

KLİNİK ARAŞTIRMA

**TÜBERKÜLOZ PLÖREZİDE PLEVRA SIVISI VE SERUMDA
ÖLÇÜLEN ADENOZİN DEAMİNAZ, GAMA İNTERFERON VE
İNTERLÖKİN 18 DÜZEYLERİNİN TANISAL DEĞERİ**

ADA, IFN-GAMMA AND IL-18 LEVELS IN PLEURAL FLUID AND
SERUM FOR THE DIAGNOSIS OF TUBERCULOUS PLEURITIS

Selahattin ÖZTAŞ

Mahmut REÇPER

Sema SARAÇ

Özlen TÜMER

İpek ERDEM

Melahat KURUTEPE

Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi, Göğüs Hastalıkları, İstanbul

Anahtar sözcükler: Interleukin-18, Interferon-gama, Adenozin deaminaz, Plörezi, Tüberküloz, Malignite

Key words: Interleukin-18, Interferon-gamma, Adenosy deaminaz, pleural effusion, Tuberculosis, Malignancy

Geliş tarihi: 05.10.2009

Kabul tarihi: 02.12.2009

ÖZET

Plevral effüzyonların özellikle eksudatif plevral effüzyonların ayırıcı tanısı güçtür. Bu çalışmamızda noninvaziv ve kolay uygulanabilir bir yöntem olan adenozindeaminaz (ADA), interferon-gama (IFN-gama), interlökin-18 (IL-18) düzeylerini plevra sıvısı ve serumda ölçerek tanı değerini incelemeyi hedefledik. Ocak 2005-Nisan 2006 tarihleri arasında incelenen 45 tüberküloz plözili, 45 malign plevral effüzyonlu toplam 90 hasta çalışmaya alındı. Hastaların eş zamanlı serum ve plevral sıvı örnekleri alınarak ELISA ve kalorimetrik yöntemler kullanılarak parametreler ölçüldü. Sonuçlar SPSS programında Kolmogorov Smirnov testi, student t testi Mann Whitney-U testi ve Kikare testi ile değerlendirildi. Tüberküloz plözide; ADA, IFN-gamma, IL-18 düzeyleri plevra sıvısında seruma göre anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.01$). Malign effüzyonlarda ise IFN-gamma ve IL-18 plevra sıvısında seruma göre anlamlı derecede yüksek iken ($p<0.01$); ADA için anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.01$). Ayrıca tüberküloz plözili grubunda IL-18 düzeyi malign plevral sıvılara göre anlamlı derecede

SUMMARY

The differential diagnosis of exudative pleural effusions are difficult. The aim of this study was to evaluate the diagnostic value of ADA, IFN-gamma and IL-18 levels in both pleural fluids and sera of patients with pleural effusions. Between January 2005 and April 2006, 45 patients with TB pleuritis and 45 patients with malignant pleural effusion were enrolled in this study. ADA, IFN-gamma and IL-18 and other biochemical parameters were examined in pleural fluid and sera of the patients with ELISA and calorimetric methods. The results were evaluated with SPSS program using Kolmogorov Smirnov test, student t test, Mann Whitney U test and chi square test. ADA, IFN-gamma and IL-18 levels were significantly high in pleural fluid compared with sera of tuberculous pleuritis patients ($p<0.01$). Among malignant patients, IFN gamma and IL-18 values of fluid were significantly higher than IFN-gamma and IL-18 values of serum ($p<0.01$), but there was no difference for ADA results ($p>0.01$). Other hance IL-18 values of pleural fluid of tuberculous

daha yüksek saptandı. Özellikle tüberküloz plörezi düşünülen olgularda plevra biopsisi gibi invaziv bir işlem yerine plevral sıvıda IL-18, IFN-gama, ADA düzeylerine bakmanın daha pratik ve yararlı bir yöntem olabileceği sonucuna vardık.

