

Kronik Hepatit B Enfeksiyonunda Timozin 1 Alfa ve Lamivudin Kombinasyonu; 3 Vakalık Klinik Deneyim

THYMOSINE 1 ALPHA AND LAMIVUDINE COMBINATION THERAPY IN CHRONIC HEPATITIS B INFECTION; CLINICAL EXPERIENCE OF 3 CASES

Bünyamin DİKİCİ*, Mehmet BOŞNAK*, Vuslat BOŞNAK**, Abdullah DAĞLI***, Kenan HASPOLAT****

* Yrd.Doç.Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,

** Uz.Dr., Klinik Mikrobiyoloji ve Enfeksiyon Hastalıkları AD,

*** Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD,

**** Prof.Dr., Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD, DİYARBAKIR

Özet

Amaç: Son zamanlarda literatürde kronik hepatit B (KHB) enfeksiyonu tedavisinde farklı ajanlarla yapılacak kombinasyonlarının etkisinin araştırılması önerilmektedir. Bugün için KHB enfeksiyonunda en iyi tedavi modeli bilinmemektedir.

Materyal ve Metot: Bu amaçla daha önce kronik hepatit B tanısı alarak interferon alfa tedavisi uygulanan ve yanıt alınamayan 3 hastada eş zamanlı başlanan timozin 1 alfa (0.9 mg/m² haftada 2 gün sc) ve lamivudin (4 mg/kg/gün max 100 mg) kombinasyonunun tedavi sonu (erken dönem) ve tedaviden bir yıl sonra (geç dönem) etkinliği değerlendirildi.

Bulgular: Her üç hastamızda da ne tedavinin tamamlandığı altıncı ayda, ne de yaklaşık bir yıllık takip dönemi sonunda HBeAg/anti HBe serokonversiyonu gelişmedi. İki hastada tedavi sonunda negatifleşen HBV DNA, takiplerde yeniden pozitifleşerek devam etti.

Sonuç: Çalışma gurubunu oluşturan üç KHB enfeksiyonlu olguda timozin 1 alfa ve lamivudin kombinasyonunun etkin olmadığı gözlemlendi.

Anahtar Kelimeler: Kronik hepatit B, Kombinasyon tedavi, Lamivudin, Timozin 1 alfa

T Klin Gastroenterohepatoloji 2003, 14:32-36

Summary

Aim: Combination therapy with different classes of agents in chronic hepatitis B (CHB) infection has recently been emphasized to be investigated for their efficacious in most recent studies. Up to date, the best treatment modality is unknown in patients with CHB infection.

Material and method: Results of treatment with thymosine 1 alpha (0.9 mg/m² twice a week sc) in combination with lamivudine (4 mg/kg/day max 100 mg) in three patients with chronic hepatitis B infection who did not respond to interferon alpha treatment regimen were investigated at the end of therapy (early response) and one year later (delayed response).

Results: HBeAg/antiHBe seroconversion did not occur neither at the end of the six months of the treatment period nor after one year following the discontinuation of this combination therapy. Two patients had HBV DNA clearance at the end of the treatment, but have relapsed during the follow-up period.

Conclusion: Combination therapy of thymosin 1 alpha and lamivudine was not found to be effective in three patients with CHB infection.

Key Words: Chronic hepatitis B, Combination therapy, Lamivudine, Thymosin 1 alfa

T Klin J Gastroenterohepatol 2003, 14:32-36

Kronik hepatit B (KHB) tedavisinde, üzerinde uzlaşılan ve 1992 yılında FDA tarafından onaylanan ilk ajan interferon alfa olmasına karşın, alınan kalıcı yanıt oranı ancak %30-40 düzeylerine ulaşabilmektedir (1).

Lamivudin, HIV için geliştirilmiş olan bir nükleozid analogudur. HVB DNA düzeyini %100'e yakın oranlarda baskılamasına rağmen,

monoterapi uygulamasını takiben gelişen direnç ve relaps, bu ilacın etkinliğini kısıtlamaktadır(2).

