

İnsanda Mide Ülseri Vakasında Mide Mukozasının Nötrofilleri Üzerinde Ultrastrüktürel İncelemeler¹

ULTRASTRUCTURAL STUDIES ON NEUTROPHILS OF GASTRIC MUCOSA IN GASTRIC ULCER CASE IN HUMAN

Yurdağül CANBERK*

* Dr., İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Histoloji ve Embriyoloji AD, İSTANBUL

Özet

Lökosit tiplerinden olan nötrofiller (polimorfonükleer lökosit 'PMN') içerdikleri spesifik granüller, farklılaşmış lizozomlar ve farmakolojik aktif maddeler ile bakterilerin fagositozunu, parazitik helmintlere karşı savunma ve iltihabi olayların şiddetinin ayarlanmasını sağlarlar. Bakteriye enfeksiyona bağlı olarak gelişen nötrofili, PMN'lerin yapımında artış ile ortaya çıkmaktadır. Ayrıca PMN'lerin ülserojenez mekanizmasında da önemli bir rol oynadığı gösterilmiştir. Meydana gelebilecek yapısal değişiklikleri araştırmak amacıyla, mide ülseri olan hastaların mide mukozasında bulunan PMN'ler elektron mikroskopik düzeyde incelendi.

Çalışmada gastroskopi ile mide ülseri olan hastaların mide fundus bölgesi mukozalarından alınan biyopsiler önce %2.5 glutaraldehid, sonra %1'lik OsO₄'de tespit edilip, aseton serilerinden geçirilerek Vestopal W içine gömüldü. Bu bloklardan elde edilen ince kesitler, JEOL 100 C elektron mikroskopunda incelendi.

Yapılan incelemede mide fundus bezleri arasına sokulmuş çok sayıda granüllü (gPMN) ve granülsüz (dPMN) nötrofillere rastlandı. gPMN'lerin sitoplazmalarında çok sayıda, çeşitli şekillerde, küçük spesifik granüller ile büyük ve yuvarlak şekilli azurofilik granüller görüldü. dPMN'lerde ise özellikle az sayıda olan azurofilik granüllerin yanında çok sayıda vezikül, vakuol ve lizozom yapılarına rastlandı.

Sonuç olarak mide ülseri vakalarında mide mukozasında yer alan PMN'lerin granülsüz tipinin, aşılarında dokudaki harabiyet etkenlerini zararsız hale getirmek için fagositik fazda aktif hücre yapısını yansıttığı kanaatine varıldı.

Anahtar Kelimeler: Nötrofil, Mide mukozası, Mide ülseri, Elektron mikroskopisi

T Klin Tıp Bilimleri 2002, 22:479-483

Summary

Polymorphonuclear leucocytes or neutrophils (PMNs) which are one type of leucocytes which contains specific granules, differentiated lysosomes and pharmacologically active agents may provide adjusting the intensity of inflamed events and defend parasitic helminthes with the aid of bacterial phagocytosis. Neutrophilia which develops dependently to bacterial infections can be seen due to enhancement at PMNs developing. It has been shown that PMNs play a very important role in the mechanism of ulcerogenesis. In order to investigate these possible structural changes, the PMNs which were found at the gastric mucosa in cases with gastric ulcer were examined at the electron microscopic level.

During the study, biopsies obtained from fundic mucosa of the stomach by gastroscopy from patients whom had gastric ulcer, were fixed in %2.5 glutaraldehyde and then after post fixed in %1 OsO₄ which were embedded in the Vestopal W. Ultrathin sections were examined in a JEOL 100C electron microscope.

During the examination large numbers of PMNs both accompanied with granules (gPMN) and degranulated (dPMN) which were placed among the glandular epithelial cells of the fundic mucosa were coincided. There were generally two classified types of granules variable in various shapes and large quantities in the cytoplasm of the gPMNs. These were small in diameters differently shaped specific granules and larger in their diameters, round shaped azurophilic granules. The dPMNs were containing small and few azurophilic granules and large quantities small vesicles, vacuoles and lysosomes.