GİRİŞ

Plevral efüzyonlar kliniklerde oldukça sık rastlanılan, etyolojisinin her zaman kolaylıkla belirlenememesi nedeniyle de hekimleri zaman zaman zorlayan bir problem olarak karşımıza çıkmaktadır. Torasentez ve plevra biyopsileri yapılsa da halen bir çok olguda tanı elde edilemeyebilir. Bu da noninvaziv ve kolay yapılabilen laboratuvar tahlilleri arayışını gündeme getirmiştir. En sık eksuda nedenlerinden tüberküloz ve malignitelerde immunopatogenez incelendiğinde karşımıza çıkan inflamatuvar yanıt ve sitokinler bu arayışta önem kazanmaktadır (1-4).

Sitokinler düşük molekül ağırlıklı proteinlerdir ve birçok değişik uyarana yanıt olarak hücrelerden salgılanırlar ve infeksiyöz, inflamatuvar ve immunolojik olaylara konak yanıtında ana mediatörler olarak görev yaparlar (5).

Tüberküloz basilinin makrofaj ve dendritik hücrelerce tanınmasını sitokin üretiminde rol oynayan inflamatuvar yanıt izler (6). CD4+ hücreler spesifik olarak tüberküloz plörezi hastalarda plevral boşlukta toplanır ve bu T hücreler çoğalarak Mycobacterium tuberculosis'e yanıtta spesifik olarak IFN-gama üretirler (7,8). Bu basamakta makrofaj aktivasyonu ve granulom formasyonunda (TNF-ile beraber) güçlü bir etken olan IFN-gama predominant interlökindir. Tüberküloz patogenezinde sitokinler önemli rol oynamaktadır ve mikobakteri içeriklerine yönelik güçlü bir Th 1 immun yanıt koruyucu immunité için vazgeçilmezdir. Major immun efektör mekanizma Th1 sitokinler ile enfekte makrofajların aktivasyonunu içermektedir (4).

pleuritis group were significantly higher than malignant patients group. In conclusion to diagnose tuberculous pleuritis it is useful to measure IL-18, IFN-gamma, ADA values of fluid, instead of doing surgical interventions.

IL-18'in mikobakterilere karşı koruyucu immunité gelişiminde önemli role sahip olduğu ve temel fonksiyonunun IFN-gama indüksiyonu olduğu söylenebilir.(9,10).

Plevra sıvısında ADA seviyesinin yüksekliğini göstermek, tüberküloz plörezi tanısında faydalıdır. ADA adenosinin inosine dönüşümünü katalizleyen enzimdir. Tüberküloz plörezi, plevral sıvı ADA düzeyi diğer eksudalara oranla yüksektir. Çeşitli çalışmacılar, 33 U/L ve 50 U/L arasında cut-off düzeyleri rapor etmişler (11). Plevra sıvısı ADA düzeyi arttıkça, hastada tüberküloz olma olasılığı artmaktadır.

Tümör immunitésinin ana mekanizması tümör hücrelerinin CD8+ lenfositlerce öldürülmesidir. CD4+ hücreler anti-tümör immun yanıtta efektif sitotoksik T lenfosit gelişimi için sitokin salgılayarak rol oynarlar. Tip 1 ve tip 2 T helper hücrelerinden üretilen sitokinler tümöre karşı savunmada immun yanıtın gelişmesinde önemli rol oynarlar. Yakın zaman içinde yapılan çalışmalarda tümör spesifik immun yanıtın tipi ile prognoz arasında güçlü bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (6,12).

Bu bilgilerin ışığında biz de çalışmamızda plörezi ayırıcı tanısında yardımcı olacağını düşündüğümüz sitokinlerden özellikle Th 1 immun yanıtı gösteren IL-18 ve IFN-gama ile birlikte ADA düzeylerini, serum ve plevral sıvıda tayin ederek bu parametrelerin plörez tanısındaki değerini araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamıza Ocak 2005-Nisan 2006 tarihleri arasında servisimize başvuran 90 plevra

sıvılı hasta alındı. Olgular tanılarına göre iki gruba ayrıldı.

Plevral sıvı veya dokuda basil izolasyonu yapılan veya kültürde üretilebilen veya histopatolojik olarak tüberküloz olduğu saptanan veya klinik radyolojik olarak tanı konup anti-tüberküloz tedaviyle iyileşen hastalar; tüberküloz plörezi grubuna alındı.

