

Çiğ Köftenin Yaygın Tüketildiği Şanlıurfa İlinde Kadınlarda *Toxoplasma gondii* Seroprevalansı

Fikret TEKAY¹, Erdal ÖZBEK²

¹Şanlıurfa Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi, Mikrobiyoloji Laboratuvarı, Şanlıurfa,

²Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı, Diyarbakır, Türkiye

ÖZET: İnsan dahil bütün memelileri ve bütün kuşları enfekte edebilen *Toxoplasma gondii* dünyada yaygın olarak bulunan zorunlu hücre içi parazittir. Prevalansı yaşam tarzına, yiyecek alışkanlığına, evde kedi besleme durumuna ve coğrafik konuma bağlı olarak farklılık gösterir. Bu çalışma çiğ köfte ile özdeşleşen Şanlıurfa'da *Toxoplasma gondii* seropozitifliğini saptamak amacı ile yapılmıştır. 1 Ocak - 30 Haziran 2006 tarihleri arasında *Toxoplasma gondii* IgM ve IgG istemi ile laboratuvarımıza gönderilen kan örnekleri sonuçları retrospektif olarak incelendi. Tümü kadın olan hastalardan alınan 2.586 kan örneği "chemiluminescence immunoassay" yöntemi ile çalışıldı. *Toxoplasma* IgM pozitifliği %3,0 (78/2.586) *Toxoplasma* IgG pozitifliği %69,5 (1.798/2.586) olarak saptandı. Total anti-*Toxoplasma* pozitifliği %69,6 (1.801/2.586) ve total anti-*Toxoplasma* negatifliği %30,4 (785/2.586) olarak tespit edildi. Türkiye'de yüksek seropozitiflik oranları daha çok Güneydoğu Anadolu bölgesinden bildirilmiş olup çalışmamızda saptadığımız %69,6 oranı şimdiye kadar bildirilen en yüksek oran gibi gözükmektedir. Çiğ köfte ilimiz başta olmak üzere bölgemizde severek tüketilen bir yiyecektir ve yapımında kullanılan çiğ et *Toxoplasma gondii* doku kisti açısından büyük bir risk taşır. Yüksek seropozitiflik oranından bunun sorumlu olduğunu düşünmekteyiz.

Anahtar Sözcükler: Çiğ köfte, Şanlıurfa, Kadınlar, *Toxoplasma gondii*, Seroprevalans

The Seroprevalence of *Toxoplasma gondii* in Women from Sanliurfa, a Province with a High Raw Meatball Consumption

SUMMARY: *Toxoplasma gondii* is an obligate intracellular protozoan that can infect all kind of birds and all mammals including humans and is common throughout the world. The prevalence varies according to social and cultural habits, pet cats in homes and geographic factors. Domestic cats are considered to be an important source of *Toxoplasma gondii* infection. From January to June 2006, the prevalence of toxoplasmosis was retrospectively monitored from blood samples that had been sent to our laboratory in order to determine the levels of IgM and IgG. All the subjects were women and 2,586 blood samples were investigated with the chemiluminescence immunoassay method. The rates of *Toxoplasma gondii* IgM antibodies were found to be 3.0% (78/2,586) and that of *Toxoplasma gondii* IgG antibodies, 69.5% (1.798/2,586). The total rate of positivity of *Toxoplasma gondii* antibodies was 69.6% (1,801/2,586) and the negativity, 30.4% (785/2,586). The highest positive rates have been reported in the southeastern region of Turkey and the 69.6% detected in our study seems to be the highest rate. Raw meatball consumption is common in our region and raw meat has a high risk of *Toxoplasma gondii* infection by direct ingestion of tissue cysts. As a result we consider that the high frequency of *Toxoplasma gondii* seropositivity in this region is due to raw meatball consumption.

Key Words: Raw meatballs, Sanliurfa, women, *Toxoplasma gondii*, seroprevalence

GİRİŞ

İnsan dahil bütün memelileri ve bütün kuşları enfekte edebilen *Toxoplasma gondii* dünyada yaygın olarak bulunan zorunlu hücre içi parazittir. İlk kez 1908 yılında Nicolle ve Manceaux tarafından yabani bir kemiriciden izole edilmiştir (23).

