

İmpresyon Sitolojisi

Sevda Söker

ÖZET

İmpresyon sitolojisi, konjunktival göz hastalıklarının tanısında kullanılan hızlı, kolay uygulanabilen, ekonomik ve non-invazif bir tekniktir. Gözün yüzey epitelinden sellüloz asetat filtre kağıtları kullanılarak yapılan konjunktival impresyon sitolojisinin yan etkisi veya kontrendikasyonu bulunmamaktadır. Bu makalede, konjunktiva impresyon sitolojisi tekniği gözden geçirilmiştir.

Anahtar Kelimeler: İmpresyon Sitolojisi, Konjunktiva.

Impression Cytology

SUMMARY

Impression cytology is fast, easy to perform, economical and non-invasive technique for the diagnosis of conjunctival eye diseases. Conjunctival impression cytology using cellulose acetate filter paper of the ocular surface epithelium with no side effects or contraindication. In this article, technique of conjunctival impression cytology is reviewed.

Key Words: Impression Cytology, Conjunctiva.

GİRİŞ

Konjunktiva hastalıklarının tanısında sitolojik incelemenin yeri önemlidir. Sitolojik incelemenin iyi yapılabilmesi için oküler yüzeyden iyi örnekler alınması gereklidir. Konjunktivadan sitolojik örnekler birkaç yolla alınabilir;

A. Konjunktival kazıma yöntemi (Scraping): Invazif bir yöntem olup küçük yaş gurubundaki hastalarda kullanılması oldukça zor ve risklidir.

B. Pipet yöntemi: Uygulanması oldukça zor ve tecrübe gerektirmektedir. Daha çok dökülmüş ölü hücreler alınabildiğinden ve lokalizasyonun tam belirlenemediği için sonuçları genellikle yetersizdir .

C. Pamuk uçlu aplikatör ile frotte yöntemi: Pamuk uçlu aplikatör yardımı ile alındığı için hücreler pamuk içerisinde kaybolmakta ve yeterli detaylar ortaya çıkarılamamaktadır.

D. Bası (impresyon) sitolojisi yöntemi:

İlk defa Egbert ve Thatcher tarafından 1977 yılında basit konjunktiva biyopsisi olarak tanımlanan impresyon sitolojisi, çeşitli patolojilere bağlı olarak gelişen konjunktiva epitelindeki hücresel düzeydeki değişikliklerin tanısı ve takibinde kullanılan noninvazif, kolayca

tekrarlanabilen ve güvenli bir yöntem olarak bildirilmiştir. Konjunktivanın sitolojik basısı, konjunktivanın yüzeyel tabakalarının sitolojik düzeyde incelenmesi amacıyla sellüloz asetat filtre kağıdını konjunktiva yüzeyine yapıştırarak, epitel örneklerinin alınması esasına dayanmaktadır. Bu yöntemin konjunktiva epitel morfolojisi, sitoplazma-nükleus oranı, hücre morfolojisi ve özellikle goblet hücre yoğunluğu hakkında bilgi vermesi nedeniyle kuru göze neden olan hastalıkların irdelenmesi konusunda önemli olduğu vurgulanmıştır (1,2) (Tablo 1).

Tablo 1. İmpresyon Sitolojisi Yönteminin Değerlendirildiği Hastalıklar

❖	Sjögren Sendromu
❖	Mukopolisakkaridoz
❖	Psöriazis
❖	A vitamini eksikliği
❖	Anoreksia nervoza
❖	Trahom
❖	Kontakt lens kullanımı
❖	Keratokonjonktivitis sicca ,
❖	Kseroftalmi,
❖	Kimyasal yanıklar gibi kuru göze neden olan hastalıkların irdelenmesi



Örnek Alımı ve Histolojik Metod

Lokal anestezi: İmpresyon sitoloji örnekleri her iki göze % 0.4'lük oxibupracaine hydrochlorid damlatılarak sağlanır.