Plevral sıvının veya dokunun sitolojik incelemesinde malignite açısından pozitiflik saptananlar da malign plevral sıvı grubuna alındı.

Tüm hasta gruplarında gönüllü onayı alındıktan sonra klinik ve radyolojik inceleme yapıp 5 cc kan ve plevral sıvı örneği alındı. Materyal biyokimya tüpüne alınarak 2000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi; elde edilen süpernatant, ependorf tüplere alınarak -80 derecede saklandı ve erime dondurma işlemi tekrarlanmadan bir seferde toplu olarak interlökin düzeyleri mikrobiyoloji laboratuvarında çalışıldı.

IL-18 ve IFN-gama; ELISA yöntemi ile (ELISA kiti Part: KHCO181, Lot #:020, Biosource International 542 Flynn Road, Camarillo, CA 93012, USA) çalışıldı.

Serum ADA aktiviteleri kolorimetrik metod (Diazyme Laboratories, San Diego, USA) kullanılarak 550 nm'de spektrofotometrik olarak ölçüldü.

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 10.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra öncelikle Kolmogorov Smirnov testi ile parametrelerin dağılımları incelendi; Nispetli verilerin karşılaştırılmasında normal dağılım gösteren parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında student t testi, grup içi karşılaştırmalarında paired sam ple t testi;

normal dağılım göstermeyen parametrelerin gruplar arası karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi kullanıldı. Parametreler arası ilişkiler ise Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

90 vakamızın 45'i malign plevral effüzyon 45'i ise tüberküloz plörezi idi. Olgularımızın %43.3 ü kadın, %55.6'si erkekti.

Tüberküloz grubunda; hem gama interferon, hem IL-18, hem de ADA düzeyleri; plevral sıvıda, seruma göre ileri düzeyde anlamlı derecede yüksek olarak saptandı ($p < 0.01$).

Malign efüzyon grubunda ise; IFN-gama ve IL-18 düzeyleri plevral sıvıda seruma göre ileri düzeyde anlamlı derecede yüksek olarak saptandı ($p < 0.01$). Ancak ADA düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık görülmemektedir ($p > 0.05$).

Gruplar arası plevral sıvıda tespit edilen düzeyler karşılaştırıldığında ise: IL-18, IFN-gama ve ADA düzeyleri tüberküloz plörezi grubu olgularında malign plevral sıvıdaki değerlere göre istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı yüksek bulunmuştur ($p < 0.01$). Özellikle IL-18 düzeyleri arasında belirgin fark izlenmektedir.

Tüberküloz plörezi grubunda anlamlı derecede yüksek saptanan plevral sıvı sitokin ve ADA tetkikinin tanısal değerleri de Tablo 3 de gösterilmiştir.

Tüm hastalarda ADA, IFN-gama ve IL-18 arasında ilişkilere bakıldı. ADA ile IFN-gama arasında pozitif yönde, kuvvetli ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı ilişki mevcuttu ($p < 0.01$). ADA ile IL-18 arasında da pozitif yönde, kuvvetli ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı ilişki görülmektedir ($p < 0.01$). IFN-gama ile IL-18 arasında yine pozitif

Tablo 1. ADA, IFN-gama ve IL-18 düzeylerinin pleval sıvı ve serum düzeyleri arasındaki değerlendirmeler.

	Pleval sıvı	Serum	P (Wilcoxon sing rank test)
Tüberküloz plörezi grubunda			
IFN-gama	6218.11 ± 4290.41	499.09 ± 1468.50	<0.001
IL-18	9424.78 ± 3076.58	5209.56 ± 3542.84	<0.001
ADA	72.71 ± 45.45	37.16 ± 30.55	<0.001
Malign Efüzyon grubunda			
IFN-gama	1621.60 ± 2623.07	90.82 ± 73.54	<0.001
IL-18	3672.62 ± 2735.93	2803.84 ± 2611.55	<0.001
ADA	41.22 ± 77.51	25.00 ± 16.14	0.283

Tablo 2. Tüberküloz plörezi ve malign effüzyon ayırımında pleval mayide IFN-gama, IL-18 ve ADA seviyeleri karşılaştırılması.