Geliş tarihi/Submission date: 23 Aralık/23 December 2006

Düzeltilme tarihi/Revision date: 15 Nisan/15 April 2007

Kabul tarihi/Accepted date: 24 Mayıs/24 May 2007

Yazışma /Corresponding Author: Fikret Tekay

Tel: - Fax: -

E mail: ftekay@myynet.com

III. Ulusal Tropikal Hastalıklar Kongresi'nde (6-9 Kasım 2006, Diyarbakır) sunulmuştur.

Enfeksiyon etkeni insana, kedi ve kedigillerin ookistli dışkılarıyla kontamine olmuş besinlerle, doku kisti taşıyan çiğ veya az pişmiş etlerin (çiğ köfte, çiğ sucuk, yemek yaparken lezzet kontrolü v.b) sindirim yoluyla alınmasıyla ve enfekte anneden fetüse pläsentaya ile bulaşmaktadır. Ayrıca kan transfüzyonu ve organ transplantasyonu ile bulaşma olduğu bilinmektedir (19, 25).

İnsanda ilk kez 1923 yılında Janku tarafından tanımlanan enfeksiyonu sağlıklı erişkinlerde çoğunlukla asemptomatik seyreder ve ömür boyu bağışıklık bırakır. Gebelikte akut enfeksiyon ise düşük veya fetusta doğumda ya da daha sonraki yaşa-

mında ağır bir hasarla belirlenen konjenital bir hastalık ile sonuçlanabilir. Fetal enfeksiyon riski gebelik yaşı ile doğru orantılı olarak artmaktadır (3, 19, 24, 25).

Toxoplasma gondii'nin serolojik tanısında özgüllüğü ve duyarlılığı farklı; Sabin-Feldman Dye, İmmün Floresan Antikor (IFA), İndirekt Hemaglutinasyon, Kompleman Birleşme, İmmünosorbant Agglütinasyon ve Enzyme Linked Immunosorbent Assay (ELISA) gibi testler kullanılmaktadır. Referans test olarak kabul edilen Sabin-Feldman Dye Testi son derece duyarlı ve spesifik olmasına karşın günümüzde laboratuarlarda uygulama kolaylığı, yüksek duyarlılığı ve özgüllüğü nedeni ile daha çok ELISA yöntemi kullanılmaktadır (3, 23).

Gebelik öncesinde veya erken gebelikte seronegatif kadınların saptanması ve gebelik sırasında enfekte olan annelerin erken tanı ve tedavisinin yapılması konjenital toxoplazmosisin önlenmesinde etkili olmaktadır. Bu nedenle tüm gebelerde ilk gebelik muayeneleri sırasında *Toxoplasma gondii* antikor varlığı araştırılmalıdır. Bu çalışma yaygın çiğ köfte yeme alışkanlığı olan Şanlıurfa'da *Toxoplasma gondii* seropozitifliğini saptamak amacıyla yapılmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Şanlıurfa Kadın Hastalıkları ve Doğum Hastanesi Mikrobiyoloji Laboratuvarına *Toxoplasma gondii* IgM ve IgG istemi ile gönderilen kan örnekleri sonuçları retrospektif olarak incelendi. Altı ay boyunca (1 Ocak - 30 Haziran 2006) 2.586 kan örneği incelenmek üzere laboratuvarımıza gönderildi. Kan örnekleri, rutin gebelik takibi veya değişik şikâyetlerle polikliniklere başvuran kadınlardan alındı. Birden fazla kanı gönderilen olguların sadece ilk serolojik testlerinin sonuçları değerlendirmeye alınarak sonuçlardaki tekrarlar engellenmiştir. Kan örnekleri santrifüj edildikten sonra serumlar bekletilmeden aynı gün "chemiluminescence immunoassay" yöntemi ile (UniCel DxI 800, Beckman Coulter, USA) çalışıldı. Sonuçlar değerlendirirken ticari kitin değerlendirme kriterlerine uygun olarak; *Toxoplasma* IgM için <0, 8 S/CO değerler negatif, 0, 8-1, 0 S/CO arası değerler ara değer, >1, 0 S/CO değerler pozitif ve *Toxoplasma* IgG için <4, 0 IU/ml değerler negatif, 4, 0-6, 0 IU/ml arası değerler ara değer, >6, 0 IU/ml değerler pozitif olarak kabul edildi.

