

***Pseudomonas* Cinsi Bakterilerde İsepamisin Direncinin Araştırılması ve Diğer Aminoglikozid Dirençleriyle Karşılaştırılması**

Gönül Şengöz¹, Şemsinur Karabela¹, Yasemin Durdu¹, Kadriye Yaşar¹, Filiz Yıldırım¹, Mehmet Bakar¹, Macit Koldaş², Özcan Nazlıcan¹

Özet: Hastanemiz yoğun bakım ünitesi (YBÜ) ve diğer kliniklerinden gönderilen çeşitli materyallerden izole edilen *Pseudomonas* cinsi bakteriler, isepamisin direnci yönünden araştırıldı. Ayrıca bu bakterilerin gentamisin ve netilmisin için duyarlılıkları da araştırılarak isepamisin direnci ile karşılaştırıldı. Konvansiyonel yöntemler ve API-ID 32E ile 163 suş *Pseudomonas* cinsi bakteri olarak tanımlandı. Bakterilerin 99'u (%61) YBÜ'den, 64'ü (%39) diğer kliniklerden gelen materyallerden elde edildi. İsepamisin direnci disk difüzyon yöntemi ile NCCLS önerilerine göre belirlendi. İsepamisin diski (30 g) için inhibisyon zonu çapı >17 mm olanlar duyarlı, <14 mm bulunanlar dirençli kabul edildi. İsepamisin için genel direnç %50.3, sadece YBÜ izolatlarında %60.6, diğer klinik izolatlarında %34.3 olarak saptandı. YBÜ ve diğer kliniklerden gelen materyaller arasında isepamisine direnç açısından anlamlı fark saptandı ($p<0.01$). YBÜ'den elde edilen 54 suşta gentamisin ve netilmisin direnç oranları araştırıldı. İsepamisine dirençli suşların hepsinde gentamisin ve netilmisin direnci saptanırken, duyarlı suşlarda ise yarı yarıya gentamisin ve çok düşük netilmisin direnci belirlendi. İsepamisine duyarlı suşlarda netilmisin duyarlılığı gentamisinden anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.01$).

Anahtar Sözcükler: İsepamisin, *Pseudomonas* spp., antibiyotik direnci.

Summary: Determination of isepamicin resistance in *Pseudomonas* strains and comparison with other aminoglycosides. *Pseudomonas* isolates from various materials of intensive care unit (ICU) and other clinics of our hospital were evaluated for isepamicin resistance. Gentamicin and netilmicin susceptibilities were also searched for these bacteria and compared to isepamicin resistance. 163 strains were identified as *Pseudomonas* spp. with conventional methods and API ID 32E. 99 (60.7%) of bacteria were isolated from materials from ICU and 64 (39.2%) from other clinics. The isepamicin resistances were determined with disk diffusion method according to NCCLS recommendations. The inhibition zones greater than 17 mm were accepted as sensitive, zones less than 14 mm as resistant for 30 mg isepamicin disk. The general resistance for isepamicin was found 50.3%, and the resistance in the ICU 60.6%, and for the other clinics 34.3%. The difference of the resistance rates between the ICU and other clinics was found significant ($p<0.01$). The 54 strains isolated from the ICU were compared for isepamicin, gentamicin and netilmicin resistance rates, all of the isepamicin-resistant strains were found to be resistant to gentamicin and netilmicin while the resistance rate was half of isepamicin for gentamicin, and very little for netilmicin in isepamicin-sensitive strains. The netilmicin susceptibility was found significantly higher than gentamicin in isepamicin sensitive strains ($p<0.01$).

Key Words: Isepamicin, *Pseudomonas* spp., antibiotic resistance.