Pleval Effüzyonda	Tüberküloz	Malign Efüzyon	P (Mann Whitney U test)
IFN-gama	6218.11 ± 4290.41	1621.60 ± 2623.07	<0.001
IL-18	9424.78 ± 3076.58	3672.62 ± 2735.93	<0.001
ADA	72.71 ± 45.45	41.22 ± 77.51	<0.001

Tablo 3. Tüberküloz plörezi pleval sıvıda sitokin düzeylerinin tanısal değeri.

Pleval sıvı	Cut off değeri	Sensitivite (%)	Spesifite(%)
IFN- gamma	549	68,6	74,4
IL - 18	5640	80,0	88,8
ADA	35	69,4	73,2

yönde, kuvvetli ve istatistiksel olarak anlamlı ilişki mevcuttu ($p < 0.001$).

IFN gama ve IL-18 ölçümleri beraber değerlendirildiğinde tüberküloz plözili olguları yakalama oranı %82.05; IFN gama ve ADA beraber değerlendirildiğinde %75.60 ve IL-18 ve ADA beraber değerlendirildiğinde ise %81.57 olarak saptandı (Tablo 1, 2 ve 3).

TARTIŞMA

Tüberküloz plörezi IFN-gamanın tanısal değeri ilk kez Ribera (1988) tarafından araştırılmış, oldukça spesifik, ancak pahalı bir tetkik olduğu vurgulanmıştır. Tanı değeri yüksek

ve aynı zamanda ucuz bir tetkik olan ADA ile kıyaslandıklarında, ADA'nın başta lenfoma olmak üzere lenfositozla seyreden diğer sıvılarda yanlış pozitiflikler vermesi nedeniyle, bu olgularda IFN-gamanın öneminden bahsedilmiştir (13).

Çalışmamızda pleval sıvıda IFN-gama düzeylerini tüberküloz plörezi malign gruba göre anlamlı olarak yüksek olarak saptadık. Ayrıca serum düzeyleri ile kıyaslandığında yine anlamlı olarak yüksek oranda pleval sıvı IFN-gama düzeyi olduğunu gösterdik. Sonuçlarımızla benzer şekilde Chen ve ark. (14) da tüberküloz ve akciğer kanserine

bağlı sıvılarda sitokinlerin düzeylerini değerlendirdikleri çalışmalarında tüberküloz plörezi de IFN-gama düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmıştır (p<0.001).

Kim ve arkadaşları 39 tüberkülozlu ve 31 malign plörezi olgu içeren çalışmalarında tüberküloz plörezi de, malign plörezi le kıyasla ADA, IFN-gama, TNF- ve IL-2'nin anlamlı derecede yüksek bulunduğunu ve en iyi ayırımın ADA ve IFN-gamanın birlikte kullanımı ile yapılabildiğini göstermişlerdir (15). Çalışmamızda plevral sıvıdaki IL-18 seviyeleri belirgin şekilde tüberküloz plörezi li grupta yüksek saptandıysa da korelasyon katsayıları incelendiğinde aralarında bir üstünlük saptanmadı.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada Köktürk ve arkadaşları tüberküloz plörezi de plevral sıvı/serum IFN-gama düzeylerinin en az plevral sıvı IFN-gama düzeyi kadar değerli olduğunu ve her iki parametreyi beraber kullanmanın ise %100'lere varan tanı doğruluğu gösterdiğinden daha ideal olduğunu ifade etmişlerdir (16).

Bir çok yayında plevral sıvı IFN-gama seviyeleri araştırılmış olsa da IFN-gamayı indükleyen ve Th1 yanıtını güçlü olarak destekleyen diğer markerlardan IL-18 ile ilgili çalışmalar çok sayıda değildir. Çalışmamızda tüberküloz plörezi de Th 1 yanıtını göstermede önemli olduklarını bildiğimiz IL-18 düzeylerini de değerlendirmeyi uygun gördük. Çünkü IL-18 yakın zaman önce IFN-gama indükleyici faktör olarak belirlendi ve Th1 yanıtında önemli bir role sahip olduğu gösterildi.