Timik hormonların T lenfosit olgunlaşmasındaki rolü ve immünomodülatör etkilerinin bilinmesi, sentetik bir timik hormon türevidir olan timozin 1 alfa'nın uzun yıllar doğumsal ya da kazanılmış immün yetersizlik durumlarında kullanılmasına olanak sağlamıştır. Viral hastalıkların kronikleş-

mesindeki immünopatolojinin daha iyi aydınlatılmasından sonra kronik B ve C hepatitlerinin tedavileri ile de gündeme gelmiştir(3).

KHB tedavisinde alınan tam yanıt oranlarının arzu edilen düzeyde olmaması, yanıtız hastalarda siroz ve hepatosellüler karsinoma gelişme olasılığının yüksek olması, yeni tedavi arayışlarının gündeme gelmesine neden olmaktadır.

Bu amaçla kliniğimizde KHB enfeksiyonu tanısıyla standart doz ve sürelerde (5MU/m² haftada 3 gün sc, 6 ay süre ile) interferon alfa tedavisi uygulanan, ancak yanıt alınamayan, tedavileri üzerinden en az bir yıl geçmiş olan 3 hastada eş zamanlı başlanan timozin 1 alfa ve lamivudin kombinasyonunun etkinliği araştırıldı.

Materyal ve Metot

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Gastroenteroloji Ünitesi'nde serolojik, virolojik, biyokimyasal ve patolojik olarak KHB enfeksiyonu tanısı konulup, Ocak 1997' de 6 aylık interferon alfa ile tedavi programına alınan ancak tedavi sonrasında yanıtız oldukları kabul edilen ve bu tedavi üzerinden en az bir yıl geçmiş olan üç hasta çalışmaya alındı.

Yaklaşık bir yıllık takip dönemi sonunda hastanın HBsAg ve HBeAg seropozitifliğinin devam etmesi, ALT'nin normalin 1,5 katından fazla olması (> 60 IU/L), HBV DNA'larının pozitif olması ve karaciğer biyopsisinde inflamatuvar aktivitenin >4 olması çalışmaya katılma kriteri olarak kabul edildi.

Olgularda hepatit C veya D enfeksiyonu, dekompanse karaciğer hastalığı, lökopeni, trombositopeni, anemi, epilepsi ya da başka bir nörolojik hastalık bulgusu yoktu.

Hematolojik, biyokimyasal ve serolojik çalışmalar Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı bünyesindeki ilgili departmanlar tarafından çalışıldı. Seroloji için üçüncü kuşak ELISA kitleri (EQUIPAR-İtalya) ile Tecan Minilyser ELISA cihazı kullanıldı.

HBV DNA, sıvı hibridizasyonu tekniği kullanılarak (Hybrid Capture, Digene Diagnostics, Beltsville, MD. Cutoff, 5 pg/ml) çalışıldı.

Patolojik tanı için, tedavi öncesinde ultrasonografi eşliğinde karaciğer iğne biyopsileri yapıldı. Biyopsi materyalleri %10 formaldehit içinde saklanarak aynı patoloji uzmanı tarafından Knodell skorlaması ile değerlendirildi(4).

Kombinasyon tedavisi olarak, her 3 olguya da timozin 1 alfa, 0.9 mg/m² haftada 2 gün s.c. (Zadaxin 1.6 mg amp) ve lamivudin, 4 mg/kg/gün (max 100 mg) (Zeffix 100 mg tb) eş zamanlı olacak şekilde 6 ay süre ile başlandı.

Hastalar tedavi sonunda ve tedavinin tamamlanmasından 1 yıl sonra serolojik, virolojik, biyokimyasal parametrelerle birlikte, kombinasyon tedavisinin oluşabilecek olası yan etkileri açısından değerlendirildi.

Bulgular

Yaşları 12, 13, 14 yıl olan üç erkek çocuk çalışma gurubuna alındı. Birinci olguda interferon alfa tedavisinden sonraki yaklaşık bir yıllık takip dönemi sonunda, HbsAg (+) ve HBeAg (+), ALT 142 IU/L, HBV DNA > 2000pg/ml, karaciğer biyopsisinde inflamatuvar aktivitenin 8/18 olması üzerine başlanan kombinasyon tedavisinin sonunda; HBsAg (+), HBeAg (-), anti HBs(-), anti HBe(-), HBV DNA < 5pg/ml, ALT 154 IU/L idi. Tedavinin sonlanmasından sonra HBV DNA ve HBeAg yeniden pozitifleşti. Tedavinin tamamlanmasının üzerinden yaklaşık bir yıl geçmesine rağmen HBsAg ve HBeAg seropozitifliği, HBV DNA > 2000 pg/ml, ALT 280 IU/L şeklinde devam etmektedir.

