

## 17 — KETO STEROİDLERİN TAYİN YÖNTEMLERİNDEKİ SON GELİŞMELER

Ahmet ÜNAL\*

### ÖZET :

Adrenal korteks ve gonadlarda salgılanan bütün androjen hormonlar, 17-keto steroid olarak idrar yoluyla atılırlar.

Değişik yaş gruplarından oluşan 84 olguda, modifiye edilmiş Zimmerman reaksiyonu uygulanarak, 24 saatlik idrarda 17-keto steroid tayinleri ve elde edilen değerler tartışıldı.

### GİRİŞ :

Adrenal bezler, iki böbreğin kutbunu takke gibi kavrayan takriben 1. lomber vertebra hizasında bulunan oluşumlardır. Fötüsün 3 veya 4. ayında, böbreklerden daha büyük olan adrenal bezler, daha sonraki aylarda kısmen küçülür. Doğumda, böbreklerin 1/3 büyüklüğünde olan adrenaller, hızlı bir involüsyona uğrar ve 4. cü yaş civarında, böbreğin 1/28 ni oluşturacak hacime ulaşır. Normal bir erişkinde adrenal bezlerin ağırlığı 3-4 gram olup, bunun % 80'nini korteks, % 20'sini medulla teşkil eder.

Adrenal korteksin sekretuar aktivitesi, fötüs hayatının 12. ci haftasında başlar. Fötal korteks, kortikosteron ve sodyum iyonu retansiyonunu sağlayan bir glukokortikosteroid salgılar, ancak bu aldosteron değildir.

\* K.Ü. Gevher Nesibe Tıp Fak. Hormon Lab. Uzmanı

Histolojik olarak üç kısımdan oluşan adrenal korteksin, üç böl. gesindende salgılanan hormonların tamamı, kimyasal olarak steroid maddelerdir. Bu gün, adrenal korteks salgısı içinde, otuzdan fazla steroid madde ayırdedilebilmektedir.

Adrenal korteks hormonları başlıca üç kısımda toplanır.

a) Zona glomerulosadan salgılanan mineralokortikoid hormonlar; bunlar içinde en önemlisi aldosteron olup ,mineralokortikoid etkinin % 95 ni oluşturur.

b) Zona fasikulatadan salgılanan glukokortikoid hormonlar; bunlar içerisinde en önemlisi kortisol olup glikokortikoid etkinin % 95'ni kapsar.

c) Adrenal seks hormonları; kadında yumurtalıkların, erkeklerde testislerin salgıladığı seks steroidleridir. Bu hormonlar ayrıca çok az olarak zona retikularis bölümünde salgılanırlar. Bu grup hormonlara adrenal androjenler adı verilir. En önemlisi ve etkilisi testostereondur.

Adrenal bezin bazı tümörlerinde karşılaşılan yüksek miktarda seks (eşem) hormonu salgısı, çocuklarda olursa erken seksüel gelişme (pubertas precox) uyandırır. Eğerki, erişkin bir erkekte dişilik hormonu (ostrojen), erişkin bir kadında erkeklik hormonu( androjen) salgılayan tümörler çıkmışsa, seksüel belirtilerde, diğer cinse özgü değişmelere yol açarak kendini belli eder.

## **METOD ve MATERYAL**

Modifiye edilmiş Zimmerman reaksiyonu uygulandı. İdrarın, tam 24 saatlik olmasına özellikle dikkat edilmeli ve bu idrar % 2'lik asid methyl mercuri - thioalcyllique (merceptyl) bulunan uygun bir şişe içerisinde toplanmalı veya buzdolabında saklanmalıdır.

İdrar toplanmaya başlanmadan önce, proteinden yoksun (yumurta, kızarmış et, balık, süt vs.) ve ağızda koku yapan, dolayısı ile idrardada koku yapabilecek olan; turp, şalgam, dereötu, maydonoz, so-

ğan, sarmısak gibi aromatik maddeler ile sucuk, pastırma ve baharatların alınmasını yasaklayn, üç günlük bir diyet uygulandı. Ayrıca, pepsi, koko-kola gibi kolalı içecekler ile B grubu vitaminlerin ve hormonal ilaçların kullanılmaması özellikle istendi.