Sellüloz asetat filtre kağıdı özellikleri ve kullanımı: 0.022 ile 0.025 mikrometre (μm) por büyüklüğüne sahip sellüloz asetat filtre kağıtları (Sartorius, 11107-50-N) kullanılmaktadır. Sellülöz asetat filtre kağıtları 3x4 mm, dikdörtgen şeklinde kesilip, mat yüzeyi konjunktivaya gelecek şekilde, dişsiz bir penset yardımıyla alt kenarı limbustan 2 mm uzakta olacak şekilde saat 12 hizasında üst bulber konjunktivaya 3-4 saniye süre ile hafifçe bastırılır. Filtre kağıdı süngersi yapıdaki küçük boşluklar sisteminden oluşmaktadır. Konjunktiva epitelinin en yüzeydeki hücre katı örnek alınımı sırasında bu boşluk sistemi içine bastırılmakta böylece filtre kağıdı ile yüzeyel hücre tabakası arasında sıkı bir ilişki oluşturulmaktadır. Filtre kağıdı konjunktivadan çekildiği zaman, epitelin bir ya da birkaç hücre katı filtre kağıdı üzerinde kalmaktadır (3).

Sellüloz asetat filtre kağıdı parlak ve mat olmak üzere iki farklı yüzeye sahiptir. Bu yüzeyler farklı yapışma özelliklerine sahiptir. Düzenli ve parlak olan yüzey konjunktiva basısında kullanıldığında sadece mukus, kaba ve mat olan yüzey kullanıldığında ise daha çok hücreler alınabilmektedir (4).

Fiksasyon ve Boyama: Islanan ve üzerinde sitolojik düzeyde konjunktiva epitel örneği taşıyan filtre kağıtları, fiksasyon amacı ile sağ ve sol örnekler karışmayacak şekilde ve hücre örnekleri yukarı bakacak şekilde, içlerinde % 70'lik etil alkol, % 37'lik formaldehit ve glisial asetik asitin 20:1:1 oranındaki karışımı içeren flakonlarda fikse edilerek, + 4°C'de buzdolabında saklanır (1,5-7). Ya da örnekler, flakon şişelerden kaşelerin içine aktarılır, Periodic Acid Schiff (PAS)-Hemalun ile boyanır (4) (Tablo 2).

Tablo 2. Periodic Acid Schiff (PAS)- Hemalun Boyama protokolü.

1. Distile su ile yıkama (5 dk.)
2. % 0.5 periyodik asit ile oksidasyon (3-5 dk)
3. Distile su ile yıkama (5 dk)
4. Schiff reaktifi ile boyama (3-4 dk)
5. Çeşme suyunda yıkama (5 dk)
6. Hemalun ile boyama (2 dk)
7. Çeşme suyunda yıkama (5 dk)
8. Asit alkolde çalkalama (1 dk)
9. Çeşme suyunda yıkama (5 dk)
10. %1 'lik amonyaklı su (2 dk)
11. Çeşme suyunda yıkama (5 dk)
12. Distile su ile yıkama (2 dk)
13. %95 'lik alkol (1 dk)
14. %95 'lik alkol (1 dk)
15. %100'lük alkol (1 dk)
16. %100'lük alkol (1 dk)
17. Ksilol (1 dk)
18. Ksilol (1 dk)
19. Entellan ile kapama.

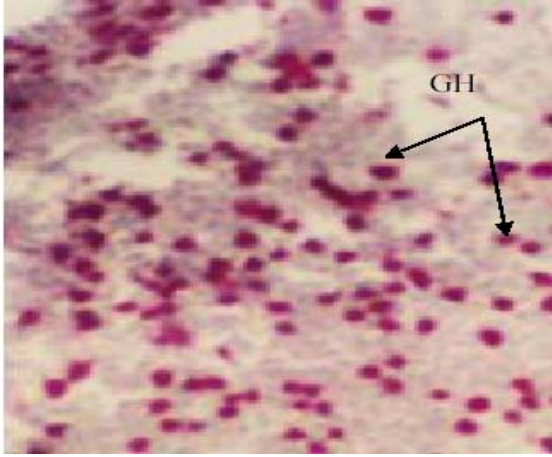
Işık Mikroskopunda İnceleme ve Değerlendirme: Preperatlar boyama işleminden sonra ışık mikroskopunda incelenir. Bu inceleme sırasında ;

a) Epitel hücrelerindeki morfolojik değişimler (Resim 1-4).