In conclusion, PMNs which were located at the gastric mucosa in cases with gastric ulcer, particularly when the degranular (dPMN) type of their structural properties were considered, it has been convinced that they were active at the phagocytic phase in order to eliminate the harmful factors of the tissue which had been ruined.

Key Words: Neutrophil, Gastric mucosa, Gastric ulcer, Electron microscopy

T Klin J Med Sci 2002, 22:479-483

Farklı fonksiyonlara sahip olan lökositler, enfeksiyonlara karşı vücudun temel koruma sistemlerinden birini oluştururlar. Bu hücreler vücutta kan damarları içinde dolaşırlar ve gerektiğinde kan damarlarını terk edip bağ dokusuna geçerek buralarda birikim gösterirler. Vücuda giren mikroorganizmaların uyarılarına yanıt olarak

dolaşımda bulunan ve lökosit tiplerinden olan nötrofil (polimorfonükleer lökosit 'PMN') lerin damar endoteline yapışarak endotel hücrelerinin arasına sokulup, diapedez ile damar çevresindeki alana geçtiği ve mikroorganizmalara karşı kimyasal ilgi yani kemotaksi göstererek onları fagosite ettiği bilinmektedir (1-3). Ayrıca PMN'lerin ülser

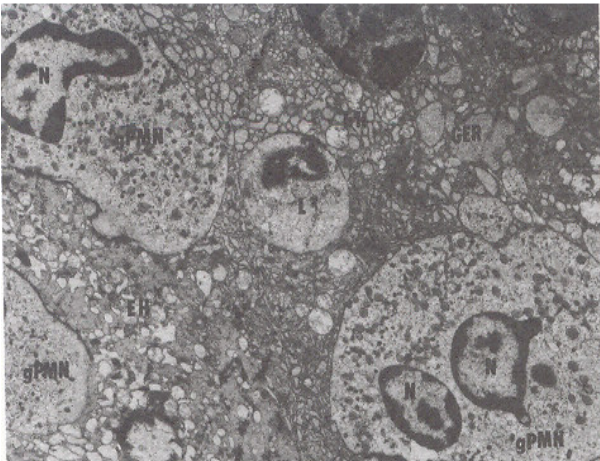
gelişim mekanizmasında da önemli bir rol oynadığı çeşitli morfolojik ve histokimyasal çalışmalarla gösterilmiştir (4-7). Biz de çalışmamızda mide ülseri vakalarında mide mukozasında bulunan PMN'lerde meydana gelebilecek yapısal değişiklikleri ultrastrüktürel olarak incelemek istedik.

Materyal ve Metod

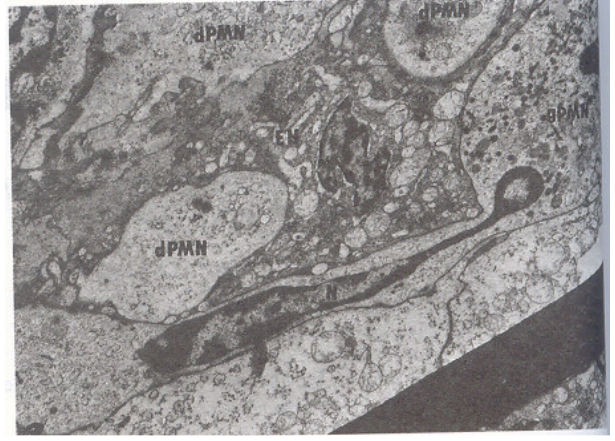
Çalışmada, İstanbul Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenterohepatoloji Bilim Dalında mide ülseri olan 5 hastanın gastroskopi ile mide mukozalarından alınan biyopsiler ultrastrüktürel olarak incelendi. Çoğunlukla midenin fundus bölgesine ait biyopsiler öncelikle pH 7.2'lik fosfat tamponlu %2.5'lük Glutaraldehid'de daha sonra %1'lik Osmium tetroksitte (OsO_4) tespit edildi. Aseton serilerinden geçirilen parçalar Vestopal W içine gömüldü. Elde edilen bloklardan LKB ultramikrotomu ile alınan ince kesitler Uranil asetat ve kurşun sitrat ile kontrastlanıp, JEOL 100C Transmisyon elektron mikroskobu ile incelendi.

