

# İnterferon-Alfa Tedavisi Alan Kronik Viral Hepatitli Hastalarda Tiroid Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi

Mustafa SÜNBÜL<sup>1</sup>, Ertan ŞAHBAT<sup>2</sup>, Mehmet AKKUŞ<sup>1</sup>, Şaban ESEN<sup>1</sup>,  
Hakkı KAHRAMAN<sup>2</sup>, Hakan LEBLEBİCİOĞLU<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları Anabilim Dalı,  
<sup>2</sup> Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, SAMSUN

## ÖZET

Rekombinant interferon-alfa (IFN- $\alpha$ ) kronik viral hepatitlerin tedavisinde kullanılmaktadır. IFN- $\alpha$  tedavisi sırasında tirodit, Graves hastalığı, kalıcı hipotiroidi gelişebilir. Bu retrospektif çalışma kronik hepatit hastalarında IFN- $\alpha$  tedavisi sırasında görülen tiroid hastalığının sıklığını belirlemek amacıyla yapılmıştır. Klinik mikrobiyoloji ve infeksiyon hastalıkları ünitesinde IFN- $\alpha$  ile tedavi edilen 182 kronik viral hepatit hastasında tiroid disfonksiyonlarının sıklığı araştırıldı. Hastalardan 90 (%49.5)'i kronik hepatit B (KHB) ve 92 (%50.5)'si kronik hepatit C (KHC) idi. Tiroid hormon düzeyleri tedavi öncesi, tedavinin 3., 6. ayı ve tedavi bitiminden altı ay sonra ölçüldü. KHB hastalarının 62 (%68.9)'si erkek, 28 (%31.1)'i kadındı. Ortalama yaş  $34 \pm 11$  (dağılım 17-62) yıldı. KHC hastalarının 37 (%40)'si erkek, 55 (%60)'i kadın idi ve ortalama yaş  $49 \pm 11$  (dağılım 19-65) yıldı. Hastaların %10.9'unda tiroid disfonksiyonu görüldü. Tiroid disfonksiyonunun sıklığı KHC'de %15.2 iken, KHB'de %6.7 idi ( $p= 0.1$ ). Yirmi vakanın 16 (%80)'si kadın, 4 (%20)'ü erkek idi ( $p < 0.02$ , OR= 5.6). Oniki hastada hipertiroidi ve diğerlerinde hipotiroidi saptandı. Hipertiroidi olan iki hastada IFN- $\alpha$  tedavisi kesildikten sonra antitiroid tedavi gerekti. Hipotiroid hastalarından ise sadece birine hormon replasmanı yapıldı, diğerlerinde spontan düzelme gözlemlendi. Sonuç olarak IFN- $\alpha$  tedavisi alan kronik viral hepatit hastalarında tiroid disfonksiyonu sık görülmektedir, bu nedenle hastaların yakın takibi önemlidir.

**Anahtar Kelimeler:** Kronik hepatit B, kronik hepatit C, interferon tedavisi, tiroid disfonksiyonu.

## SUMMARY

### Evaluation of Thyroid Functions During Interferon-Alpha Treatment of Patients with Chronic Viral Hepatitis

Recombinant interferon-alpha (IFN- $\alpha$ ) is used in the treatment of chronic viral hepatitis. During IFN- $\alpha$  treatment thyroiditis, Graves' disease, permanent hypothyroidism can develop. This retrospective study is designed to determine the frequency of thyroid disease that is seen during IFN- $\alpha$  treatment of patients with chronic hepatitis. It was investigated the frequency of thyroid disfunctions in 182 patients with chronic viral hepatitis treated with IFN- $\alpha$  in department of clinical microbiology and infectious diseases. Ninety (49.5%) patients had chronic hepatitis B (CHB) and 92 (50.5%) of them had chronic hepatitis C (CHC). Thyroid hormones levels were determined before, during (3, 6 months) and after (6 months) treatment. Sixty-two (68.9%) of CHB patients were male, 28 (31.1%) were female. The median age was  $34 \pm 11$  (range 17-62) years. Thirty-seven (40%) of CHC patients were male, 55 (60%)

