

ALLERJİK HASTALIKLARIN TANISINDA SPESİFİK IgE TAYİNİNİN ÖNEMİ

Serdar ALTINÖZ, Zeliha ARIKAN, Betül ERSOY, Selçuk Sinan ÇELİK, Aysel AYDOĞAN

Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Kliniği

ÖZET

Allerjik hastalık düşünüldüğünde tanının bazı özel testler kullanılarak kesinleştirilmesi gerekmektedir. Çalışmada İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Allerji Polikliniği tarafından izlenen 79 hasta ve kontrol grubu olarak 20 sağlıklı çocuk incelendi. Bu çalışmada allerjik yakınması olan hastalarda enzim immünoassay (EIA) yöntemi ile ölçülen spesifik IgE düzeyini, total IgE düzeyi ve deri testleri ile karşılaştırarak tanındaki önemini saptamayı amaçladık. Hasta grubunun 47(%59)'si erkek, 32(%41)'si kız olup, yaş ortalaması 107.55 ±27.82 ay olarak bulundu. Kontrol grubunun ise 13(%65)'ü erkek, 7(%35)'si kız olup, ortalama yaşları 108.5 ±24.5 ay idi. Hastalar, astma bronşiyale (AB), AB+allerjik rinit, ürtiker, allerjik konjunktivit tanıları almışlardı. Hasta grubuna scratch ve intradermal deri testi uygulandı, ayrıca total ve spesifik IgE düzeyleri belirlendi. Kontrol grubunun da total ve spesifik IgE düzeyleri belirlendi. Total ve spesifik IgE düzeyleri ELİSA yöntemi ile belirlendi. Hasta grubunda tanıyı desteklemek amacıyla yapılan laboratuvar incelemelerinde serum total IgE düzeyleri %59 oranında yüksek bulunurken, scratch deri testi %52 oranında, intradermal deri testi %85 oranında olumlu saptanmıştır. Spesifik IgE düzeyi ise %71 oranında yüksek bulunmuştur. Çalışmamızda intradermal deri testleri ile karşılaştırıldığında total IgE sensitivitesi %58.2, spesivitesi %33.3 gibi düşük oranlarda bulunurken, spesifik IgE için sensitivite %80.5, spesivite %83.3 olarak bulunmuştur. ELİSA yöntemi ile düzeyini saptamış olduğumuz spesifik IgE'nin yüksek sensitivite ve etkinliğinin bulunması nedeniyle allerjik hastalıkların tanısında kullanılabilir bir tanı yöntemi olduğunu söyleyebiliriz.

Anahtar kelimeler: ELİSA, total IgE, spesifik IgE, deri testi, allerji

SUMMARY

THE IMPORTANCE OF SPECIFIC IgE INVESTIGATION ON DIAGNOSIS OF ALLERGIC DISEASES

When suspecting an allergic disease, it should be confirmed using special tests. In this study, 79 patients who were followed up by outpatient department of Allergy of Dr. Behçet Uz Children's Hospital was examined. Twenty healthy children were served as the control group. We aimed to determine the importance of skin tests by comparing specific IgE and total IgE levels by EIA of patients having allergic complaints. The 47 (59%) of the patients was male and 32 (41%) female. Average age was 107.55 ±27.82 months. The 13 (65%) of the control group was male, 7 (35%) female and the average age was 108.5 ±24.5 months. Patients were dispersed in a broad range diagnosis spectrum from

asthma bronchiale (AB) to AB+allergic rinit, urticaria, allergic conjunctivitis. Levels of total and specific IgE were determined, scratch and intradermal skin tests were performed to the patients. Total and specific IgE levels of the control group were studied. In laboratory findings which were made for supporting the diagnosis, 59% was positive for total IgE, 52% and 85% was positive for scratch and intradermal skin tests respectively. Specific IgE levels were found 71% positive. In our study, while the sensitivity and specificity of total IgE were found 58.2% and 33.3% respectively, for specific IgE, they were found 80.5% and 83.3%. Since specific IgE which was determined by ELISA method was found highly specific and effective, we can easily claim that it is a reliable diagnostic technique which can be used in the diagnosis of allergic diseases.

