

Yüksek Yaş ve Down Sendromu Riski Taşıyan Gebelerde, Seruloplazmin ve Adenozin Deaminaz Aktiviteleri

Ceruloplasmin and Adenosine Deaminase Activities in the Pregnants with High Age and Down Syndrome Risk

Sema Uslu Emine Sütken Zilif Güçlüer Ömer Çolak Özkan Alataş

Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Biyokimya Anabilim Dalı, Eskişehir

ÖZET

Bu çalışmada, yüksek yaş ve Down Sendromu riski (DS) taşıyan ikinci trimesterindeki gebelerde, serum seruloplazmin (CP) ve adenozin deaminaz (ADA) aktivitelerinin ölçülmesi ve gebe olmayan kadınların sonuçları ile karşılaştırılması amaçlandı. Bu ön çalışma, laboratuvarımıza Down sendromu risk tarama programı için kan veren 280 gebe kadında gerçekleştirildi. Kontrol grubu, aynı yaş gruplarında gebe olmayan kadınlardan oluşturuldu (35).

Gebelerden alınan kan örneklerinde ölçülen, Triple test (üçlü test) (serum AFP (-fetoprotein), hCG (human Chorionic Gonadotropin) ve uE₃ (unconjugated Estriol)) sonuçları, Prisca Prenatal Risk Hesaplama Programı kullanılarak, Down Sendromu açısından düşük veya yüksek riskli olarak değerlendirildi (Risk cut off 1/250). Gebeler bu sonuçlara göre; DS riski açısından; düşük riskli (170), yüksek riskli (30) ve yaşa bağlı yüksek riskli (80) olarak gruplandırıldı. Tüm gruplarda ve kontrollerde serum ADA ve CP aktiviteleri spektrofotometrik yöntemler ile ölçüldü.

ADA aktiviteleri; kontrol grubuna göre, düşük DS riski taşıyanlarda ($p < 0.001$), tüm gebelerde ($p < 0.01$) ve yüksek yaş riski taşıyan gebelerde ($p < 0.01$) düşük, yüksek DS riski taşıyan gebelerde yüksek bulundu ($p < 0.05$). CP aktiviteleri; kontrol grubuna göre, tüm gebelerde, düşük DS riski taşıyan gebelerde, yüksek yaş riski taşıyan gebelerde ($p < 0.001$, tüm gruplarda) ve yüksek DS riski taşıyanlarda ($p < 0.05$) anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

Yüksek yaş riski ve düşük DS riski taşıyan gebelere göre, yüksek Down Sendromu riski taşıyanlarda; CP aktiviteleri düşük ($p < 0.001$), ADA aktiviteleri ise yüksekti ($p < 0.001$). Down Sendromu riski yüksek olan grup yaş gruplarına göre incelendiğinde, 35-41 yaş grubunda, CP aktivitelerinin düşük ($p < 0.05$), ADA aktivitelerinin yüksek ($p < 0.05$) olduğu gözlemlendi.

Sonuç olarak, ADA ve CP aktivitelerinin gebe kadınlarda değişmiş olduğunu ortaya koyduk. CP ve ADA aktivitelerinde gebeliğe bağlı bu değişikliklerin, yüksek DS riski ve düşük DS riski taşıyan gruplarda farklı olması bu testlerin bir tarama testi olarak kullanılabilirliğinin ileri çalışmalar ile araştırılması gerektiğini düşündürmektedir.

Anahtar Sözcükler: Adenozin Deaminaz, Seruloplazmin, Gebelik, Down Sendromu

ABSTRACT

The purpose of this study was to measure serum adenosine deaminase (ADA) and ceruloplasmin (CP) activities in the second trimester pregnant women who had high age and Down Syndrome (DS) risk as compared with non-pregnant women. This preliminary study was made with 280 pregnant women who gave blood samples for Down Syndrome risk screening program in our laboratory. The control group was formed with non-pregnant women at the same age groups (35).

The results of AFP (alpha-fetoprotein), hCG (human chorionic gonadotropin) and uE3 (unconjugated estriol) measured in the blood samples taken from the pregnant women were evaluated as low or high risk with cut off 1/250 by using Prisca Prenatal Risk Calculation Program. Pregnant women were grouped as high risk group (30), low risk group (170) and group with high risk according to age (80) in terms of Down Syndrome risk according to these results. Serum ADA and CP activities were measured in all groups and controls by spectrophotometric methods.

