

Polikistik Over Sendromunda Gözyaşı Testleri ve Meibomian Bez Fonksiyonları

Reyhan OĞUREL*, Gülsüm YILDIZ SERBEST**, Nesrin BÜYÜKTORTOP*, Kemal ÖRNEK***
Aykan YÜCEL****, Volkan NOYAN****, Nevin SAĞSÖZ*****

ÖZET

Amaç: Polikistik over sendrom'lu (PKOS) hastalarda gözyaşı testleri ve meibomian bez fonksiyonlarını değerlendirmek.

Gereç ve Yöntem: Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Polikliniği'nde PKOS tanısı almış 53 hasta ve 25 sağlıklı birey sırasıyla PKOS ve kontrol gruplarını oluşturmak üzere çalışmaya alındı. İki grupta gözyaşı film stabilitesini değerlendirmek amacıyla gözyaşı kırılma zamanı (BUT) ölçümü ve lakrimal bez fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla Schirmer I testi kullanıldı. Ayrıca meibomianit bulguları not edilerek tüm veriler istatistiksel olarak karşılaştırıldı.

Bulgular: İki grup arasında meibomianit görülme sıklığı, ortalama BUT skoru, düşük BUT (<10 saniye) skorlu olgu oranı ve ortalama Schirmer test sonuçları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar saptandı. Meibomianit görülme oranı PKOS grubunda %22,6, kontrol grubunda %10 oranında tespit edildi. BUT skoru ortalaması PKOS grubunda $12,12 \pm 3,47$ saniye, kontrol grubunda $14,14 \pm 3,85$ saniye idi ($p=0,002$). Düşük BUT skoruna sahip olgu oranı PKOS grubunda %28,3 iken, kontrol grubunda %10 idi ($p=0,007$). Schirmer I testinde filtre kağıdı ıslanma düzeyi PKOS grubunda ortalama $20,12 \pm 7,41$ mm iken, kontrol grubunda ortalama $15,88 \pm 4,65$ mm idi ($p=0,001$).

Polikistik over sendrom grubunda Schirmer sonuçları %3,8 olguda anormal, %3,8 olguda şüpheli, %92,5 olguda normal iken kontrol grubunda bu oranlar sırasıyla %2, %4, %94 idi ($p>0,05$).

Sonuç: Polikistik over sendromda hormonal dengesizliğin tetiklediği kuru göz bulgularına azımsanmayacak oranda rastlanılmaktadır. Bu nedenle PKOS tanısı alan hastaların göz polikliniğine yönlendirilip kuru göz açısından değerlendirilmesi önerilmelidir.

Anahtar Kelimeler:

Hiperandrojenizm,
Kuru göz,
Polikistik over sendromu

Tear Function Tests and Meibomian Gland Functions in Polycystic Ovary Syndrome

SUMMARY

Aim: To evaluate tear function tests and meibomian gland functions in patients with Polycystic ovary syndrome (PCOS).

Material and Method: Fifty-three patients diagnosed with PCOS by Obstetrics and Gynecology Department of Kırıkkale University Medical Faculty and 25 healthy individuals were included in the study, constituting PCOS and control groups, respectively. In both groups tear break-up time (BUT) measurements were done for evaluating the stability of tear film and Schirmer I test was used for lacrimal gland functions. Meibomianitis findings were also recorded and all data were compared statistically between the 2 groups.

Result: There were statistically significant differences between the groups in terms of meibomianitis incidence, mean BUT score, the percentages of cases with low BUT score (<10 seconds) and mean Schirmer test results. Meibomianitis incidence was 22.6% in PCOS group and

Key Words:

Hyperandrojenizm,
Dry eye,
Polycystic ovary syndrome

10% in the control group. Mean BUT score was 12.12 ± 3.47 seconds in PCOS patients and 14.14 ± 3.85 seconds in the control group ($p=0.002$). The percentage of cases with low BUT score was 28,3% in PCOS group and 10% in the control group ($p=0.007$). In Schirmer test mean filter paper moisturing level was 20.12 ± 7.41 mm in PCOS group and 15.88 ± 4.65 mm in the control group ($p=0.001$).