Giriş

Pseudomonas cinsi bakteriler, toprakta ve suda yaşayan Gram-negatif, nonfermentatif aerob basillerdir. Bazıları özellikle savunma sistemi zayıf durumdaki insanlar için fırsatçı patojendir ve sık kullanılan birçok antibiyotiğe dirençli olduğundan ağır ve tedavisi zor infeksiyonlara yol açar. *Pseudomonas* cinsi bakterilerden en sık izole edilen insan patojeni *P. aeruginosa*'dır. Çevre koşullarına dayanıklı, dezenfektan maddelere

oldukça dirençlidir. Hastane ortamında sık bulunur, iyotlu solüsyonlarda bile üreyebilir. Birçok hastane ve yoğun bakım ünitesinde de hastane infeksiyonu etkenleri arasında ön sıralarda yer almaktadır (1).

Pseudomonas cinsi bakterilerin oluşturduğu, çoğunlukla hastane kaynaklı olan ciddi infeksiyonlarda, kombine antibiyotik tedavisi gerekmekte, bu da sıklıkla bir aminoglikozidden faydalanma ihtiyacını ortaya çıkarmaktadır. Geniş etki spektrumu elde etmek, direnç gelişimi ve toksisiteyi azaltmak ve sinerji elde etmek gibi amaçlarla yapılan bu kombinasyonlarda kullanılacak aminoglikozidlerin, diğer antibiyotikler gibi direnç oranlarının bilinmesi, ilaç seçiminde klinisyenlere yol gösterici olacaktır.

İsepamisin, aminoglikozidleri inaktive eden enzimler karşısında diğerlerine göre daha stabil, düşük toksisite ve geniş spektruma sahip olduğu belirtilen ve ülkemizde yeni kullani-

- (1) Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Aksaray-İstanbul
- (2) Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Klinik Biyokimya ve Biyokimya Laboratuvarı, Aksaray-İstanbul

3rd Balkan Conference of Microbiology (4-6 Eylül 2003, İstanbul)'de bildirilmiştir.

Tablo 1. İseпамisine Duyarlı ve Dirençli Suşların Gentamisin ve Netilmisine Direnç Durumu

Antibiyotik	22 İseпамisine duyarlı suş		32 İseпамisine dirençli suş	
	Duyarlı	Dirençli	Duyarlı	Dirençli
Gentamicin	11	11	0	32
Netilmicin	21	1	1	31

ma giren bir gentamisin türevidir. Bu çalışmamızda, hastanemizdeki *Pseudomonas* suşlarında isepamisin direncini belirleyerek, aminoglikozid tercihinde infeksiyon tedavi ve kontrolüne katkı amaçlanmıştır.

Yöntemler

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi İnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Laboratuvarı'na çeşitli kliniklerden ve yoğun bakım ünitesinden (YBÜ) hastane infeksiyonu düşünülerek gönderilen kültür materyallerinde üreyen Gram-negatif, oksidaz-pozitif, oksidatif basillerden klasik bakteriyolojik idantifikasyon işlemleri ve API (bioMerieux, Fransa) ile *Pseudomonas* cinsi bakteri olduğu belirlenen 163 suş çalışmaya alındı. Suşların 24'ü *P. aeruginosa* olarak adlandırıldı. *Pseudomonas* cinsi bakteriler en yaygın olarak balgam ve yara örneklerinden (%26 ve %17) bunu takibeden sıklıkta, trakeal aspirat (%14), idrar (%14), kan (%12), konjunktiva (%5), intraabdominal sıvı (%3), kateter ucu (%3), intraartiküler sıvı (%1) ve diğer materyallerden (%1) elde edildi.

İzolatlarda isepamisin direncini araştırmak için NCCLS'e uygun olarak Mueller-Hinton agar besiyerinde disk difüzyon yöntemi (Kirby-Bauer) kullanıldı (2). İseпамisin diski (30 g) için inhibisyon zonu 17 mm'nin üstünde olan *Pseudomonas*'lar duyarlı, 14 mm'nin altında olanlar dirençli olarak kaydedildi.

YBÜ'den izole edilen 54 *Pseudomonas* suşu için ayrıca gentamisin ve netilmisin direnci aynı yöntemle belirlenerek belirlenerek istatistiksel olarak ² yöntemi ile karşılaştırıldı.

