

TALASEMİ MAJOR'LU HASTALARDA ORAL ŞELATÖRLERİN YAŞAM KALİTESİNE ETKİSİ

*Vedat UYGUN¹, Funda TAYFUN¹, Mediha AKCAN¹, Gülsün TEZCAN KARASU¹,
Alphan KÜPESİZ¹, Akif YEŞİLİPEK¹*

ÖZET

AMAÇ: Talasemi major'da yaşam kalitesini düşüren en önemli etkenlerden biri deferoxaminin uzun süreli subkutan uygulanmasının getirdiği zorluklardır. Bu kesitsel çalışmada, 8-18 yaş arası beta talasemi major'lu okul çocuklarında oral şelatörlerin yaşam kalitesine etkisi değerlendirilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM: Aynı merkezde en az 1 yıldır izlemde olan, talasemi major tanısı almış 32 hasta değerlendirildi. Deferiprone 40-75 mg/kg/g ve deferasiroks 20-40 mg/kg/g dozunda alınırken, deferipron günde 3 dozda ve deferasiroks sabah tek dozda oral alındı. Yaşam kalitesi değerlendirmesinde PedsQL anketi hastalara ve ebeveynlerine ayrı olarak uygulandı. İstatistiksel değerlendirmede, iki gruba ait nicel değişkenlerin karşılaştırılması amacıyla Student's t testi veya Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

BULGULAR: Oral şelatör kullanımının, çocukların kendilerine göre yaşam kalitesi toplam puanına etkisi olmamakla beraber ebeveynlere göre deferasiroks alan hastaların deferiprone alanlara göre yaşam kalitesi puan ortalamasının anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p=0.019$). Transfüzyon sıklığının artışı, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, yaşam kalitesini düşürdüğü gözlemlendi.

SONUÇ: Yaşam boyu tedavi uygulanmasının talasemi majordaki yaşam kalitesine etkisi nedeniyle hastalara olabildiğince az sıklıkta hastane viziti ve tedavi uygulanması gerekmektedir. Çalışmamızda daha az doz sıklığında uygulanan deferasiroks'un yaşam kalitesini deferipron'a göre arttırdığı gözlemlenmiştir.

Anahtar sözcükler: Yaşam kalitesi, talasemi major, şelatör

The Effect of Oral Chelators on Major Thalassemia Patients Life Quality

SUMMARY

OBJECTIVE: One of the most important factors which decrease the quality of life of thalassemia major patients is the discomfort of long term subcutaneous administration of deferoxamine. In this cross sectional study, we analysed the effect of oral chelator usage on quality of life of beta thalassemia major patients who are 8-18 years old school children.

MATERIALS and METHODS: We studied 32 thalassemia major patients who were under observation for at least one year at the same center. Deferiprone and deferasirox were used in a dose of 40-75 mg/kg/d thrice daily and 10-40 mg/kg/d once daily in the morning, respectively. PedsQL was used separately for patients and their parents to assess the quality of life. Statistical analyses were performed to compare the two groups' quantitative variables using the Student t-test or Mann-Whitney U test. Statistically significant meant a p-value of less than 0.05.

RESULTS: We determined that oral chelator usage did not affect the overall score of quality of life according to the self-reports of children, however according to the parents, the patients using deferasirox had significantly better quality of life than the patients using deferiprone ($p=0.019$). Higher frequency of transfusion decreased the quality of life scores, however it was not significant.

CONCLUSION: Because of the major effect of lifelong treatment on quality of life in thalassemia major, hospital visits and treatments should be in lower frequency. We determined that deferasirox with a lower frequency of dosage application improved quality of life better than deferiprone in users.