were female and the median age was  $49 \pm 11$  (range 19-65) years. Thyroid dysfunction was found in 10.9% of all patients. The incidence of thyroid dysfunction was 6.7% in CHB whereas 15.2% in patients with CHC ( $p= 0.1$ ). Among these cases, 16 out of 20 were females (80%) and 4 were males (20%) ( $p< 0.02$ , OR= 5.6). In 12 patients hyperthyroidism was detected and the others had hypothyroidism. In two patients, hyperthyroidism antithyroid therapy was required after the cessation of IFN- $\alpha$  treatment. Among the patients with hypothyroidism, only one case necessitated hormonal replacement. Spontaneous remission was observed in other patients. In conclusion; thyroid dysfunction is commonly seen among patients with chronic viral hepatitis who receive IFN- $\alpha$ ; therefore, close follow-up of these patients is important.

**Key Words:** Chronic hepatitis B, chronic hepatitis C, interferon treatment, thyroid dysfunction.

## GİRİŞ

Rekombinant interferon-alfa (IFN- $\alpha$ ) kronik viral hepatitler (KVH)'in tedavisinde başarı ile kullanılmaktadır (1). İnterferonlar antiviral, antiproliferatif ve immünmodülatör etki göstermektedir. IFN- $\alpha$ 'nın akut dönemdeki yan etkileri, grip benzeri sendrom (taşikardi, baş ağrısı, miyalji), hipo-hipertansiyon ve gastrointestinal sistemdeki bozukluklardır. Uzun dönemdeki yan etkileri ise, yorgunluk, asteni, epilepsi, vertigo, paralizi, nöropati, akut böbrek yetersizliği, hepatotoksisite, hematolojik yan etkiler ve otoimmün hastalıklardır (2). IFN- $\alpha$  çeşitli otoimmün hastalıkların oluşumunda tetikleyici rol oynar, ancak patogenezdaki rolü kesin olarak bilinmemektedir (3). En sık neden olduğu otoimmün hastalıklar; tiroid disfonksiyonu (tiroid fonksiyon testlerinde bozukluk), sistemik lupus eritematozis, romatoid artrit, diabetes mellitus ve pemfigustur (4). IFN- $\alpha$  ile tedavi edilen hastalarda sık görülen halsizlik, kilo kaybı, çarpıntı gibi yakınmalar bu hastalarda yeni gelişen tiroid hastalığının tanısını güçleştirir. Tiroid disfonksiyonu tedavi almayan KVH'li hastalarda da gelişebilir. IFN- $\alpha$  tedavisi sırasında hastaların %1-5'inde ağrısız tiroidit geliştiği bildirilmektedir. Görülebilen diğer tiroid hastalıkları ise Graves hastalığı, kalıcı hipotiroidi ve tiroid disfonksiyonu olmaksızın artmış tiroid otoantikör seviyesidir (5). Çalışma kronik hepatit B (KHB) ve kronik hepatit B (KHC) hastalarında IFN- $\alpha$  tedavisi seyrinde gelişen tiroid disfonksiyonlarının sıklığını belirlemek amacıyla retrospektif olarak yapılmıştır.

## MATERYAL ve METOD

IFN- $\alpha$  tedavisi alan KVH'li 19-65 yaş arası 182 hasta çalışmaya dahil edildi. Karaciğer sirozu, otoimmün hastalık, kontrolsüz diyabet, hipertiroidi, ileri evre kalp ve böbrek yetmezliği, ilaç-alkol bağımlılığı, psikoz-depresyon gibi ciddi psikiyatrik hastalık öyküsü olanlar ve gebelik veya laktasyon

dönemindeki kadınlar çalışma dışı tutuldu (6). Hastalardan 90 (%49.5)'i KHB, 92 (%50.5)'si KHC idi. KHB infeksiyonu tanısı için altı ay veya daha uzun süre HBsAg ve HBV-DNA pozitifliği ile beraber ALT düzeylerinin normalin 1.5 kat ve üzerinde olması, histopatolojik incelemede kronik aktif hepatit tanısı konması kriter olarak alındı (7). Altı ay süreyle anti-HCV pozitif, HCV-RNA pozitif, ALT düzeyi en az 1.5 kat yüksek olan ve histopatolojik tanıda kronik aktif hepatit tanısı konan hastalar KHC olarak kabul edildi (8). KHB hastalarına altı ay süreyle 9-10 MU/haftada üç kez IFN, KHC hastalarına ise 3 MU/haftada üç kez IFN ve ribavirin verildi. Olgularda tiroid hormonları IFN- $\alpha$  tedavi öncesi, tedavinin üçüncü, altıncı aylarında ve tedaviden altı ay sonra araştırıldı.

