

CERRAHİ POPULASYONDA PLAZMA PSÖDOKOLİNESTERAZ AKTİVİTESİ ÜZERİNE CİNSİYET ve YAŞIN ETKİSİ

Yetkin ÖZER, Hanife ALTUNKAYA, Şerefden AÇIKGÖZ, Cengiz Bekir DEMİREL, Hilal AYOĞLU, Işıl ÖZKOÇAK

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon (YÖ, HA, CBD, HA, İÖ) ve Biyokimya (ŞA) Anabilim Dalları

XXXVII. TARK'da poster bildirisi olarak sunulmuştur.

ÖZET

Anesteziyoloji uygulamalarında; süksinilkolin, mivakuryum, kloroprokain, diamorfin gibi ilaçların metabolizmasında görev alan psödokolinesteraz (PChE), organofosfat entoksikasyonunun tanı ve tedavisinde de kullanılan önemli bir enzimdir. Hepatit, siroz gibi karaciğer hastalıklarında, malignite, malnütrisyon, üremi, yanık durumlarında, toksik inhibisyon ve genetik enzim varyantlarında PChE aktivitesi azalabilmektedir.

İlaç metabolizmasında görev alan oksidatif enzimler ile yaş arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların birçoğunda, yaşlanmanın enzim aktivitesi üzerine bir etkisi olmadığı bildirilmektedir. Biz çalışmamızda, cerrahi hastalardan oluşan bir populasyonda, PChE düzeyi ile cinsiyet ve yaş arasındaki ilişkiyi araştırmayı planladık.

Organ yetmezliği, malignite, enzim indüksiyonu veya inhibisyonu yapan ilaç kullanım öyküsü olanlar ile gebeler dışındaki 492 olguda preoperatif PChE düzeyleri ölçüldü. Erkek olgularda ortalama PChE düzeyleri, kadın olgulardan anlamlı yüksek bulundu. 60 yaşından sonra erkeklerde enzim seviyesi azalırken, kadınlarda 18-44 yaş arası en düşük enzim düzeylerinin gözlemlendiği dönemdi.

Cerrahi populasyonda psödokolinesteraz aktivitesi, ileri yaştaki erkekler ile doğurganlık dönemindeki yetişkin kadınlarda en düşük düzeylere inmektedir. Bu çalışma, tanımlanan yaş gruplarındaki olgularda, PChE ile metabolize olan anestezi ilaçlarının kullanımında, 'uzamış apne' riskinin artacağını işaret etmektedir.

ANAHTAR KELİMELE: Cerrahi, anestezi, enzim, psödokolinesteraz, yaşlanma, cinsiyet

SUMMARY

THE EFFECTS OF GENDER AND AGEING ON PLASMA PSEUDACHOLINESTERASE ACTIVITY IN A SURGICAL POPULATION

Pseudocholinesterase (PChE) is a significant drug metabolizing enzyme of succinylcholine, mivacurium, chloroprocain and diamorphine, which is used as a diagnostic and therapeutic parameter in organophosphate toxicity. PChE activity may decrease following hepatic and renal failure, malnutrition, malignancy, burns and toxic inhibition or due to inherited enzyme variants.

Most studies which have examined the relationship between ageing and oxidative enzymes of drug metabolism have been consistent in finding no effect of ageing. In our study, we planned to investigate age and gender related influences on PChE activity in a surgical population.

We measured the level of PChE preoperatively in 492 patients excluding those who were pregnant, had solid organ failure or malignancies or who were taking drugs known to induce or inhibit enzyme activity. The mean enzyme level was found to be significantly higher in males than in their female counterparts. While the enzyme levels of males decreased significantly in those over 60 years of age, the minimum mean enzyme levels in females was in the 18-44 age group.

The PChE activity decreased to a minimum level in the elderly men and the mature prolific women of the surgical population. Our findings suggest that the risk of 'prolonged apnea' is likely to increase in these age groups when anesthetic drugs which are metabolized by PChE are used.