The Schirmer test scores in PCOS group were abnormal in 3.8%, suspicious in 3.8%, and normal in 92.5% of patients while those numbers were 2%, 4%, and 94% in the control group, respectively ($p>0.05$).

Conclusion: In PCOS patients, dry eye findings triggered by hormonal instabilities are encountered at a rate that cannot be underestimated. Therefore patients with PCOS diagnosis should be referred to ophthalmology department for evaluation of dry eye.

Giriş

Polikistikover sendromu, reproduktif dönemdeki kadınların yaklaşık %5-10' unu etkileyen, kronik oligo-anovülasyon ve hiperandrojenizm ile karakterize, kronik seyirli metabolik bir hastalıktır.¹ Overlerin aşırı lüteinizan hormon stimülasyonuna maruz kalması sonucu teka hücre hiperaktivitesi hiperandrojenizme (testesteron, androstenedion, dehidroandrosteron, dehidroepiandrosteron sülfat, 17- hidroksiprogesteron yapımında artış) yol açmaktadır. Hiperandrojenizm çoğunlukla hiperinsülinemi, hipertansiyon, obezite ve dislipidemi ile birlikte dir.² PKOS'da hiperinsülinemi overde androjen sentezini ve seks hormon bağlayıcı globülin düzeyinde azalma ile serbest testesteron düzeyini artırmaktadır.³ Bu hastalarda östradiol folliküler faz düzeyindeyken, östron düzeyleri androstenedionun periferik aromatisasyonu nedeniyle artmıştır.⁴

Androjen ve östrojenler lakrimal ve meybomian bezlerin regülasyonu yanında aköz yetersizliği ve evaporatif kuru göz patogeneğinde rol oynamaktadır. Deneysel çalışmalar androjen hormonlarının kuru göz semptomlarını suprese ettiği, östrojenlerin ise tetiklediği hipotezini desteklemektedir.⁵ Yağ bezlerinin asiner hücreleri, yağ bezlerinin gelişim, farklılaşma ve lipid üretimini düzenleyen androjen reseptör proteinleri içerir. Androjenler bu asiner hücreleri artırarak lipidlerin sentez ve sekresyonunu düzenler. Bu etkilerine ilaveten androjenlerin anti-enflamatuvar aktiviteye de katkıları vardır.⁵ Östrojen hormonu ise yağ bezlerinin boyutunu, aktivitesini ve lipid üretimini etkiler ve androjenlerin tersine meybomian bez disfonksiyonu ve evaporatif kuru göz gelişimini tetiklerler.⁶

Biz bu çalışma da PKOS'da artış gösteren seks steroidlerin gözyaşı testleri ve meybomian bez fonksiyonları üzerindeki etkilerini inceledik.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alındıktan sonra, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı Polikliniği'ne başvuran, klinik ve endokrinolojik özelliklerine dayanılarak PKOS tanısı almış 53 hasta ve 25 sağlıklı birey dahil edildi. Rotterdam 2003 kriterleri esas alınarak; anamnez (yaş, menarş yaşı, aile öyküsü, menstrual siklus düzeni, ek sistemik hastalığı olup olmadığı), muayene (sistemik ve jinekolojik muayene, Ferriman Gallwey Skoru, Transvajinal ve pelvik USG) ve klinik ve/veya biyokimyasal hiperandrojenizm ile PKOS tanısı konulan hastaların kontrol grubu ile birlikte Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı Polikliniği'nde; görme keskinliği, biyomikroskopta ön segment muayenesi, fundoskopiden oluşan oftalmolojik muayeneleri gerçekleştirildi. Uygulanacak gözyaşı fonksiyon testlerini etkileyebileceği için topikal ve sistemik ilaç kullanımı olanlar, oküler yüzey düzensizliği olanlar, kapak ve kirpik deformitesi bulunanlar ve göz ameliyatı geçirmiş olanlar; over kisti, endometriyoma, miyom veya polip ile uyumlu ultrasonografik bulguları olan olgular; son 3 ay içinde herhangi bir medikal tedavi alan olgular; tiroid disfonksiyonu, adrenal hiperplazi, hiperprolaktinemi, cushing sendromu gibi herhangi bir endokrin bozukluğu olan olgular; (akut ya da kronik karaciğer hastalığı olanlar, böbrek yetmezliği olan olgular, DM veya hipertansiyonu olan olgular) çalışmaya dahil edilmedi.