Key words: Quality of life, thalassemia major, chelator

İlk tanımlandığında ölümcül olan ve yaşam süresi hayatın ilk birkaç yılını geçmeyen talasemi major hastalığının, kronik transfüzyon uygulaması ve sonrasında şelasyonun da etkisinin saptanması ile yaşam süresi 40 yıla kadar uzamıştır. Tedavinin kısıtlı olduğu yıllarda hastalığa yönelik ilk amaç yaşam süresini uzatmak iken günümüzdeki temel amaç yaşam kalitesini arttırmaktır. Yaşam kalitesini düşüren faktörler talasemi tanısının aile üzerine etkisi, kronik bir duruma sahip olmak ve bu durumun normalden farklı olduğu düşüncesine neden olması, fenotipik değişiklikler (kemik deformiteleri, kısa boy)

"hastalıklı" hisse sebep olması, tedavi ve transfüzyon için hastaneye sık gitmek, her gün ilaç almak (uzun subkutan tedavi, oral tedavi), cinsel gelişimin geri kalması, fertilitenin azalması, sistemik komplikasyonlar (kemik, kalp, enfeksiyonlar, diyabet), belirsiz gelecek ve uzun dönem plan yapamamak şeklinde sıralanabilir. Düzenli transfüzyon ve tedaviye yeterli uyum gösterme komplikasyonların gelişmesi önler ve yaşam kalitesini doğrudan etkiler.

Yaşam kalitesini düşüren en önemli etkenlerden biri deferoxaminin uzun süreli subkutan

¹Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji, ANTALYA, TÜRKİYE

uygulanmasının getirdiği zorluklardır . Bu durum deferipron ve deferasiroks gibi oral şelatörlerin kullanıma girmesi sonrası azalmakla beraber bu iki ilacın yaşam kalitesine etkisi açısından yeterli çalışma yoktur. Torcharus ve ark. 2-18 yaş arası homozigot beta talasemi, HbE/beta talasemi ve hemoglobin H hastalığı olan ve deferoksamin, deferiprone ve deferasiroks alan 49 hastada yaptıkları çalışmada şelatörler arasında yaşam kalitesi açısından bir fark olmadığını saptamışlardır . Bu kesitsel çalışmada, büyüme ve gelişmede psikososyal etkilenenin belirgin olduğu daha homojen bir grup olan 8-18 yaş arası beta talasemi major'lu okul çocuklarında her iki oral şelatörün yaşam kalitesine etkisi değerlendirilmiştir.

GEREÇ ve YÖNTEM

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'nda en az 1 yıldır izlemde olan, talasemi major tanısı almış 8-18 yaş arası çocuklar değerlendirmeye alındı. Hastalar transfüzyon ve rutin tetkikler için 2-4 haftada bir hastaneye başvuran, 6 ay-1 yılda bir endokrinoloji ve kardiyoloji kontrolü uygulanan ve şelasyon için sadece oral şelatör kullanan hastalardan oluşmaktaydı. Hastalara hemoglobin düzeyleri 9 gr/dl üzerinde tutulacak şekilde hafta içi transfüzyon uygulanmaktaydı. Deferiprone 40-75 mg/kg/g ve deferasiroks 20-40 mg/kg/g dozunda alınırken, deferipron günde 3 dozda ve deferasiroks sabah tek dozda oral alındı.

Yaşam kalitesi değerlendirmesinde PedsQL anketi hastalara ve ebeveynlerine ayrı olarak uygulandı. Anket soruları bedensel, duygusal, toplumsal ve okulsal işlevsellik şeklinde 4 ayrı gruptan oluşmaktaydı. Sorular hastanın yaşına göre anlayabileceği şekilde soruldu ve bu soru grupları yaşlara göre 8-12 ve 13-18 olarak sınıflandırıldı. Bedensel işlevsellik soru grubu 8 sorudan, diğer gruplar 5 sorudan oluşmaktaydı. Sorular sorunların varlığına göre asla, nadiren, bazen, sıklıkla ve her zaman şeklinde 5 tür yanıt ile işaretlendi ve puanlama yapıldı.

Bedensel işlevsellikle ilgili sorular, yüz metreden fazla yürüme, koşma, spor aktiviteleri ya da egzersizlere katılma, ağır birşeyi kaldırma, tek başına banyo yapma veya duş alma, evde gündelik işleri yapma, ağrıların veya sızılarının olması ve son olarak da enerji düzeyini sorgulayan sorulardı. Duygusal işlevsellikle ilgili sorular, korkma, üzgün ya da ümitsiz olma, kızgın olma, uyumada güçlük ve ona ne olacağı hakkında endişelenme ile ilgili sorulardı. Toplumsal işlevsellik ile ilgili sorular diğer çocuklarla geçinmede zorlanma, diğer çocukların onunla arkadaş olmak istememesi, diğer çocuklar tarafından alaya alınma, aynı yaşdaki diğer çocukların yapabildiği şeyleri yapamaması ve diğer çocuklarla oynarken onlara ayak uydurabilmesi ile ilgili sorulardı.