KEY WORDS: Surgery, anesthesia, enzyme, pseudocholinesterase, aging, gender

GİRİŞ

Psödokolinesteraz (PChE) (açilkolin açilhidrolaz, EC 3.1.1.8, butirilkolinesteraz, plazma veya serum kolinesteraz) ve asetilkolinesteraz (AChE) (asetilkolin aasetilhidrolaz, EC 3.1.1.7, 'gerçek' veya 'kırmızı hücre' kolinesteraz) kolin esterlerini hidrolize eden, yapı olarak birbirine benzeyen ancak bağlandıkları substrat, inhibitör özgüllüğü ve antikör tanıma özellikleri ile birbirin-

den ayrılan enzimlerdir (1). PChE, karaciğerde sentezlenen 342 kDa ağırlıkta tetramerik glikoprotein yapıdadır ve intestinal mukoza, kan plazması ve beyaz cevherde bulunur. AChE ise kırmızı hücre membranında sentezlenerek, gri cevher ve sempatik ganglion motor son plaklarına dağılır. AChE özgül olarak asetilkolini hidrolize eder ve yüksek konsantrasyonda substrat varlığında en-

zim etkinliği inhibe olur. PChE ise diğer alifatik kolinesterlerini asetilkolinden daha hızlı hidrolize ederken, substrat inhibisyonuna uğramaz (1).

PChE'nin fizyolojik fonksiyonları; lipit ve lipoprotein metabolizması, serbest kolin konsantrasyonunun kontrolü, butirilkolin birikiminin önlenmesi, büyüme ve tümörögenез ile detoksifikasyon mekanizmalarında olası bir rol, çevresel toksinlere karşı olası bir bariyer, kolinergic sinyalizasyonla ilişki, asetilkolin hidrolizi ve ilaç metabolizmasında kanıtlanmış enzim rolüdür (2,3).

Hem organofosfat zehirlenmelerinde serum düzeylerinin tanı ve tedavideki önemi, hem de kısa etkili kas gevşetici ilaçların (süksinilkolin ve mivakuryum) metabolizmasındaki etkinlikleri nedeniyle kolinesterazlar anesteziyologların dikkatini çeken enzimlerdir. AChE'ye göre daha çabuk azalan PChE aktivitesi, kronik (meslekse) organofosfat maruziyetinde izlem için daha uygun bir parametredir. Kokain ve heroin (diasetil morfin) gibi ilaçların ve birçok lokal anesteziğin metabolizması için de PChE gerekmektedir (2).

PChE'nin plazma düzeyleri bazı hastalıklarda (karaciğer hastalıkları, böbrek yetmezliği, malnütrisyon, bazı malignitelerde) ilaçlar ile (neostigmin, oral kontraseptifler), fizyolojik durumlarda (yaş, gebelik), toksik inhibisyonunda (organofosfat, karbamat, kimyasal silahlar), ciddi yanıklarda ve enzimin genetik bazı varyantlarında azalabilmektedir. Düşük doğum ağırlıklı yenidoğanlarda plazma PChE aktivitesi azalmakla birlikte, genellikle normal kiloya ulaşılmasıyla, enzim düzeyleri de yükselmektedir. Yetişkinlerde ise, çoğunlukla sağlıklı gönüllülerde yapılan araştırmalarda, yaş ve cinsiyet ile enzim aktivitesi arasında bir ilişki bulunamamıştır (4-6).

Bu çalışmada; cerrahi operasyon uygulanan olgular da yaş ve cinsiyet ile, anestezi ilaçların da oksidatif metabolizmasına katılan, psödokolinesteraz düzeyleri arasındaki ilişkinin araştırılması planlanmıştır.

GEREÇ ve YÖNTEM

Zonguldak Karaelmas Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastane Etik Kurulu ve cerrahi operasyon öncesi bilgilendirilmiş yazılı hasta onayı alınan 492 olgu, rasgele sayılar tablosuna göre randomize edilerek, çalışmaya dahil edildi. Olgular altı değişik yaş grubunda sınıflandırıldı: 0-18 yaş arası bireyler iki ayrı grupta, 18 yaş üzeri yetişkinler ise Woodhouse ve ark'nın tanımlamasına göre dört ayrı grupta değerlendirildi (7). Organ yetmezliği (karaciğer, böbrek) veya malignitesi olan, enzim induksiyonu (antikönvülzan, barbitürat, oral kontraseptif) veya inhibisyonu (simetidin, propranolol) yapan ilaç kullanan olgular ile gebe olan kadınlar çalışma dışında tutuldu. Bütün kan örnekleri, preoperatif olağan tarama testleri sırasında alındı.

