

FABAD Farm. Bil. Der.  
14, 105-114, 1989

FABAD J. Pharm. Sci.  
14, 105-114, 1989

## İmplantе İlaç Şekilleri

Nurten ÖZDEMİR (\*)

**Özet:** *Kontrollu salım yapan dozaj şekillerinin klasik ilaç şekillerine göre pek çok üstünlükleri bulunmaktadır. Bu sistemler önceden tasarılanan hızda, istenen süre kadar etken madde salımı yapmaktadırlar. Ayrıca, bu sistemlerle alınması gereken doz sayısında azalma olmaktadır. Kontrollü salım yapan bir dozaj şekli olan implantе ilaç şekilleri ile etken maddenin vücudun herhangi bir bölgesine pasif olarak hedeflenmesi mümkün olabilmektedir. Böylece yan etkilerde belirgin bir şekilde azalma olmaktadır.*

*İmplantе sistemler, basit subkutan pelletlerden başlanarak, polimerik yapıda içinde ufak bilgisayar içeren kompleks sistemlere kadar varan hızlı bir teknolojik gelişim göstermişlerdir. Bu derlemede kontrollü salım yapan implantе ilaç şekilleri hakkında fikir verilmeye çalışılmıştır.*

### IMPLANTABLE DRUG DELIVERY SYSTEMS

**Summary:** *Controlled release dosage forms (CRDF) have many advantages over conventional systems. These systems are capable of delivering a drug at a predetermined rate for a specific period of time. The CRDF also lowers the frequency of doses that have to be taken. The passive targeting of the active material to a specific area of the body could be achieved with implantable drug delivery systems which are also CRDF. Therefore, side effects of the drug with these systems could be reduced considerably.*

*Simple subcutaneous pellets are considered to be the first implantable drug systems. However, a great technological development on the subject has been made recently. Implantable drug systems having complex polymeric structures with computer-like behaviour have been realized.*

*In this article, the implantable dosage forms are reviewed.*

Başvuru Tarihi: 10.3.1988

Kabul Tarihi: 11.11.1988

(\*) Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Teknoloji Ana Bilim Dalı, Ankara.

## GİRİŞ

İmplantе ilaç şekillerini başlıca 3 grup altında incelemek mümkündür.

- 1 - Normal implantе sistemler
- 2 - Ozmotik pompalar
- 3 - İmplantasyon için geliştirilen alecickler

1 - *Normal implantе sistemler*: Bu sistemlerin temelini subkutan pelletler oluşturmaktadır. Farmakopelerde  $\approx 3.2$  mm çapından ve 8 mm boyunda steril tabletler olarak tanımlanırlar. Genelde yardımcı madde olmaksızın, son derece saf etken maddeden basılarak hazırlanmış, steril ve tek birimlik ambalajlarda saklanan yavaş ve uzatılmış süre ile etken madde salımı yapan sistemler olarak tanımlanırlar. Bu tür pelletlerde etken maddenin absorpsiyon hızı, ilacın bulunduğu yerde vücut sıvılarıyla indirekt olarak temas halinde olan alanı ile doğru orantılıdır (1-3). Pelletlerden etken maddenin ortalama absorpsiyon hızını açıklayan denklem, katı dozaj formundan etken maddenin çözünme hızını açıklayan Noyes Whitney denklemi temel alınarak geliştirilmiştir (2). Buna göre;

$$\bar{R} = \frac{k \bar{A} D S}{\delta}$$

olmaktadır. Burada;

$\bar{R}$  - Pelletteki etken maddenin ortalama absorpsiyon hızı

k - Sabit

$\bar{A}$  - Belirli sürede absorbe olan pelletin ortalama alanı

D - Etken maddenin vücut sıvılarındaki difüzyon katsayısı

S - Etken maddenin çözünürlüğü

$\delta$  - Pellet etrafındaki difüzyon tabakasının kalınlığı

Denklem 1'de verilen hız ancak disk şeklindeki pellet implantasyonunda ölçülebilmektedir. Kısmen implantе ilaç grubuna alınan injeksiyonluk kristalize ilaçlarda bu alan ölçülememektedir.