Bulgular

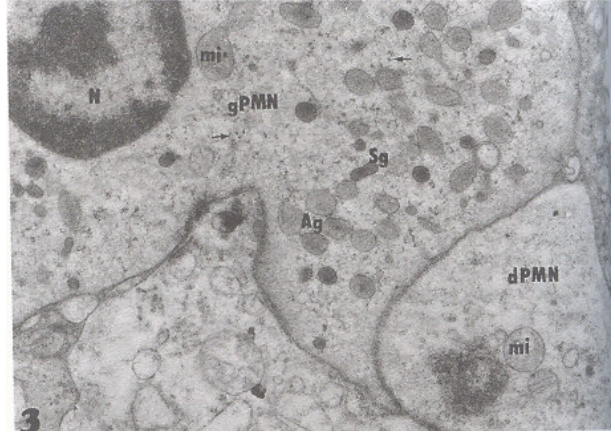
Yapılan ultrastrüktürel incelemede yer yer dejenerasyonlar gösteren mide fundus bezleri arasına sokulmuş çok sayıda parçalı nukleuslu nötrofillere (PMN) ve lenfositlere rastlandı. PMN'ler granül dağılımlarına göre granüllü (gPMN) ve az granüllü veya granülsüz (dPMN) olarak tanımlandı (Şekil 1-7). Çoğunlukla PMN'lerin midenin fundus bezlerinin esas (zimojen) hücreleri arasına uzayıp ve şekil değiştirerek sokulduğu izlendi (Şekil 2,5). PMN'ler ve fundus bez hücrelerinden özellikle esas hücrelerde yapısal bozukluklar saptandı. Esas hücrelerde piknotik nükleuslar, kristalları silinmiş ve şişmiş mitokondriyonlar ve yoğun bir madde ile dolu genişlemiş Granüllü Endoplazma Retikulumu (GER) ve boş vakuoller



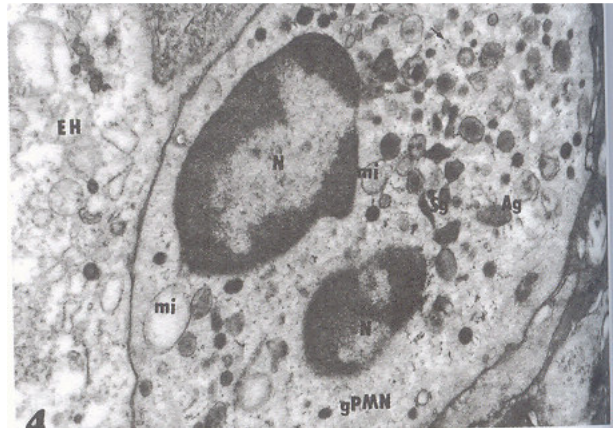
Şekil 1. Fundus bezleri arasında gPMN'ler görülmektedir. L: Lenfosit; EH: Esas hücre; N: Nükleus; GER: Granüllü Endoplazma Retikulumu. X5000.



Şekil 2. Fundus bezleri arasına sokulan bir gPMN ve çok sayıda dPMN'ler görülmekte. EH: Esas hücre. X5000.