Serum ADA activities were lower in pregnant women with low DS risk ($p < 0.001$), in all pregnant women ($p < 0.01$) and in pregnant women with high age risk ($p < 0.01$) and higher in pregnant women with high DS risk ($p < 0.05$) when compared to the control group.

Serum CP activities were significantly higher in all pregnant women, in pregnant women with low DS risk, in pregnant women with high age risk ($p < 0.001$ in all groups) and in pregnant women with high DS risk ($p < 0.05$) when compared with the control group.

Serum CP activities were low ($p < 0.001$) and serum ADA activities were high ($p < 0.001$) in pregnant women with high DS risk according to pregnant women with high age risk and pregnant women with low DS risk. When pregnant women with high DS risk were evaluated according to their age groups, low serum CP activities and high serum ADA activities were observed in 35-41 age group ($p < 0.05$).

As a result, we have found that serum ADA and CP activities were changed in pregnant women. These changes in serum CP and ADA activities due to pregnancy being different in groups with high DS risk and low DS risk indicate that the usage of these tests for screening test should be evaluated with further studies.

Key Words: Adenosine deaminase, Ceruloplasmin, Pregnancy, Down Syndrome

GİRİŞ

Adenozin Deaminaz (ADA: adenozin amino-hidrolaz, E.C.3.5.4.4) adenozin ve 2'-deoksiadenozinin sırasıyla inozin ve 2'-deoksiinozine hidrolitik deaminasyonunu katalize eden bir pürin metabolizması enzimidir (1).

ADA immün sistemin olgunlaşmasına katkıda bulunan, insan dokularında geniş olarak dağılmış bir enzimdir. ADA özellikle lenfoid hücrelerin çoğalmasında ve farklılaşmasında önemli bir rol oynar ve olgunlaşma sürecinin farklı safhalarında kritik olarak görülür. ADA inflamatuvar cevap ve sitokin üretimi ile ilişkili olan plazma adenozin düzeylerini de düzenler. Plazma adenozin deaminaz aktivitesi immunolojik durumu değiştiren çeşitli otoimmün ve inflamatuvar hastalıklarda değişir. Plazmadaki ADA'nın temel kaynağı lenfositler veya monosit-makrofaj hücre sistemi olabilir (1,2).

Seruloplazmin (Ferrooksidaz I, EC 1.16.3.1) serum bakırının %95'inden daha fazlasını içeren çok fonksiyonlu bir proteindir. Seruloplazmin (CP) ayrıca bir akut faz reaktanıdır ve enfeksiyonlar ve inflamatuvar reaksiyonlar gibi patofizyolojik koşullarda serum seruloplazmin düzeyleri artabilir. Bunlara ilaveten insan plazmasının antioksidan savunma sisteminde major rol oynayan bir antioksidandır. Seruloplazmin, ferrooksidaz aktivitesi yoluyla, demir bağımlı lipid peroksidasyonu ve hidrojen peroksitten HO^{\cdot} oluşumunu, H_2O_2 ve süperoksit anyonu oluşumunun inhibisyonu ve bakır iyonlarını bağlayarak bakırla indüklenen lipid peroksidasyonunun inhibisyonu gibi çeşitli mekanizmalarla antioksidan olarak rol oynar (3-5).

Bu çalışmada, yüksek yaş ve Down Sendromu riski taşıyan ikinci trimesterindeki gebelerde, serum seruloplazmin ve adenozin deaminaz aktivitelerinin ölçülmesi ve gebe

olmayan kadınların sonuçları ile karşılaştırılması amaçlandı.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma için, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Laboratuvarına üçlü tarama testi için başvuran 14-22 gebelik haftasındaki 18-41 yaşları arasında 280 gebe çalışma kapsamına alındı ve kontrol grubu, aynı yaş gruplarında gebe olmayan kadınlardan oluşturuldu (n=35). Gebelere anket uygulandı ve vermiş oldukları kanlarda yapılması planlanan bu çalışma hakkında bilgi verildi, sözlü ve imzalı onayları alındı. Olguların hiçbiri sigara içmiyordu, sistemik ve genetik hastalıkları yoktu, Rh uyumsuzluğu yoktu, ailelerinde DS hikayesi bulunmuyordu ve ikiz gebelik yoktu.