Sonuçlar

2002 yılında hastanemizde YBÜ'den gelen 99, diğer servislerden gönderilen 64 kültür materyalinden 163 *Pseudomonas* cinsi bakteri elde edildi. 24'ü (%14.7) *P. aeruginosa* olmak üzere toplam 163 *Pseudomonas* izolatının çoğu balgam ve yara örneklerinden izole edildi. İzolatların tamamı değerlendirildiğinde %50.3'ü (82/163) isepamisine dirençliydi. Bu oran sadece YBÜ izolatları değerlendirildiğinde %60.6 (60/99), diğer klinik izolatları değerlendirildiğinde ise %34.3 (22/64) şeklinde bulundu. Yoğun bakımdan gelen *Pseudomonas* izolatları diğer kliniklerden gelenlere göre isepamisine istatistiksel olarak anlamlı derecede dirençli bulundu (p<0.01).

YBÜ'den izole edilen 54 suştan isepamisine duyarlı olan 22 suşun yarı yarıya gentamisine dirençli olduğu, oysa sadece bir suştan netilmisin direnci olduğu görüldü. İseпамisine duyarlı *Pseudomonas* suşları için netilmisin, gentamisin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha duyarlı bulundu (p<0.01). İseпамisine dirençli 32 suşun tamamının gentamisine dirençli olduğu, dirençli suşlardan sadece birinin netilmisine duyarlı olduğu

tespit edildi. Duyarlılık ve direnç oranları isepamisin ve netilmisin için benzer görünmektedir. İseпамisine dirençli suşların hepsi gentamisine de dirençli, duyarlı suşların ise yarısı dirençli tespit edildi.

İrdeleme

Pseudomonas türleri doğada çok yaygın olarak bulunur ve önemli bir kısmı insan, bitki ve hayvanlar için patojendir. *P. aeruginosa*, çevre koşullarına en iyi ayak uydurabilen, yeterli nem olduğunda çok az besin maddesi varlığıyla uzun süre canlı kalabilen, hastane ortamında solunum cihazları, duşlar, banyolar, fosekler, yataklar, çarşafklar, gazlı bezler, tamponlar ve yerlerden izole edilebilen bir bakteridir. Dezenfektanlara çok dirençlidir. Hekzaklorofenli sabunlar ve iyodlu solüsyonlar içinde üreyebilir. Sık kullanılan antibiyotiklere dirençlidir (1). *Pseudomonas* türleri yoğun bakım ve yanık ünitesi hastalarında, kistik fibrozlu, immün yetmezliği olan, nütropenik veya kateeterli hastalarda, deri bütünlüğünü bozan durumlarda ve prematüre çocuklarda sıklıkla infeksiyon etkeni olarak izole edilmektedir.

Pseudomonas suşlarında direncin çok yaygın olması, birden fazla direnç paterninin bir arada bulunabilmesi ve tedavi esnasında da direnç geliştirebilmesi nedeniyle tedavi, klinisyenler ve hasta için büyük problem teşkil etmektedir. Standard bir tedavi şekli tayin etmek güçtür; zira hastaneler ve yoğun bakımlar arasında direnç oranları farklılık göstermektedir.

Pseudomonas türlerinin bu özelliklerinden dolayı klinisyenler, çoğunlukla kombine tedaviye yönelerek daha yüksek etkinlik, düşük direnç gelişimi, düşük toksisite ve sinerji elde etmeyi amaçlamaktadır. Aminoglikozidler bu kombinasyon tedavilerinde bakterisid olmaları, geniş etki spektrumuna sahip olmaları ve beta-laktamlarla sinerjik etkili olmaları nedeniyle uzun zamandır yer almaktadır.