İkinci olguda (olgu 1'in kardeşi), kombinasyon tedavisinin öncesinde; HBsAg (+), HBeAg (+), HBV DNA > 2000 pg/ml, karaciğer biyopsisinde inflamatuvar aktivite 6/18, ALT 144 IU/L bulundu. Tedavi tamamlandığında HBsAg (+), HBeAg (-), anti HBs (-), anti HBe (-), HBV DNA < 5pg/ml, ALT 152 IU/L idi. Bir ay sonra HBV DNA ve HBeAg yeniden pozitifleşti. Tedavinin tamamlanmasının üzerinden yaklaşık bir yıl geçmesine rağmen HBsAg ve HBeAg seropozitifliği, HBV DNA > 2000 pg/ml, ALT 78 IU/L şeklinde devam etmektedir.

Üçüncü olguda; kombinasyon tedavisi öncesinde; HBsAg (+), HBeAg (+), anti HBs ve anti

HBe negatif, ALT 62 IU/L, AST 60 IU/L, HBV DNA > 2000 pg/ml, karaciğer biyopsisi inflamatuvar aktivitenin 6/18 olduğu saptandı. Tedavi sonunda ALT 28 IU/L, HBV DNA ve HBeAg negatifleşmesine rağmen HBsAg seropozitifliği devam ediyordu. HBeAg negatifleşmesi ve ALT'nin normal sınırlar içinde bulunması nedeni ile bu hastada lamivudine ara verilmeden monoterapi şeklinde bir yıl süre ile devam edilmesine karar verildi. Ancak bu süre sonunda da HBeAg serokonversiyonu gelişmemişti. Bir yıl sonunda HBsAg (+), HBeAg (-), anti HBs(-), anti HBe (-), HBV DNA < 5pg/ml, ALT 27 IU/L, AST 30 IU/L bulundu.

Tartışma

Kronik Hepatit B enfeksiyonu dünyada en yaygın enfeksiyöz hastalıklardan biridir. Bugün için dünyada 350 milyondan fazla kişi HBV taşıyıcısıdır (5). Siroz ve hepatosellüler karsinoma, HBV'ye bağlı gelişen kronik karaciğer hastalığının başlıca komplikasyonudur ve en önemli ölüm nedenlerindedir. Yaş, cins, HBeAg varlığı, hastalığın süresi, mutasyon varlığı, etnik grup ve eşlik eden diğer viral enfeksiyonlar hastalığın progresyonu üzerinde oldukça etkilidir (6).

Bugün için çocuk yaş gurubunda da KHB tedavisinde üzerinde uzlaşılan tedavi yaklaşımı interferon alfadır. Bu konuda yapılmış olan ve çocuk yaş gurubundaki en kapsamlı çok merkezli randomize kontrollü bir çalışmada interferon alfa monoterapisi ile olguların yaklaşık olarak 1/3 ünde olumlu yanıt alınmıştır (1). Asya dan yapılan çalışmalarda bu oran daha da azalarak %10-20 düzeylerine inmektedir(7,8). Olguların %50'den fazlasında kalıcı yanıt alınamamakta, bu olgularda ileri yaşlara doğru progressif karaciğer hastalıkları oluşmaktadır. Bu durum alternatif tedavi arayışlarını gerekli kılmaktadır.