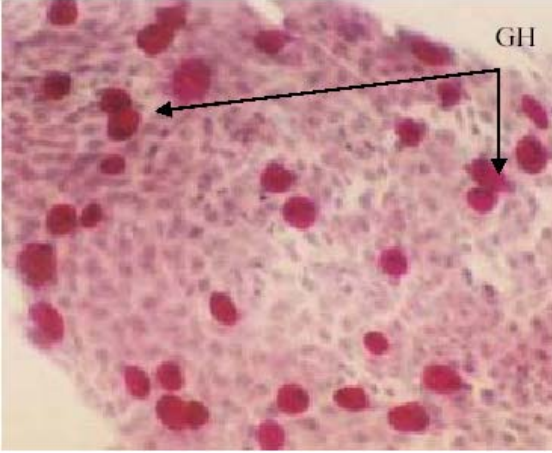
1. Anizositoz varlığı,
2. Çekirdek sitoplazma oranı,
3. Nükleer kromatindeki yapısal değişikliğin (yılanvari kromatin) varlığı

b) Goblet hücre yoğunluğundaki değişimler araştırılabilir; Normalde goblet hücreleri, konjunktivanın değişik bölgelerinde birbirinden oldukça farklı hücre yoğunluklarına sahiptir. Yoğunluk nazal palpebral konjunktivada en yüksek sırayla azalan miktarlarda temporal, palpebral, fornikse yakın bulber, limbusa yakın bulber konjunktivada bulunmaktadır (4,8).

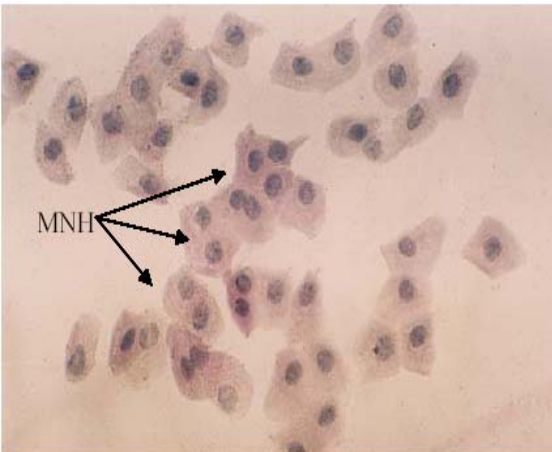




Resim 1. İmpresyon Sitolojisi. (PAS-Hematoksilen, Orijinal büyütme X 41) GH: Goblet Hücresi.



Resim 2. İmpresyon Sitolojisi. (PAS-Hematoksilen, Orijinal büyütme X 82) GH: Goblet Hücresi



Resim 3. İmpresyon Sitolojisi. Multinukleer konjunktival epitelial hücreler (MNH) (PAS-Hematoksilen, Orijinal büyütme X 164).



Resim 4. İmpresyon Sitolojisi. Yılan vari kromatin (YVK) varlığı. (PAS-Hematoksilen, Orijinal büyütme X 164).

Goblet hücrelerinin sayımı için örneklerden rastgele alan seçilir. 10x40'lık büyütme alanına (10x40'lık büyütmede bir mikroskop alanı 0.19 mm²) düşen goblet hücreleri sayılır. Sayım 5 komşu mikroskop alanında gerçekleştirildikten sonra ortalama değer bulunur. Bu şekilde 1 mm² alana düşen goblet hücre sayısı hesaplanır.

Konjunktiva sitolojik bası ile hücre morfolojisi ve goblet hücre yoğunluğunu incelemek için değişik evrelendirme sistemleri kullanılabilir (3,9) (Tablo 3-5). En sık kullanılan Nelson Evreleme sistemidir (Tablo 3). Bu sınıflama da; Evre 0 normal sitolojiyi, Evre 1 erken skuamöz metaplazi, Evre 2 ve 3 ise artan şiddette geç skuamöz metaplaziyi belirtir.