Aminoglikozidler, funguslardan elde edilen doğal ya da semisentetik yapıda, ciddi ve kalıcı yan etkileri olmalarına rağmen özellikle hastane kaynaklı infeksiyonların tedavisinde vazgeçilemeyen antibiyotiklerdir (3). Anaeroplara etkisiz olmaları, farmakokinetiklerinin yaş, renal fonksiyon, ateş, asit ve şişmanlık gibi etkenlerle oldukça değişken olması, nefrotoksik ve ototoksik olmaları, uygulanan doz ile serum düzeylerinin korelesyon göstermemesi, terapötik doz aralığının dar olması gibi nedenlerle de dikkatli kullanılmalıdır. Kullanım alanları; daha az toksik antibiyotiklere dirençli bakterilerle oluşan ve ağır Gram-negatif bakterilere bağlı özellikle nütropenik hastalardaki nozokomiyal infeksiyonlardır (4).

Aminoglikozidlere direnç gelişimi üç mekanizma ile olur: [1] Ribozomlara karşı afinitede değişiklik, [2] bakteri membranının permeabilite direncinde artma, [3] aminoglikozidleri inaktive eden enzimler. Enzimler, aminoglikozidleri asetilleyerek (AAC), adenilleyerek (ANT) ve fosforilleyerek (APH) inaktive ederler. *P. aeruginosa*'da direnç, aminoglikozidleri modifiye eden enzimler ve hücre geçirgenliğinin azalmasına bağlıdır.

Över ve arkadaşları (5)'nin yaptığı çok merkezli bir çalışmada Gram-negatif bakterilerde 15 farklı direnç mekanizması saptanmış, en yaygın olarak, AAC(3)-I, AAC(3)-II ve AAC(6')-I bulunmuştur. Aynı çalışmada, aminoglikozid direnç mekanizmalarının direnç prevalansının bakteri cinslerine

göre farklılık gösterdiği, AAC(3)-I, AAC(6')-II ve permeabilite direncine *Pseudomonas* cinsinde sık rastlanırken diğer bakterilerde çok düşük ya da hiç olmadığı bildirilmiştir.

Aminoglikozidlere karşı gelişen direnç oranları coğrafi farklılıklar göstermekte, bu oranlar kullanılan aminoglikozid türüne ve miktarına göre hastaneler ve klinikler arasında değişmektedir.

İseпамisin, gentamisinden türetilmiş, aminoglikozidlere dirençli enzimlerin çoğuna karşı daha yüksek düzeyde stabilite gösteren, amikasin ve gentamisine göre daha az nefrotoksik, amikasinine göre ise daha az ototoksik olabileceği düşünülen ve ülkemizde yeni kullanıma sunulan bir aminoglikoziddir. İseпамisini ANT(4')-I, ANT(4')-II ve APH(3')-VI enzimleri inaktive edebilmektedir. Asetil transferaz enzimine dirençlidir. Zaman içinde isepamisine direncin arttığı görülmektedir.

Kombine tedavide sık kullanılan ve direnç oranları zaman ve hastaneler arasında değişen aminoglikozidlerin duyarlılık oranlarının bilinmesi büyük önem taşımaktadır. Bu çalışmayı yaptığımız dönemde kullanıma en son sunulmuş olan aminoglikozid olduğu halde hastanemizdeki *Pseudomonas*'larda isepamisine %50 direnç bulunması dikkat edilmesi gereken bir durumdur.

Aydın ve arkadaşları (6), Gram-negatif basillerde isepamisine direncini %39.4, Över ve arkadaşları (5) %29.2 olarak bulmuşlardır. Aydın ve arkadaşları (6) *P. aeruginosa* suşlarında en fazla %82 ile tobramisine direnç bildirirken, isepamisine %57 ile 79 arasında değişen direnç oranları bildirmişlerdir.

İseпамisinin Gram-negatif basillere ve *Pseudomonas* türlerine etkinliği konusunda ülkemizde birbirinden oldukça farklı duyarlılık oranları bildirilmiştir. Ankara Numune Hastanesi'nden Gram-negatif bakteriler için en yüksek aminoglikozid duyarlılığı isepamisine için %88 olarak bildirilmiştir (7). Aynı şekilde Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde 2002 yılında yine Gram-negatiflerin aminoglikozid direncinin araştırıldığı bir çalışmada incelenen 861 izolatta en yüksek duyarlılığı isepamisine olduğu belirtilmiştir (8).

