

KRONİK BÖBREK YETMEZLİĞİNDE DEMİR EKSİKLİĞİ ANEMİSİNDE DEMİR KARBOKSİMALTOZ TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİ: TEK MERKEZ DENEYİMİ

THE EFFICACY OF FERRIC CARBOXYMALTOSE TREATMENT IN PATIENTS WITH CHRONIC KIDNEY DISEASE :A SINGLE CENTER STUDY

Sinem NAMDAROĞLU¹ Ali Hakan KAYA²

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği, İzmir

²Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İstanbul Ümraniye Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Hematoloji Kliniği İstanbul

Anahtar Sözcükler: Böbrek yetmezliği, kronik, demir eksikliği anemisi

Keywords: Renal failure, chronic, iron deficiency anemia

Yazının alınma tarihi: 04.12.2018 Kabul tarihi: 22.02.2018 Online basım: 01.04.2019

ÖZ

Giriş: Kronik böbrek yetmezliğinde demir eksikliği anemisi hastalığın mortalitesi ve morbitidesi ile doğrudan ilişkilidir. Bu hastalarda demir tedavisinin intravenöz yoldan uygulanması hem daha hızlı yanıtla oral tedavilere göre üstün hem de güvenilir bir yöntemdir. Çalışmamızda GFR <60 ml/dk/1,73 m² olan prediyaliz ve diyaliz aşamasındaki ileri evre KBY olgularımızda demir eksikliği anemisi tespiti ile birlikte tedavide verdiğimiz IV demir karboksimaltoz tedavi sonuçlarını paylaşmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Ocak 2014 - Haziran 2018 tarihleri arasında IV olarak demir karboksimaltoz tedavisi uygulanmış, GFR <60 ml/dk/1,73 m² olan 125 KBY olgusunun sonuçları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmaya tanı anı medyan yaşı 63 (19-92) olan % 60,8 (n:76)'ı kadın ve % 39,2 (n:49)'si erkek toplam 125 olgu dahil edildi. Değerlendirmede % 8,8 (n: 11) olguda malignite saptandı. Uygulanan demir karboksimaltoz dozu medyan 1000 (500-1500) mg ve yanıt değerlendirme zamanı medyan 6 (4-6) hafta idi. Tedavi sonrası değerlendirilmede hemoglobin düzeyinde ortalama 1,4 g/dL, ferritin değerinde ise ortalama 165,4 ng/mL artış elde edildi.

Sonuç: Kronik böbrek yetmezliğinde demir eksikliği anemisi hastalık yönetiminde önde gelen klinik bulgulardan biridir. İntravenöz uygulanan demir karboksimaltoz tedavisi erken dönem yanıtta etkin ve güvenilir bir tedavi yöntemidir.

SUMMARY

Introduction: In chronic kidney disease (CKD), iron deficiency anemia is directly related to the mortality and morbidity of the disease. Intravenous administration of iron therapy for these patients is both superior with more rapid response compared to oral treatments and is a reliable method. In our study, we aimed to share the results of IV ferric carboxymaltose treatment in our advanced stage CKD cases at predialysis and dialysis with GFR <60 ml/min/1.73 m² following detection of iron deficiency anemia.

Material and Method: The results of 125 CKD cases with GFR<60 ml/min/1.73 m² who received IV ferric carboxymaltose treatment in İzmir Bozyaka Training and Research Hospital between January 2014 - June 2018 were retrospectively evaluated.

Results: A total of 125 cases with a median age of 63 years (19-92), 60.8% (n:76) females and 39.2% (n:49) males, were included in the study. In the evaluation, malignancy was detected in 8.8% (n:11) of the cases. The median dose of ferric carboxymaltose applied was 1000 (500-1500) mg and the median response time was 6 (4-6) weeks. In the postoperative evaluation, a mean increase of 1.4 g/dL was obtained in hemoglobin levels and 165.4 ng/mL in ferritin levels.

Conclusion: Iron deficiency anemia is one of the leading clinical findings in the management of chronic renal failure. Intravenous ferric carboxymaltose treatment is an effective and reliable treatment method in early response.

GİRİŞ

Dünya sağlık örgütü (WHO)'ne göre hemogloblin değerinin erkeklerde 13 g/dL, gebe olmayan kadınlarda 12 g/dL ve gebelerde 11 g/dL'nin altında olması anemi olarak kabul edilmektedir. Demir eksikliği anemisinde en sık neden alım eksikliğidir (1). Kronik böbrek yetmezliği (KBY) ise farklı etyolojik nedenlere bağlı gelişen, böbrek yapısı ve işlevindeki değişikliklerle karakterize heterojen bir hastalık grubudur (2). Glomerüler filtrasyon hızı (GFR) değeri temelli renal fonksiyon bozukluk düzeyi Kidney Disease Improving Global Outcome (KDIGO) klavuzuna göre klinik evrelere ayrılmıştır (3). İlk semptom genellikle noktüri ve anemiye bağlı halsizliktir. Renal hasarda artışla birlikte ortaya çıkan başta enfeksiyonlara yatkınlık, metabolik durum bozuklukları, hiperparatiroidi ve anemi gibi birçok komplikasyon hastalık ilişkili morbitide ve mortalitenin ana belirleyicisi olmaktadır (4).