Denklemdе görülen ve pelletlerden etken madde absorpsiyonunda etkin olan faktörler dışında hazırlanan pelletin sertliği, kullanılan yardımcı maddeler vb.'de etken madde absorpsiyonunda etkili olmaktadır. Ayrıca bazı fizyolojik faktörler de absorpsiyonda etkin olmaktadır. Bunlar içinde en önemlisi yaş ve cinsiyettir. Buna bağlı olarak absorpsiyon farklılığı vücut sıcaklığı farklılığından, yerleştirme yerindeki sıvıların bileşimlerinin farklılığından ve fiziksel aktivite farkından ileri gelmektedir. Diğer etkin faktör pellet implantе edildikten sonra etrafında fibröz kapsülün oluşmasıdır. Bunun bazan absorpsiyonu azalttığı söylenmekte ise de, çok iyi kanlanması halinde absorpsiyonu artırıcı etkisi olduğu da belirtilmektedir. Ayrıca katı yapı üzerindeki mikroskobik porların protein yapıdaki maddelerle tıkanarak pellet üzerinde bir iskelet yapı oluşturması da etken madde çıkışını azaltıcı bir etki yapmaktadır. Tüm bunların dışına implantasyon yeri ve vücut sıcaklığı da absorpsiyonda etkin rol oynamaktadır. İmplantasyon yerinin vücut sıvıları yönünden zenginliği dolayısıyla önemi vardır. İmplantasyon bölgesinin sıcaklığı artunca absorpsiyon da artmaktadır. Bundan dolayı absorpsiyonu artırmak için masaj yapılması önerilmektedir (1-4).

Subkutan pelletlerin birçok avantajları olmasına rağmen ilaçların bu şekilde kullanılmalarında bazı engeller bulunmaktadır. Etken madde kan dolaşımından ziyade subkutan dokuda açığa çıktığından dolaşıma katılması o yerin kan akımına bağlıdır. Ayrıca subkutan dokudaki yağ miktarı, hastanın aktivitesi ve diğer faktörler etkili olmaktadır. Bir diğer problemse açığa çıkan etken madde miktarı ayarlanamamakta veya implant yerleştirildikten sonra durdurulamamaktadır. Halbuki bazı ilaçların dozlarının kesin olarak ayarlanması çok önemlidir. Dolayısıyla sadece birkaç ilaç subkutan implantasyonda kullanılabilir. İmplantasyondaki bu gibi problemleri engellemek için 1970'lerden bu yana implante ilaç sistemleri tasarlanmaktadır. Bu sistemlerin çoğu polimerik yapıdadır. Bundan dolayı öncelikle organizmaya tatbik edildiklerinde oluşabilecek implant-organizma reaksiyonlarını ve bir polimerin bu şekilde kullanılabilmesi için sahip olması gereken özellikleri bilmek gerekmektedir (5).

Organizmaya polimerik aygıt implante edildiği zaman eğer bu cerrahi iplikte olduğu gibi absorbe edilebilen bir materyal değilse yüzey epiteli ile alet yüzeyi arasında ilgili doku ile kaplanma görülür. Buradan ilacın salımı etkin bir şekilde bloke olabilir. Başarılı bir implante sistemde modern teknikler kullanılmasına rağmen lenfatik sistemin immün cevabından dolayı implant reddedilebilir. Reaksiyonu azaltmak için polimerik aletlerin minimum ve çok düzgün yüzeylere sahip olmaları gerekir. İdeal olarak da içine kondukları doku ile benzer yapıda olmalıdırlar. Genelde yumuşak dokuya

tatbik edilen sert plastik aygıtlar reddedilmektedirler.

Kan veya diğer doku sıvıları yabancı cisim ile temas ettiklerinde yüzeydeki elektrik yükü nedeniyle pıhtılaşma meydana gelebilmektedir. Buna engel olmak için vasküler implantların yüzeyinin düzgün olması ve kan akımının fazla olduğu bölgelere uygulanması gerekir.

Herhangi bir sentetik polimer implantasyonu sırasında veya fabrikasyonu sırasındaki bir hatadan dolayı toksin, partikül verirse bu allerjik ve immünolojik olaya ve implantın reddine neden olacaktır. Yabancı partikülün partikül büyüklüğü implant reddinde önemlidir. Partikül ne kadar küçükse reaksiyon o kadar büyüktür (5).