Hastanemizde PChE serum düzeyleri, S-bütiriltiyokolin iyodid metodu ile ölçülmektedir (Cobas Integra, Roche Diagnostics Corporation, USA). S-bütiriltiyokolin iyodid, BChE enzimi ile tiyokolin iyodid ve bütirata hidrolize olmaktadır. Tiyokolin iyodid, 5,5'-ditiyobis-2-nitrobenzoat (DTNB) ile reaksiyona girerek 5-merkaptotio-2-nitrobenzoatı oluşturur.

S-Bütiriltiyokolin iyodid + H₂O -----(BChE)----> tiyokolin iyodid + bütirat

Tiyokolin iyodid + DTNB -----> 5-merkaptotio-2-nitrobenzoat + 2-nitrobenzoat- merkaptotiyolin

5-merkaptotio-2-nitrobenzoat oluşum hızı, katalitik kolinesteraz aktivitesi ile doğrudan orantılıdır. Bu substratın oluşum hızı, 480 nm'de spektrofotometrik absorbans artışı ile ölçülebilmektedir. Hemoliz, bilirubinemi ve lipidemi test sonucunu etkilemezken, sitrat ve florid varlığında enzim reaksiyonu inhibe olmaktadır. Hastanemiz laboratuvarında 6400-15500 U/L aralığı referans değer olarak kabul edilmektedir.

Çalışmaya katılan olgular kadın ve erkek olmak üzere cinse dayalı iki farklı popülasyona bölünerek ortalama PChE aktiviteleri arasında farklılık olup olmadığı Student's t-testi ile araştırıldı. Altı değişik yaş aralığına dayalı oluşturulan grupların ortalama PChE aktiviteleri arasındaki farklılık varyans analizi ile, grup içinde kadın-erkek ortalama PChE aktivite farklılığı ise Student's t-testi ile karşılaştırıldı. Olguların yaş ve cins ile enzim aktiviteleri arasındaki ilişki Pearson korelasyon katsayısı ile değerlendirildi. Ölçülen değerler ortalama (SD) olarak verildi. p < 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Olguların cinsiyete göre dağılımı ve ortalama PChE aktiviteleri Tablo I'de gösterildi. Erkek olgularda ortalama PChE aktivitesi, kadın olgulardan anlamlı yüksek bulundu (Tablo I) (p< 0.01). Yaşla enzim aktivitesi arasındaki ilişkiye bakıldığında, erkek olgularda negatif korelasyon tespit edildi (r = -0.26, p< 0.01). Kadınlarda yaşla enzim aktivitesi arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı.

Yaş gruplarındaki ortalama PChE aktivite dağılımı incelendiğinde, gruplar arasında enzim düzeylerinde an-

Tablo I: Olguların PChE (UL⁻¹) aktivite dağılımı [Ortalama (SD), PChE: Psödokolinesteraz]

Cins	n	PChE
Erkek	236	11128.4 (2619.4)
Kadın	256	10105.9 (2384.1)*

*p< 0.01; Erkek ve kadın karşılaştırıldığında.

lamlı farklılık tespit edildi (Tablo II) ($p < 0.01$). 18-29 yaş (Grup 3) ve 30-44 yaş (Grup 4) grubundaki kadın olguların enzim aktivitelerinin, erkeklere göre anlamlı düşük olduğu saptandı (sırasıyla $p < 0.01$ ve $p < 0.05$) (Tablo II). Altıncı yaş kuşağındaki (60 yaş üzeri) erkek olgularda PChE değeri ile yaş arasında negatif korelasyon ($r = -0.54$) tespit edildi ($p < 0.05$).

mızdaki bulgulara benzer olarak, PChE aktivitesinin erkeklerden daha düşük olduğu saptanmıştır (5). Pinto Pereira ve ark'nın (6) yine sağlıklı gönüllülerde yaptıkları çalışmada, olguların yaşları bildirilmemekle birlikte, kadınlarda PChE aktivitesinin erkeklere göre daha düşük olduğu bildirilmiştir.