## BULGULAR

KHB'li hastaların 62 (%68.9)'si erkek, 28 (%31.1)'i kadın, yaş ortalaması  $34 \pm 11$  (19-62) yıl idi. KHC'li hastaların 37 (%40.2)'si erkek, 55 (%59.8)'i kadın, yaş ortalaması  $49 \pm 11$  (19-65) yıl idi (Tablo 1).

Yaş ortalaması erkek hastalarda  $45 \pm 11$  (21-65) yıl, kadın hastalarda  $51 \pm 10$  (19-65) yıl olarak bulundu. Her iki cinsiyette yaş ortalaması benzerdi. KHB hastalarının tedavisinde kullanılan ortalama hasta başına toplam IFN dozu  $600 \pm 214$  MU, tiroid disfonksiyonu gelişen hastalarda  $514 \pm 96.1$  MU idi. KHC hastalarında ise toplam doz tüm hastalarda  $420 \pm 229$  MU, tiroid disfonksiyonu gelişenlerde  $234 \pm 105$  MU olarak bulundu. Tiroid disfonksiyonu KHB hastalarında ortalama dördüncü ayda, KHC'lilerde ise ortalama altıncı ayda gelişmişti. Tiroid disfonksiyonu nedeniyle tedavisi erken sonlandırılan hasta sayısı KHB'lilerde bir, KHC'lilerde yedi idi. Hastaların %10.9'unda (20/182) tiroid disfonksiyonu saptandı. Oniki hastada hipertiroidi, sekiz hastada hipotiroidi saptandı. KHB'li hastalarda tiroid disfonksiyon sıklığı %6.7 iken, bu oran KHC hastalarında %15.2 idi

**Tablo 1.** KHB ve KHC hastalarının özellikleri.

Hastaların özellikleri	KHB (n= 90)	KHC (n= 92)
Yaş	34 ± 11	49 ± 11
Cinsiyet		
Erkek	%68.9 (62/90)	%40.2 (37/92)
Kadın	%31.1 (28/90)	%59.8 (55/92)
Toplam IFN-α dozu/hasta	600 ± 214 MU	420 ± 229 MU

(p= 0.1). Hastaların 15 (%80)'i kadın, 5 (%20)'i erkekti (p< 0.02, OR= 5.6). Tiroid disfonksiyonu gelişen erkek hastalarda yaş ortalaması 34 ± 6 yıl iken, kadın hastaların yaş ortalaması 43 ± 13 yıl olarak bulundu (p> 0.05) (Tablo 2).

Hipertiroidi vakalarının 2'si subklinik hipertiroidi (serbest T3 ve T4 normal, TSH baskılanmış), 10'u aşikar hipertiroidi (serbest T3 ve T4 yüksek, TSH baskılanmış) idi.

#### TARTIŞMA

IFN-α lökositler tarafından üretilir ve viral infeksiyonlara karşı savunma sisteminde önemli rol oynar. Lenfoid hücrelerin Fc reseptörlerinde, doğal katil hücrelerin aktivitesinde artışa yol açar ve antikora bağımlı hücrel immüniteyi harekete geçirir. IFN-α tiroisitlerdeki MHC klas 2 antijenlerinin aşırı ekspresyonunu sağlar. MHC klas 2 antijenlerindeki artış tiroid bezine karşı gelişen otoimmünitede tetiği çeken mekanizma olarak kabul edilmektedir. MHC klas 1 antijenlerinin ekspresyonunun tiroiddeki inflamatuvar olayı yönlendiren sitotoksik T-hücrelerinin aktivasyonunu sağladığı düşünülmektedir (9).