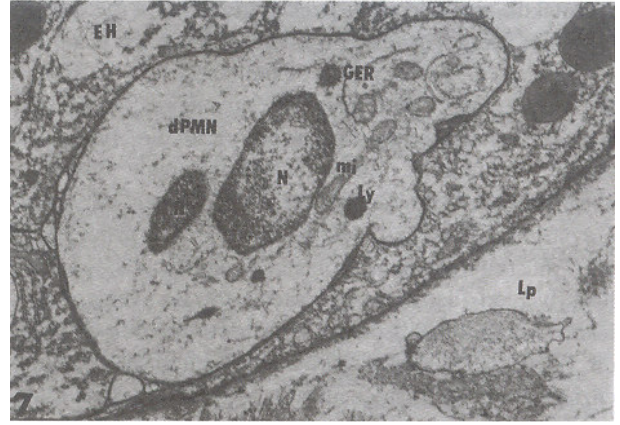
Şekil 3. Fundus bezleri arasında dPMN ile bir gPMN. mi: Mitokondriyon; Sg: Spesifik granül; Ag: Azurofilik granül; (→) Glikojen tanecikleri. X16000.



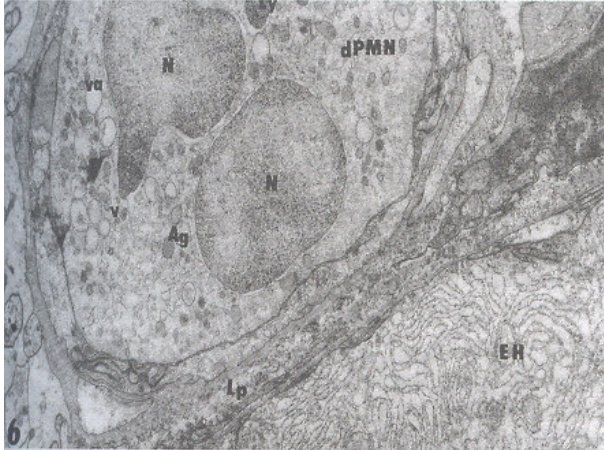
Şekil 4. Fundus bezleri arasında azurofilik granüllerden (Ag) zengin bir gPMN. EH: Esas hücre; Sg: Spesifik granül; mi: Mitokondriyon; (→) Glikojen tanecikleri. X19300.



Şekil 5. Esas hücreler (EH) arasına sokulmuş spesifik(Sg) ve azurofilik (Ag) granülleri ile bir gPMN. N:Nükleus; Ly:Lizozom; mi:Mitochondriyon. X16000.



Şekil 7. Esas hücreler(EH) arasında bir dPMN .Lp:Lamina propriya; Zg: Zimojen granül; GER:Granüllü Endoplazma Retikulumu; mi:Mitochondriyon; Ly:Lizozom. X16000.



Şekil 6. Fundus Lamina propriyasında (Lp) bol vezikül(v) ve vakuollü(va) bir dPMN. EH:Esas hücre; N:Nükleus; Ly:Lizozom. X 12700.

bulunmaktaydı (Şekil 1-6). PMN'lerden gPMN tipinde ise özellikle mitokondriyonlarda şişme ve krista silinmesi şeklinde bozukluklar saptandı (Şekil 3-5). gPMN'lerin nükleuslarına ait kromatin (heterokromatin) nükleus zarının iç yanına yığılı olarak yer yer kümelenme göstermekteydi (Şekil 1-5). dPMN'lere ait nükleuslarda ise kromatin (ökromatin) seyrek ve düzenli olarak dağılmıştı (Şekil 6,7). gPMN'lerin sitoplazmalarında çok sayıda, çeşitli şekillerde ve genellikle 2 tip olarak ayırdedilen granüller bulunmaktaydı. Bunlardan biri çapları küçük, şekilleri oldukça değişiklik gösteren yuvarlak, hafifçe uzun,davul tokmağı veya pirinç tanesi biçiminde olan spesifik granüllerdi (Şekil 3-5). Azurofilik olarak tanımlanan diğer granüller ise çapları daha büyük, genellikle yuvarlak ve merkezi yoğun özellikteydi (Şekil 3-