Sağlıklı insanlarda yapılan çalışmaların sonucunda,

Tablo II: Yaş gruplarına göre PChE (U L⁻¹) aktivitesi dağılımı [Ortalama (SD), PChE: Psödokolinesteraz]

		Grup 1 (0-6 yaş)	Grup 2 (7-17 yaş)	Grup 3 (18-29 yaş)	Grup 4 (30-44 yaş)	Grup 5 (45-59 yaş)	Grup 6 (60-82 yaş)
Erkek	n	58	35	39	68	25	11
	PChE	11870.7 (2542.1)	11865.7 (2202.1)	10757.8 (2696.2)	10634.2 (2601.7)	11207.1 (2452.9)	9058.4 Ω (2911.1)
	yaş	2.8 (1.9)	10.4 (3.1)	23.3 (3.4)	36.8 (4.0)	49.1 (3.3)	72.8 (6.4)
Kadın	n	24	22	42	97	58	13
	PChE	11343.8 (2052.6)	11250.4 (1578.4)	8979.2 * (2210.5)	9663.6 # (2384.3)	10568.5 (2449.5)	10760.5 (2164.9)
	yaş	2.7 (2.0)	10.2 (2.5)	24.5 (3.2)	37.9 (3.8)	50.8 (4.4)	66.9 (6.4)

* $p < 0.01$; Aynı yaş grubunda erkek ve kadın karşılaştırıldığında.

$p < 0.05$; Aynı yaş grubunda erkek ve kadın karşılaştırıldığında.

Ω PChE düzeyi ile yaş arasındaki korelasyon ($r = -0.54$) ($p < 0.05$).

TARTIŞMA

Bu çalışmada, cerrahi popülasyondaki erkek olguların daha yüksek plazma PChE düzeylerine sahip olduğu, 60 yaşından sonra erkeklerde enzim aktivitesinin azaldığı saptandı. Kadınlarda PChE aktivitesi 18-44 yaş arası erişkinlik döneminde belirgin olarak en düşük düzeylere iniyordu. Ancak hem kadın hem de erkek olgularda ortalama PChE düzeylerinin en düşük olduğu dönemlerde bile normal sınırlar içinde seyrettiği gözlemlendi.

Çalışmamızda tüm olgular cinse dayalı olarak iki farklı gruba bölündüğünde, yaşla enzim aktivitesi arasında erkeklerde çok zayıf ($r = -0.26$) negatif korelasyon bulundu. Yaşla enzim aktivitesi arasındaki en belirgin ilişki, 60 yaşından sonra erkeklerde enzim düzeylerinin giderek azalmasıydı ($r = -0.54$).

Plazma esterazları birçok farklı çalışmaya konu olmuştur. Sağlıklı yetişkinlerde dört farklı esteraz (BenzoyilChE, AChE, PChE, ve Aspirin esteraz) aktivitesinin, bizim çalışmamızdan farklı olarak, yaşlanmayla değişmediği bildirilmiştir (4). Aynı çalışmada özellikle 60 yaş üzeri kadın olgu sayısının yetersiz olması, cinse göre farklılığın araştırılmasını engellemiştir (4). Araştırmacılar yeterli erkek olgu sayısına dayanarak, tüm yaşlarda enzim aktivitesinin erkeklerde değişmediğini ileri sürmüşlerdir. Hernandez ve ark. (5) 18-62 yaş arası sağlıklı gönüllülerde yaptıkları çalışmada, PChE düzeylerinin 25 yaş altı genç popülasyonda daha düşük seyrettiğini bildirmişlerdir. Enzim aktivitesiyle cinsiyetin ilişkisine baktığımızda, 45 yaş altındaki kadınlarda, bizim çalışma-

genel olarak PChE aktivitesi erkeklerde değişmezken, kadınlarda özellikle doğurganlık dönemini de içeren yaşlarda daha düşük düzeylerde olduğu söylenebilir. Ancak travma ve/veya cerrahi girişim gerektiren bir patolojisi olan olgularda esteraz aktiviteleri değişkenlik gösterebilmektedir. Travma ve cerrahi uyarı sonrasında ilaç metabolizmasında bozulma olduğu hem hayvan hem de insan çalışmalarında bildirilmiştir (8,9). Elektif kalça cerrahisi uygulanan 60 yaş üzeri olgularda, plazma aspirin esteraz aktivitesinin, preoperatif dönemde normalken, postoperatif üçüncü günde belirgin azaldığı ve iyileşme döneminde tekrar normal düzeylere çıktığı saptanmıştır (10). Aynı araştırmanın, femur boyun kırığı olan olgularında ise, aspirin esteraz aktivitesinin preoperatif dönemde de oldukça düşük olduğu ve iyileşme döneminde normal düzeylere çıktığı bildirilmiştir (10). Cerrahi müdahalenin yanı sıra sadece ciddi travmada bile, 60 yaş üzeri popülasyonun, plazma esteraz aktivitesinde önemli miktarda azalma olabileceği dikkate alınmalıdır.