Vücut sıvılarını hiç geçirmeyen yani impermeabl olan polimer yoktur. Yapılan çalışmalar yağda çözünen kan elemanlarının silikon elastomer vb. polimerlerden absorbe olduğunu göstermiştir. Polimerik implantların uygulanmasında en büyük problem vücut sıvılarının absorpsiyonu ile enzim vb. lerin polimer üzerindeki hidroliz yapıcı etkileridir.

Tatbik sırasında polimerden kopma olabilmektedir. Ancak en önemli olay kimyasal kırılma ile polimerin mekanik sertliği kaybetmesidir. C-C bağının kırılması polietilen gibi hidrofobik polimerlerde sertliğin düşmesine neden olmaktadır. Ayrıca ısı, ışık, oksidasyon, nem ve iyonize radyasyon polimerik materyalde parçalanma yapabilir. Bu da organizmada implant reddine neden olur. Ayrıca polimerlerden kopan parçalar

damarlarda tıkanmalara neden olabileceği gibi polimere konan etken madde de polimerle istenmeyen reaksiyona girebilir.

Kullanılan sistemlerin steril olmaları gerekmektedir. Polimerlerin sterilizasyonu fiziksel ve kimyasal yollarla yapılabilmektedir. Isı plastik materyalin sterilizasyonunda genellikle uygun değildir. Daha çok etilen oksit sterilizasyonu tercih edilmektedir. Ancak gerektiğinde yüksek sıcaklıkta sterilize edilebilmeleri için kullanılan materyalin erime noktasının tercihen 100°C veya daha fazla olması istenir.

Sonuç olarak ideal implante ilaç salım sistemi organizma ile geçimli, organizmada stabil olmalı, minimum doku-implant reaksiyonu vermeli, toksik, karsinojenik olmamalı, istendiği zaman çıkarılabilmeli, etken maddeyi sabit hızda ve tasarımılanan sürede salmalıdır (5).

Polimerik materyalden yapılmış en basit implante sistem antibiyotik taşıyan cerrahi ipliklerdir. Doğal süturlar, modifiye dakron süturlar ve kaplı süturlar da bu gruba sokulabilirler (6, 7). Kullanıldıkları bölgedeki mikroorganizma yayılımını önlerler. Ayrıca poliglikolik asitten tüp şeklinde, film şeklinde, süngerimsi ve gazlı bez görünümde sistemler de kullanılabilir ve yaralı bölgelere konabilmektedir. Bu sistemler sinir-tendon bağlanmasında, karaciğer, böbrek gibi zarar görmüş bazı organlara destekleyici olarak veya ciltteki tahrip olmuş bölgelere implante edilebilirler. Bu aygıtlar pellet şeklinde olabildikleri gibi raptiye-penset veya uterus içine yerleştirmek üzere T şeklinde de olabi-

lirler. Penset şeklinde olanlar kanama durdurucu olarak veya dokuyu belirli pozisyonda birkaç gün tutmak için kullanılırlar. Uterus içine konduklarında belli bir süre sonra çözüldüklerinden çıkarılmaları gerekmez (5). Bu kullanılan implantlar biyolojik olarak parçalanabilen normal implante sistemler grubuna sokulabilmektedir.

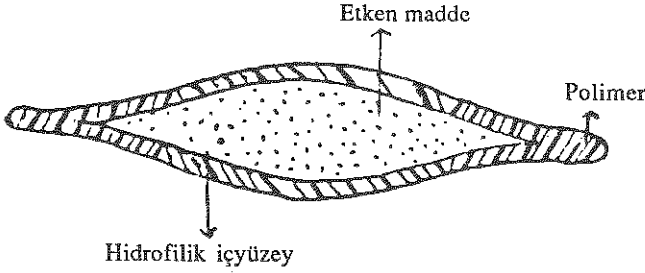
2 - Ozmotik pompalar: Bu grupta yer alan implantlarda etken madde salımında vücut sıvılarının ozmotik basıncı etkin rol oynamaktadır. Sistemde bulunan permeabl yapıdan giren ortam sıvısı ya etken maddeyi çözerek dışarı çıkarmaktadır ya da etken maddeyi çözelti halinde içeren yapı üzerine bir basınç oluşturarak çıkışı sağlamaktadır.