5). Ayrıca bu hücrelerin sitoplazmalarında küçük granüler tarzda dağılmış glikojen tanecikleri vardı (Şekil 3,4). dPMN'lerin sitoplazmalarında ise çok sayıda ve çeşitli büyüklükte veziküller, vakuoller ve bunların arasında az sayıda küçük azurofilik granüller bulunuyordu (Şekil 2,3,6). Bu nedenle gPMN'lere kıyasla bu hücrelerin sitoplazmaları aydınlık olarak seçilmekteydi (Şekil 2,3,6,7). Ayrıca dPMN'lerde GER membranları, çeşitli şekil ve büyüklükte mitokondriyonlar ve lizozom yapıları belirgin olarak izlenmekteydi (Şekil 6,7). Bazan hiç granüllü olmayan sadece hücre organelleri görülen dPMN'lere de rastlanmıştı (Şekil 7).

Tartışma

İki veya daha fazla loblu nükleusları ile lökositler (PMN) veya nötrofiller, sitoplazmalarında özel boyalarla gösterilen spesifik granüller içerdiklerinden nötrofil granülosit diye de adlandırılmışlardır. Nötrofillerin sitoplazmalarında, küçük (0.1 mikron çapında) yuvarlak veya oval, pirinç tanesi gibi çeşitli şekillerde spesifik granüller; daha büyük (0.5 mikron çapında) ve yuvarlak şekilli merkezi daha yoğun olan azurofilik granüller; ve yeni tanımlanan granüller olmak üzere 3 tipi bulunmaktadır (1,2,8). Biz de çalışmamızda literattür verilerinden faydalanarak spesifik ve azurofilik granülleri ayırt edebildik (Şekil 3-6). PMN'lerdeki spesifik granüllerin antimikrobiyal fonksiyonların gerçekleştirilmesinde yardımcı olan çeşitli enzimler ve farmakolojik ajanlar içerdiği bilinmektedir (1,8,9). Azurofilik granüllerin asit hidrolazlar, miyeloperoksidaz, antibakteriyel ajan, lizozim, elastaz, bakterisidal permeabilite artıncı protein (BPI), katepsin G ve spesifik olmayan kollajenaz içeren lizozomlar olduğu tespit edilmiştir (1,8,9). Üçüncü granüllerin ise plazmalemma içine sokulan