BULGULAR

Altı ay boyunca laboratuvarımıza incelemek üzere 2.586 kan örneği gönderildi. Tüm serum örneklerinde *Toxoplasma* IgM %3,0 (78/2.586) ve *Toxoplasma* IgG %69,5 (1.798/2.586) oranında pozitif tespit edildi. Total anti-*Toxoplasma* pozitifliği %69,6 (1.801/2.586) ve total anti-*Toxoplasma* negatifliği %30,4 (785/2.586) olarak tespit edildi. Tüm serum örneklerinde %0,7 (18/2.586) oranında *Toxoplasma* IgM ve %0,9 (22/2.586) oranında *Toxoplasma* IgG ara değerde (şüpheli) bulunmuş ve bunlar negatif olarak kabul edilmiştir. Sonuçlar tablo 1'de verilmiştir.

Tablo 1. Chemiluminescence Immunoassay yöntemi ile saptanan *Toxoplasma gondii* IgM ve IgG aAntikorlarının dağılımı

(n=2.586)	IgM (+) (%)	IgM (-) (%)	Toplam
IgG (+) (%)	75 (%2,9)	1.723 (%66,6)	1.798 (%69,5)
IgG (-) (%)	3 (%0,1)	785 (%30,4)	788 (%30,5)
Toplam	78 (%3,0)	2.508 (%97,0)	2.586 (%100)

TARTIŞMA

Çiğ köfte, Şanlıurfa ile özdeşleşmiş yörenin geleneksel bir yiyeceğidir ve en önemli özelliği çiğ etle yapılmasıdır. Rivayete göre yörenin kralı Nemrut'un ateş yakmayı yasaklamasıyla başlayan bu alışkanlığın *Toxoplasma gondii* doku kisti açısından risk taşıdığı için çalışmamızda elde ettiğimiz seropozitifliğin yüksek olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda kullandığımız ve Makro ELISA olarak bilinen "Chemiluminescence Immunoassay" yöntemi; maliyet dezavantajına rağmen, iş gücüne fazla gereksinim duymaması, kullanımının kolay olması, daha hızlı sonuç alınması, kit sarfiyatının az olması gibi nedenlerden dolayı *Toxoplasma gondii*'nin serolojik tanısında son dönemlerde yaygın şekilde kullanılmaya başlanmıştır. ELISA yönteminde antikor enzim ile işaretli olup son basamakta uygun substrat eklendiğinde oluşan ürün renk oluşumu ile belirlenirken, chemiluminescence immunoassay yönteminde ise oluşan ürün ışık oluşumu belirlenir (8). *Toxoplasma gondii*'nin serolojik tanısında kullanılan Chemiluminescence Immunoassay, IFA, ELISA ve Sabin-Feldman Dye testleri arasında oldukça yüksek oranda bir uyumun bulunduğu ve anlamlı bir farklılığın bulunmadığı bildirilmiştir (8, 10, 11). Makro ELISA kullanan iki farklı ticari sistemin referans test olan Sabin-Feldman Dye ile doğrulanmış IFA yöntemine göre *Toxoplasma gondii* IgG sensitivitesi ve spesifitesi %100 ve diğerinin ise sensitivitesi %98,1 ve spesifitesi %100 olarak tespit edilmiştir (9). Başka bir ticari "Chemiluminescence Immunoassay" yönteminin Sabin-Feldman Dye testine göre sensitivitesi %99,3 spesifitesi %96,8 olarak bildirilmiştir (28). Başka bir çalışmada ELISA yöntemine göre *Toxoplasma gondii* IgM spesifitesi %100 sensitivitesi %98, Sabin-Feldman Dye testine göre *Toxoplasma gondii* IgG spesifitesi ve sensitivitesi %99,4 olarak rapor edilmiştir (8). Yine diğer bir çalışmada *Toxoplasma gondii* IgM antikorunu belirlemede kullanılan Makro ELISA yönteminin spesifitesi %99,2 olarak tespit edilirken ELISA yönteminde bu oran %97,9 ve IFA yönteminde ise %99,5 olarak bulunmuştur (21).