Key words: ELISA, total IgE, specific IgE, skin tests, allergy

GİRİŞ

Allerji (allos=diğer, ergon=iş), belli bir allerjene karşı vücudun duyarlılaşması ve bu allerjenle tekrar karşılaşması sonucu oluşan, zararlı immunolojik reaksiyonlarla sonlanabilen bir durumu ifade etmektedir (1). Allerjik reaksiyonların oluşum mekanizmalarının aydınlatılması ile ilgili çalışmalar 1920'li yıllardan sonra hızlandırılmış, 1925 yılında saptanan deri duyarlılık antikorları "atopik reagin" olarak isimlendirilmiştir. Bu antikor, 1967 yılında IgE olarak tanımlanmıştır (2). Çevremizde yaygın halde bulunan allerjenlere karşı vücudun IgE antikorları aracılığı ile immun bir yanıt oluşturmaması durumuna "atopi" denmektedir. Atopiden sorumlu tek bir gen gösterilememiş, ancak 11. kromozomun kısa kolunda lokalize bir kısım genlerin atopiden sorumlu olduğu bazı çalışmalarda gösterilmiştir (3,4). Ayrıca, allerjik inflamasyondan sorumlu sitokinlerin, β adrenajik ve steroid reseptörlerinin sentezini kodlayan genlerin 5. kromozomun uzun kolunda bulunduğu gösterilmiş, buradaki genetik bozuklukların atopiye yol açabileceği düşünülmüştür (5). Ancak atopik bünyelilerin hangisi ve niçin risk grubundadır, neden hedef organ akciğerlerdir bu konu açıklık kazanmamıştır.

Allerjik hastalıklarda tedavinin etkin olabilmesi için erken ve doğru tanı son derece önemlidir. Deri testleri, tanıda güvenilir ve duyarlı bir yöntem olmasına karşın uygulama zorluğu ve anaflaksi oluşturma riski bulunması nedeniyle her zaman tercih edilmemektedir (6-8). Başlangıçta serum total IgE düzeyinin atopik hastalıkların tanısında faydalı bir gösterge olduğu kabul edilmiş, ancak yaş, mevsim, coğrafi yöre, genetik özelliklere bağlı olarak allerjik olmayan bazı hastalıklarda da değişebileceği gösterilmiştir (8-10).

Allerjen spesifik IgE'nin tanımlanmasından sonra, günümüzde spesifik IgE düzeylerini belirlemek için FAST (floresans allrgosorbent test), MAST (multiple allrgosorbent test), RAST (radioallergosorbent assay) ve ELİSA (enzyme linked immunosorbent assay) gibi değişik yöntemler kullanılmaktadır. En duyarlı test olarak kabul edilen RAST yönteminde spesivite düşürülmeden sensitivite artırılmıştır (6). ELİSA yöntemi ise güvenilir kantitatif bir yöntem olup, kullanılan ilaçlardan etkilenmemesi, kolay uygulanabilir ve ekonomik olması, kullanım süresinin uzun olması, radyoaktif materyel kullanılmaması nedeniyle tercih edilmektedir (7). Biz de çalışmamızda IgE düzeyleri ile, Dermatophagoides farinae, Dermatophagoides pteronyssinus ve ev tozu gibi allerjenlerden biri veya birkaçına deri testi duyarlılığı saptanmış hastaların spesifik IgE düzeylerini kinetik ELİSA ile ölçerek, deri testleri ile arasındaki uyumu ve ilişkisi araştırdık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmada İzmir Dr. Behçet Uz Çocuk Hastanesi Allerji Polikliniği'nde izlenen 79 hasta incelendi. Kontrol grubu olarak öz ve soy geçmişinde atopi öyküsü bulunmayan, solunum sistemi patolojisi göstermeyen, normal sınırlarda büyüme ve gelişme gösteren 20 sağlıklı çocuk ele alındı. Hasta grubunun 47 (%59)'si erkek, 32 (%41)'si kız olup, yaş ortalaması 107.55 ± 27.82 ay olarak bulundu. Kontrol grubunun ise 13 (%65)'ü erkek, 7 (%35)'si kız olup, ortalama yaşları 108.5 ± 24.5 ay idi.