Bu sistemlerde permeabl özellikteki ana yapı için daha ziyade N vinil piroolidon (NVP) ve polisiloksan karışımları kullanılmaktadır. NVP-silikon elastomerdeki NVP miktarları istenen su geçirgenliğine göre ayarlanabilmektedir. Bu tür elastomerlerle hazırlanan implante edilebilir kapsül Şekil 1'de görülmektedir (5).

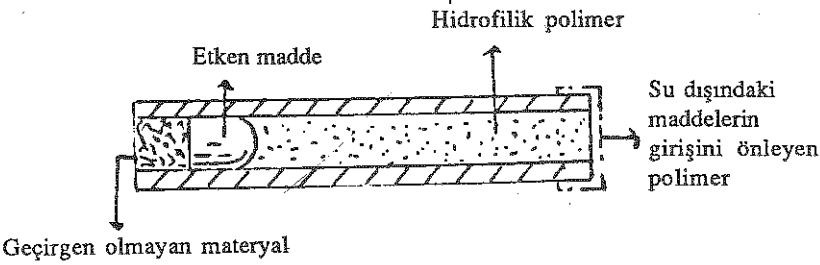
Bu sistemden etken maddenin çıkışı polimerdeki NVP miktarına, iç kapsül hacmine ve dolaşan sıvı miktarına bağlıdır.

Permeabl yapılı implant elde edilmesi için hidrofilik akrilat ve metakrilat polimerler de kullanılarak farklı şekillerde implante sistemler hazırlanabilmektedir. Bunlar difüzyon hücresi şeklinde olabilirler (Şekil 2) (5).

Bu sistem inert, permeabl olmayan materyalden (cam, inert, plastik vb.)



Şekil I: Suda çözünen etken maddelere uygulanabilen ve permeabilitesi yapısında bulunan polimerin bileşimi ile ayarlanabilen permeabl implante kapstül.



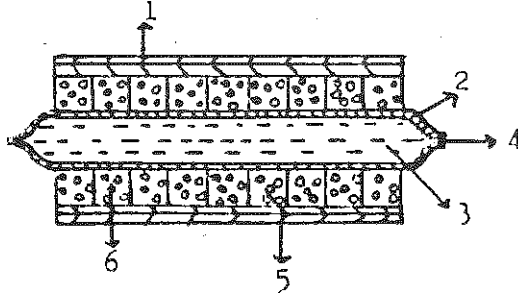
Şekil II: Difüzyon mekanizması ile etken madde salımı yapan difüzyon hücresi şeklindeki implante sistem.

yapılmış olup yaklaşık 0.10 - 2.5 mm iç çapında ve 0.75 - 3 mm dış çapındadır. Sistemde su dışındaki maddelerin girişini önleyen polimerik materyalden (Örn.: Selüloz) giren ortam sıvısı, normalde nötrale hidrofilik polimerden difüze olmayan etken madde ile temasa gelince etken madde difüze olabilir özellik kazanmakta ve yüzey alanı, uzunluğu sabit kapiler hücreden difüze olmaktadır. Difüzyonun oluştuğu bütün ortam (alan, uzunluk vb.) sabit olduğundan etken madde salım hızı sabit olmaktadır. Oluşan difüzyon hızı, difüzyon alanıyla doğru, difüzyon uzunluğuyla ters orantılı olarak meydana gelmektedir.

Bu grupta incelenebilecek diğer sistemler ise esneyebilen körüklü sistem-

lerdir. Bunlar Alza firması tarafından geliştirilen implante sistemlerin temelini teşkil etmekte olup Şekil 3'de görülmektedir (8-14).

Burada, 1 nolu kısım sistemin şeklini muhafaza eden, polistiren vb. materyalden yapılmış olup üzerinde sugirişini sağlayan porlar bulunmaktadır. 2 nolu kısım etilen propilen kauçuk vb.'den yapılan esnek kısımdır, 3 nolu etken maddeyi taşımaktadır. 4 noda ise çıkış deliği görülmektedir. 5 noda bulunan poröz ve fibröz yapı sıvıyı 1 nodaki kapillerden emip ana yapı içine taşır. 6 nolu yapı hidrofilik materyaldendir ve 1 ve 5 nolu yapılar tarafından tutulan sıvıyı absorplayabilir, şişerek hacmini artırır ve 3 nolu etken maddenin 4 nolu delikten



Şekil III: Sabit hızda etken madde salımı yapan esneyebilir, körüklü implante sistem.