glikoproteinlerin yanısıra, jelatinaz ve katepsinler içerdiği gösterilmiştir (1,8,9). Nötrofiller, mikroorganizmalar tarafından işgal edilmiş alanlara göç etmek için, kemotaktik ajanlarla etkileşmektedirler. Orada mikroorganizmaları hem fagosite edip ve hem de hidrolitik enzimleri ile (solunumsal patlamayla) yok etmektedirler (1-3,10,11). PMN'lerin, akut bakteriyel enfeksiyonlarda ilk olarak ortaya çıkan hücreler olduğu bilinmektedir. Bakteriler, sadece enzimlerin etkisiyle değil, aynı zamanda nötrofillerin fagozomları içinde reaktif oksijen bileşiklerinin oluşmasıyla da öldürülür (1,12). PMN'ler, aynı zamanda hücre membranlarındaki araşidonik asitten lökotriyenleri de sentezlemektedirler. Bu yeni oluşan lökotriyenler, iltihabi sürecin başlamasına yardım etmektedir (8,10,12). Klinik araştırmalarda kalıtımsal hidrolitik enzim yetersizliği olan çocukların PMN'leri, bakteri saldırısına karşı bir solunumsal patlama cevabı oluşturamadığı için, inatçı bakteriyel enfeksiyonlara açık olduğu saptanmıştır (1). Bağışıklık sisteminin temel rolü kendinden olanı tanıyıp, kendinden olmayandan ayırmaktır. Dokuları potansiyel olarak hasarlayan hücelere ve yabancı maddelere karşı direnç ve imha edilecek neoplastik hücrelerin tanımlanması rolüne sahip olan hücreler başlıca lenfosit, nötrofil ve makrofajlardır. Hücre dışı ve hücre içi hümmoral faktörler de inflamatuvar süreçte rol oynarlar. Aslında, fagositin normal cevapları, spesifik fagositik hücrenin çeşitli uyarılara cevap verme ve hasar bölgesine göç etme kapasitesi olarak tanımlanmaktadır (3). Bu kompleks hücresel savunma mekanizması şöyle açıklanmaktadır: Fagositlerin yüzeylerine yapışan partikül/antijenlerin tanınması ve bir fagozomun oluşmasıyla partiküllerin yutulması gerçekleşir. Bu süreç, fagozomun hücresel granüllerle birleşmesi ile fagolizozomların oluşması, sonuçta degranülasyon ve lizis olayı ile birlikte yutulan partiküllerin ve bakterilerin öldürülmesiyle tamamlanmaktadır (2,3,10,11,13). Noorgaard ve ark. (14) miyeloperoksidaz salgısının nötrofil degranülasyonuna neden olduğunu belirtmişlerdir. Bu araştırmacılar Helikobakter pilori'ye bağlı hastalıkta, artmış bulunan mukozal miyeloperoksidazın, inflamatuvar nötrofillerin bakteriler tarafından uyarılmasının direkt sonucu olabileceği görüşündedir (14). Yoshida ve ark. (15) sıçanda deneysel olarak yaptıkları bir çalışmada aspirin ile mide mukozasının zedelenmesi sonucu oluşan kanama bölgelerinde görülen aşırı nötrofil infiltrasyonu, miyeloperoksidaz aktivitesinde artışın yanısıra oksijen bileşikler serbest radikaller tesbit etmişlerdir. Galankin ve ark. (16) septik vakalarla ilgili hastalarda sağlıklı kişilerle kıyaslı olarak kandaki nötrofilik lökositleri elektron mikroskopik olarak incelemişlerdir. Bu araştırmacılar yaptıkları çalışmada sepsiste lökositlerde degranülasyon, sitoplazmada erimiş alanlar ve lipid damlaları, kesintili membranlı veya membransız primer ve sekonder granüllerin varlığı gösterilmiştir. Yamada ve ark. (17)