Hasta grubuna scratch ve intradermal deri testi uygulanarak, total ve spesifik IgE düzeyleri belirlendi. Kontrol grubunun da total ve spesifik IgE düzeyleri belirlendi. Ancak kontrol grubundaki olguların hiçbirinde spesifik IgE dü-

zeylerinde belirgin yükseklik saptanmadığı için deri testi uygulanmadı. Scratch deri testinde hastanın önkol ön yüzüne lansetle 2-3 mm uzunluğunda cilt kanatılmadan yüzeysel çizgiler çizilerek, belirlenen allerjenler ile negatif ve pozitif kontrol solüsyonu ayrı ayrı damlatılır. Otuz dakika sonra koldaki reaksiyon değerlendirilir. Cilt reaksiyonu hiç yoksa veya negatif kontrol ile aynı ise negatif, eritem 21 mm'nin altında ise (+), eritem 21 mm'nin üzerinde, kabarıklık yoksa (++) , kabarıklıkla birlikte çevresinde eritem bulunuyorsa (+++), kabarıklık ile birlikte çevresinde psödopodlar ve eritem varsa (++++) kabul edilir. (++) üzerindeki reaksiyonlar duyarlılığı gösterir (6).

Intradermal testte ise uygun allerjen ekstratleri ve kontrol solüsyonu yine önkol ön yüzüne deri içine verilerek 30 dakika sonra değerlendirilir. Reaksiyon kontrol ile aynı ise (-), eritem 21 mm altında ve kontrolden büyük ise (+), eritem 21 mm üzerinde ise (++) , psödopod gelişmeksizin eritem ve kabarıklık var ise (+++), eritem, kabarıklık ve psödopod oluşumu var ise (++++) kabul edilir. (++) üzerindeki reaksiyonlar duyarlılığı gösterir. Her iki testte de 6-12 saat sonra gelişebilecek geç duyarlılık reaksiyonları not edilir (6).

Deri testleri Greer firmasının allerjen ekstratları kullanılarak yapılmıştır. Scratch test için Dermatophagoidlerin 10000 Au/ml, ev tozunun ½ w/v gücündeki allerjen ekstratları, intradermal test için aynı allerjenlerin 1/1000 dilasyonları 26 gauge enjektör ile cilt içine 0.02 ml verilerek uygulanır. Negatif kontrol olarak allerjenlerin tamponlama solüsyonu olan %0.4 fenol içeren serum fizyolojik, pozitif kontrol için 1 mg/ml histamin kullanılır.

Hastaların ve kontrol grubunun total ve spesifik IgE düzeyleri DPC (Diagnostic Products Corporation) firmasının kitleri kullanılarak ELİSA yöntemiyle çalışılmıştır. Total IgE sonuçları Ege Bölgesinde saptanan yaşa göre normal IgE sonuçlarına göre değerlendirilmiştir (Tablo 1) (11). Kinetik ELİSA yönteminde, likid formdaki allerjenler monoklonal antikolar ile microplate'in ligand kaplı çukurcuklarında reaksiyona girmektedir. Daha sonra reaksiyon çukurcuğuna reaktif kromogenik bir

madde eklenir, kinetik analizör kullanılarak renk gelişim hızı monitörize edilir. Reaksiyon hızı, allerjen spesifik IgE konsantrasyonu ile direkt ilişkilidir. Sistemin kalibrasyonu Dünya Sağlık Örgütü 2. Uluslararası İnsan Serum IgE Referans Preparasyonu'na göre standardize edilmiştir. Çalışılan serumlardaki spesifik IgE düzeyi ku/l olarak ölçülüp, 0.35 ku/l referans değer olarak kabul edilmiştir. Bu değer üstünde çıkan sonuçlar pozitif olarak değerlendirilmiştir.

Sonuçların değerlendirilmesinde Student'in t testi, ki-kare testi, korelasyon analizi ve binominal test yöntemleri kullanılmıştır. Ayrıca sonuçların sensitivite (testin duyarlılığı, gerçekten hasta olan kişileri bulma yeteneği), spesivite (gerçekten hasta olmayanları bulma yeteneği), pozitif tahmin yeteneği (gerçek hasta yüzdesinin tahmini), negatif tahmin yeteneği (gerçek hasta olmayanların yüzdesinin tahmini) ve etkinliği saptanmıştır.