İmmünolojik çalışmalar, HBV spesifik T hücre yanıtının bozulmuş olmasının HBV enfeksiyonunun kronikleşmesinin esas nedeni olduğunu göstermiştir (9). Normal vakalarda viral enfeksiyonlara sellüler defekt eşlik etmekte ve timik fonksiyonda azalma süpresif etkiye neden olmaktadır. Timik hormonlar T hücre aktivitesini,

NK fonksiyonunu, interferon yapımını artırarak hücrel immünitelyi düzeltmekte ve viral enfeksiyonları kontrol etmektedir. Timozin 1 alfa, T hücre proliferasyonunu artırması, T helper hücre aktivasyonu sağlaması, aktive T hücrelerden interferon gamma salınmasının uyarılması, T hücreleri üzerinde IL-2 reseptörlerinin sentezinin ve NK hücrelerinin aktivitelerinin artırılması, kemik iliği ana hücre proliferasyonu, T hücrelerindeki apoptozisin baskılanması, antiviral bir protein olan 2',5'-oligoadenylate sentetazın sentezini artırması gibi etkileri ile antiviral etki gösterir (9). Bu etkileri ile malign melanom, hepatosellüler karsinom, ilaç direnci olan tüberküloz enfeksiyonu ve DiGeorge sendromunda da kullanılmaktadır (10).

Lamivudin, HBV replikasyonunu etkin bir biçimde baskılaması ve yüksek tolerabilitesi nedeniyle KHB tedavisinde yeni bir umut olmuştur. Ancak hücre içinde replike olmayan ve viral mRNA sentezini yürüten covalantly closed circular (ccc) DNA'ya etkisi olmaması nedeniyle kullanıldığı sürece replikasyon baskılanmakta, ilaç kesildiğinde replikasyon kaldığı yerden devam etmektedir(2). Bu yüzden HBeAg serokonversiyonu gelişmeyen hastalarda ne kadar süre ile kullanılacağı henüz bilinmemektedir. Kore'den yapılan bir çalışmada HBeAg serokonversiyonu olsa bile yüksek oranda relapslar bildirilmiştir (11). Diğer bir sorun da direnç gelişimidir. Lamivudin monoterapisinin dört yıllık takip sonuçlarında direnç oranı %66'ya kadar yükselmektedir (12).

Son zamanlarda sentetik orijinli bir timik polipeptit olan timozin 1 alfa'nın KHB'de remisyon sağladığı ve HBV DNA replikasyonunun baskıladığı gösterilmiştir (13,14). Otuzüç hastanın değerlendirildiği bir çalışmada 17 hastaya timozin 1 alfa 0.9 mg/m² 6 ay süre ile haftada iki gün, 16 hastaya INF 5MU haftada 3 gün şeklinde önerilmiş, tedavi sonunda tam yanıt oranları timozin gurubunda %29.4, INF gurubunda %41.2 olarak bulunmuştur. Altı aylık izlem dönemi sonunda bu oranlar sırası ile %41.2 ve %25 şeklinde değişmiştir. Sonuç olarak timozin alfanın etkin bir tedavi olduğu ve uzun dönemde HBV DNA'yı baskılayabileceği kanaatine varılmıştır (13).

Chien ve ark. yaptığı çalışmada 98 KHB hastası randomize olarak 3 guruba ayrılarak, grup 1'e 26 hafta süre ile 1.6 mg timozin 1 alfa, grup 2'ye 52 hafta aynı dozda timozin 1 alfa veriyor, grup 3 ise kontrol gurubu olarak ayrılıyor. Bu hastalarda tam yanıt oranı tedavi sonunda her üç grupta da benzer olmasına rağmen tedavinin başlangıcından itibaren 18. ayda gruplarda tam yanıt oranları sırası ile %40.6, %26.5, ve %9.4 olarak bulunmuştur. Bu oranlar kontrol gurubuna göre anlamlı derecede iyi olarak yorumlanarak timozinin geç dönem etkisi olarak kabul edilmiştir(14).

Buna karşın Zavaglia, 44 anti HBe ve HBV DNA'ları müspet olan bir grup, randomize olarak ikiye bölünmüş, gurubun birine 0.9 mg/m² haftada iki gün timozin 1 alfa kullanılırken diğer guruba plasebo verilmiş, tedavinin tamamlanmasından 6 ay sonra HBV DNA negatifleşmesi ve ALT normalizasyonları tedavi gurubunda %14, kontrol gurubunda %4 bulunmuş, bu oran istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış, bunun sonucu olarak timozin 1 alfa monoterapisinin KHB'de yanıt oranını arttırmadığı sonucu çıkarılmıştır (15).