276 Gram-negatif çomak için isepamisine duyarlılığının en yüksek (%82.6) olarak bulunduğu bir başka çalışmada amikasin duyarlılığı %79.7 bildirilmiştir (9). Afyon Kocatepe Üniversitesi Tıp Fakültesi ve Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden de benzer şekilde yüksek isepamisine duyarlılık oranları (%94 ve %95) bildirilmiştir (10,11).

Toplumdan edinilen üriner infeksiyon izolatlarında isepamisine duyarlılığı %92 olarak bildirilmiştir (12).

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nde 113 *P. aeruginosa* suşuyla yapılan bir çalışmada isepamisine direnci %59.3 bulunurken (13) Ankara'da GATA Hastanesi'nden de yine *P. aeruginosa* için isepamisine direnci %42.8 ile amikasininden daha yüksek olarak bildirilmiştir (14). Direnç oranlarının yüksekliği bizim bulgularımıza benzerdir.

14 farklı merkezden 34 çalışmanın irdelenmesi ile elde edilen sonuçlara göre *P. aeruginosa* için isepamisine duyarlılık %56'dır. Bu oran amikasin için %76, tobramisine için %52, netilmisin için %63'tür (15).

Erzurum'da hastanede yatan hastalardan izole edilen 194 Gram-negatif bakteri incelenmiş, *P. aeruginosa* için isepamisine, amikasin ve gentamisine duyarlılığı sırasıyla %85, %81 ve %38 şeklinde bulunmuştur (16). İki çalışmanın da duyarlılık oranları bizimkilerden oldukça yüksektir.

Bu çalışmada YBÜ kaynaklı suşların yanı sıra kronik ayak ülserlerinden izole edilen suşlarda da yüksek oranlarda direnç olduğu görülmüştür. Bu hastaların tedavilerinde antibiyoterapi yanında cerrahi uygulamalarının da kaçınılmaz olduğu durumlar sıklıkla, özellikle diyabetik hastalarda karşımıza çıkmaktadır (17,18).

Antibiyotik kullanım politikalarına ve hastanelerde kolonize suşların farklılığına bağlı olarak bölgeler ve hastaneler arasında değişiklik gösterdiği açıkça görülen direnç oranları, ampirik aminoglikozid seçiminde çok önem kazanan ve dikkatle irdelenmesi gereken bulgulardır. Diğer Gram-negatiflerdeki yüksek duyarlılık oranlarına rağmen, özellikle *Pseudomonas* cinsi bakterilerde birçok antibiyotige olduğu gibi yeni bir molekül olan isepamisine de yüksek direnç olduğu görülmektedir.