Bizim çalışmamızdan farklı olarak, Yamada ve arkadaşları serum IL-18 ve IFN-gama seviyelerinin sağlıklı kontrollerle kıyaslamışlar; tüberkülozlularda daha yüksek olduğunu doğrulamışlardır (17).

Okamoto ve arkadaşları da 43 plevra efüzyonlu hastalık çalışmalarında IFN-gama ve IL-18 seviyelerini plevral efüzyonlarda ölçmüşler ve yine sonuçlarımızla uyumlu olarak tüberküloz plörezi de, malign efüzyona göre yüksek olarak bulmuşlardır (18).

Görgüner ve arkadaşları ADA'nın tüberküloz plörezi deki sensitivitesini %91, spesifitesini %89 (19) olarak saptamışlardır. Mardanian ve arkadaşları 69 olgulu plörezi grubunda sensitiviteyi %96, spesifiteyi %94 (20). Kadakal ve arkadaşları 141 plörezi içeren gruplarında sensitiviteyi %90, spesifiteyi %92 olarak saptamışlardır (21). Mihmanlı ve arkadaşları 26 tüberküloz plörezi li olguda ADA'yı %80 oranında yüksek bulduklarını bildirmişler (22). Bizim çalışmamızda ADA'nın sensitivitesini %69.4 spesifitesini %73.2 olarak saptadık.

Çalışmamızda tüm hastalarda ADA, IL-18 ve Gamma interferon'un birbirleriyle ilişkilerine bakıldı. Birbirleri arasında pozitif yönde, kuvvetli ve istatistiksel olarak ileri düzeyde anlamlı ilişki saptandı. Okamoto ve arkadaşları çalışmalarında plevral sıvıda IFN-gama ve IL-18 arasında anlamlı korelasyon saptamışlardır. Buna göre de artmış IL-18 konsantrasyonlarının her zaman artmış IFN-gama konsantrasyonları göstermediğini ifade etmişlerdir (21). Yine Yamada ve arkadaşları yaptıkları çalışmada serum IL-18 ile IFN-gama arasında anlamlı pozitif korelasyon saptamışlardır (17). Çalışmamızda ADA, IFN-gama ile birlikte değerlendirildiğinde tüberküloz plörezi tanısında sensitivite %75.6, spesifite %71.43, ADA, IL-18 ile birlikte değerlendirildiğinde sensitivite %81.57, spesifite %74.51, Gamma-interferon, IL-18 ile birlikte değerlendirildiğinde sensitivite %82.05, spesifite %74.51 olarak bulundu.

Çalışmamızda plevral sıvıda IL-18, ADA ve IFN-gama düzeyleri tüberküloz plörezi de, malign plörezi lerden belirgin şekilde yüksek

idi. IL-18; tüberküloz plörezi de ADA ve gamma-interferon'a göre daha yüksek saptandı. IL-18 ile ilgili sınırlı çalışmalar mevcut