Mutchnick, HBV DNA ve HBeAg pozitif 97 hasta plasebo kontrollü çift kör çok merkezli olarak çalışmaya alınmış, bunların 49'una 1.6 mg timozin 1 alfa, 48'ine plasebo uygulanmış, tedavi sonunda tam yanıt oranı tedavi gurubunda %14, plasebo gurubunda %4 bulunmuştur. Tedaviden sonraki ilk yıl içinde gecikmiş yanıt olarak değerlendirilen ve timozin gurubunda %10, plasebo gurubunda % 8 oranında yanıt alınmış, bu yeni olgularla birlikte toplam yanıt oranları tedavi gurubunda %25 kontrol gurubunda %13'e yükselmiştir. Geç etkilerine rağmen timozin 1 alfanın etkinliği birçok çalışmada bahsedildiği gibi yüksek olmadığı sonucu çıkartılmıştır (16)

Son yıllarda yapılan çalışmalarda kombine yaklaşımlara ağırlık verilmesinin gerekliliği vurgulanmaktadır. İnterferon alfa, timozin 1 alfa, aşı, nükleozid analoglarının kullanıldığı ikili ya da üçlü kombinasyonlar literatürdeki yerini almaya başlamıştır (17-20). İmmünomodülatörler ile antivirallerin sinerjik etki gösterdiğinin ispatından sonra çalışmalar bu yönde ağırlık kazanmıştır (21). Bu

sayede mutant suş oluşması ve direnç gelişme olasılığı daha da azalacağı da vurgulanmıştır.

Leung ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, HBeAg ve HBV DNA pozitif 11 olguda timozin 1 alfa 6 ay süre ile kullanılırken, ilave olarak da HBeAg negatif oluncaya kadar lamivudin ve famsiklovir kullanılması planlanmış, bir yıl içinde %64 HBeAg serokonversiyonu, hastaların tümünde ALT normalizasyonu ve HBV DNA kaybı sağlanmıştır. Sonuç olarak timozin alfa ile lamivudin ve famsiklovir kombinasyonların etkili ve güvenli olduğu vurgulanmaktadır(22).

Çalışmamızda, timozin 1 alfa ve lamivudin kombinasyonunun kullanıldığı 3 olguda ne tedavinin tamamlandığı altıncı ayda, ne de yaklaşık bir yıllık takip dönemi sonunda HBeAg/anti HBe serokonversiyonu gelişmedi.

Kronik viral hepatitlerde gerek timozin 1 alfa gerekse lamivudin ile yapılan çalışmaların büyük çoğunda yüksek tolerabiliteden bahsedilmektedir. Bizim olgularımızda da ne tedavi sırasında ne de takip süresi içinde herhangi bir yan etkiye rastlanmadı.

Timozin 1 alfanın kullanıldığı gerek monoterapi çalışmaları, gerekse çeşitli antiviraller ile kombine tedavi çalışmalarında birbirinden çok farklı sonuçların alınmış olması olguların standardizasyonundaki farklılıklardan kaynaklandığı düşünülmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızdaki olgulardan hiçbirinde ne tedavi ne de takip dönemi sonunda yanıt alınmamış olmasının nedeni olguların naive olmaması, çalışma gurubunun küçük olması ya da bazı çalışmaların sonucunda belirtildiği gibi timozin 1 alfanın etkinliğinin zayıf olması ile izah edilebilir. Bu ya da bunun gibi tedavi yaklaşımlarının etkinliğini daha iyi değerlendirmek için çok merkezli ve geniş serilerden oluşan çalışmalara ihtiyaç vardır.

TEŞEKKÜR: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Gastroenteroloji Bilim Dalı Başkanı Prof Dr. Vedat GÖRAL' e yorum ve katkılarından dolayı teşekkür ederiz.