BULGULAR

Hastalar anamnez ve fizik bakılarına göre astma bronşiyale, allerjik rinit, kronik ürtiker ve allerjik konjunktivit tanıları almışlardır. Aldıkları tanılara göre 79 hastanın dağılımı Tablo 2'de gösterilmiştir.

Hasta grubunda tanıyı desteklemek amacıyla yapılan laboratuvar incelemelerinde serum total IgE düzeyleri %59 oranında yüksek bulunurken, scratch deri testi %52 oranında, intradermal deri testi %85 oranında olumlu saptanmıştır. Spesifik IgE düzeyi ise %71 oranında yüksek bulunmuştur (Tablo 3).

Hastaların total IgE, spesifik IgE düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4).

Intradermal deri testi pozitif olan hastaların spesifik Ig E değerlerinin spesivite, sensitivite ve etkinliği yüksek olarak saptanmıştır (Tablo 5). İntradermal deri testi pozitif olan hastaların total IgE değerlerinin spesivite, sensitivite ve etkinliği daha düşük olarak bulunmuştur.

Tablo 1. Ege Bölgesi sağlıklı çocuklarında yaşa göre normal serum total IgE değerleri.

Yaş Grubu	Yaş (Ortalama, Yıl)	IgE (Ortalama)
0-1	0.562 ±0.070	17.78 ±0.47
2-4	2.760 ±0.156	74.40 ±16.40
5-7	5.920 ±0.191	132.0 ± 22.30
8-10	8.56 ±0.154	93.2 ±17.15
11-15	12.44 ±0.356	114.4 ±25.6

Tablo 2. Hasta grubunun tanılarına göre dağılımı.

Tanımlar	Hasta sayısı	(%)
Astma bronşiyale	64	81
Astma bronşiyale + allerjik rinit	11	13
Ürtiker	2	3
Allerjik konjunktivit	2	3

Tablo 3. Hastaların total, spesifik IgE ve deri testleri sonuçlarının dağılımı.

Sonuçlar	Spesifik IgE		IgE		Scratch		İntradermal	
	+	-	+	-	+	-	+	-
Hasta sayısı	56	23	47	32	41	38	67	12
%	71	29	59	41	52	48	85	15

Tablo 4. Hasta ve kontrol grubunun total ve spesifik IgE değerleri.

Bulgular	Hasta grubu	Kontrol Grubu	p
Total IgE (Iu/l)	388.06	80.95	<0.05
Spesifik IgE (ku/l)	11.85*	0.28	<0.05

Tablo 5. Hasta grubuna ait invitro tanı yöntemlerinin intradermal deri testlerine göre performansı.

	Spesifik IgE	IgE
Sensitivite (%)	80.5	58.2
Spesivite (%)	83.3	33.3
(+) Tahmin yeteneği (%)	96.4	82.9
(-) Tahmin yeteneği (%)	43.4	12.5
Etkinlik (%)	81.0	54.4

TARTIŞMA

Çocuklarda allerjik hastalıkların erken ve doğru tanısı gerek, allerjenlerden korunma gerekse uzun süren sağaltımın etkili olabilmesi için son derece fazla önem taşımaktadır. Atopik hastalıkların tanısında nazal smear, kan eozinofil sayımı, deri duyarlılık testleri, serum total IgE düzeyinin ölçülmesinden yararlanılmaktadır. Ancak, atopik hastalıkların tanısında sık kullanılmakta olan bu laboratuvar testlerinin sensitivite ve spesivitesi de yeterli düzeyde değildir (12). Son yıllarda laboratuvar tekniklerinin gelişmesi ile birlikte tanı daha erken konulabilmekte, bu nedenle atopik hastalık prevalansı giderek artmaktadır (13).