çıkması için üzerine baskı yapar. Bu aletin geliştirilmiş şekilleri kulağa, buruna, rektuma, uterusu veya deri altına implante edilebilmektedir (5). Bu grup implantlarda preparat içindeki etken madde miktarı doymuşluk konsantrasyonunun üzerinde olduğu sürece sıfır dereceden etken madde salımı görülmektedir.

Bu grup implantlarda preparattan açığa çıkan etken madde miktarı 2 nolu denklem ile verilmektedir (6).

$$\frac{dm}{dt} = \frac{A}{h} k \pi s C_s$$

Burada;

$\frac{dm}{dt}$ : Birim zamanda açığa çıkan etken madde miktarı

$\pi s$ : Doymuşluk konsantrasyonunda etken maddenin osmotik basıncı

$C_s$ : Etken maddenin çözünürlüğü

$A$ ,  $h$ ,  $k$  sırasıyla membranın alanı, kalınlığı ve permeabilitesidir.

Yukarıda verilen denklem implant içinde doymuşluk konsantrasyonunun üzerinde etken madde olduğu sürece ve sistemdeki osmotik basınç çevredeki

osmotik basınçtan büyük olduğu sürece geçerli olmaktadır. Bu durumda denklemden de görüleceği gibi eşitliğin sağ tarafında yer alan bütün terimler sabit olduğundan sıfır dereceden etken madde çıkışı görülecektir.

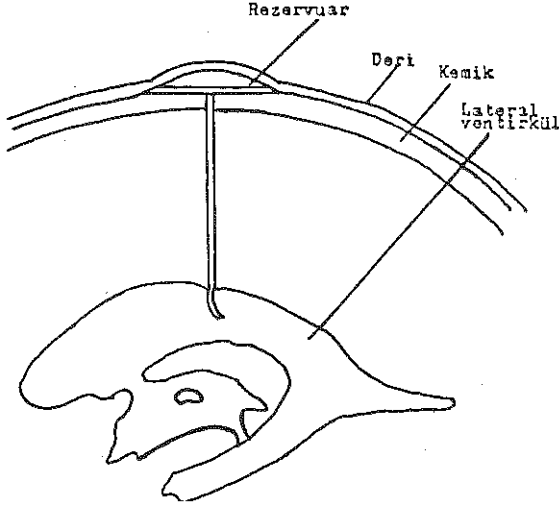
Gerek vücutta parçalanabilen implantlar ve gerekse de permeabl yapıdaki implantlar basit implante sistemlerdir ve kısa süre için etken madde salımı yaparlar.

3 - Üçüncü impant grubu ise bugün için üzerinde en çok araştırma yapılan grup olup doldurulabilen ve kendi kendine salım şeklini ayarlayan implantasyon için geliştirilmiş alet-ciklerdir.

Bunların klinik olarak ilk kullanılabildiği 1963 yılında Ayub. K. Ommaya tarafından geliştirilen Ommaya rezervuarıdır (15). Bu kafa derisinin altına implante edilen ufak bir alet olup serebral ventrikül ile kısa bir tüp yardımıyla bağlantılıdır. Deriye yakın olan kısmında ise hipodermik bir iğne ile defalarca delinebilen membranı bulunmaktadır (Şekil 4). Bu aygıt sayesinde serebrospinal sıvı, beyin ve omurilikteki kan plazma filtratı kolay

ve tekrarlanabilir bir şekilde alınabilmektedir. Aletin kullanma süresi 3 ay ile 3 sene arasında değişmektedir. Rezervuarın doldurulması ise enjektörle yapılmaktadır. Rezervuar kemoterapide, cerrahi müdahale

ile çıkarılamayan kistik tümörleri drene etmede, menenjitte oluşan hidro-sefalide vb. hastalıklarda kullanılır. Görülen en büyük yan etki merkezi sinir sistemi enfeksiyonunun oluşmasıdır.



Şekil IV: Doldurulabilen implante sistemlerden, kafa derisi altına implante edilen Ommaya rezervuarı.