Deneyin yapılışı : Toplanmış olan 24 - saatlik idrardan, 20 ml. alınıp bir kaynatma balonuna konuldu. Üzerine 2 ml. konsantre HCL ilave edilip 15 dakika geri soğutucu altında, kaynatma ocağında kaynatıldı. (veya balonun ağzı cam pamukla tıpalanarak, 1 atmosfer basınç altında 120°C lik otoklavda 20 dakika tutuldu. Eğer cam pamuk ıslanmışsa, pamuğa bulaşan kısım saf su ile yıkanıp, aynı balon içerisine alınır.) Kaynatma balonu akar çeşme suyu altında soğutulurak eter ile ekstrasyona geçildi. Eter ile ekstrasyon : Musluklu cam kolona önce, 30 ml. re eter konularak bunun üzerine, hidroliz ettiğimiz idrar (20 ml. idrar + 2 ml. HCL) ilave edildi. İdrar, bir huni yardımı ile yavaş yavaş eter üzerine döküldü. Bu şekilde onbeş defa pasaj yapıldı. Son pasajdan sonra eter ve idrarın birbirinden iyice ayrılması için 10 dakika beklendi. Altdaki idrar kısmı, kolonun musluğu açılarak atıldı. Bu esnada, idrardaki hormon etere geçtiğinde, eter kaçırmamaya çok dikkat edildi. Kolondaki idrarın atılması ile geriye kalan eter üzerine 10 ml. re IN. NaOH döküldü. 5 dakika bekletilip, atıldı. İkinci kez 10 ml. re IN.NaOH ilave edilerek 10 dakika bekletildi ve altdaki muslukta alındı. Geriye kalan eter üzerine yine iki defa olmak üzere 10 ml. re saf su konularak 10 dakika beklenip atıldı. Kolondaki suyu süzölmüş eter 50 ml. lik bir erlene alınıp, 50°C. lik sıcak su banyosunda uçuruldu. Elde edilen kuru ekstrat, hemen deneye konulacağı gibi istenilirse bir başka gün çalışılmak üzere 37°C lik etüvde, günlerce tutulabilir.

Dozaj : Kuru hormon ekstratı 1 ml. ethanol ile eritildi. Tablo-1 de görüldüğü gibi tüpler spora yerleştirilerek, belirtilen miktarlarda reaktifler sırası ile ilave edildi.

Bu reaktifler konulduktan sonra, spor 5 - 10 defa hafif sarsılarak sallanıp, reaktiflerin iyice karışması sağlandı. Tüpler, polivanil tıpalılar ile (veya eldiven parmaklıklar ile) kapatılıp, 40 dakika 37°C. lik etüv veya benmaride tutuldu. Sonra, tüplerin soğuması için 10 dakika buzlu suya konarak, karanlık bir yerde bekletildi.

TABLO 1. Tüplere ilave edilecek reaktifler ve miktarları.

TÜPLER	D	D	10 8	20 8	30 8	40 8	TR	TR
Eritilmiş Ektrat	0,2 cc	0,2 cc	—	—	—	—	—	—
D H A	—	—	0,05cc	0,1 cc	0,15cc	0,2 cc	—	—
Alkol (% 96)	—	—	0,15cc	0,1 cc	0,05cc	—	0,2 cc	0,2 cc
Meta - Dinitro - Benzen	0,2 cc	0,2 cc	0,2 cc	0,2 cc	0,2 cc	0,2 cc	0,2 cc	0,2 cc
K O H	0,2 cc	0,2 cc	0,2 cc	0,2 cc	0,2 cc	0,2 cc	0,2 cc	0,2 cc

D : Hormonu ölçülecek örnekler.