Bunlara ek olarak konjunktiva sitolojik basısında inflamatuvar hücrelerde varsa bunlarda kaydedilmelidir.

Tablo 3. Nelson Evreleme Sistemi (3)

Evre 0: Epitel hücreleri küçük ve yuvarlaktır. Sitoplazma eozinofilik boyanır nükleus büyük ve bazofiliktir. Nükleositoplazmik oran: 1/2'dir. Goblet hücreleri sayıca fazla, yoğun, dolgun ve oval karakterde olup PAS pozitif sitoplazmalıdır.

Evre 1: Epitel hücreleri biraz daha büyük ve poligonaldir. Sitoplazma eozinofilik boyanır. Nükleus büyümeye başlamıştır. Nükleositoplazmik oran: 1/3'tür. Goblet hücreleri sayıca azalmış olmasına rağmen büyüklükleri aynı, dolgun ve oval, PAS pozitif sitoplazmalıdır.

Evre 2: Epitel hücreleri daha büyük ve poligonaldir. Değişik boyanma gösteren sitoplazma ve nadiren multinükleus vardır. Nükleositoplazmik oran: 1/4 - 1/5 dir. Goblet hücreleri sayıca belirgin biçimde azalmış, küçülmüş ve kaybolmaya başlamıştır. Hücre sel sınırları belirsizleşmiştir. Daha hafif olarak PAS pozitif boyanma vardır.

Evre 3: Epitel hücreleri çok büyük ve poligonaldir. Renkleri açıktır ve katlanmalar gösterir. Sitoplazma bazofilik boyanır. Nükleus küçük, piknotik ve çoğu hücrede mevcut değildir. Nükleositoplazmik oran: 1/6'dan büyüktür. Goblet hücreleri çok az yada tamamen kaybolmuştur.

Tablo 4. Tseng Evreleme Sistemi (5)

Evre 0: Normal konjunktiva epiteli mavi yeşil sitoplazmalı, nükleus/sitoplazma oranı 1/1 olan epitel hücreleri ve bunların arasında goblet hücreleri.

Evre 1: Keratinizasyon olmadan goblet hücre yoğunluğunda azalma. Mavi-yeşil sitoplazmalı epitel hücrelerinde hafif büyüme, nükleus/sitoplazma oranı 1/2-1/3 arası.

Evre 2: Keratinizasyon oluşmadan goblet hücrelerinde total kayıp, tüm epitel hücreleri orta derecede büyümüş ve yassılaştırmış. Sitoplazmaları mavi yeşil ile hafif pembe arasında ve nükleus/sitoplazma oranı: 1/4.

Evre 3: Erken ve orta derecede keratinizasyon, tüm epitel hücreleri belirgin skuamöz yapı almış, bazı epitel hücreleri görülür düzeyde keratin içermekte, sitoplazmada metakromatik pembe renkte değişim, çekirdek piknotik görünümde, nükleus/sitoplazma oranı 1/6.

Evre 4: Orta derecede keratinizasyon evre 3'teki skuamöz ve metakromatik büyük epitel hücrelerinin arasında yoğun keratin flamanları ve keratohyalin granülleri içeren hücreler, nükleus /sitoplazma oranı:1/8.

Evre 5: İleri derecede keratinizasyon, çekik sitoplazma ve daha yoğun keratin flamanları, çekirdekler belirgin olarak piknotik veya litik görünümde.

Tablo 5. Saini Evreleme Sistemi (8)

Evre 1: Düzgün bir tabaka halinde örnek, küçük ve yuvarlak epitel nükleus/ sitoplazma oranı:1 /2, çok sayıda koyu PAS pozitif boyanan goblet hücreleri.

Evre 2: Düzgün bir tabaka halinde, daha büyük poligonal epitel hücreleri nükleus/ sitoplazma oranı: 1/3, sayısal olarak biraz azalmış fakat halen koyu PAS pozitif goblet hücreleri.