Hasta ve kontrol grubunun gözyaşı filmi kırılma zamanı (BUT) ve Schirmer I testi ile gözyaşı fonksiyonları incelendi ve her iki grupta meybomianit bulguları not edildi. Her iki gruba da muayene öncesi muayenenin amacı anlatılarak bilgilendirilmiş onay formu imzalatıldı.

Gözyaşı stabilitesini değerlendirmek amacıyla BUT ölçümü gerçekleştirildi. Floresein emdirilmiş kağıt çubuklar serum fizyolojik ile ıslatıldıktan sonra alt konjunktival ke-

se içerisine damlatıldı. Floreseinin gözyaşı içinde difüz bir şekilde dağılımını sağlamak amacıyla hastadan birkaç kez göz kırpması istendi. Tam bir kırpmayı takiben gözyaşı filmindeki ilk siyah noktanın oluşumu arasında geçen süre 3 kez ölçülerek ortalaması alındı ve 10 saniyenin altındaki değerler anormal kabul edildi.

Schirmer I, lakrimal bez fonksiyonlarını değerlendirme amacıyla kullanılan bir testtir. Bu amaçla standardize edilmiş filtre kağıdı şeritleri (Whatman, Alcon Laboratories) alt kapağın 1/3 dış kısmına yerleştirildi. İşlem öncesi göze topikal anestezi uygulandı ve 5 dakika sonunda 6 mm' den az ıslanma anormal, 10mm altı şüpheli kabul edildi.

İstatistiksel analizler SPSS for Windows 15,0 yazılımı (SPSS version 15,0; SPSS Inc., Chicago, IL) ile gerçekleştirildi. Parametrik veriler Fisher'in kesinlik testi ile değerlendirildi ve $p < 0,05$ değeri istatistiksel olarak önemli kabul edildi.

Bulgular

Çalışmada PKOS tanısı almış 53 hasta, yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş 25 sağlıklı bireyle karşılaştırıldı.

Ön segmentin biyomikroskopik muayenesinde, PKOS' lu hastaların %22,6'da kontrol grubundaki bireylerin ise %10'da meybomiyan bez sekresyonunun kıvamında artma ve seboreik birikimin izlendiği meybomiyan bez disfonksiyonu tespit edilmiş ve bu durum hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,043$), (Tablo 1).

Tablo 1: Meybomiyanit görülme oranı

	PKOS	Kontrol	p
Meybomiyanit sıklığı	%22,6 (24 göz)	%10 (5 göz)	0,043

Schirmer testinde filtre kağıdı ıslanma düzeyi PKOS' lu hastalarda ortalama $20,12 \pm 7,41$ mm, kontrol grubunda ortalama $15,88 \pm 4,65$ mm tespit edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2: Gruplar arasında Schirmer testi ve BUT ortalamasının karşılaştırılması

	PKOS	Kontrol	p
Schirmer ort. mm	$20,12 \pm 7,41$	$15,88 \pm 4,65$	$P=0,001$
BUT ort. sn	$12,12 \pm 3,47$	$14,14 \pm 3,85$	$P=0,002$

Polikistik over sendromlu hastaların %3,8'de anormal, %3,8'da şüpheli değerler varken % 92,5'de normal sınırlarda Schirmer test skorları vardı. Anormal Schirmer test sonuçları açısından PKOS' lu hastalar ile sağlıklı kontrolleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken ($p > 0,05$) (Tablo 3), ortalama değerler açısından karşı-

laştırıldığında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,001$) (Tablo 2) idi.