TR : Kör tüpler

Bütün tüplere 2 ml. % 30'luk ethanol ve 5 ml. eter ilave edilip, tüplerin ağızı parmakla kapatılarak kuvvetlice çalkalandı. Spektrophotometre de (Py Unicam SP. 600 model) 440 - 520 - 600 NM de saf su veya etere karşı okundu. Allen düzeltmesi yapıldı. Standartlar değerlendirilerek, grafik çizildi. Hasta için bulunan değerler bu grafiğe göre ölçüldü. Sonuç, 17 - keto steroid ..... mgr/24 saatlik idrarda olarak rapor edildi.

Allen düzeltmesi : 440 ve 600 NM. de okunan değerler toplanıp ikiye bölündü. Bulunan netice, 520 NM. de okunan değerden çıkarılmak suretiyle yapıldı. Bu kısaca formüle edilecek olunursa :

$$\text{Optik Dansite (O.D)} = \frac{(0.D \ 440 + 0.D \ 600)}{2}$$

24 - saatlik idrar miktarı eğer 1 litreden az ise idrar deneye konulmadan, saf su ile litreye tamamlanmalıdır. İdrar miktarı, bir litreye tamamlanmalıdır. İdrar miktarı, bir litreden fazla ise deney sonunda bulunan değer, idrar miktarı ile çarpılmalıdır.

#### **Reaktifler :**

DHA : 20 mgr. pur DHA, 25 ml. ethanol da eritilir. Bu solüsyonun bir ml.de 800 gama hormon vardır. Bu stok solüsyondur. Kullanılırken 1 ml. alınıp üzerine 3 ml. alkol ilave edilmelidir. Böylece 1 ml. de 200 gama hormon ihtiva eden bir kullanma solüsyonu hazırlanır.

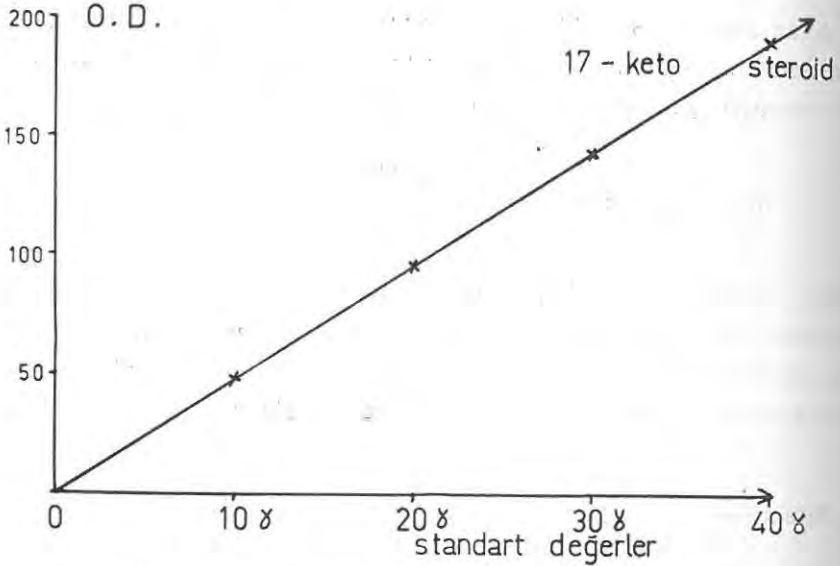
Meta - Dinitro Benzen : 500 mgr. meta-dinitro benzen 50 ml. % 96'lık ethanolde eritilir. Hafif sıcak suda ısıtarak eritmek gerekir. Bu eriyik deneyde bir iki saat önce yapılmalıdır. Buzdolabında 24 - saat tutulabilir. Her deneyde taze hazırlamak gerekir.

Eter : Diethyl eter, distile edilip kullanılmalıdır.

Alkol % 96 veya % 99'luk absolu alkol, distile edilip kullanılır.