Evre 3: Daha büyük poligonal epitel hücreleri ve küçülmüş nükleus/sitoplazma oranı sıklıkla hafif boya alan az sayıda goblet hücreleri.

Evre 4: Yamalar tarzında elde edilen örnek üzerinde, piknotik çekirdeklere sahip, büyük, poligonal, bazofilik epitel hücreleri sıklıkla hücre içi keratin görünümü, kaybolmuş goblet hücreleri.

İmpresyon Sitolojisinin Tarihsel Kullanım Alanları:

Konjunktiva sitolojik bası yöntemi ilk defa 1977'de Thatcher tarafından kullanılmıştır (2). Thatcher geliştirdiği yöntem ile çeşitli konjunktivit durumlarında konjunktivanın sitolojik, eksfoliyatif ve eksüdatif durumlarını incelemiş ve bu yöntemin konjunktivitlerin ayırıcı tanısındaki faydasını vurgulamıştır. İnflamasyon ya da mikroorganizma tipini tespit etmeye çalışmış allerjik, viral veya bakteriyel tabiattaki konjunktivitlerin ayırıcı tanımlarını araştırmıştır. Thatcher sitolojik bası yöntemi ile örnek alımında ucunda polistrenden yapılmış 8x1 mm' lik disk şeklinde aplikatörü olan plastik spatül kullanmıştır. Aplikatörü konjunktivanın değişik alanlarına birkaç saniyelik aralarla 10-15 kez dokundurmuş, disk üzerinde toplanan sıvıyı önce kurutmuş daha sonra metanolla fikse ettikten sonra boyayarak örneği lama yerleştirmiş ve incelemiştir (2).

Konjunktiva sitolojik basısının temel prensipleri ilk kez 1977'de Egbert ve arkadaşları tarafından belirlenmiştir (1). Egbert konjunktivanın yüzeysel hücrelerini alabilmek için (fotoğraf filmi, duralon gibi sentetik filtreler) çeşitli yapışkan bantlar kullanmış, deneyimler sonucunda sellüloz asetat filtre kağıdının en uygun olduğunu bulmuştur. Egbert kullandığı MF-Milipor VS Sellüloz asetat filtre kağıtlarını 2x6 mm'lik şeritler halinde kesmiş, bir ucundan penset ile tutarak

üzerinden cam bir çubukla konjunktiva yüzeyine 3-5 sn. bastırarak örnek almıştır. Filtre kağıtlarının kurumasından sonra goblet hücrelerinin sayımı için PAS epitel hücrelerinin morfolojisini incelemek için hematoksilen eozin kullanmıştır. %95'lik saf alkolle yıkamış lam üzerinde kuruttuktan sonra immersiyon yağı ile filtre kağıdını saydamlaştırarak mikroskop altında incelemiştir.

1979'da Adams normal konjunktivanın müköz sistemini incelemek için sitolojik bası ve invivo india boya tekniği ile araştırmalar yapmıştır (10). Adams sitolojik bası için 0.025 µm por büyüklüğüne sahip milipor filtrelerini 3x12 mm'lik şeritler halinde kesmiş ve plastik bir aplikatör yardımıyla alt tarsal konjunktivaya 2-3 sn süre ile bastırıştır. Adams filtre kağıdının parlak tarafı ile aldığı örneklerde, çeşitli formlarda pembe renkli PAS pozitif müköz deskuame olmuş epitel hücreleri ve bakteriler, filtre kağıdının mat yüzeyi ile aldığı örneklerde ise düzenli bir şekilde epitel ve goblet hücrelerinin görüldüğünü bildirmiştir (10).