IFN-α ile ilişkili tiroid hastalıkları ilk kez 1985 yılında, meme kanserinde IFN-α kullanımı sonrası üç vakada hipotiroidi gelişmesi ile rapor edilmiş-

tir (10). Koh ve arkadaşları 1997 yılındaki bir çalışmalarında, IFN-α'ya bağlı tiroid disfonksiyonu gelişme sıklığını %6 olarak bulmuşlardır (11). Herhangi bir tiroid hastalığının kliniği olmaksızın tiroid otoantikörlerinin varlığı IFN-α'ya bağlı tiroid anormalliklerinin en sık görülen şeklidir. IFN-α tedavisi öncesi tiroid otoantikörlerinin varlığı (antitiroidperoksidaz, antitiroglobulin) tedavi esnasında ve sonrasında mutlaka tiroid hastalığı gelişeceği anlamına gelmese de bu hastalarda belirgin şekilde risk artışı mevcuttur (9).

Çalışmamızda KHB hastalarındaki tiroid disfonksiyon sıklığı literatür bilgileri ile (%6.7) uyumlu iken, KHC hastalarında bu oran daha yüksek (%15.2) bulunmuştur. KHC seyrinde otoimmün hastalıkların sıklığının arttığı bilinmektedir. Bu hastalarda IFN-α tedavisinden önce tiroid hastalıklarının arttığını gösteren birçok çalışma vardır (12-14). HCV ile diğer otoimmün hastalıklar (kriyoglobulinemi, Sjögren sendromu) arasında da anlamlı birliktelikler mevcuttur (15). HCV'nin, hepatoselüler karsinom, non-Hodgkin lenfoma gibi malignitelerin etyolojisinde yer aldığı bilinmektedir. Yeni yapılan çalışmalarda, HCV ile tiroid papiller karsinomu arasında da anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir. HCV'nin onkojenik etkisinden sorumlu mekanizma tam olarak bilinmese de

**Tablo 2.** Tiroid disfonksiyonu gelişen hastaların cinsiyet ve hepatit tipine göre dağılımları.

Özellikler	Hipertiroidi (n= 12)		Hipotiroidi (n= 8)		Toplam (n= 20)	
	n	%	n	%	n	%
Cinsiyet						
Erkek	4	2.2	1	0.55	5	2.7
Kadın	8	4.4	7	3.8	15	8.2
Viral hepatit tipi						
KHB	5	5.6	1	1.1	6	6.7
KHC	7	7.6	7	7.6	14	15.2

HCV'nin immün sistem üzerine olan etkileri suçlanmaktadır (16).

IFN- $\alpha$  tedavisi sırasında gelişen tiroid hastalıklarından biri hipotiroidizmdir. Bu tipik olarak bir hipertiroidik fazın eşlik ettiği sessiz tiroidittir. Hipertiroidi ise ya Graves hastalığının ortaya çıkması ya mevcut Graves hastalığının alevlenmesi ya da tiroiditin başlangıç döneminde görülür (17). Tirotoksikozlu bir hastanın ayırıcı tanısında Tc99 sintigrafisi ve uyarıcı tiroid reseptör antikör seviyelerinin ölçümü faydalı olmaktadır. Tc99 sintigrafisinde, tiroiditli hastalarda azalmış "uptake", Graves'li hastalarda ise artmış "uptake" saptanır. Uyarıcı tiroid reseptör antikör seviyelerinin yüksekliği Graves'li hastalar için tipiktir (9). IFN- $\alpha$  tedavisi esnasında gelişen tiroid hastalığının sıklığı konusunda literatürde verilen rakamlar birbirinden farklıdır. Marazuela ve arkadaşları IFN- $\alpha$  ile tedavi ettikleri 207 hastanın %4.8 (10/207)'inde hipotiroidizm, %0.4 (1/207) hastada hipertiroidizm geliştiğini bildirirken, Carella ve arkadaşları 75 hastanın %5.3'ünde hipotiroidizm, %1.3 hastada ise hipertiroidizm geliştiğini bildirmişlerdir (18,19). Başka bir çalışmada ise Okanou ve arkadaşları IFN- $\alpha$  tedavisi alan 494 KHC hastasının %2.2 (11/494)'sinde tiroid disfonksiyonu geliştiğini bunların da sekizinde hipertiroidi, diğer üçünde ise hipotiroidi meydana geldiğini rapor etmişlerdir (20). Çalışmamızda ise 182 hastanın %10.9'unda tiroid disfonksiyonu saptandı. Bu hastalardan %4.4'ünde hipotiroidi, %6.5'inde hipertiroidi gelişti. Hipertiroidi vakalarının 2'si subklinik hipertiroidi, 10'u aşikar hipertiroidi idi. Bu hastaların ikisinde IFN- $\alpha$  kesildikten sonra antitiroid ilaç tedavisine gerek duyuldu. Hipotiroidi gelişen hastalardan ise sadece bir hastaya tiroid hormon replasmanı yapıldı. Diğer vakalarda IFN- $\alpha$  tedavisi kesildikten sonra spontan düzelme görüldü.