deneysel olarak köpeklerde akciğer iltahaplanması sonucu akciğer alveollerinde nötrofil sayısının arttığını göstermişlerdir. Morfometrik ve morfolojik olan bu çalışmada nötrofillerin peroksidaz pozitif (azurofilik) granüllerinin peroksidaz negatif (spesifik) granüllere kıyasla daha fazla salındığı ve granülsüz hale geldiği belirtilmiştir. Neticede azurofilik granüllerin salınması kimyasal olarak etkilenmiş akut iltihaplanmanın bir belirtisi olarak kabul edilmiştir. Biz de çalışmamızda granülsüz PMN'lerde az sayıda da olsa azurofilik granüllerin varlığını iltihaplanma sonucunda salgılamının morfolojik kanıtı olarak yorumladık. Pek çok çalışmada PMN'ler granül dağılımına bağlı olarak granüllü PMN'ler gPMN ve granülsüz (degranüler) olanlar ise dPMN olarak adlandırılmıştır (1,12-14,17). Biz de çalışmamızda aynı adlandırma yaparak fundus mukozasında çoğunluğu dPMN olan PMN'lere rastladık. Grewal ve ark. (18) sığır PMN'lerinin herpes virüsle enfekte hücelerde antikora bağımlı hücresel sitotoksitenin aracılık edebilir düşüncesiyle ultrastrüktürel bir çalışma yapmışlardır. Sitotoksitenin, aynı zamanda hedef hücre ile PMN arasında çok yakın teması gerektirdiği ve degranülasyonun, sitotoksitenin başlangıcında değil, yıkımın son evresinde rol aldığı kabul edilmiştir. Lane ve ark.(13) yaptıkları bir çalışma ile nötrofillerdeki granüllerin çeşitli enzimler ile depolanması sırasında kemotaksislerinde fonksiyonel bozulmanın oluştuğunu belirtmişlerdir. Ayrıca bu çalışmada PMN'lerin iltihabi bir uyarana cevap olarak granüllerini salgıladığı (degranüle olabildikleri) gösterilmiştir. Biz de çalışmamızda sıkça rastladığımız dPMN'lerin iltihaplanmanın bir belirtisi olarak oluştuğu düşüncesindeyiz. Kozol ve ark. (2) tarafından yapılan araştırmada gastritli hastalarda antral mide mukozasında PMN sayısında ve nötrofil kemotaktik aktivitede artış gösterilmiştir. Yine bu araştırmacılar tarafından yapılan hem biyokimyasal ve hem de ultrastrüktürel bir çalışmada nötrofillerin gastrit patogenezinde önemli rolleri vurgulanmıştır. Özellikle midenin yüzeyel hücelerinde oluşan harabiyetin PMN'lerin ürettikleri süperoksit anyonlar ve hipoklorik asid ile ilişkisi üzerinde durulmuştur (19). Ernst ve ark. (4) yaptıkları çalışmada lokal bağışıklık yanıtının peptik ülser oluşumunda önemli rolü olduğunu saptamışlardır. Bu olayda aktif nötrofiller, T-hücreleri, lüminal asit ve diğer faktörlerin peptik ülser oluşmasına izin verecek zayıflamış bir epitelyal bariyer oluşumuna katkıda bulunabilecekleri vurgulanmıştır. Uspenskii ve ark. (6) deneysel olarak ülser oluşturdukları tavşanlarda periferik kanda PMN'lerin sayıca artışları yanısıra lizozomal katyon proteinlerinin de arttığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada ve bazı çalışmalarda mide mukozasındaki nötrofillerin infiltrate olduğu saptanmış ve sonuçta bu hücrelerin ülserojenezde önemli bir katkı yaptığı bildirilmiştir (4-7). Biz de çalışmamızda, ülserli hastaların mide mukozasındaki nötrofillerin sayıca artışları yanısıra

mide bezleri ile birlikte dejeneratif yapı bozuklukları göstererek etkilendiklerini saptadık.

Sonuç olarak mide ülseri vakalarında mide mukozasında çoğunlukla granülsüz nötrofillere rastlanması, bu hücrelerde salgılama fonksiyonundaki aktivitenin morfolojiye yansımaları olarak yorumlanmış ve dokudaki harabiyet etkenlerinin zararsız hale getirilmesi için fagositik olayların artışı belirleyebilir kanaatine varılmıştır.