Cerrahi uyarının neden olduğu nöral, endokrin, metabolik ve hümmoral yanıtlar cerrahi travmanın büyüklüğü ile doğrudan ilişkili olabilmektedir (11). İleri yaş cerrahi popülasyonda esteraz aktivitesinde gözledikleri azalmanın (10), travma veya cerrahinin şiddetiyle ilişkili olup olmayacağını sorgulayan aynı araştırma grubu, inguinal herni onarımı gibi minör cerrahi girişim öncesi dört esteraz (BenzoyilChE, PChE, AChE ve Aspirin esteraz) aktivitesini de ölçmüşler ve postoperatif dönemde enzim aktivitelerinde değişim olmadığını saptamışlardır

(12). Sonuç olarak hem cerrahi girişime neden olan patoloji hem de cerrahi travmanın büyüklüğü ile esteraz aktivitesi arasında negatif bir korelasyondan söz edilebilir.

PChE aktivitesinde belirgin varyasyonlara neden olan bir diğer durum da kalıtsal özelliklerdir. PChE aktivitesi, bir lokal anestezi olan dibukain ile inhibisyonuna göre 3 farklı gruba ayrılmaktadır: ‘mutat’ (UU) enzim (%80 inhibisyon), ‘atipik’ (AA) homozigot (%20 inhibisyon) ve ‘atipik’ (AU) heterojen (%60 inhibisyon). Ayrıca ‘florid dirençli’ varyant da mevcuttur. Atipik ve florid dirençli enzimler normal miktarlarda üretilirken, fonksiyonel olarak yetersiz olabilmektedirler (13). Kantitatif olarak enzim aktivitesinin azaldığı durumlar ise daha çok ‘sessiz’ S-varyant enzim tipleridir (14). Bunlardan tanımlananlar; Kalow (K) varyant %30, James (J) varyant %66, Hammersmith (H) varyant %90 enzim aktivitesinde azalma mevcuttur. Farklı bir PChE gen lokusundan köken alan C5 varyant gibi enzim tipleri de tanımlanmıştır. Mutasyon veya polimorfizme bağlı varyantlardan K-varyant en sık gözlenenidir ve tek bir nükleotid değişimini içermektedir (15,16). K-varyant PChE enzim sıklığı ve aktivitesinin genç cerrahi popülasyonda (ortalama kadın ve erkek yaşı sırasıyla 29 ve 22.6 yıl) araştırıldığı çalışmada; %42.8 heterozigot ve %5.2 homozigot allel sıklığı tespit edilmiştir (17). Heterozigot grupta ortalama enzim aktivitesi normal sınırlarda (9348 ± 2328 U/L) iken, homozigot (KK) varyant grubunda %43’lük azalmayla alt-normal sınırlarda (5616 ± 386) enzim aktivitesi ölçülmüştür. Cerrahi olguları içeren bu Türk popülasyonunda, PChE K-allel için hem nokta mutasyonun (%26.6), hem de beklenen enzim inhibisyonu oranının (%30’a karşın % 43’lük azalma) oldukça yüksek oranda olduğu bildirilmiştir.

Bu çalışmanın sonucunda, cerrahi popülasyonda; erkeklerde PChE aktivitesinin daha yüksek olduğu, ilerleyen yaşla birlikte her iki cinsten de enzim aktivitesinin azalma eğiliminde olduğu gösterilmiştir. PChE aktivitesinin en düşük seyrettiği dönemler, kadınlarda 18-44 yaş arası yetişkinlik devresi iken, erkeklerde 60 yaş sonrası ileri yaş dönemidir. Çoklu ilaç kullanımının daha fazla olduğu bilinen ileri yaş grubu erkek hastalar ile, doğurganlık dönemindeki kadın hastalarımızda, eşlik eden travma veya cerrahi uyarı, PChE aktivitesindeki azalmaya neden olabilir. Çalışmamız, tanımlanan bu hasta gruplarında enzim inhibisyonu yapan ilaçların kullanımının, klinikte ‘uzamış apne’ riskini artıracağını desteklemektedir.