Tiroid disfonksiyonu genellikle tedavinin üçüncü ayında gelişmektedir, ancak tedavinin başlangıç safhasında veya tedavi kesildikten sonraki altı ay içinde de görüldüğü bildirilmektedir (5). Çalışmamızda tiroid disfonksiyonu KHB hastalarında ortalama dördüncü ayda, KHC'lilerde ortalama altıncı ayda gelişmişti. Hastaları tedavi sonrası tiroid fonksiyonları açısından uzun dönem takip eden çalışmalardan birinde ortalama takip süresi 6.2 yıl olarak bildirilmiştir. Çalışmada tedavi sonrası tiroid otoantikörleri negatif olan hastaların tiroidin otoimmün hastalıklarından korunduğu, pozitif olan hastalarda ise aşikar tiroid disfonksiyonu gelişme bile subklinik düzeyde tiroid dis-

fonksiyonunun geliştiği, ayrıca IFN- $\alpha$  ile ilişkili otoimmün tiroid hastalığı gelişenlerde nökslerin ve kronik tiroidit gelişiminin sık olduğu saptanmıştır (21).

Tiroid disfonksiyonu gelişmesinde antitiroid peroksidaz antikoru varlığı dışındaki risk faktörleri ise kadın cinsiyet, ileri yaş ve diğer otoantikörlerin varlığıdır (18). Reddy ve arkadaşları 616 hastalık KHC serisinde, Deutsch ve arkadaşlarının KHB, KHC, delta hepatitinden oluşan 422 hastalık serilerinde benzer şekilde kadın hastalarda tiroid disfonksiyonunun erkek cinsiyete göre istatistiksel olarak daha sık olduğu bildirilmiştir (22,23). Çalışmamızda, tiroid disfonksiyonu gelişen hastaların %80'i kadın cinsiyetti. Ayrıca hipotiroidi gelişen sekiz hastadan yedisi kadın, biri erkekti. Kronik viral hepatitli hastaların yaş ortalaması ile tiroid disfonksiyonu gelişen hastaların yaş ortalaması benzerdi. Erkek hastalarda ( $34 \pm 6$  yıl) tiroid disfonksiyonu gelişimi kadın hastalardan ( $43 \pm 13$  yıl) daha erken yaşta görülmesine karşın aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ( $p > 0.05$ ).

Sonuç olarak IFN- $\alpha$  tedavisi alan kronik viral hepatitli hastalarda tiroid disfonksiyonu sık görülmektedir. Bu nedenle tedavi seyrinde hastaların klinik ve laboratuvar olarak tiroid hastalığı yönünden yakın izlemi önemlidir.

#### KAYNAKLAR

1. Roti E, Minelli R, Giuberti T, et al. Multiple changes in thyroid function in patients with chronic active HCV hepatitis treated with recombinant interferon-alpha. *Am J Med* 1996; 101: 482-7.
2. Borden EC, Parkinson D. Interferons: Effectiveness, toxicities, and costs. *Ann Intern Med* 1996; 1; 125: 614-6.
3. Lisker-Melman M, Di Bisceglie AM, Usala SJ, et al. Development of thyroid disease during therapy of chronic viral hepatitis with interferon alpha. *Gastroenterology* 1992; 102: 2155-60.
4. Vial T, Descotes J. Clinical toxicity of cytokines used as haemopoietic growth factors. *Drug Saf* 1995; 13: 371-406.
5. Chopra S. Extrahepatic manifestation of hepatitis C virus infection. In: (UpToDate), Rose BD (ed). *UpToDate*, Wellesley, MA, 2002.
6. Shaw-Stiffel TA. Chronic hepatitis. In: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (eds). *Principles and Practice of Infectious Diseases*. 5<sup>th</sup> ed. New York: Churchill Livingstone, 2000: 1297-333.
7. Lee WM. Hepatitis B virus infection. *N Engl J Med* 1997; 337: 1733-45.