1980'de Marner ilk defa keratokonjunktivitis sikkalı hastaları bu yöntem ile incelemiştir. Marner por büyüklüğü 0.025µm olan milipor MFVS Sellüloz asetat filtre kağıtlarını 5mm'lik yuvarlak parçalar halinde kesmiş ve çift taraflı yapışkan bantlarla plastik bir çubuğa tespit etmiştir. Örnek alımında eşit miktarda basınç uygulamak için plastik çubuğa tespit ettiği tonometre aleti ile bulber konjunktivaya 2 sn. süre ile 25-30 mm Hg. basınç uygulamıştır. Örnek alınan filtre kağıtlarını havada kuruttuktan sonra PAS ve Mayer'in hematoksilen boyası ile boyayıp ksilol ile saydamlaştırarak incelemiştir. Marner ilk kez keratokonjunktivitis sikkalı hasta gurubunda, konjunktiva epitel hücreleri çekirdeklerinde snake-like terimi ile tanımlanan yılanvari görünümdeki kromatin görünümünü bildirmiştir. Hasta gurubundaki semptomların ciddiyeti ile yılanvari kromatin görünüm sıklığı arasında bir korelasyon olduğunu düşünmüştür (11).

İmpresyon sitolojisi tekniği üzerine geniş araştırmalar yapan Nelson, sitolojik bası tekniği ile 1982'de oküler yüzey hastalıkları ve oküler pemphigoidi, 1983'de kuru göz sendromunu, 1984'te normal gözler ve oküler

yüzey hastalıklarında goblet hücre yoğunluğunu incelemiştir (6, 9,12). 6.2 mm. çaplı sellüloz asetat filtre kağıtlarını mat yüzeylerini konjunktivaya gelecek şekilde konjunktivanın nazal ve temporal interpalpebral ve limbosa yakın üst bulber konjunktiva ve alt palpebral konjunktivadan örnekler almıştır. Disk şeklinde filtre kağıtlarına aldığı örnekleri sırayla %95'lik alkol ile fikse ettikten sonra hematoksilen ve PAS boyalarından geçirip incelemiştir. Nelson çalışmalarında gözyaşı eksikliğinin, travmanın ve inflamatuvar hastalıkların skuamöz metaplaziye neden olduğunu gösterirken, konjunktiva sitolojik basısı ile primer ve sekonder konjunktiva hastalıklarının ayrılabilceğini bildirmiştir.

Tseng adlı araştırmacı, 1985 yılında sitolojik bası yöntemi ile oküler yüzey hastalıklarını incelemiş, metaplazi süreci için yeni bir derecelendirme sistemi geliştirmiştir (5). Tseng klasik boya yöntemleri ile goblet hücre kaybı ve bunu takiben giderek artan keratinizasyon ve tabakalaşmanın yeterince değerlendirilemediğini bildirmiştir. Tseng sitolojik bası yöntemi için %0.5 propakain damlattıktan sonra 5x5mm. boyutlarında kestiği HAWP 304 Tipi Sellüloz asetat filtre kağıdını kullanmıştır. Aldığı örnekleri %70'lik etil alkol %37'lik formaldehit ve glisial asetik asitin 20:1:1 oranlarında karıştırılmış solüsyonlarında fikse ettikten sonra Gill'in modifiye edilmiş papanicolau boyası ile boyamıştır (5).

Götz ve arkadaşları 1986 yılında sağlıklı gözlerdeki konjunktiva epiteli ile primer ve sekonder Sjögren sendromuna bağlı keratokonjunktivitis sikkalı hastalar ve kontakt lens takan hastaları konjunktiva epitel değişikliğini sitolojik bası yöntemiyle inceleyerek kıyaslamışlardır (13). Sjögren sendromunda ve kontakt lens uygulanan hastalarda skuamöz metaplazi, goblet hücre yoğunluğunda azalma ve bazı hastalarda yılanvari kromatin değişikliğini göstermişlerdir. İncelemelerini milipor VSWP tip sellüloz asetat kağıtlarını limbustan 3-5 mm uzaklıktaki üst bulber konjunktivaya uygulayarak yapmıştır. Aldığı örnekleri fikse ettikten sonra modifiye PAS hematoksilen ile boyamışlar, alkol ile dehidrate edip havada kuruttuktan sonra incelemiştir.



Maskin ve ark. mukopolisakkaridozlarda konjunktivanın basısı ve biyopsi yöntemlerini ışık ve elektron mikroskobu ile karşılaştırmalı olarak incelemiştir. Maskin, mukopolisakkaridoz depo hastalıkları tanısı için sitolojik bası yönteminin kullanılabilirliğini göstermiştir (14).