Okuldaki işlevsellikle ilgili sorular sınıfta derse dikkatini verme, birşeyleri unutması okul görevleri ile başatması, kendini iyi hissetmediği için okula gitmemesi ve doktora veya hastaneye gitmek için okula gitmemesi ile ilgili sorulardı.

Her hastanın cinsiyeti, doğum tarihi, yaşı, anket tarihi, hangi şelasyon yöntemini kullandığı (deferasiroks, deferiprone), ne sıklıkta eritrosit transfüzyonu yapıldığı kaydedildi. Ciddi yan etki nedeniyle ilacı kesilen hastalar çalışmaya alınmadı.

Yaşam kalitesi üzerine etkisi olabileceği ve yapılan karşılaştırmalarda sonuçlara şelasyondan bağımsız etkisi olabileceği düşünülerek hastalara refah düzeyi sorgulaması yapıldı. Sorgulamada Hacettepe Üniversitesi Nüfus Etütleri Enstitüsü'nün Türkiye Nüfus ve Sağlık Araştırması saha çalışmasında kullandığı ölçek kullanıldı . Bu ölçek, hastanın ailesinin sahip olduğu belli başlı ev aletleri ve araba gibi mal varlıklarını sorgulamaktaydı. Yirmisekiz ayrı eşyanın sorgulandığı ölçek 3 gruba ayrıldı ve 0-10 arası, 11-20 arası ve 21 üstü eşyaya sahip aileler sınıflandırıldı. Genel olarak 0-10 arası eşyası olanlar ekonomik durumu en kötü sınıf, 21 üstü eşyası olanlar en iyi sınıf olarak kabul edildi.

Elde edilen veriler "SPSS for Windows (Version 16.0.0)" istatistik programı kullanılarak analiz edildi. İstatistiksel değerlendirmede, tanımlayıcı istatistikler kullanıldı. Nitel değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinde frekans ve yüzdeler, nicel değişkenlerin tanımlayıcı istatistiklerinde ise Ortalama ± Standart Sapma kullanılmıştır. İki gruba ait nicel değişkenlerin karşılaştırılması amacıyla Student's t testi veya Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. İstatistiksel olarak anlamlılık için $p < 0.05$ kabul edilmiştir.

BULGULAR

Çalışmamızda 8-18 yaş arası 32 hasta değerlendirildi (Tablo 1). Bulgular daha çok 8-12 yaş grubundan orta düzeyde refah seviyesi olan hastalardan oluşmaktaydı. Yaşam kalitesi puanlaması Tablo 2'de gösterilmektedir. Şelasyonun, çocukların kendilerine göre yaşam kalitesi toplam puanına etkisi olmamakla beraber ebeveynlere göre deferasiroks alan hastaların deferiprone alanlara göre yaşam kalitesi puan ortalamasının anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı ($p=0.019$). Ferritin düzeyinin ve transfüzyon sıklığı artışının ebeveynlerdeki anlamlı farka etkisi olmadığı görüldü. Kan alma sıklığının artışı, istatistiksel olarak anlamlı olmasa da, yaşam kalitesini düşürdüğü gözlemlendi.

Hastalara fiziksel, duygusal, sosyal ve okulla ilgili sorulara verilen yanıtlar ayrı gruplar halinde değerlendirildi. Genel olarak her soru grubunda çocuklara göre yaşam kalitesi puanı istatistiksel olarak anlamlı etkilennememekle beraber deferasiroks alan çocukların günlük işlerinde daha az sıkıntı çektikleri (deferipron 73,2 deferasiroks 93,0; $p=0,099$) ve okulla

Tablo 1. Hastaların klinik ve demografik özellikleri.