Tablo 3: Schirmer test sonuçlarının gruplar arası karşılaştırılması

Schirmer 1	PKOS	Kontrol	p
Anormal < 5 mm /5 dk	%3,8 (4 göz)	%2 (1 göz)	$P > 0,05$
Şüpheli (6-9 mm arası)	%3,8 (4 göz)	%4 (2 göz)	$P > 0,05$
Normal ≥ 10 mm	%92,4 (98 göz)	%94 (47 göz)	$P > 0,05$

Gözyaşı kırılma zamanı sağlıklı bireylerin %10'unda düşük bulunurken PKOS' lu hastaların %28,3'ünde düşük tespit edilmiş ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0,007$) (Tablo 4).

Tablo 4: BUT sonuçlarının gruplar arası karşılaştırılması

BUT	PKOS	Kontrol	p
Düşük < 10 sn	%28,3 (30 göz)	%10 (5 göz)	$P=0,007$
Normal ≥ 10 sn	%71,7 (76 göz)	%90 (45 göz)	$P > 0,05$

Ortalama gözyaşı kırılma zamanı PKOS' lu hastalarda $12,12 \pm 3,47$ saniye, kontrol grubunda ise $14,14 \pm 3,85$ saniye idi ve iki grup ortalama gözyaşı kırılma zamanı açısından karşılaştırıldığında aradaki fark ($p=0,002$) istatistiksel olarak anlamlı idi (Tablo 2).

Tartışma

Gözyaşı filmi oküler yüzeyi kaplayan, besleyici, nemlendirici ve koruyucu özellikleri nedeni ile göz için hayati önem taşıyan bir yapıdır. Eksikliğinde veya bütünlüğünün bozulduğu durumlarda kuru göz gelişir. Uluslararası kuru göz çalışma grubu 2007'de hastalığı "gözde rahatsızlık hissi, görme bulanıklığı ve gözyaşı film tabakası kararsızlığına neden olabilecek ve oküler yüzeye potansiyel hasar verebilecek multifaktöryel bir hastalık" olarak tanımlamıştır. Ayrıca artmış gözyaşı ozmolaritesi ve oküler yüzey enflamasyonunun hastalığa eşlik ettiğini bildirilmiştir.⁷ Hastalığın patofizyolojisi net olarak anlaşılacakla birlikte elimizdeki mevcut bilgiler bu hastalığın lakrimal bez ve oküler yüzeyi etkileyen immün aracılı enflamasyonun bir parçası olduğunu düşündürmektedir. Kuru göz, gözyaşının miktarındaki azalmaya, gözyaşının oküler yüzey üzerindeki dağılımında bozukluğa, kornea epitelindeki düzensizliğe ve gözyaşı lipid bozukluklarına bağlı olarak gelişebilmektedir.^{8,9}

Seks hormonlarının oküler yüzeyin anatomik ve fonksiyonel yapısını etkilediği bilinmektedir. İnsanlarda lakrimal bez, meybomiyan bezleri ve konjunktivada androjen reseptör proteinlerinin mevcut olduğu bildirilmektedir. Androjenler lakrimal bezde asiner hücre çekirdeğindeki reseptörlere bağlanarak lakrimal bezde TGF-beta gibi anti-inflamatuvar sitokinlerin birikimini artırırlar.¹⁰⁻¹² Hayvan modellerinde androjen yetersizliğinin lakrimal bezde lenfosit birikimini ve glandüler hücrelerde nekroz ve apoptozisi artırarak Sjögren sendromuna benzer bir otoimmün süreci başlattığı gösterilmiştir.¹³

Polikistik over sendromu hiperandrojenizm, glukoz intoleransı, dislipidemi gibi çeşitli metabolik bozuklukların varlığı ile dikkat çeken bir hastalıktır. Hiperandrojenizm ve hormonal düzensizliğin akne, cillte yağlanma ve androjenik alopesi gibi bulguları yanında androjen reseptör proteini içeren oküler yüzey üzerinde nasıl bir etki oluşturduğu son zamanlarda birkaç araştırmacı tarafından incelenmiştir.