Yine Wittpenn ve arkadaşları sitolojik bası yöntemini A vitamini eksikliğinin erken tanısında kullanılabilirliğini bildirmişlerdir. Vitamin A tedavisinden sonra alınan konjunktiva örneklerinde histolojik iyileşmenin impresyon sitolojisi yöntemi ile gösterilebileceğini bildirmişlerdir (15,16).

Çakmak ve arkadaşları yumuşak kontakt lenslerin konjunktiva yüzeyine etkisini impresyon sitoloji tekniği ile incelemiş ve kontakt lens kullanan bireylerde kontrol grubuna oranla belirgin derecede skuamöz metaplazi, goblet hücre yoğunluğunda azalma saptamışlardır (17).

KAYNAKLAR

1. Egbert PR, Lauber S, Maurice D.M. A simple conjunctival biopsy. *Am. J. Ophthalmol* 1977; 84: 798-801.
2. Thatcher RW, Darougar S, Jones BR. Conjunctival impression cytology, *Arch. Ophthalmol*, 1977; 95: 678-681.
3. Nelson JD. İmpression cytology. *Cornea*, 1988; 7: 71-81.
4. Gilbert JM, Weiss JS, Sattler AL, Koch JM. Oculer manifestations and impression cytology of anorexia nervosa. *Ophthalmol*, 1990; 97: 1001-1007.
5. Tseng SC. Staging of conjonctival sguamouse metaplasia by impression cytology. *Ophthalmol*, 1985; 92: 728-733.
6. Nelson JD, Wright JC. Conjunctival goblet cell densities in oculer surface disease. *Arch.Ophthalmol*, 1984; 102:1049-1051.
7. Adams GG, Dilly PN, Kirkness CM. Monitoring oculer disease by impression cytology. *Eye*, 1988; 2: 506-516.
8. Saini JS, Rajwanshi A, Dhar S. Clinicopathological correlation of hard contact lens related changes in tarsal conjunctiva by impression cytology. *Acta ophthalmol*, 1990; 68: 65-70.

9. Nelson JD, Havener VR, Cameron JD. Cellulose asetate impression cytology of the oculer surface. Dry eye state. *Arch Ophthalmol*, 1983; 101:1869-1872.

10. Adams AD. Morfology of human conjunctival mucous. *Arch Ophthalmol*, 1979; 97:730-734.

11. Marner K. "Snake-Like" apperance of nuclear chromatin in conjunctival epithelial cells from patients with keratokonjunctivitis sicca. *Acta Ophtalmol*, 1980; 58: 849-853.

12. Nelson JD. Oculer surface impressions using cellulose acetat fitler material. *Oculer pemphigoid*. *Survey Ophthalmol*, 1982; 27: 67-69.

13. Götz ML, Kruse FE, Jager W. Die impressions cytology der bindehaut-eine nichtinvasive untersuchungs-methodeII, lightmikroskopische befunde bei normaler conjunctiva, bei keratokonjunctivitis sicca und bei kontaktlinsentraegern. *Fortschr Ophthalmol* 1986; 83:34-38.

14. Maskin SL, Bode DD. Elektron microscopy of impression-acguired conjunctival epithelial cells. *Ophthalmol*, 1986; 93:1518-1523.

15. Natadisastra GN, Wittpenn JR, West KP, Sommer A. İmpression cytology for detection of vitamin a deficiency. *Arch Ophthalmol*, 1987; 105: 1224-1228.

16. Wittpenn JR, Tseng SCG, Sommer A. Detection of early xerophthalmi by impression cytology. *Arch Ophthalmol*, 1986; 104: 237-239.

17. Cakmak SS, Unlu MK, Karaca C, Nergiz Y, Ipek S. Effects of soft contact lenses on conjunctival surface. *Eye Contact lens*, 2003;29:230-233.

Yazışma Adresi

Sevda SÖKER
Dicle Üniv. Tıp Fak. Histoloji-Embriyoloji A.D
E-mail: ipeksoker@hotmail.com