Toxoplasma gondii doku kisti taşıyan çiğ etlerin yenmesi ya da bu etlerle temasın önemli bir bulaşma şekli olduğu bilinmektedir. Şanlıurfa'da yöreye ait 262 koyun ve 116 sığıra ait serumlarda ve mezbahada çalışan 43 işçide Sabin-Feldman Dye testi ile toxoplazma antikorları araştırılmış, koyunlarda %42,74, sığırlarda %49,13 ve işçilerde %48,83 oranlarında seropozitiflik tespit edilmiştir (1). Çiğ et yeme alışkanlığı olan 247 kadında ELISA yöntemi ile toxoplazma seropozitivitesi

%85,8 olarak bildirilmiş, bir et fabrikasının kesim ve parçalama bölümünde çalışan 100 işçide ise seropozitivite %48 olarak bulunmuştur (7, 27).

Toxoplasma gondii'nin dünyadaki prevalansı yaşam tarzına, yiyecek alışkanlığına ve coğrafik konuma bağlı olarak farklılık gösterir. İngiltere'de %9,1 Norveç'te %10,9 İspanya'da %18,8 Hindistan'da %45 ve İran'da %51,8 oranında seropozitiflik bildirilmiştir (2, 12, 16, 26, 29). Fransa'da beslenme tarzına bağlı olarak bu oran çok daha yüksektir. Paris'te doğurganlık yaşındaki kadınlarda %80'in üzerinde seropozitiflik saptanmıştır (19, 30).

Toxoplasma gondii prevalansının coğrafik konuma bağlı olarak da değişken özellikler gösterdiği bilinmektedir. Birbirine yakın bölgelerde bile sosyoekonomik koşullara ve beslenme alışkanlıklarına bağlı olarak prevalansın büyük farklılıklar gösterdiği bu nedenle bölgesel prevalansın belirlenmesi gerektiği bildirilmektedir. Türkiye'de seropozitiflik oranı bölgeden bölgeye değişir ancak yüksek seropozitiflik oranları daha çok Güneydoğu Anadolu bölgesinden bildirilmiştir. Gebe ve üreme çağındaki kadınlarda seropozitiflik oranları incelendiğinde; İzmir'de %44,4 Doğu Karadeniz bölgesinde %42,3 Malatya'da %39,6 İstanbul'da %35,8 Ankara'da %30,7 Afyon'da %30,7 ve Samsun'da %19,17 oranları görülmektedir (6, 15, 17, 18, 20, 22, 30). Diyarbakır'da toxoplasma seropozitivitesi değişik çalışmalarda %53,67, %54,1 ve %61,3 Şanlıurfa'da ise 1.149 gebe kadında %61,1 olarak bildirilmiştir (4, 5, 13, 14). Çalışmada %69,6 olarak saptadığımız total anti-*Toxoplasma* pozitifliği gebe ve üreme çağındaki kadınlar ele alındığında bu popülasyonda şimdiye kadar bildirilen en yüksek oran gibi gözükmektedir. Bunun ilimizdeki çiğ köfte tüketiminin yaygınlığına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda akut enfeksiyon göstergesi olan *Toxoplasma* IgM antikorunu toplam 78 serumda (3 serumda tek başına ve 75 serumda *Toxoplasma* IgG antikorunu ile birlikte) tespit edildi. *Toxoplasma gondii* IgM ve IgG antikorlarının beraber saptandığı olgularda eski ya da yeni enfeksiyon ayırımının yapılmasında IgG avidite testinin etkili olduğu gösterilmiştir. Bu tür olgularda IgG avidite testinin yapılması gerekmektedir (3).