Bonini ve arkadaşlarının 62 hasta (46 polikistik overli (PKO) ve 16 PKOS) üzerinde yaptığı çalışmada PKOS'lu hastalarda PKO ve kontrol grubuna göre belirgin BUT azalması ile birlikte goblet hücre sayısında ve konjunktival MUC5AC mesajcı ribonükleik asit ekspresyonunda önemli bir artış, hiperemi, kuruluk, kaşıntı, muköz akıntı ve kontakt lens intoleransı gibi kuru göz semptomlarının daha fazla olduğunu bildirilmiştir.¹⁴

Yine 35 PKOS'lu hastaya oküler yüzey hasar indeksi (OSDI) için anket, gözyaşı fonksiyonları değerlendirmek için BUT ve Schirmer testi ve gözyaşı klerensinin değerlendirmek için floresein kaybolma testi yapılan bir diğer çalışmada PKOS'lu hastalarda OSDI skoru sağlıklı kontrollere göre belirgin olarak yüksek (kuru göz semptomları daha sık), BUT belirgin olarak düşük saptanmış ancak Schirmer test sonuçları ve floresein kaybolma testi açısından iki grup arasında anlamlı bir farklılık tespit edilmiştir.¹⁵

Yavaş ve arkadaşlarının 27 PKOS'lu hasta verileri ile

kontrol grubu verilerini karşılaştırdığı çalışmada, PKOS'lu hastalarda kuru göz semptomlarının daha sık görüldüğü ve BUT değerlerinin daha düşük olduğu bildirilmiştir.¹⁶

Her üç çalışmanın ortak özelliği; PKOS'lu hastalarda kuru göz semptomlarındaki sıklık ve BUT değerlerindeki azalmadır. Bizim çalışmamızda da sübjektif şikayetler sorulanmamakla birlikte meybomiyanit bulguları daha fazla ve BUT değerleri daha düşük tespit edilmiştir. Schirmer test sonuçları açısından bakıldığında ise bizim çalışmamızda anormal Schirmer test sonuçları açısından PKOS'lu hastalar ile sağlıklı kontrolleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yokken ($p>0,05$) ortalama değerler açısından karşılaştırıldığında ise aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p=0,001$) bulunmuştur. Diğer çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada ortalama Schirmer test skorlarının PKOS grubunda anlamlı olarak daha yüksek olması; rastlantısal olabileceği gibi, BUT değerlerindeki azalmayı telafi eden bir mekanizma da olabilir.¹⁷ Ayrıca çalışmalardaki hasta sayılarının farklı olması farklı sonuçlara yol açmış olabilir. Yavaş ve ark.'nın çalışmasında 27¹⁶, Çoksüer ve ark.'nın çalışmasında 35¹⁵ PKOS'lu hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bonini ve ark.'nın çalışmasında her ne kadar çalışmaya 62 hasta dahil edilmiş olsa da bunların sadece 16'sı PKOS, kalan 46 hasta ise PKO tanısı almıştır. Bilindiği gibi ultrasonografide polikistik over görünümünün olması PKOS tanısı koymak için yeterli değildir. Normal kadınların da %8-25'inde klinik ve biyokimyasal hiperandrojenizm belirti ve bulgusu ile metabolik bir problem olmadan PKO görünümüne rastlanabilmektedir.^{18,19}

Sonuç

Polikistik over sendromunda hormonal dengesizliğin tetiklediği kuru göz bulgularına azımsanmayacak oranda rastlanılmaktadır. Bu nedenle PKOS tanısı alan hastaların göz polikliniğine yönlendirilip kuru göz açısından değerlendirilmesi önerilmelidir.

