : 255-258 (1980).
- 14 — **Hard S. et al** : Treatment of gonococcal urethritis in males with a single dose of cefotaxime. J of Antimicrobial Chemotherapy 6 supp A. P. 289/1980
- 15 — **Yaman, L.S. - Kalemli, M.** : Gonorede bulaşma yolları ve tedavi prensipleri. A.Ü.İ.F. Mec XXV : 315-320 (1972).
- 16 — **Limson, B. and at all** : Efficacy of thiamphenicol in serious nonsporing anaerobic infections. Curr. Ther. Res. 29 : 1-3 (1981).
- 17 — **Storck, H.** : Acut gonorrhoea treatment. Fol. Chemotherapeutica 1 : 1-9 (1974).
- 18 — **Kayalap, O.** : Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. 569-591-641 Ulucan Matbaası (1984).