Gebe kadınlardan alınan kan örneklerinde, serum AFP, hCG, uE₃ düzeyleri (triple test) Immulite One analizöründe orijinal DPC kitleri ile saptandı. Test sonuçları, Prisca Prenatal Risk Hesaplama Programında (DPC, Prisca software for the Risk calculation of Trisomy 21) (6) DS açısından düşük veya yüksek riskli olarak değerlendirildi (Risk-cut-off değeri=1/250). Bu sonuçlara göre, DS açısından 170 gebe düşük riskli (DDSR), 30 gebe yüksek riskli (YDSR) ve 80 gebe yaşa bağlı yüksek riskli (YBYR) olarak gruplandırıldı. Çalışma grupları Tablo 1’de gösterilmiştir.

Gebe ve kontrol gruplarının kan örnekleri santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve çalışma yapılncaya kadar -70°C’da saklandı. Serum ADA aktiviteleri adenozin’in substrat olarak kullanıldığı Giusti yöntemi ile (7) ve serum

Tablo 1. Çalışma grupları.

Olgular	Gruplar	N	Yaş ortalamaları (yıl)
Gebe olmayan kadınlar	Kontrol	35	26.80 ± 1.13
Tüm Gebeler	G	280	27.28 ± 0.34
Düşük Down Sendromu Riski Taşıyanlar	DDSR	170	24.06 ± 0.20
Yüksek Down-Sendromu Riski Taşıyanlar	YDSR	30	28.64 ± 1.23
Yaşa Bağlı Yüksek Risk Taşıyanlar	YBYR	80	35.15 ± 0.41

CP oksidaz aktiviteleri aromatik bir amin olan o-dianisidine dihidroklorid substratı kullanılarak enzimatik yöntemle ölçüldü (8).

İstatistiksel analiz ; Veriler ortalama ± SE olarak ifade edildi. İstatistiksel analizler independent Student’s t-testi ile SPSS 10 istatistik programı kullanılarak yapıldı.

BULGULAR

Kontrol ve çalışma gruplarındaki serum CP ve ADA aktiviteleri Tablo 2’de gösterilmiştir. ADA aktiviteleri; kontrol grubuna göre, düşük DS riski taşıyanlarda (p<0.001), tüm gebelerde (p< 0.01) ve yüksek yaş riski taşıyan gebelerde (p< 0.01) düşük, yüksek down sendromu riski taşıyan gebelerde ise yüksek bulundu (p<0.05).

CP aktiviteleri, kontrol grubuna göre, tüm gebelerde, düşük DS riski taşıyan gebelerde, yüksek yaş riski taşıyan gebelerde (p<0.001) ve yüksek down sendromu riski taşıyanlarda (p<0.05) anlamlı düzeyde yüksek bulundu.

YDSR grubu YYR ve DDSR grupları ile ayrı ayrı karşılaştırıldığında, CP aktivitelerinin düşüğü ve ADA aktivitelerinin yüksek olduğu gözlemlendi (p<0.001).

Yüksek down sendromu riski taşıyan gebelerin yaş gruplarına göre CP ve ADA aktivitelerindeki farklılıkları Tablo 3’te gösterilmiştir.

Down Sendromu riski yüksek olan grup yaş gruplarına göre incelendiğinde, 35-41 yaş grubunda, CP aktiviteleri düşük (p<0.05) ve ADA aktiviteleri yüksekti (p<0.05).

Tablo 2. Çalışma gruplarında Adenozin Deaminaz ve Seruloplazmin aktiviteleri (Ort ± SE).