Kaynaklar

1. Erdem B. *Pseudomonaslar*. In: Ustaçelebi Ş, ed. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. Ankara: Güneş Kitabevi, 1999
2. National Committee for Clinical Laboratory Standards. *Performance Standards for Antimicrobial Susceptibility Testing*. 12th Informational Supplement. Approved Standard M100-S12. Wayne, Pa: NCCLS, 2002
3. Lietman PS. Aminoglycosides and spectinomycin: aminocyclitols. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. *Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases*. Third ed. New York: Churchill Livingstone, 1990: 269-72
4. Pancoast SJ. Aminoglycoside antibiotics in clinical use. *Med Clin North Am* 1988; 72: 581-4
5. Över U, Gür D, Ünal S, Miller GH. Gram negatif bakterilerde aminoglikozid antibiyotiklere karşı direnç mekanizmaları. Son gelişmeler ve Türkiye sonuçları. *Flora* 2000; 5: 168-78
6. Aydın K, Çaylan R, Köksal İ, Kostakoğlu U, Bayraktar Ö, Üstünaçın M. Yoğun bakım hastalarından izole edilen Gram negatif bakterilerde isepamisine ve diğer aminoglikozidlere direnç. *Ankem Derg* 2001; 15: 74-7
7. Süzük S, Balaban N, Yetener V, Bodur H. Hastane infeksiyonu etkeni Gram negatif suşların isepamisine ve diğer aminoglikozidlere duyarlılıkları [Özet]. In: XXX. *Türk Mikrobiyoloji Kongresi* (30 Eylül-5 Ekim 2002, Antalya) *Kongre Kitabı*. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti & Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2002: 334
8. Kaygusuz S, Ayaşlıoğlu E, Özlük Ö, Cerit D, Kılıç D. Gram-negatif bakterilerde isepamisine ve diğer aminoglikozit antibiyotiklere karşı direnç. *Klimik Derg* 2003; 16(Suppl): 354
9. Keşli R, Güzeltaş A, Çelebi S. Gram negatif çomaklarda isepamisine in vitro etkinliğinin diğer aminoglikozidlerle karşılaştırılması [Özet]. In: XXX. *Türk Mikrobiyoloji Kongresi* (30 Eylül-5 Ekim 2002, Antalya) *Kongre Kitabı*. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti & Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2002: 274
10. Aktepe OC, Altındış M, Çetinkol Y. İseпамisinin Gram negatif çomaklarda invitro etkinliği [Özet]. In: X. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi* (15-19 Ekim 2001, Adana) *Program Kitabı*. İstanbul: Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği & Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 2001: 268
11. Mendeş H, Geyik MF, Kökoğlu ÖF, Hoşoğlu S, Ayaz C. Hastane ve toplum kaynaklı gram negatif bakterilerde aminoglikozid direnci [Özet]. In: X. *Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi* (15-19 Ekim 2001, Adana) *Program Kitabı*. İstanbul: Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği & Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 2001: 269
12. Erdemoğlu A, Ardic N, Sezer O, Özcan Ş, Özyurt M. Üriner sistem infeksiyonu etkeni Gram negatif basiller ve çeşitli antibiyotiklere duyarlılıkları [Özet]. In: XXX. *Türk Mikrobiyoloji Kongresi* (30 Eylül-5 Ekim 2002, Antalya) *Kongre Kitabı*. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti & Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2002: 377

13. Aygün G, Yanık S, Bilgiç V, Yaşar H, Uçkan EN, Polat E, Altaş K. Hastane infeksiyonu etkeni Gram negatif çomaklarda aminoglikozidlere direnç oranları [Özet]. *Klimik Derg* 2003; 16(Suppl): 354
14. Baysallar M, Küçükaraaslan A, Aydoğan H, Başustaoğlu A. Çeşitli yatan hasta örneklerinden izole edilen gram negatif bakterilerde isepamisin ve diğer aminoglikozidlere direnç [Özet]. *In: X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi* (15-19 Ekim 2001, Adana) *Program Kitabı*. İstanbul: Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği & Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 2001: 354
15. Willke A, Akalın H, Erdoğan S, Urbarlı A, Saltoğlu N, Arman D. Gram negatif çomaklarda aminoglikozid direnci [Özet]. *In: X. Türk Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Kongresi* (15-19 Ekim 2001, Adana) *Program Kitabı*. İstanbul: Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği & Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti, 2001: 287
16. Gündüz T, Sürücüoğlu S, Kurutepe S, Algün Ü, Özbakkaloğlu B. Çeşitli infeksiyon etkeni olan *Pseudomonas aeruginosa* suşlarına karşı isepamisin ve amikasinin etkinliği [Özet]. *In: XXX. Türk Mikrobiyoloji Kongresi* (30 Eylül-5 Ekim 2002, Antalya) *Kongre Kitabı*. Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti & Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Derneği, 2002: 281
17. Yöntem N, Kılıç I, Balaban D, Ersoy L. Bacak ülserlerinde punc greft uygulaması. *Haseki Tıp Bül* 1995; 33(2): 83-6
18. Ersoy L, Balaban D. Diabetes mellitus ve deri. *In: Yenigün M. ed. Her Yönüyle Diabetes Mellitus*. 2. baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2001: 595-614