KAYNAKLAR

- Gallin JI, Fletcher MP, Seligmann BE, Hoffstein S, Cehrs K, Mounessa N. Human neutrophil-specific granule deficiency: a model to assess the role of neutrophil-specific granules in the evolution of the inflammatory response. *Blood* 1982; 59(6): 1317-29.
- Kozol R, Domanowski A, Jaszewski R, Czanko R, McCurdy B, Prasad M, Fromm B, Calzada R. Neutrophil chemotaxis in gastric mucosa. comparison. *Dig Dis Sci* 1991; 36(9): 1277-80.
- Ricevuti G, Mazzone A, Fossati G, Mazzucchelli I, Cavigliano PM, Pasotti D, Notario A. Assay of phagocytic cell functions. *Allerg Immunol* 1993; 25(2): 55-66.
- Ernst PB, Jin Y, Reyes VE, Crowe SE. The role of the local immune response in the pathogenesis of peptic ulcer formation. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1994; 205:22-8.
- Uemura N, Oomoto Y, Mukai T, Okamoto S, Yamaguchi S, Mashiba H, Taniyama K, Sasaki N, Sumii K, Haruma K, Kajiyama G. Gastric corpus IL-8 concentration and neutrophil infiltration in duodenal ulcer patients. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11(4):793-800.
- Uspenskii VM, Pigarevskii VE, Sarychev ES, Golofeevskii Vlu. The role of polymorphonuclear leucocytes in the mechanisms of ulcerogenesis. *Arkh Pathol* 1989; 51(10): 25-8.
- Watanabe T, Arakawa T, Fukuda T, Higuchi K, Kobayashi K. Role of neutrophils in a rat model of gastric ulcer recurrence caused by interleukin-1 beta. *Am J Pathol* 1997; 150(3): 971-9.
- Gartner LP, Hiatt JL. *Color textbook of Histology*, 9th ed. WB Saunders, 1997: 191.
- Liu W, Okajima K, Murakami K, Harada N, Isobe H, Irie T. Role of neutrophil elastase in stress-induced gastric mucosal injury in rats. *J Lab Clin Med* 1998; 132(5):432-9.
- Jones J, Morgan BP. Apoptosis is associated with reduced expression of complement regulatory molecules adhesion molecules and other receptors on polymorphonuclear leucocytes: functional relevance and role in inflammation. *Immunology* 1995; 86(4):651-60.
- Wang SZ, Forsyth KD. The interaction of neutrophils with respiratory epithelial cells in viral infection. *Respirology* 2000; 5(1): 1-10.
- Talstad I, Dalen H, Lehmann V. Degranulation and enzyme release during phagocytosis of inert particle and of bacteria by polymorphonuclear neutrophil granulocytes. *Acta Pathol Microbiol Immunol Scand* © 1983; 1(6):403-11.
- Lane TA, Lamkin GE. The effect of storage on degranulation by human neutrophils. *Transfusion* 1995; 25(2): 155-61.
- Noorgaard A, Andersen LP, Nielsen H. Neutrophil degranulation by *Helicobacter pylori* proteins. *Gut* 1995; 36(3): 354-7.
- Yoshida N, Yoshikawa T, Nakamura Y, Arai M, Matsuyama K, Linuma S, Yagi N, Naito Y, Miyasaka M, Kondo M. Role of neutrophil-mediated inflammation in aspirin-induced gastric mucosal injury. *Dig Dis Sci* 1995; 40(11):2300-4.
- Galankin VN, Saprykin VP, Svetukhin AM, Vtiurin BV, Zhukov AO. Blood neutrophilic leukocytes in patients with suppurative-septic diseases. *Arkh Patol* 1994; 56(5): 20-5.
- Yamada H, Damiano VV, Tsang AL, Meranze DR, Glasgow J, Abrams WR, Weibbaum G. Neutrophil degranulation in cadmium-chloride-induced acute lung inflammation. *Am J Pathol* 1982; 109(2):145-56.
- Grewal AS, Carpio M, Babiuk LA. Polymorphonuclear neutrophil-mediated antibody-dependent cell cytotoxicity of herpesvirus-infected cells: ultrastructural studies. *Can J Microbiol* 1980; 26(4): 427-35.
- Kozol R, Kopatsis A, Fligel SE, Czanko R, Callewaert D. Neutrophil-mediated injury to gastric mucosal surface cells. *Dig Dis Sci* 1994; 39(1) :138-44.

Geliş Tarihi: 26.11.2001

Yazışma Adresi: Dr.Yurdagül CANBERK
İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi
Histoloji ve Embriyoloji AD, İSTANBUL
34390, Çapa, İSTANBUL
ycanberk@istanbul.edu.tr

[†]Bu çalışma İstanbul Üniversitesi, Araştırma Fonunca desteklenmiş ve 9-14 Temmuz 2000 tarihleri arasında Brno/Çek Cumhuriyeti'nde yapılan 12. Avrupa Elektronik Mikroskopi Kongresi'nde poster olarak sunulmuştur.