Hastaların klinik özellikleri		Deferiprone	Deferasiroks	Tüm hastalar
Yaş (yıl)		12,2 (8,5-17,5)	10,2 (8,1-16,6)	11,1 (8,1-17,5)
Cinsiyet	erkek	9	7	16
	kız	5	11	16
Yaş grupları	8-12	7	14	21
	13-18	7	4	11
Kan alma sıklığı	3-4 haftada bir	10	14	24
	2 hafta ve daha sık	4	4	8
Ferritin		2977 (400-11259)	2299 (820-4158)	2596 (400-11259)
Refah düzeyi	0-10	2	1	3
	11-20	12	15	27
	20-28	0	2	2

Tablo 2. Yaşam kalitesi puanları

Fiziksel sorular	Hasta puanı			Ebeveyn puanı		
	Deferipron	Deferasiroks	p	Deferipron	Deferasiroks	p
Yürüme	75,0	70,8	0,808	53,5	72,2	0,180
Koşma	66,7	62,5	0,512	41,0	62,5	0,091
Spor	82,1	79,1	0,837	66,0	76,3	0,398
Ağırlık kaldırma	41,0	48,6	0,587	60,7	69,4	0,694
Banyo yapma	85,7	86,1	0,955	58,9	68,0	0,536
Gündelik iş	73,2	93,0	0,099	58,9	80,5	0,135
Ağrı duyma	60,7	66,6	0,779	50,0	63,8	0,168
Enerji düzeyi	76,7	72,2	0,779	53,5	77,7	0,049
Toplam	70,0	72,3	0,694	55,3	71,3	0,059
Duygusal sorular						
Korkma	67,8	75,0	0,419	60,7	70,83	0,319
Üzülme	58,9	50,0	0,488	50,00	56,9	0,338
Kızma	58,9	43,0	0,145	46,4	45,8	1,000
Uyuma	71,4	86,1	0,442	64,2	88,8	0,077
Endişe duyma	71,4	73,6	0,985	58,9	72,2	0,464
Toplam	65,7	65,5	0,808	56,0	66,9	0,135
Sosyal sorular						
Akranlarıyla geçinme	96,4	97,2	0,722	73,2	86,1	0,442
Akranlarının arkadaş olmaması	94,6	94,4	0,925	94,6	97,2	0,866
Alay edilme	85,7	86,1	0,955	91,0	97,2	0,587
Akranlarının yaptığını yapamama	71,4	77,7	0,561	86,7	86,1	0,084
Akranlarına uyamama	76,7	79,1	0,985	50,0	83,3	0,020
Toplam	85,0	86,9	0,896	75,0	90,0	0,009
Okulla ilgili sorular						
Dikkat azalması	69,6	88,8	0,099	62,5	79,1	0,283
Unutma	51,7	61,1	0,488	60,7	65,2	0,808
Ödevlerini yapabilme	64,2	83,3	0,156	82,1	80,5	0,694
Kötü hissettiği için okula gitmeme	66,0	75,0	0,512	58,9	76,3	0,116
Hastaneye gittiği için okula gitmeme	55,3	59,7	0,750	64,2	65,8	0,750
Toplam	61,4	73,6	0,180	65,7	73,0	0,338
Anket toplam	70,5	74,6	0,536	63,0	75,3	0,019

ilgili daha az sorun yaşadıkları gözlemlendi (sırasıyla 61,4 ve 73,6; p=0,180). Ebeveynlere göre hastaların yaşam kalitesi değerlendirmesinde deferasiroks alan hastalarda her soru grubunda genel olarak daha yüksek puan saptandı ancak istatistiksel anlamlılık enerji düzeyi ve sosyal ilişkilerde görüldü (sırasıyla p=0,049 ve p=0,009).

TARTIŞMA

İyi kaynaklara sahip merkezlerde talasemi major'lu hastaların yaşam süresi uzamakta, bu da talasemili hastaların kendini daha iyi hissetmeye gayret etme ve üretime katkıda bulunma isteğiyle sosyal hayata dahil olmaya çalışmasıyla sonuçlanmaktadır.