	Adenozin Deaminaz (U/L)	Seruloplazmin (U/L)
Kontrol	13.25 ± 0.64	135.34 ± 2.34
G	11.03 ± 0.24 ^b	255.93 ± 3.93 ^a
DDSR	10.46 ± 0.23 ^a	270.67 ± 3.55 ^a
YDSR	16.00 ± 1.18 ^{c,d,e}	158.13 ± 10.39 ^{c,d,e}
YBYR	10.68 ± 0.41 ^b	230.81 ± 7.70 ^a

Kontrol grubuna göre; ^a: p<0.001, ^b:p<0.01, ^c: p<0.05
DDSR grubuna göre; ^d: p<0.001
YBYR grubuna göre; ^e: p<0.001

Tablo 3. Yüksek Down Sendromu Riski taşıyanların yaşlarına göre Adenozin Deaminaz ve Seruloplazmin Aktiviteleri (Ort ±SE).

Olgular	N	Adenozin Deaminaz (U/L)	Seruloplazmin (U/L)
18-34 yaş	12	13.41 ± 0.90	188.08 ± 15.99
35-41 yaş	18	17.72 ± 1.78	138.16 ± 11.76
	P	<0.05	<0.05

TARTIŞMA

Bu çalışmada, ADA aktivitesini gebe olmayanlara göre tüm gebelerde, DDSR ve YBYR gruplarında düşük bulduk. Jaqueti ve ark. (9) ve Yoneyama ve ark. (10) ADA aktivitelerini, normal gebe kadınlarda gebe olmayan kadınlardan önemli düzeyde düşük bulunduğunu rapor etmişlerdir.

Normal gebelerde plazma adenozin deaminaz aktivitesindeki azalmanın klinik önemi açık değildir. Yoneyama ve ark. (11,12) farklı iki çalışmalarında normal gebelerde 5'Nükleotidaz aktivitesinin arttığını ve ADA aktivitesinin azaldığını gözlemişler ve bu kinetik özelliklerin plazma adenozin düzeylerinde artmaya neden olduğunu bildirmişlerdir.

Normal gebelikte artmış adenozin düzeyleri trombosit aktivasyonunun düzenlenmesinde rol oynar (11). Adenozinin sitokin üretimini düzenlediği ve T helper 1/T helper 2 oranını T helper 2 baskınlığı şeklinde değiştirdiği ve azalmış adenozin deaminazın artmış adenozin düzeyleri ile normal gebeliğin sürdürülmesinde rol oynayabileceği bildirilmiştir (13,14).

Normal gebelikte azalmış ADA aktivitesi immünolojik durumdaki değişiklikler ile ilişkili olabilir.

Son yıllarda farklı gebelik durumlarında ve çeşitli gebelik komplikasyonlarında ADA aktivitesi sıklıkla incelenmektedir. Suzuki ve ark. (15) tek ve ikiz gebeliklerde plazma adenozin düzeyleri ve ADA aktivitesi arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Tek gebelikte plazma ADA aktivitesindeki azalmanın artmış adenozin düzeylerine katkıda bulunabileceğini ancak

ikiz gebelikteki artmış adenozin düzeylerinin artmış ADA aktivitesinden dolayı olmadığını göstermişlerdir ve serum ADA aktivitesindeki artışı ikiz gebelerdeki artmış ciddi pre-eklampsi ve/veya hamilelik ile ilgili karaciğer hastalığı HELLP Sendromu (hemoliz, yükselmiş serum enzimleri ve düşük platelet) ile açıklamışlardır (15).

Preeklampsili gebelerde hem malondialdehid düzeyleri, hem de ADA aktivitelerinde artış bulunmuş ve iki parametre arasındaki pozitif korelasyonun preeklampsideki lipid peroksidasyonu ve T-hücre aktivasyonu arasındaki ilişkiyi gösterdiği rapor edilmiştir (16).

Bir başka çalışmada hiperemezis gravidarumlu gebelerde normal gebelere göre serum ADA aktivitesinin arttığı, bu durumun artmış lenfosit sayısı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (10).

Bu çalışmalar komplikasyonlu gebelerde ADA aktivitelerinin arttığı fikrini düşündürmektedir.

Çalışmamızda yüksek Down Sendrom riski taşıyan grupta ADA aktivitelerini hem kontrol grubuna hem de YBYK grubuna göre yüksek bulduk ancak benzer bir çalışmaya rastlayamadık. Puukka ve ark. (17) ADA aktivitesinin Down Sendromlu kişilerin hem eritrositlerinde hem de lenfositlerinde artarak purin yıkımını arttırdığını ve hiperürisemi geliştiğini rapor etmişlerdir. Aynı araştırmacılar diğer çalışmalarında artmış ADA ve nükleozid fosforilaz aktivitelerinin Down Sendromlu kişilerdeki immünolojik bozukluklarla ilişkili olabileceğini bildirmişlerdir (18).