Sonuç olarak, konjenital enfeksiyonun önlenmesi gebelikte akut enfeksiyon tanısının konulmasına bağlıdır ve bunun için üreme çağındaki kadınların *Toxoplasma gondii* serolojik profillerinin belirlenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Aslan G, Babür C, 2002. Şanlıurfa'da koyun ve sığırlar ile mezbaha çalışanlarında *Toxoplasma gondii* seroprevalansı. *Türk Mikrobiyoloji Cemiyeti Dergisi*, 32(1-2):102-105.
2. Assmar M, Amirkhani A, Piazak N, Hovanesian A, Kooloobandi A, Etessami R, 1997. Toxoplasmosis in Iran. Results of a seroepidemiological study. *Bull Soc Pathol Exot*, 90(1): 19-21.
3. Bahar İH, Karaman M, Kırdar S, Yılmaz Ö, Celiloğlu M, Mutlu D, 2005. Gebelikte Toxoplasmosis Tanısında Anti-*Toxoplasma gondii* Ig M, IgG, IgA Antikor ve IgG Avidite Testlerinin Birlikteliği ve Önemi. *Türkiye Parazitoloj Derg*, 29(2): 76-79.
4. Balıkcı E, Arıkan E, Mete Ö, Dağ M.N, 1992. Yeni doğum yapan anne ve bebeklerinde Toksoplazma seropozitifliği, *Türkiye Parazitoloj Derg*, 16(3-4): 37-42.
5. Bayman G, Suay A, Atmaca S, Yayla M, 1998. Gebelerde Toksoplazma seropozitifliği. *Türkiye Parazitoloj Derg*, 22(4): 359-361.
6. Bulut Y, Tekerekoğlu MS, Oflu B, Direkel Ş, Durmaz B, 2000. Malatya yöresinde dört yıllık sürede Toksoplazma antikorlarının dağılımı. *Türkiye Parazitoloj Derg*, 24(2): 120-121
7. Büyükbaba Ö, Büğet E, 1996. Et ürünleri fabrikası işçilerinde *Toxoplasma gondii* seropozitifliğinin belirlenmesi. *Klinik Dergisi*, 9(1): 34-35.
8. Crouch CF, 1995. Enzyme immunoassays for IgG and IgM antibodies to *Toxoplasma gondii* based on enhanced chemiluminescence. *J Clin Pathol*, 48: 652-657.
9. De Champs C, Pelloux H, Cambon M, Fricker-Hidalgo H, Goullier-Fleuret A, Ambroise-Thomas P, 1997. Evaluation of the second generation IMx Toxo IgG antibody assay for detection of antibodies to *Toxoplasma gondii* in human sera. *J Clin Lab Anal*, 11(4): 214-9.
10. Decoster A, Lambert N, Germaneau C, Masson C, 2000. Toxoplasmosis serodiagnosis: comparison of Access Toxo IgM II assay compared to Axsym Toxo IgM and Vidas Toxo IgM assays. *Ann Biol Clin (Paris)*, 58(6): 721-727.
11. Fortier B, Dao A, Coignard-Chatain C, Biava MF, 1997. Application from chemiluminescence to serological diagnosis of human toxoplasmosis. *Pathol Biol (Paris)*, 45(9): 721-728.
12. Gutierrez-Zufiaurre N, Sanchez-Hernandez J, Munoz S, Marin R, Delgado N, Saenz MC, Munoz-Bellido JL, Garcia-Rodriguez JA, 2004. Seroprevalence of antibodies against *Treponema pallidum*, *Toxoplasma gondii*, *Rubella virus*, *Hepatitis B and C virus*, and *HIV* in pregnant women. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 22(9): 512-516.
13. Gül K, Dağ MN, Suay A, Mete M, Mete Ö, 1994. D.Ü. Tıp Fakültesinin değişik bölümlerine başvuran ve Toksoplazma ön tanısı konmuş hastalarda Toksoplazma antikorlarının dağılımı. *Türkiye Parazitoloj Derg*, 18(4): 395-397.
14. Harma M, Harma M, Gungen N, Demir N, 2004. Toxoplasmosis in pregnant women in Sanliurfa, Southeastern Anatolia city, Turkey. *J Egypt Soc Parasitol*, 34(2): 519-525.
15. Hökelek M, Uyar Y, Günaydn M, Çetin M, 2000. Toksoplazma antikorlarının Samsun yöresinde seroprevalansının araştırılması. *Öndokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Dergisi*, 17(1): 50-55.
16. Jenum PA, Kapperud G, Stray-Pedersen B, Melby KK, Eskild A, Eng J, 1998. Prevalence of *Toxoplasma gondii* specific immunoglobulin G antibodies among pregnant women in Norway. *Epidemiol Infect*, 120(1): 87-92.