Kaynaklar

- Hart R. Polycystic ovarian syndrome-prognosis and treatment outcomes. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2007;19:529-35.
- Acien P, Ouedra F, Matallin P et al. Insulin, androgens, and obesity in women with and without polycysticovary syndrome: a heterogeneous group of disorders. *Fertil Steril* 1999;72:32-40.
- Dunaif A. İnsülin resistance and the polycystic ovary syndrome: mechanism and implications for pathogenesis. *Endocrin Rev* 1997;18:774-800.
- Schneider J, Bradlow HL, Strain G, Levin J, Anderson K, Fishman J. Effects of obesity on estradiol metabolism: decreased formation of nonuterotropic metabolites. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:973-8.
- Sullivan DA, Sullivan BD, Ullman MD, Rocha EM, Krenzer KL, Cermak JM, Toda I, Doane MG, Evans JE, Wickham LA. Androgen influence on the meibomian gland. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2000;41:3732-42.
- Sansone-Bazzano G, Reisner RM, Bazzano G. A possible mechanism of action of estrogen at the cellüler level in a model sebaceous gland. *J Invest Dermatol* 1972;59:299-304.

7. The definition and classification of dry eye disease: report of the Definition and Classification Subcommittee of the International Dry Eye Workshop (2007). Ocul Surf 2007;5: 75-93.
8. Baudouin C. The pathology of dry eye. Surv Ophthalmol 2001;45:211-20.
9. Jackson WB. Blepharitis: current strategies for diagnosis and management. Can J Ophthalmol 2008;43:170-9.
10. Toda I, Wicham LA, Sullivan DA, Gender and androgen treatment influence the expression of proto-oncogenes and apoptotic factors in lacrimal and salivary tissues. Clin Immunol Immunopathol 1998;86:59-71.
11. Stern ME, Beuerman RW, Fox RI, et al. The pathology of dry eye; the interaction between the ocular surface and lacrimal glands. Cornea 1998;17:584-9.
12. Warren DW. Hormonal influences on lacrimal gland. Int Ophthalmol Clin 1994;34:19-25.
13. Azzaralo AM, Wood RL, Mircheff AK, et al. Androgen influence on lacrimal gland apoptosis, necrosis and lymphocytic infiltration. Invest Ophthalmol Vis Sci 1999;40:592-602.
14. Bonini S, Mantelli F, Moretti C, Lambiase A, Bonini S, Micera A. Itchy-dry eye associated with polycystic ovary syndrome. Am J Ophthalmol 2007;143:763-71. Epub 2007 Mar 23.
15. Coksuer H, Ozcura F, Oghan F, Haliloglu B, Karatas S. Effects of hyperandrogenism on tear function and tear drainage in patients with polycystic ovary syndrome. J Reprod Med 2011;56:65-70.
16. Yavas GF, Ozturk F, Kusbeci T, Ermis SS, Yilmazer M, Cevrioglu S, Aktepe F, Kose S. Meibomian gland alterations in polycystic ovary syndrome. Curr Eye Res 2008;33:133-8.
17. Schaudig U, Meyer-Rüsenberg HW. Epiphora. Age-related changes of the ocular surface, eyelid function and the efferent tear ducts. Ophthalmologie 2009;106:229-34.
18. Polson DW, Wadsworth J, Adams J, Franks S. Polycystic ovaries: a common finding in normal women. Lancet 1988; 16;1: 870-2.
19. Koivunen R, Laatikainen T, Tomas C, Hubtaniemi I, Tapanainen J, Martikainen H. The prevalence of polycystic ovaries in healthy women. Acta Obstet Gynecol Scand 1999; 78:137-41.

Kimlik

Geliş Tarihi:05.01.2012

Kabul Tarihi:20.01.2012

* Yrd.Doç.Dr., Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kırıkkale

** Arş.Gör.Dr., Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Kırıkkale

*** Doç.Dr., Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kırıkkale

**** Doç.Dr., Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Kırıkkale

***** Prof.Dr., Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Ana Bilim Dalı, Kırıkkale

Yazışma Adresi: Reyhan Oğurel, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Göz Hastalıkları Ana Bilim Dalı, Kırıkkale

e-posta: reyhanogurel@gmail.com