Normal gebelikteki artmış lipid peroksidasyonuna karşı bir cevap olarak maternal plazmanın antioksidan defansının arttığı ve böylece oksidatif hasara karşı hücrelerin korunduğu düşünülmektedir (19).

Kontrol grubuna göre diğer çalışma gruplarının hepsinde artmış CP oksidaz aktivitelerinin gözlemledik (Tablo 2). Bulgularımız diğer çalışmacıların bulguları ile uyumludur (19,20).

Gürel ve ark. (21) komplikasyonsuz gebelerde gebe olmayanlara göre artmış malondial-

dehid düzeyleri ve seruloplazmin aktivitelerini bildirmişlerdir.

Vural ve ark. (22) tekrarlayan düşük olgularında antioksidan enzimleri ve seruloplazmin aktivitesini ölçmüş, sadece otoimmün alt gruplu ve etiyojisi açıklanamayan gruplarda düşük CP aktiviteleri bulmuşlardır. Araştırmacılar seruloplazminin ferooksidaz aktiviteli bir protein olduğunu ve oksidan stres ile tükenmeyeceğini, aktivite kaybının yetersiz üretim veya bozulmuş metabolizmayı yansıttığını savunmuşlardır (22).

Torsdottir ve ark. (23) Down Sendromlu hastalarda, kontrol grubuna göre süperoksit dismutaz aktivitelerinin arttığını ve seruloplazmin düzeylerinin değişmediğini rapor etmişlerdir. Başka bir çalışmada da sağlıklı ve Down Sendromlu çocuklarda seruloplazmin konsantrasyonlarının benzer olduğunu bildirilmiştir (24).

Hem Down Sendromu riski hem de 35 yaş üstü riski taşıyan gebelerde ADA aktivitesinin yaşa bağlı olarak arttığını, CP aktivitesinin ise 35-41 yaş grubunda daha düşük olduğunu gözlemledik. Literatür taramamızda gestasyonel yaştaki artmanın seruloplazmin düzeylerinde azalmaya neden olduğunu gösteren çalışma dışında (25) benzer bir çalışmaya rastlayamadık. Bulgularımız bu özelliklere sahip gebelerde komplikasyonların gelişebileceğini ve/veya fetusun gelişimi üzerine olumsuz etkiler yapabileceğini düşündürmektedir.

Sonuç olarak, bu çalışmada ADA ve CP aktivitelerinin gebe kadınlarda değişmiş olduğunu gözlemledik. CP ve ADA aktivitelerinde gebeliğe bağlı bu değişikliklerin, yüksek DS riski ve düşük DS riski taşıyan gruplarda farklı olması bu testlerin bir tarama testi olarak kullanılabilirliğinin ileri çalışmalar ile araştırılması gerektiğini düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Adams A, Harkness RA. Adenosine deaminase activity in thymus and human tissues. Clin Exp Immunol 1976; 26: 647-9.