Deri testleri eski bir tanı yöntemi olmasına karşın allerjik hastalıkların tanısında halen kullanılmaktadır. Ancak, küçük çocuklara uygulama zorluğu, anafaksi oluşturma riski, bazı ilaçların alınımından sonra uygulanamama, yanlış negatif ve pozitif yanıt verme gibi olumsuz yönleri vardır (6-8). Serumda total IgE düzeylerinin yüksekliğinin belirlenmesi de tanıyı desteklemek amacıyla kullanılmaktadır (13, 14). Ancak, yaş, cins, ırk, mevsim, enfeksiyonlar, neoplazmlar, immun yetmezlik, deri hastalıkları gibi durumlarda da total IgE'nin yükseldiği gösterilmiştir (10,13-15). Bir çalışmada allerjik rinitte %62, astmada %76 oranında total IgE yüksekliği saptanmıştır (16). Tural ve arkadaşları da 2-13 yaş arası çocuklarda deri testini %62, total IgE'yi de %68 oranında pozitif bulmuşlardır (17). Bizim çalışmamızda çoğunluğu astmalı olan hastaların serum total IgE düzeyleri %59 oranında yüksek bulunurken, scratch deri testi %52, intradermal deri testi %85 oranında olumlu saptanmıştır. Bu sonuçlar, atopik hastalıklarda deri testi pozitifliğinin total IgE pozitifliğine göre daha yüksek olduğunu göstermektedir.

Atopik hastalıklarda kesin ve spesifik tanı koymak için son yıllarda kullanılan en önemli yöntemlerden biri spesifik IgE tayinidir. Çalışmamızda spesifik IgE pozitifliği %71 oranında bulunmuştur. Bu oranın intradermal deri testi pozitifliğine göre düşük olduğu görülmüştür. Yapılan bazı çalışmalarda ise spesifik IgE pozitifliği, deri testi pozitifliğine göre daha yüksek düzeylerde saptanmıştır (9). İtalya'da allerjik hastalıkların tanısında kullanılan yöntemle-

rin güvenilirliğini belirlemek için yapılan bir çalışmada, FAST yöntemi ile değerlendirilen spesifik IgE ve deri testi pozitifliği arasında her hastada iyi bir uyum gösterilememiştir. Çalışmada güvenilir sonuçlar ortaya konması için daha fazla sayıda çalışmaya gereksinim olduğu vurgulanmıştır (18). Allerjik rinitli hastalarda yapılan bir çalışmada hastaların %92'sinde en az bir allerjene karşı spesifik IgE yüksekliği saptanmıştır. Ev tozlarından önemli iki allerjen olan D. pteronyssinus ve D. farinae'nın ikisine birden yüksek spesifik IgE düzeyleride hastaların %86'sında saptanmıştır. Bu çalışma da spesifik IgE düzeyleri ELİSA yöntemi ile belirlenmiştir (19).

Çalışmamızda total IgE sensitivitesi intradermal deri testlerine göre %58.2, spesivitesi %33.3 gibi düşük oranlarda saptanmıştır. Spesifik IgE için sensitivite %80.5, spesivite %83.3 olarak bulunmuştur. Sapan ve ark. da allerjik hastalarda Spesifik IgE için spesiviteyi %86, sensitiviteyi %92, etkinliği ise %95 olarak bulmuşlardır (20). Bazı çalışmalarda, FAST yöntemi ile değerlendirilen spesifik IgE düzeyleri deri testleri ile düzenli bir uyum göstermezken (18), ELİSA yöntemi ile spesifik IgE düzeyi saptanan çalışmada (19), deri testleri ile yakın uyum saptanmıştır. Amerika'da yapılan bir çalışmada 1-82 yaş arasındaki 200 kişide lateks-spesifik IgE düzeylerine bakılmış %12 oranında pozitiflik saptanmıştır. Pozitiflik saptanan olguların %70'inin 18 yaşın altında olduğu, bunların %91.6'sında da atopi hikayesinin olduğu belirlenmiştir. Bu sonuçlarla atopinin belirlenmesinde özellikle çocuklarda invitro testlerin güvenilir olduğu vurgulanmıştır (21).

Atopinin tanısında kullanılan deri testlerine göre güvenilir ve tehlikesiz yöntem ararken kullanılan total IgE değerlendirmesinin tanıda çok güvenilir olmadığı saptanmıştır. Spesifik IgE tayini ise yüksek oranda spesivite, sensitivite ve etkinlik göstermiştir. Ancak çeşitli yöntemlerle yapılan bu tayinde, FAST yönteminin etkinliği daha az olarak saptanmıştır. ELİSA yöntemi ile yapılan birçok çalışmada bu yöntemin güvenilirliği belirlenmiştir.