17. **Kocabeyoğlu Ö, Yergök YZ, Emekdaş G, Koşan E, Birinci İ, Diler M**, 1996. Gebe kadınlarda *Toxoplasma* IgG ve IgM anti-kor prevalansı. *Türkiye Parazitol Derg*, 20(2): 149–153.
18. **Köksal İ, Aynacı M, Kardeş B, Aydemir V**, 1994. Doğu Karadeniz bölgesi'nde erişkin yaş grubunda Toksoplazma, Kızamıkçık ve Sitomegalovirüs seropozitiflik oranları. *Mikrobiyol Bil*, 28(1): 58–66.
19. **Kuman HA**, 2002. *Toxoplasma gondii*. Willke Topçu A, Söyletir G, Doğanay M ed. *İnfeksiyon hastalıkları ve Mikrobiyolojisi*. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri. s.1883–1897.
20. **Kurt S, Erler A, Demir N, Konuk E**, 1996. Ege Bölgesi'nde Toksoplazma seropozitifliği (1859 olgu). *Türkiye Ekopatoloji Dergisi*, 2(1–2): 28–30.
21. **Liu X, Turner BP, Peyton CE, Reisner BS, Okorodudu AO, Mohammad AA, Hankins GD, Weissfeld AS, Petersen JR**. 2000. Prospective study of IgM to *Toxoplasma gondii* on Beckman Coulter's Access(TM) immunoassay system and comparison with Zeus ELISA and gull IFA assays. *Diagn Microbiol Infect Dis*, 36(4): 237–239.
22. **Maral I, Aksakal N, Çırak M, Kayıkçıoğlu F, Bumin MA**, 2002. Sosyal sigortalar kurumu Ankara doğumevi ve kadın hastalıkları eğitim hastanesinde doğum yapmış kentli kadınlarda anti-toksoplazma antikorlarının saptanması. *Türkiye Klinikleri Jinekoloji-Obstetrik*, 12(2): 139–141.
23. **Mete M**, 1999. *Toxoplasma gondii*. Mete Ö ed. *Temel ve Klinik Mikrobiyoloji*. 1.Baskı. Ankara: Güneş Kitapevi. s.1231–1235.
24. **Montoya JG**, 2004. *Toxoplasma gondii*. Wilson WR, Sande MA ed. Dündar İH çeviri ed. *Enfeksiyon hastalıkları tanı ve tedavi*. 1.Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri. s.807–816.
25. **Montoya JG, Remington JS**, 2000. *Toxoplasma gondii*. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R, eds. *Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious disease*. 5 th ed. Churchill Livingstone. p.2858–2888.
26. **Nash JQ, Chissel S, Jones J, Warburton F, Verlander NQ**, 2005. Risk factors for toxoplazmosis in pregnant women in Kent, United Kingdom. *Epidemiol Infect*, 133(3): 475–83.
27. **Özçelik S, H Güler, Saygı G, Poyraz Ö**, 1996. Evinde hayvan besleyen veya çiğ et yiyen kadınlarda *Toxoplasma gondii* antikorlarının araştırılması. *Türkiye Parazitol Derg*, 20(2): 155–158.
28. **Petersen E, Borobio MV, Guy E, Liesenfeld O, Meroni V, Naessens A, Spranzi E, Thulliez P**, 2005. European Multicenter Study of the Liaison Automated Diagnostic System for Determination of *Toxoplasma gondii*-Specific Immunoglobulin G (IgG) and IgM and the IgG Avidity Index. *J Clin Microbiol*, 43(4): 1570–1574.
29. **Singh S, Pandit AJ**, 2004. Incidence and prevalence of toxoplazmosis in Indian pregnant women: a prospective study. *Am J Reprod Immunol*, 52(4): 276–83.
30. **Yılmaz M, Altındış M, Cevrioğlu S, Fenkci V, Aktepe O, Sırthan E**, 2004. Afyon bölgesinde yaşayan gebe kadınlarda Toksoplazma, Sitomegalovirus, Rubella, Hepatit B, Hepatit C seropozitiflik oranları. *Kocatepe Tıp Dergisi*, 5(2): 49- 53.