### Standart grafiğinin çizilişi :

Üç değişik dalga boyunda yapılan ölçümlerde elde edilen değerlere Allen düzeltmesi uygulandı. Her bir standart ve örnek için iki tüp alındığında, bulunan iki değerın ortalaması bulundu. Bu ortalama sonuçlardan kör (TR) için okunan değerler çıkarıldı. Elde edilen değerler esas alınarak, şekil - 1. de görüldüğü gibi grafik çizildi.



ŞEKİL 1. 17 - keto steroid standart grafiğinin çizilişi.

Örnekler için bulunan değerler, bu grafikde okundu. Elde edilen sayı ile 250 çarpılıp bine bölünerek, mgr olarak sonuç alındı. Örneğin, örnek için grafikten elde edilen değer 20 gama ise;  $20 \times 250 = 5. mgr.$  17-keto steroid/24 saatlik idrarda bulunur. İdrar miktarı 1580 ml. olarak kabullenilirse sonuç,  $1580 \times 5 = 7,9 mgr.$  olur.

### BULGULAR :

Değişik yaş gruplarında, erkek-kadın ve çocuk ayırımı esas alınarak yapılan 17-keto steroid ölçümlerinde elde edilen değerler liste olarak aşağıda verilmiştir.

**KADINLARDA BULUNAN 17 - KETO STEROİD DEĞERLER  
MGR/24 SAATLİK İDRARDA**

Adı	Yaşı	Medeni durumu	Klinik tanı	Bulgu
1 — S.A.	28	evli	infertilite	2,7
2 — H.Ü.	20	»	»	11,8
3 — H.T.	22	»	»	8
4 — A.I.	19	»	»	3,6
5 — E.Y.	20	»	»	2,6
6 — T.A.	24	»	»	3,9
7 — Z.Ö.	21	»	»	7
8 — S.V.	26	»	»	2
9 — A.A.	20	»	»	4,5
10 — P.T.	23	»	»	5,7
11 — K.R.	26	»	»	»
12 — Y.Ö.	24	»	»	9,8
13 — T.E.	18	»	P. amonere	2
14 — A.S.	17	»	»	3,7
15 — A.N.	19	Bekâr	»	5,5
16 — N.Ü.	22	evli	»	4,8
17 — P.A.	22	»	S amonere	11
18 — A.K.	31	» 2 çocuk	»	13,7
19 — N.U.	29	» 1 »	»	7,6
20 — A.L.	36	» 2 »	»	8,2
21 — Y.E.	39	» 3 »	»	6
22 — Z.Ö.	30	» 3 »	»	9,5
23 — P.Ç.	38	» 1 »	»	7,7
24 — K.E.	44	» 3 »	menapoz	2,4
25 — A.E.	46	» 4 »	»	4,5
26 — P.T.	47	» 1 »	»	2,7
27 — H.L.	46	» 2 »	»	1,9
28 — O.K.	48	» 3 »	»	5
29 — N.K.	32	» 2 »	Hirsutismus	14,7
30 — H.T.	22	» 1 »	»	11,8
31 — H.T.	22	» 1 »	»	16,5
32 — A.S.	20	Bekâr	»	12,4

33 — Y.Ç.	20	»	-Normal	3,6
34 — M.T.	24	evli 1 çocuk	»	8
35 — Z.Y.	21	» 1 »	»	2,5
36 — E.C.	28	» 2 »	»	9,4
37 — A.R.	34	» 2 »	»	3,7
38 — M.E.	38	» 4 »	»	4,2
39 — N.T.	23	» 1 »	»	12,4
40 — S.P.	19	Bekâr	»	3,7
41 — O.L.	18	»	»	7,2
42 — E.G.	27	evli 1 çocuk	»	13,9