Sonuç olarak ELİSA yöntemi ile düzeyini saptamış olduğumuz spesifik IgE'nin yüksek sensitivite ve etkinliğinin bulunması, radyoaktif

materyal ile çalışma gereksiniminin bulunmaması, ucuz, kolay uygulanabilir, hızlı ve çabuk sonuç veren kantitatif bir yöntem olması gibi avantajları da göz önüne alındığında allerjik hastalıkların tanısında kullanılabilecek güvenilir invitro bir tanı yöntemi olduğunu söyleyebiliriz.

KAYNAKLAR

1. Buckley RH: Allergy. Rudolph's pediatrics. Ed: Rudolph AM. Appleton & Lange Comp, 19th edition: 497, 1991
2. Zeiss CR, Pruzansky JJ: Immunology of IgE mediated and other hypersensitivity states. Allergic diagnosis and management.(Ed): Patterson R, Grammer LC, Greenberger PA, Zeiss RC. JB Lippincott Comp, Philadelphia, 4th edition: 33, 1993
3. Cookson WOCM, Sharp PA, Fauks JA, Hopkin JM: Linkage between immunoglobulin E responses underlying asthma and rinitis on chromosome 11q. Lancet 1: 1292, 1989
4. Cookson WOCM, Hopkin JM: Maternal inheritance of atopic IgE responsiveness on chromosome 11q. Lancet 340:381, 1992
5. Van Leeuwen BH et al: Molecular organisation of the cytokin gene cluster, involving the human IL-3, IL-4, IL-5 and GM-CSF genes on human chromosome 5. Blood 73:1142-1148, 1989
6. Booth BH: Diagnosis of immediate hypersensitivity. Allergic disease diagnosis and management. Ed: Patterson R, Grammer LC, Greenberger PA, Zeiss RC. JB Lippincott Comp, Philadelphia, 4th edition: 195, 1993
7. Netharlands Society of Allergology. Report skin test standardization. Clin Allergy 18: 305, 1988
8. Sampson HA, Eggleston PA: Allergy. Principles and practice of pediatrics. Ed: Oski FA, DeAngelis CD, Feigin RD. JB Lippincott Comp, Philedelphia, First Edition:195,1990
9. Duc J, Peitrequin R: Value of a new screening test for respiratory allergy. Allergy. 43:332, 1988
10. Loh RK, Thong YH. Deficiency of IgG subclasses and IgA, and elevation of IgE in children with a past history of bacterial meningitis. Acta Paediatr Scan 80: 654, 1991.
11. Aydoğdu S: Ege Bölgesi sağlıklı çocuklarının serum total IgE düzeyleri. Uzmanlık Tezi, İzmir, 1988
12. Bousquet S, Kesselman N: Predictive value of tests in childhood allergy. J Allergy Clin Immunol 78:1096, 1986
13. Merret S, Merret TG: Phadiatop-a novel IgE antibody screening test, Clin Allergy 17:409, 1987
14. Matricardi PM, Fattorossi A: A new test for spesific IgE to inhalant allergens (Phadiotop) in the screening of immediate respiratory hypersensitivity states. Ann Allergy 48:532, 1988
15. Levo Y, Shalit M: Serum IgE levels in patients with inflamatory bowel disease. Ann Allergy 56:85, 1986
16. Yunginger SW: Clinical significance of IgE. Allergy Principles and Practice. Ed: Middleton E, Reed C. Mosby Comp. Third Edition: 849, 1988
17. Tural L: Atopinin değerlendirilmesinde Phadiotop, 4. Allerji Kongresi, 7-8 Mayıs, Adana Bildiri Kitabı, 1990
18. Migliaccio P, Samuelli S, Orsolini G, et al: Correlations of the response to the prick test and blood levels of specific IgE in children. Pediatr Med Chir 17):423, 1995
19. Choon-Kook S; Teck-Soong SL: Specific IgE in the identification of allergens in allergic rhinitis Malaysian patients. Asian Pac J Allergy Immunol 13:23, 1995
20. Sapan N, Tunalı Ş: Atopinin invitro tanısında Phadiotop. Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi 18:51, 1991
21. Reinheimer G, Owny DR: Prevalence of latex-specific IgE antibodies in patients being evaluated for allergy. Ann Allergy Asthma Immunol 74:184, 1995

Yazışma Adresi :
Dr. Serdar ALTINÖZ
1780/1 sokak No:18/8
Karşıyaka-İZMİR