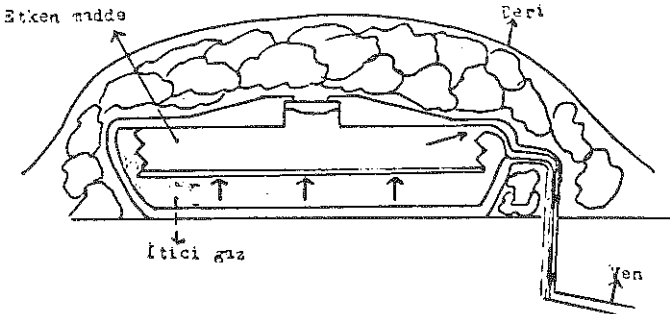
Subkutan ilaç rezervuarı kavramı 1970 ve sonrasında daha da geliştirilmiş ve implante infüzyon pompası tasarlanmıştır. Şu anda infusaid ticari adıyla bilinen pompa Şekil 5'de görülmektedir. Titanyumdan yapılmış olup ağırlığı sadece 190 mg'dır. Titanyum vücut dokuları ile geçimlidir. Titanyum diskin içi paslanmaz çelikten bir bölme ile ikiye bölünmüştür. Altaki bölmede vücut sıcaklığında sabit bir basınç uygulayan fluorokarbon itici gazı bulunmaktadır. Üst kısımda ise etken madde yer almaktadır. Pompanın çalışmasındaki prensip temel fizik kuralına dayanmaktadır. Buna göre, buhar fazı ile dengede

olan bir sıvı hacmi ne olursa olsun belli bir sıcaklıkta sabit buhar basıncı göstermektedir. Vücutta nisbeten sıcaklık sabit olduğundan itici gaz etken madde üzerine sabit basınç uygulamaktadır. Böylece etken madde artere doğru sabit hızla itilmektedir. Pompa da basıncın azalmasına göre akış ayarlanabilmektedir (8, 9).

Pompa heparin salımı için dizayn edilmiştir. Ancak ateşli hastalıklarda akış hızı artmaktadır. Bundan dolayı sıcaklık değişmesine rağmen sabit akış hızı sağlamak için iki farklı metalden yapılmış kapiller kullanılmalıdır.

Tüm bu sistemlerin ötesinde bir de





Şekil V: Implante infüzyon pompası.

etken madde salımını vücuttaki miktarlara göre kendi kendine programlayan ve sabit bir hızda değilde sadece vücudun ihtiyacı kadar ve ihtiyacı olduğu anda etken madde salımı yapan implantlar vardır. Bunlar birkaç yıl süreyle etken madde salmak için tasarılmışlardır. Bu sistemlerin içindeki etken madde toz, sıvı ve başka formlarda olabileceği gibi birden fazla etken madde de kullanılabilir. Bunlardan etken madde salımı vücuda konulan alıcılarca izlenir. Elde edilen veriler değerlendirilir ve bunlara göre vücudun ihtiyacı kadar etken madde sistemden salınır.

Bu sistemlerde alıcıların çalışma prensiplerini üç grupta toplamak mümkündür.

1 - Vücutta etken madde azalmasına bağlı olarak oluşan glukoz, pH ve iyon değişiklikleri gibi kimyasal değişimleri saptayan alıcılar,

2 - Kan basıncı değişimi, kan akımı değişimi, mide barsak hareketi ve vücut sıcaklığı değişimi gibi vücuttaki etken madde değişimi ile görülen mekanik değişiklikleri algılayan sistemler,

3 - Elektrokardiyogram ve elektroensefalogram ölçümü gibi elektriksel aktivite değişimlerini saptayan aletler (kalbin atış hızını ayarlayan cihazlar bu mekanizma ile çalışmaktadır).

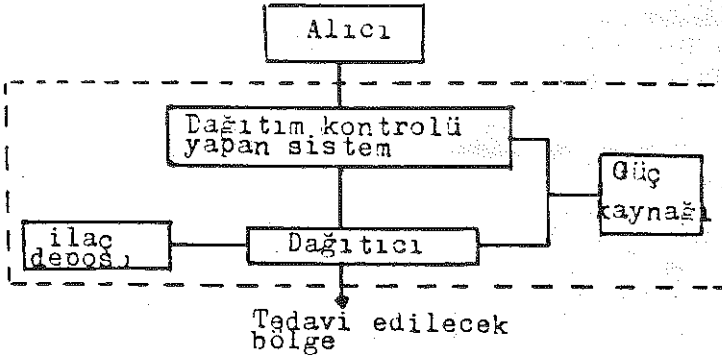
Bu elemanları içeren bir sistemin temel elemanları Şekil 6'da görülmektedir (5).