2. Ungerer JPJ, Oosthuizen HM, Bissbort SH, Vermaak WJH. Serum adenosine deaminase: Isoenzyme and diagnostic application. Clin Chem 1992; 38: 1322-6.
3. Lauro MO, Tutor JC. Assessment of copper status in pregnant women. Eastern J Med 2003; 8(2): 46-47.
4. Halliwell B, Gutteridge JMG, Cross CE. Free Radicals antioxidants and human disease: Where are we now?. Lab Clin Med 1992; 112: 598-620.
5. Vitoratos N, Salamalekis N, Dalamaga D, Kassanos D, Creatsas G. Defective antioxidant mechanisms via changes in serum ceruloplasmin and total iron binding capacity of serum in women with preeclampsia. Eur J Obstet Gynecol 1999; 84: 63-67.
6. DPC Diagnostic Products Corporation 5700 West 98th Street Los Angeles, CA 900045-5597 USA.
7. Guisty G, Galanti B. Colorimetric method. In: Bergmeyer HU, editor. Methods of Enzymatic Analysis. Weinheim: Verlag Chemie; 1984. p 315-23.
8. Schosinsky KH, Lehmann PH, Beeler FM. Measurement of ceruloplasmin from its oxidase activity in serum by use of o-dianisidine dihydrochloride. Clin Chem 1974; 20: 1556-63.
9. Jaqueti D, M-H, Harmandaz-Garcia R, Navarro-Gallar F. Adenosine deaminase in pregnancy serum. Clin Chem 1990; 36: 2144.
10. Yoneyama Y, Sawa R, Suzuki S, Otsubo Y, Araki T. Serum adenosine deaminase activity in women with hyperemesis gravidarum. Clin Chim Acta 2002; 324: 141-145.
11. Yoneyama Y, Suzuki S, Sawa R, Otsubo Y, Power GG, Araki T. Plasma adenosine levels increase in women with normal pregnancies. Am J Obstet Gynecol 2000; 182: 1200-3.
12. Yoneyama Y, Suzuki S, Sawa R, Kiyokawa Y, Power GG, Araki T. Plasma adenosine levels and P-selectin expression on platelets in preeclampsia. Obstet Gynecol 2001; 97: 366-70.
13. Zidek Z. Adenosine-cyclic AMP pathways cytokine expression. Eur Cytokine Netw 1999; 10: 319-28.
14. Yoneyama Y, Sawa R, Suzuki S, Yoneyama K, Doi D, Araki T. Relationship between adenosine deaminase activity and cytokine-secreting T cells in normal pregnancy. Obstet Gynecol 2002; 100: 754-58.
15. Suzuki S, Yoneyama Y, Sawa R, Araki T. Relation between maternal serum adenosine deaminase and plasma adenosine levels in twin pregnancies. Clin Biochem 2002; 35-5: 417-19.
16. Yoneyama Y, Sawa R, Suzuki S, Yoneyama K, Doi D, Araki T. Relationship between plasma malondialdehyde levels and adenosine deaminase activity in preeclampsia. Clin Chem Acta 2002; 322: 169-73.
17. Puukka R, Puukka M, Perkkilä L, Kouvalainen K. Levels of some purine metabolising enzymes in lymphocyte from patients with down's syndrome. Biochem Med metab Biol 1986; 36: 45-50.

18. Puukka R, Puukka M, Leppilampi M, Linna SL, Kouvalainen K. Erythrocyte adenosine deaminase and phosphoribosyltransferase activity in patients with down's syndrome. *Clin Chem Acta* 1982; 126: 275-81.
19. Hubel CA, Roberts JM, Taylor RN, Musci TJ, Rogers GM, Mclaughlin MK. Lipid peroxidation in pregnancy: New perspectives on preeclamsia. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161: 1025-34.
20. Wisdom SJ, Wilson R, McKillop JH, Walker JJ. Antioxidant systems in normal pregnancy and in pregnancy-induced hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 165: 1701-4.
21. Gürer OH, Özgüneş H, Beksaç MS. Correlation between plasma malondialdehyde and ceruloplasmin activity values in preeclamtic pregnancies. *Clin Biochem* 2000; 34: 505-6.
22. Vural P, Akgün C, Yıldırım A, Canbaz M. Antioxidant defence in recurrent abortion. *Clin Chem Acta* 2000; 295: 169-177.
23. Torsdottir G, Kristinsson J, Hreidarsson S, Snaedal J, Johannesson T. Copper, ceruloplasmin and superoxide dismutasr (SOD1) in patients with Down's syndrome. *Pharmacol Toxicol* 2001; 89(6): 320-5.
24. Bartelik S. Concentration of serum proteins in children with down syndrome. *Wiad-Lek* 1992; 45(17): 682-5.
25. Perveen S, Altaf W, Vohra N, bautista ML, Harper RG, Wapnir RA. Effect of gestational age on cord blood plasma copper, zink, magnesium and albumin. *Early Hum Dev* 2002; 69(1-2): 15-23.

Yazışma adresi:

Dr. Sema Uslu
Osmangazi Üniversitesi, Tıp Fakültesi,
Biyokimya Anabilim Dalı, Eskişehir
Tel. : 0 222 239 29 79 / 4521
Faks: 0 222 229 21 26
E-mail: suslu@ogu.edu.tr