KAYNAKLAR

- Goodall R. Cholinesterase heterogeneity: pharmacogenetic models and clinical implications. *Current Anaesthesia & Critical Care* 2004;15:29-35.
- Davis L, Britten JJ, Morgan M. Cholinesterase. Its significance in anaesthetic practice. *Anaesthesia* 1997;52:244-60.
- McQueen MJ. Clinical and analytical considerations in the utilization of cholinesterase measurements. *Clin Chim Acta* 1995;237:91-105.
- Abou-Hatab K, O'Mahony MS, Patel S, Woodhouse K. Relationship between age and plasma esterases. *Age Ageing* 2001;30:41-5.
- Hernandez AF, Gonzalvo MC, Gil F, Rodrigo L, Villanueva E, Pla A. Distribution profiles of paraoxonase and cholinesterase phenotypes in a Spanish population. *Chem Biol Interact* 1999;119-120:201-9.
- Pinto Pereira LM, Clement Y, Telang BV. Distribution of cholinesterase activity in the population of Trinidad. *Can J Physiol Pharmacol* 1996;74:286-9.
- Woodhouse KW, Wynne II, Baillie S et al. Who are the frail elderly. *Q J Med* 1988;68:505-6.
- Griffeth LK, Rosen GM, Rauckman EJ. Effects of model traumatic injury on hepatic drug metabolism in the rat. III. Differential responses of cytochrome P-450 subpopulations. *Drug Metab Dispos* 1984;12:588-95.
- Puche E, Gomez-Valverde E, Garcia MM, Jorde F, Fajardo F, Garcia Gil JM. Postoperative decline in plasma aspirin-esterase and cholinesterase activity in surgical patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 1993;37:20-2.
- O'Mahoney MS, George G, Westlake H, Woodhouse K. Plasma aspirin esterase activity in elderly patients undergoing elective hip replacement and with fractured neck of femur. *Age Ageing* 1994;23:338-41.
- Pirbudak L, Balat O, Cekmen M, Ugur MG, Aygun S, Oner U. Effect of ascorbic acid on surgical stress response in gynecologic surgery. *Int J Clin Pract* 2004;58:928-31.
- Abou-Hatab K, O'Mahony MS, Patel S, Carey D, Woodhouse K. Plasma esterase activities in young and old patients undergoing open inguinal hernia repair. *Arch Gerontol Geriatr* 2000;31:193-8.
- Jensen FS, Skovgaard LT, Viby-Mogensen J. Identification of human plasma cholinesterase variants in 6,688 individuals using biochemical analysis. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:157-62.
- Primo-Parmo SL, Bartels CF, Wiersema B, van der Spek AF, Innis JW, La Du BN. Characterization of 12 silent alleles of the human butyrylcholinesterase (BCHE) gene. *Am J Hum Genet* 1996;58:52-64.
- Yen T, Nightingale BN, Burns JC, Sullivan DR, Stewart PM. Butyrylcholinesterase (BCHE) genotyping for post-succinylcholine apnea in an Australian population. *Clin Chem* 2003;49:1297-308.
- Bartels CF, Jensen FS, Lockridge O, et al. DNA mutation associated with the human butyrylcholinesterase K-variant and its linkage to the atypical variant mutation and other polymorphic sites. *Am J Hum Genet* 1992;50:1086-103.
- Babaoglu MO, Ocal T, Bayar B, Kayaalp SO, Bozkurt A. Frequency and enzyme activity of the butyrylcholinesterase K-variant in a Turkish population. *Eur J Clin Pharmacol* 2004;59:875-7.

Yazışma Adresi: Dr. Yetkin ÖZER

Bahçelievler M. Madencilik S. 4/7
67100 Site/ZONGULDAK
İş Tel: 0372 261 01 69/ 1239
Faks No: 0372 261 01 55
E-posta: yozer@med.karaelmas.edu.tr