Alıcı kimyasal, elektriksel, fizyolojik değişimleri algılamakta, bu veriler dağılımı kontrol eden sistemde değerlendirilmekte ve bu sistem aracılığıyla etken madde salımı veya durdurulması için dağıtıcı yönlendirilmektedir.

Bu sistemlerde salınan etken maddenin dozajı çok iyi ayarlanmakta olup çok kesindir. Hormonlar, enzimler ve vitaminler bu yolla rahatlıkla verilebilmektedir. Özellikle sürekli insülin salımı için kullanılmaktadır. Bu şekilde kandaki glukoz seviyesi düşüşlerini kendi saptayarak organizmaya gerektiği kadar insülin salgılayan sistem klinikte uygulamaya sunulmuş bulunmaktadır (12, 15-18).

Bugün üzerlerinde geniş çapta çalışma yapılan implante ilaç şekilleri,





Şekil VI: Etken madde salımlını vücudun ihtiyacına göre programlayan sistem.

kullanımları sırasında cerrahi bir işlem gerektirdiklerinden ve tabikleri genellikle vücut tarafından sistemin reddiyle sonuçlandığından klinik uygulamaları oldukça sınırlı olan ancak kullanılmaları artış gösteren sistemlerdir.

#### KAYNAKLAR

1. Ritschel, W.A. Parenteral Dosage Forms with Prolonged Action, Drug Design vol. IV, New York, Academic Press, 78-87, 1973.
2. Ballard, B.E., Nelson, E., Prolonged Action Pharmaceuticals, Remington's Pharmaceutical Sciences, 16. baskı, Easton, Mack Publishing Company, 1594-1613, 1980.
3. The National Formulary, 14 th. Ed., Mack Printing Co., Easton, 937, 1974.
4. Motola, S., Biopharmaceutics of Injectable Medication, Pharmaceutical Dosage Forms: Paranteral Medications, volume I, New York, Marcel Dekker Inc., 47-87, 1984.
5. Sustained Release Medica-

tions, Johnson, J.C. (ed.), New Jersey, Noyes Data Corp., 152-199, 1980.

6. Chien, Y.W., Implantable Therapeutic Systems, Controlled Drug Delivery, Fundamentals and Applications, New York, Marcel Dekker Inc., 481-522, 1987.

6. Wood, D.A., Biodegradable Drug Delivery Systems, Int. J. of Pharm., 7, 1-18, 1980.

8. Theeuwes, F., Drug Delivery Systems, Pharmac. Ther., 13, 149-191, 1981.

9. Anon., Advanced drug delivery systems, Alza Firma broşürü.

10. Zaffaroni, A., Alsa's approach to controlled Medication, Pharm. J., 207, 414-415, 1971.

11. Zaffaroni, A., Towards a New Concept of Precision in Drug Administration, Pharm.J., 205, 400-402, 1970.

12. Kaş, S., 2000 yılının Yeni İlaç Taşıyıcı Sistemleri, Ankara Eczacı Odası Bülteni, 7, 1, 53-60, 1985.

13. Zaffaroni, A., Therapeutic systems: The Key to Rational Drug Therapy, Drug Metabolism Reviews, 8 (2), 191-221, 1978.

14. Kaynar, N., Ağabeyoğlu, İ., Modern Terapötik Sistemler: İlaç Formülasyonunda Yeni Atılımlar, FABAD Farm. Bil. Der., 6, 107-113, 1981.

15. Blacksehar, P.J., Implantable Drug Delivery Systems, Scientific American, 241, 66-73, 1979.

16. Swarbrick, J., Drug Delivery Systems of the Future, Aust. J.

Pharm., Sci., NS 5, 3, 73-77, 1976.

17. Duma, R.J., Akers, M.J., Paranteral Drug Administration: Routes, Precautions, Problems and Complications, Pharmaceutical Dosage Forms: Paranteral Medications, vol. I, New York, Marcel Dekker Inc., 13-46, 1984.

18. Pickup, J.C., Programmed control of Insulin delivery, Rate Control In Drug Therapy, London, Butler-Tanner Ltd., 237-242, 1985.

*Bilim adamlığı bir meslek değil, bir yaşam biçimidir.*

M. PALA