olup daha fazla çalışma yapılarak IL-18 düzeyi ile tüberküloz plörezi tanısında kolaylıklar sağlanacağını düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Light RW. Pleural Diseases. Disease A Month; Mosby-Year Book, University of California Irvine Inc 1992; 38: 261-331.
2. Kinasewitz GT. Pleural Fluid Dynamics and Effusions, Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders, Editor Fishman A. P. Newyork, Mc Graw-Hill 1998; 1389-409.
3. Light RW (Ed). Pleural Diseases. 3rd Ed., Williams and Wilkins, Baltimore 1995:154-66.
4. Ferrer SJ, Munoz XG, Orriols RM, Light RW. Evolution of Idiopathic Pleural Effusion. Chest 1996; 109: 1508-13.
5. Xirouchaki N, Tzanakis N, Bouros D, Kyriakou D, Karkavitsas N, Alexandrakis M, Siafakas NM. Diagnostic value of Interleukin-1 , Interleukin-6 and Tumor Necrosis Factor in pleural effusions. Chest 2002; 121: 815-20.
6. Van Crevel R, Ottenhoff THM, Van der Meer JWM. Innate immunity to Mycobacterium tuberculosis. Clin Microbiol Rev 2002; 294-309.
7. Light RW, Macgregor MI, Luchsinger PC, Ball WC Jr. Pleural Effusions: The diagnostic separation of transudates and exudates. Ann Int Med 1972; 77: 507-13.
8. Barnes PF, Mehra V, Rivoire B, Fong SJ, Brennan PJ, Voegtline MS, Minden P, Houghten RA, Bloom BR, Modlin RL. Immunoreactivity of a 10 Kd antigen of Mycobacterium tuberculosis. J Immunol 1992; 148: 1835-40.
9. Zhang M, Lin Y, Iyer DV, Gong J, Abrams JS, Barnes PF. T cell cytokine responses in human infection with Mycobacterium tuberculosis. Infect Immun 1995; 63: 3231-4.
10. Sharma SK, Mitra DK, Balamurugan A, Pandey RM, Mehra NK. Cytokine polarization in miliary and pleural tuberculosis. J Clin Immunol 2002; 22: 345-52.
11. Light RW. Tuberculous pleural effusions. In: Pleural Diseases. Fourth Edition. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia 2001: 182-19.
12. Sahn SA. The pleura. Am Rev Res Dis 1988; 138: 184-234.
13. Ribera E, Ocana I, Martinez-Vazquez JM, et al. High level of interferon gamma in tuberculous pleural effusion. Chest 1988; 93: 308-11.
14. Chen YM, Yang, WK, Whang-peng J, Tsai CM, Perng RP. An analysis of cytokine status in the serum and effusions of patients with tuberculous and lung cancer. Lung Cancer 2001; 31: 25-30.
15. Kim YC, Park KO, Bom HS, et al. Combining ADA, protein and IFN-gamma best allows discrimination between tuberculous and malignant pleural effusion. Korean J Intern Med 1997; 12: 225-31.
16. Köktürk O, Ekim N, Fırat H, Nadriler F. Tüberküloz plörezilerinde plevra sıvısı/serum gamma interferon oranının tanısal değeri. Toraks Dergisi 2000; 1: 30-34.
17. Yamada G, Shijubo N, Shigehara K, Okamura H, Kurimoto M, Abe S. Increased levels of circulating interleukin-18 in patients with advanced tuberculosis. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161: 1786-9.
18. Okamoto M, Kawabe T, Iwasaki Y, Hara T, Hashimoto N, Imaizumi K, Hasegawa Y, Shimokata K. Evaluation of interferon- , interferon- -inducing cytokines and interferon- -inducible chemokines in tuberculous pleural effusions. J Lab Clin Med 2005; 145: 88.
19. Görgüner M, Cerci M, Görgüner I. Determination of adenosine deaminase activity and it is isoenzymes for diagnosis of pleural effusions. Respirology 2000; 5: 321-4.
20. Mardanian SS, Sarkisova EG, Andreasion NA, Badalion LT, Khanoion S, Sagaion IL, Markarion NR. Activity of pleural fluid ADA in tuberculous pleurisy. Probl Tuberk 2002; 2: 339.

21. Kadakal F, Uysal A, Çetinkaya E, Özgül A, Elibol S, Yılmaz V. ADA level in the diagnosis of tuberculosis pleural effusions a study of 205 patients. Eur Resp J 2004; 24: 4255
22. Mihmanlı A, Özşeker F, Baran A, Küçük F, Atik S, Akkaya E. Tüberküloz plörezi 105 Olgunun Değerlendirilmesi. Tüberküloz ve Toraks 2004; 52: 137-144.

Yazışma Adresi:

Dr. Selahattin ÖZTAŞ
Süreyyapaşa Göğüs Hastalıkları ve Göğüs Cerrahisi
Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Göğüs hastalıkları,
İstanbul
e-posta: selahattinoztas@mynet.com