### ERKEKLERDE BULUNAN 17 - KETO STEROİD DEĞERLERİ MGR/24 SAATLİK İDRARDA

Adı	yaşı	medeni durumu	klirik tanı	bulgu
1 — S.K.	42	evli	hipertansiyon	8,5
2 — P.E.	54	»	»	9,4
3 — A.K.	39	»	»	6,7
4 — O.Y.	44	»	»	2,4
5 — K.Ö.	58	»	»	1,2
6 — İ.M.	40	»	»	5,5
7 — Y.S.	38	»	»	7
8 — M.T.	36	»	»	8,8
9 — A.Y.	47	»	»	6,4
10 — M.U.	19	bekâr	normal	7,2
11 — R.K.	34	evli	»	13,5
12 — H.U.	20	»	»	2,5
13 — D.D.	32	»	»	16,8
14 — K.M.	39	»	»	11
15 — E.S.	28	»	»	19,4



16 — A.Ö.	25	»	»	17,5
17 — H.R.	36	»	»	18,7
18 — N.Ü.	27	»	»	15,8
19 — K.E.	31	»	»	16,4
20 — A.E.	22	»	»	9,2
21 — Y.T.	28	»	»	5,9
22 — A.Ç.	17	bekâr	»	6,4
23 — E.K.	16	»	»	5,2
24 — M.Ö.	25	»	»	9,4
25 — O.A.	19	»	»	2,2
26 — A.D.	28	evli	»	16
27 — H.K.	20	Bekâr	»	9,8
28 — K.P.	34	evli	»	14

**ÇOCUKLARDA BULUNAN 17 - KETO STEROİD DEĞERLERİ  
MGR/24 SAATLİK İDRARDA**

Adı	Yaşı	Klinik Tanı	Bulgu
1 — S.B.	yeni doğan	adrenogenital sendrom	1,4
2 — H.L.	5	normal	1,1
3 — T.Ü.	7	»	2,7
4 — B.K.	4	»	1,0
5 — O.A.	6	»	2,6
6 — Ç.Ö.	8	»	2,8
7 — A.A.	9	»	3,9
8 — K.E.	10	»	3,2
9 — H.I.	8	»	5,1
10 — B.Y.	5	»	1,3
11 — O.P.	6	»	1,7
12 — E.D.	9	»	3
13 — L.U.	7	»	2,4
14 — Z.Ö.	8	»	3,2

Kadınlarda; 12. si infertil 4. ü primer, amonere, 7. si sekonder

amonere, 5. i menapoz ve 4. ü de hirsutismus olgusudur. Ayrıca, herhangi bir patolojik şikâyeti bulunmayan on kadında da, normal değerler saptamak için 17 - keto steroid ölçümleri yapılmıştır.

İnfertil olgularda bulunan 17 -keto steroid değerlerinin 2-11,8 mgr. arasında değişmesi, sekonder amonere vakalarına bir paralellik göstermektedir. Primer amonere olgularında bulunan değerlerin nisbeten düşük oluşu (2-8 mgr) olgu yaş ortalamasının küçüklüğü ile izah edilebilir. Menapoz döneminde ise 17-keto steroidlerde, seks steroidlerine bağlı olarak bariz düşüş göze çarpmaktadır. Bu safhada, 17-keto steroid üst sınırı 5 mgr. mı geçmemektedir. Hirsutismus olgularında ise 17-keto steroid tavan değeri 18 mgr. ma kadar yükselmiş olup, bu değer erkekler için bulunan normal değerlerin üst sınırına yakındır. Patolojik bir şikâyeti bulunmayan ve normal olarak kabullendiğimiz on kadında da yapılan ölçümlerde 2,5 - 13,9 mgr. arasında değişen bulgular bulunmuştur. Ancak, genellikle kadınlarda 17-keto steroidlerin 9 mgr. mı geçtiği durumlarda, hafifde olsa bir hirsutismus (kıllanma) şikâyeti olduğu saptandı. Bu durum bilhassa beyaz tenli kadınlarda daha bariz olarak belirlenmektedir. Esmer tenli kadınlarda ise durum biraz farklılık göstererek, 17-keto steroidlerin üst sınırı 11 mgr. ma kadar çıkabilmekte, ancak bu değeri aşan durumlarda hirsutismus şikâyeti başlamaktadır. Bu durum, kadınlar için tipik bir özellik göstermektedir. Erkek ve çocuklarda; esmer-beyaz ayırımının 17-keto steroidler üzerine bir etkisi saptanamamıştır.