Çoğu yaşam kalitesi çalışması talaseminin psikososyal yönüne odaklanmıştır . Ancak tedavinin de yaşam kalitesine büyük etkisi olmaktadır . Bazı kan testleri ve kan transfüzyonu için düzenli poliklinik başvuruları ve demir şelasyonu yöntemlerinin bazı zorluklar içermesi, talasemili bir hastanın ailesini korkutmakta ve üzmektedir. Yaşam süresini uzatan, komplikasyonları azaltan veya kontrol altına alan şelasyon gibi tedaviler yaşam kalitesini artırıyor gibi görünmekle beraber eğer tedavi zor tolere edilebilecek bir yöntem ise yararlı etkisini ortadan kaldıracaktır. Abetz ve arkadaşlarının çalışmasında demir yükünün ve şelasyonun yaşam kalitesine etkisinin çok yüksek olduğu ve uyumun artırılması için oral şelatör tedavi yöntemlerinin artırılması gerektiği vurgulanmıştır . Cappellini ve ark. oral deferasiroks alan hastaların subkutan deferoxamin alan hastalara göre daha yüksek hasta uyumu ve memnuniyeti bildirmişlerdir . Yine de her iki oral şelatörün de farklı uygulama şekilleri nedeniyle yaşam kalitesine etkisinin farklı olabileceği düşünülebilir. Deferipron kısa yarı ömrü nedeniyle günde 3 kez alınmakta, deferasiroks ise uzun yarı ömrü nedeniyle günde bir kez alınması yeterli olmaktadır.

Bir çok tedavi şeklinde olduğu gibi uygulanan tedavinin yan etkileri ve gün içindeki uygulama sıklığı talasemili hastaların yaşam kalitesine etki edebilir. Torcharus ve ark.'nın çalışmasında hastaların 18'i deferipron ve 16'sı deferasiroks almaktaydı ve her iki ilaç grubunun yaşam kaliteleri açısından bir fark saptanmamıştı . Bizim çalışmamızda hastaların ebeveynlerine göre, günde bir kez deferasiroks alan çocukların yaşam kalitesi günde üç kez deferipron alan hastalardan anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. Ayrıca 3 haftadan daha uzun aralıklarla uygulanan transfüzyona göre 2 hafta ve daha sık uygulanan transfüzyonun yaşam kalitesini (istatistiksel olarak anlamlı olmasa da) düşürdüğü gözlemlenmiştir. Bu durum, tedavi sıklığını azaltan yöntemlerin yaşam kalitesini doğrudan etkileyeceği şeklinde yorumlanabilir.

Soru gruplarına göre değerlendirildiğinde, ebeveynlere göre, deferasiroks alan hastaların yaşam

kalitesi deferipron alanlara göre genel olarak daha yüksek saptanmakla beraber anket doğrudan çocuklara uygulandığında alınan puanlarda belirgin farkın olmadığı görüldü. Ebeveynlere göre, deferasiroks alan çocukların kendilerini, deferipron alanlara göre anlamlı olarak daha enerjik hissettikleri ve sosyal açıdan daha az sıkıntı çekmekte oldukları saptandı. Nuboer ve arkadaşları iki günde bir pompa değiştirerek insülin tedavisi alan diabetik çocukların, günde dört kez insülin enjeksiyonu uygulayan çocuklara göre daha yüksek yaşam kalitesine sahip olduğunu göstermiştir . Bizim çalışmamızda da görüldüğü gibi daha sık ilaç alma nedeniyle çocukların kendini daha hastalıklı hissetmesi bu duruma neden olmuş olabilir.

Çalışmamızda bir kaç kısıtlama mevcuttu. Birincisi, talasemi major'da yaşam kalitesini etkileyen nedenler multifaktöryeldir ve şelatörlerin yaşam kalitesine etkisini bu faktörler etkilemiş olabilir. İkincisi, çalışmamızda sağlıklı kontrol grubu yoktur ve şelatörlerin yaşam kalitesini ne kadar artırdığı gösterilememiştir. Üçüncüsü, talasemi majorlu hasta aileleri kronik hastalığın getirdiği psikososyal etkiler nedeniyle negatif yönde etkilenmiş olabilir ve bu durum ebeveynlerde daha sık ilaç vermek zorunda kalmaları nedeniyle daha düşük yaşam kalitesi puanlamalarına neden olmuş olabilir.