8. Davis GL. New schedules of interferon for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1999; (Suppl 31): 227-31.
9. Wong V, Fu AX, George J, Cheung NW. Thyrotoxicosis induced by alpha-interferon therapy in chronic viral hepatitis. *Clin Endocrinol* 2002; 56: 793-8.
10. Fentiman IS, Thomas BS, Balkwill FR, Rubens R, Hayward JL. Primary hypothyroidism associated with interferon therapy of breast cancer. *Lancet* 1985; 1: 1166.
11. Koh LK, Greenspan FS, Yeo PP. Interferon- $\alpha$  induced thyroid dysfunction: Three clinical presentations and a review of the literature. *Thyroid* 1997; 7: 891-6.
12. Pateron D, Augier J, Duclos-Vallee JC, Jouanolle H, Hartman DJ, Beaugrand M. High prevalence of abnormal thyroid tests in patients with chronic hepatitis C before alpha interferon therapy: Relation with IFN induced thyroid dysfunction. *Hepatology* 1991; 14: 77A.
13. Preziati D, La Rosa L, Covini G, et al. Autoimmunity and thyroid function in patients with chronic active hepatitis treated with recombinant interferon alpha-2a. *Eur J Endocrinol* 1995; 132: 587-93.
14. Rumi MG, Marcelli R, La Rosa L, et al. High prevalence of thyroid dysfunction in patients with HCV infection treated with interferon alpha 2a. *Hepatology* 1992; 16: 219A.
15. Nocente R, Ceccanti M, Bertazzoni G, Cammarota G, Silveri NG, Gasbarrini G. HCV infection and extrahepatic manifestations. *Hepatogastroenterology* 2003; 50: 1149-54.
16. Montella M, Pezzullo L, Crispo A, et al. Risk of thyroid cancer and high prevalence of hepatitis C virus. *Oncol Rep* 2003; 10: 133-6.
17. Watanabe U, Hashimoto E, Hisamitsu T, Obata H, Hayashi N. The risk factor for development of thyroid disease during interferon-alpha therapy for chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 1994; 89:399-403.
18. Marazuela M, Garcia-Buey L, Gonzalez-Fernandez B, et al. Thyroid autoimmune disorders in patients with chronic hepatitis C before and during interferon-alpha therapy. *Clin Endocrinol* 1996; 44: 635-42.
19. Carella C, Amato G, Biondi B, et al. Longitudinal study of antibodies against thyroid in patients undergoing interferon-alpha therapy for HCV chronic hepatitis. *Horm Res* 1995; 44:110-4.
20. Okanoue T, Sakamoto S, Yasui K, et al. Side effects of interferon on endocrine and respiratory system in 545 cases of chronic hepatitis C. *Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi* 1994; 91:995-1002.
21. Carella C, Mazziotti G, Morisco F, et al. The addition of ribavirin to interferon-alpha therapy in patients with hepatitis C virus-related chronic hepatitis does not modify the thyroid autoantibody pattern but increases the risk of developing hypothyroidism. *Eur J Endocrinol* 2002; 146: 743-9.
22. Reddy KR, Krawitt EL, Jacobsen I, et al. Thyroid dysfunction in chronic hepatitis C and following interferon-alpha-2a treatment. *Hepatology* 1997; 26: 368A.
23. Deutsch M, Dourakis S, Manesis EK, et al. Thyroid abnormalities in chronic viral hepatitis and their relationship to interferon alfa therapy. *Hepatology* 1997; 26: 206-10.

#### YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Mustafa SÜNBUİL

Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları  
Anabilim Dalı  
55139, SAMSUN  
e-mail: msunbul@omu.edu.tr