Erkeklerde; 9 hipertansiyon olgusunun ikisi, Cushing sendromu şüphesi ile laboratuvarımıza gönderilmiş ve yapılan ölçümlerde 9 mgr. mı geçmeyen değerler bulunmuştur. Hipertansiyonlular da, 17-keto steroidlerin kısmen düşük bulunuşu (1,2-9) olguların yaş ortalamasının yüksekliği ile karakterizedir. Ayrıca herhangi bir patolojik şikâyeti bulunmayan ve normal olarak kabullendiğimiz 19 örnek üzerinde, erkekler için normal değerler saptamak amacıyla ölçümler yapıldı.

Çocuklarda, kız-erkek ayırımının önemli bir etken olmadığı görülmekle beraber, normal değerler saptamakta, seks ve yaş gurupları esas alındığında, bu yaş guruplarından da kız-erkek ayırımı yapıla-

rak, değerler saptandı. 14 çocuk da, bir adrenogenital sendrom olgusu dışında, diğerlerinin hepsi fizyolojik olarak normal gelişimli çocuklardı. Ancak çocuklarda, idrar toplama güçlüğü ve diyet uygulamamız nedeni ile fazla olgu üzerinde çalışılmadı. Bu yaş gruplarında 17-keto steroid değerlerinin 1,1 ile 5,1 mgr. arasında değiştiği saptandı.

Toplam, 84 örnekten elde edilen ölçümler, değişik yaş gurupları ve kadın erkek ayırımı esas alınarak değerlendirilip, sonuç tablo -2' de özetlendi.

TABLO 2. Değişik yaş guruplarına göre kadın ve erkek de

Yaş gurupları	1 — 9	10 — 19	20 — 29	30 — 39	40 yaş ve üzeri
ERKEK :	1 — 5	3 — 15	4 — 20	4 — 19	2 — 9
KADIN :	1 — 3	2 — 11	2,5 — 14	2 — 12	1 — 6

17 - keto steroidlerin normal değerleri mgr/24 saatte.

### TARTIŞMA :

Adrenal bezden salgılanan seks hormonları daha ziyade androjen hormonlar olup, idrar yoluyla atılan 17-keto steroidlerin miktarı gonadlar ve adrenal korteksten salgılanan tüm androjenlerin toplamına eşittir. Bu miktarın azalması (adrenal korteks hipofonksiyonu) Addison hastalığında tanı için önem taşır. Androjenlerin fazlalaşması (adrenal korteks hiperfonksiyonu) Cushing sendromu teşhisinde önemli bir bulgudur. Androjen fazlalığı, kadınlarda hirsutismus (aşırı kıllanma) ve virilismus (erkekleşme) ile çocuklarda, pupertas precox (erken erişkinlik) oluşumlarına neden teşkil eder. Bu durumlarda, 24 saatlik idrarda 17-keto steroid ölçümü, klinik tanıda çok önemlidir. Ancak, 17-keto steroid tayinlerinde elde edilen sonuçlar, gerek yöntemin uzunluğuna bağlı olarak oluşabilecek manipulasyon hatası ve gerek diğer yan sebeplere bağlı (böbrek ve karaciğer bozuklukları) olarak, her zaman güvenilir değildirler. Bu gibi durum-

larda, değişik idrarlarda, birkaç defa yenilenmelidir. Ayrıca, 17-keto steroid tayini ile birlikte 17-hidroksi steroid ölçümünde yapılmalıdır. 17-keto steroid ve 17-hidhidroksi steroid (17-OH) birbirlerini çoğukez doğrulayan tetkiklerdir.