KAYNAKLAR

1. Sokal EM, Conjeevaram HS, Roberts EA, et al. Interferon alfa therapy for chronic hepatitis B in children: a multinational randomized controlled trial. *Gastroenterology* 1998;114:988-95.
2. Jarvis B, Faulds D. Lamivudine. A review of its therapeutic potential in chronic hepatitis B. *Drugs* 1999; 58:101-41.
3. Zavaglia C, Airoldi A, Pinzello G. Antiviral therapy of HBV- and HCV-induced liver cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 2000;30:234-41.
4. Knodell RG, Ishak KG, Black WC, et al. Formulation and application of a numerical scoring system for assessing histological activity in asymptomatic chronic active hepatitis. *Hepatology* 1981;1:431-5.
5. Maddrey WC. Hepatitis B: An important public health issue. *J Med Virol* 2000;61:362-366.
6. Ruiz Moreno M. Chronic hepatitis B in children: natural history and treatment. *J Hepatol* 1993;17: 64-6.
7. Bruguera M, Amat L, Garcia O, et al. Treatment chronic hepatitis B in children with recombinant alpha interferon: different according to age to infection. *J Clin Gastroenterol* 1993;17:296-9.
8. Lai CL, Lin HJ, Lau JN, et al. Effect of recombinant alpha interferon with or without prednisolone in Chinese HBsAg carrier children. *Q J Med* 1991;78:155-63.
9. Andreone P, Cursaro C, Gramenzi A, et al. In vitro effect of thymosin-alpha1 and interferon-alpha on Th1 and Th2 cytokine synthesis in patients with chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2001;8:194-201.
10. Ancell CD, Phipps J, Young L. Thymosin alpha-1. *Am J Health Syst Pharm* 2001;58:879-85.
11. Song BC, Suh DJ, Lee HC, Chung YH, Lee YS. Hepatitis B e antigen seroconversion after lamivudine therapy is not durable in patients with chronic hepatitis B in Korea. *Hepatology* 2000;32:803-6.
12. Lok AS. Lamivudine therapy for chronic hepatitis B: is longer duration of treatment better? *Gastroenterology*. 2000;119:172-80.
13. Andreone P, Cursaro C, Gramenzi A, et al. A randomized controlled trial of thymosin-alpha1 versus interferon alfa treatment in patients with hepatitis B e antigen antibody-- and hepatitis B virus DNA--positive chronic hepatitis B. *Hepatology* 1996;24:774-7.
14. Chien RN, Liaw YF, Chen TC, Yeh CT, Sheen IS. Efficacy of thymosin alpha1 in patients with chronic hepatitis B: a randomized, controlled trial. *Hepatology* 1998;27:1383-7.
15. Zavaglia C, Severini R, Tinelli C, et al. A randomized, controlled study of thymosin-alpha1 therapy in patients with anti-HBe, HBV-DNA-positive chronic hepatitis B. *Dig Dis Sci* 2000;45:690-6.
16. Mutchnick MG, Lindsay KL, Schiff ER, et al. Thymosin alpha1 treatment of chronic hepatitis B: results of a phase III multicentre, randomized, double-blind and placebo-controlled study. *J Viral Hepat* 1999;6:397-403.
17. Schalm SW, Heathcote J, Cianciara J, et al. Lamivudine and alpha interferon combination treatment of patients with chronic hepatitis B infection: a randomized trial. *Gut* 2000;46:562-8.
18. Doo E, Hoofnagle JH. Combination therapy of hepatitis B. *Gut* 2000;46:450-1.
19. Farrell G. Hepatitis B e antigen seroconversion: effects of lamivudine alone or in combination with interferon alpha. *J Med Virol* 2000;61:374-9.
20. Rasi G, Mutchnick MG, Di Virgilio D, et al. Combination low-dose lymphoblastoid interferon and thymosin alpha 1 therapy in the treatment of chronic hepatitis B. *J Viral Hepat* 1996;3:191-6.
21. Regev A, Schiff ER. Drug therapy for hepatitis B. *Adv Intern Med* 2001;46:107-35.
22. Leung YK, So T. Treatment of chronic hepatitis B using thymosin alpha 1 and a combination of two nucleoside analogs, lamivudine and famciclovir. *AASLD Abst. Oct. 1998.*

Geliş Tarihi: 01.08.2001

Yazışma Adresi: Dr.Bünyamin DİKİCİ
Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediatri Kliniği,
21100 DİYARBAKIR
bdikici@dicle.edu.tr