Talasemi major'lu hastalarda yaşam kalitesi multifaktöryel nedenlerle düşmektedir. Yaşam boyu tedavi uygulanmasının yaşam kalitesine etkisi nedeniyle hastalara olabildiğince az sıklıkta hastane viziti ve tedavi uygulanması gerekmektedir. Çalışmamızda daha az doz sıklığında uygulanan deferasiroks'un yaşam kalitesini deferipron'a göre artırdığı gözlemlenmiş olmakla beraber uzun izlem süreli olgu sayısı arttıkça şelatörlerin yaşam kalitesine katkısı ile ilgili daha aydınlatıcı verilerin elde edileceğini düşünmekteyiz.

KAYNAKLAR

1. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica* 2004; 89(10):1187-93.
2. Telfer P, Constantinidou G, Andreou P, Christou S, Modell B, Angastiniotis M. Quality of life in thalassemia. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1054: 273-82.
3. Maggio A, D'Amico G, Morabito A, Capra M, Ciaccio C, Cianciulli P et al. Deferiprone versus deferoxamine in patients with thalassemia major: a randomized clinical trial. *Blood Cells Mol Dis* 2002; 28(2):196-208.
4. Hoffbrand AV, F AL-R, Davis B, Siritanakatkul N, Jackson BF, Cochrane J et al. Long-term trial of deferipron in 51 transfusion-dependent iron overloaded patients. *Blood* 1998;91(1):295-300.
5. Torcharus K, Pankaew T. Health-related quality of life in Thai thalassaemic children treated with iron chelation. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*

- 2011;42(4):951-9.
6. HIPS. Turkey Demographic and Health Survey. With the contributions of General Directorate of Mother and Child Health/Family Planning, Ministry of Health, TUBITAK, Ankara, Turkey 2008: <http://www.hips.hacettepe.edu.tr/eng/tdhs08/>.
 7. Porter JB, Jaswon MS, Huehns ER, East CA, Hazell JW. Desferrioxamine ototoxicity: evaluation of risk factors in thalassaemic patients and guidelines for safe dosage. Br J Haematol 1989;73(3):403-9.
 8. Taher A, Cappellini MD, Vichinsky E, Galanello R, Piga A, Lawniczek T, et al. Efficacy and safety of deferasirox doses of >30 mg/kg per d in patients with transfusion-dependent anaemia and iron overload. Br J Haematol 2009; 147(5):752-9.
 9. DeBaun MR, Sarnaik SA, Rodeghier MJ, Minniti CP, Howard TH, Iyer RV, et al. Associated risk factors for silent cerebral infarcts in sickle cell anemia: low baseline hemoglobin, sex, and relative high systolic blood pressure. Blood 2012;119(16):3684-90.
 10. Cassinerio E, Roghi A, Pedrotti P, Brevi F, Zanaboni L, Graziadei G et al. Cardiac iron removal and functional cardiac improvement by different iron chelation regimens in thalassemia major patients. Ann Hematol 2012.
 11. Kolnagou A, Kleanthous M, Kontoghiorghes GJ. Efficacy, compliance and toxicity factors are affecting the rate of normalization of body iron stores in thalassemia patients using the deferiprone and deferoxamine combination therapy. Hemoglobin 2011;35(3):186-98.
 12. Abetz L, Baladi JF, Jones P, Rofail D. The impact of iron overload and its treatment on quality of life: results from a literature review. Health Qual Life Outcomes 2006;4:73.
 13. Cappellini MD, Bejaoui M, Agaoglu L, Porter J, Coates T, Jeng M, et al. Prospective evaluation of patient-reported outcomes during treatment with deferasirox or deferoxamine for iron overload in patients with beta-thalassemia. Clin Ther 2007;29(5):909-17.
 14. Nuboer R, Borsboom GJ, Zoethout JA, Koot HM, Bruining J. Effects of insulin pump vs. injection treatment on quality of life and impact of disease in children with type 1 diabetes mellitus in a randomized, prospective comparison. Pediatr Diabetes 2008;9(4 Pt 1):291-6.

YAZIŞMA ADRESİ

Uzm. Dr. Vedat UYGUN
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk
Hematoloji-Onkoloji, ANTALYA, TÜRKİYE

E-Posta : vedat@akdeniz.edu.tr

Geliş Tarihi : 30.12.2012

Kabul Tarihi : 01.04.2013