Erişkin bir erkekte, adrenal bezlerin hiperfonksiyonu ve erişkin bir kadında da, hipofonksiyonu fizyolojik olarak çok geç farkedilebilir. Bu gibi durumlarda, 17-keto steroid ve 17-OH tayinleri, klinik tanı için önemlidir.

Biz, bir renk reaksiyonu olan yöntemimizde, yanılmalara meydan verebilecek etkenlikleri azaltabilmek amacı ile idrar toplanmaya başlamada önce bütün örneklere (çocuklar hariç), aromatik maddeler ve protein ile B grubu vitaminler ve hormonal ilaçlardan yoksun bir diyet uyguladık. Ayrıca, 17-keto steroid miktarı, 24 saatlik idrarla dolaysız etkili olduğunda, toplanan idrarın tam 24 saatlik olup olmadığını saptamak amacı ile kreatinin ölçümleri yapıldı ve şüpe edilen 7 olgudan, yeniden idrar istendi. Bütün örneklerde yapılan ölçümlerde; 1.N NaOH, eter, meta-dinitro benzen ve standart gibi ana eriyiklerin araştırma süresince yetebilmesi için ilk hazırlanışlarında bolca yapılarak, bütün olgularda aynı eriyiklerin kullanılmış olmasına bilhassa dikkat edildi. Böylecede, bütün olgularda ortak noktalar oluşturulmaya çalışıldı.

### **SONUÇ :**

Adrenal korteksin hipofonksiyonu ve hiperfonksiyonuna bağlı olarak görülen, Addison ve Chuşing Sendromu ile kadınlarda virilismus ve hirsutismus ile çocuklarda pupertas precox olgularında 24 saatlik idrarda 17-keto steroid ölçümleri, klinik tanıda önemli bir bulgudur.

### **S U M M A R Y**

#### **INVOLMENT AT THE DEMONSTRATION METOD OF 17-CETOSTEROIDS**

All of the androgen hormones which secretions of adrenal cortex and gonads were that exerted by urine as 17-cetosteroids. Modified Zimmerman method has used that for 17-cetosteroids from the

24 hours urine and discussed from the different age group of 84 specimens.

#### KAYNAKLAR

- Bilge M. Hormonlar bilimi. Cerrahpaşa Tıp Fak. yayınları. P. 285 - 302. 1975.
- Briggs M.H. Christie G.A. : Advances in steroid Biochemistry and Pharmacology. AP. London and New York. P. 114 - 120. 1972. Vol. 3
- Briggs M.H. Christie G.A. : Advances in steroid Biochemistry and Pharmacology, AP. London and New York. P. 162 - 170. 1974. Vol. 4
- Briggs M.H. Christie G.A. : Advances in steroid Biochemistry and Pharmacology. AP. London and New York. P. 264 - 272. 1975. Vol. 5.
- C. Abraham and S. Bernard : Biochemistry. W.B. Saunders Company London. 1968. P. 698 - 704.
- Greep, O. Roy : Recent progress in Hormone Research. AP. New York, London, San Francisco. 1976. P. 377 - 382. Vol. 32.
- Greep, O. Roy : Recent progress in Hormone Research. AP. New York, London, San Francisco. P. 571 - 578. 1977. Vol. 33.
- K. Ernst, S.R. Ralph, I.S. Edelman. Annual review of physiology P. 421 - 433. 1978. Palo Alto, Colifornia USA. Vol. 40.
- Munson L. Paul, Diczfalusy, Egon, G, John. Olson, E. Robert. Vitamins and Hormones. Advances in research and applications. AP. New York, San Francisco, London. P. 626 - 630. 1975. Vol. 33.
- Munson L. Paul, Diczfalusy, Egon, G, John. Olson, E. Robert. Vitamins and Hormones. Advances in research and applications. AP. New York, London, San Francisco. P. 54 - 62. 1978. Vol. 36.
- Unal, A : Gebelikte steroid hormonlar. II. Ulusal Jinekoloji Kongresinde tebliğ edilmiştir. 1974.