KBY hastalarında aneminin etyolojisinde, böbrek tarafından üretilen eritropoietin düzeyinin KBY zemininde azalması ve üremiye bağlı eritrositlerin yaşam süresinin kısalması temel rol oynar (4). Birçok hastada altta yatan inflamatuvar duruma bağlı olarak hepsidin ilişkili kronik hastalık anemisi gözlemlenebilir (5).

Renal yetmezlik anemisi ve kronik hastalık anemisi tedavisinde kullanılan eritropoez uyarıcı ajanların etkisini belirleyen en önemli parametre hemogloblin üretiminde kullanılacak olan demirin vücutta yeterli düzeyde olmasıdır (6,7). Demir eksikliği anemisi olan KBY hastalarında hedef ferritin düzeyi normal popülasyona göre farklıdır. Klavuzlarda non-diyaliz KBY hastalarında hedef ferritin düzeyini >100 ng/ml, diyaliz bağımlı hastalarda >200 ng/ml iken özellikle eritropoezi stimüle edici ajan kullanılacak olanlarda ise >500 ng/ml olarak önermektedir (2,6).

KBY olgularında demir tedavisinin nasıl verilmesi gerektiği konusunda ise netlik yoktur. Demir oral veya intravenöz (IV) olarak verilebilir. Farklı klavuzlar ve otoriteler tarafından özellikle ileri evre (evre 3 ve sonrası) KBY ve diyaliz bağımlı KBY olgularında IV tedavi seçiminin daha yararlı olduğu konusunda önerileri vardır (7). Randomize çalışmalar diyaliz hastalarında aneminin düzeltilmesi açısından IV demir tedavisinin oral demirden daha etkili olduğunu göstermiştir (8-10). Diyalize girmeyen KBY olgularında ise IV ve oral tedavilerin yanıtı konusunda farklı sonuçlar vardır (11,12). Fakat prediyaliz aşamasındaki hastalarda IV demir tedavisinde hematopoitik cevap daha hızlı olduğu vurgulanmaktadır (12). IV demir tedavisinde yüksek dozda demirin dolaşıma verilmesi ile KBY hastalarında renal fonksiyonu bozacağı yönünde endişeler bulunsa da çalışmalar bunu desteklememekte ve güvenilir bir tedavi olduğunu bildirmektedir (13). Biz bu çalışmamızda GFR <60 ml/dk/1,73 m² olan prediyaliz ve diyaliz aşamasındaki ileri evre KBY olgularımızda demir eksikliği anemisi tespiti ile birlikte tedavide verdiğimiz IV demir karboksimaltoz tedavi sonuçlarını paylaşmayı amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde Ocak 2014 - Haziran 2018 tarihleri arasında IV olarak demir karboksimaltoz tedavisi uygulanmış, GFR <60 ml/dk/1,73 m² olan 125 KBY olgusunun sonuçları geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. GFR ≥60 ml/dk/1,73 m², hgb >13 g/dL ve ferritin >100 olgular ve çalışma dışı bırakılmıştır.

KBY tanı ve hastalık evre sınıflaması standart kriterlere göre yapıldı (2). GFR hesaplanmasında online (<http://www.nefroloji.org.tr/formul.php#>) olarak otomatik hesaplama yöntemi ile MDRD formülü (Modification of Diet in Renal Diseases

Study, $GFR = 186 \times (\text{Serum kreatinin})^{-1.154} \times (\text{Yaş})^{-0.203}$ (eger kadın) $\times 0.742$ (eger siyah) $\times 1.212$ kullanıldı. Anemi tanımlaması WHO ve KDIGO önerisine göre tanımlandı (2,4). Etiyolojik değerlendirme klinik tabanlı yaklaşımla gastrointestinal sisteme ve genitoüriner sisteme yönelik görüntüleme yöntemleri ve/veya endoskopik işlemler ile yapıldı. Tüm hasta grubunda demir eksikliği anemisi tedavisinde IV yoldan uygulanan demir karboksimaltoz kullanıldı. Verilecek toplam demir dozu (mg)= ağırlık (kg) \times Normal-hasta hemoglobin farkı $\times 2,4 + 500$ formülü ile hesaplandı. Hesaplanan değer 1000 mg dozuna kadar olanı tek seferde >1000 mg'dan fazla olanı ise 1 hafta ara ile 2 seferde 250 cc steril % 0,9 sodyum klorür çözeltisiyle seyreltilip 15 dakikalık infüzyon yoluyla uygulandı. Tedavi sonrası yanıt değerlendirme 4-6 hafta sonra tam kan sayımı ve ferritin düzeyi değerlendirilerek yapıldı.

Bütün veriler "SPSS 20.0 for Windows" (SPSS Inc.) yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Çalışmamız yerel Etik Kurul tarafından onaylandı ve Helsinki Deklarasyonuna uygun olarak yapıldı. Yazarlar arasında çıkar çatışması yoktur.

BULGULAR

Çalışmaya tanı anı medyan yaşı 63 (19-92) olan % 60,8 (n:76)'ı kadın ve % 39,2 (n:49)'si erkek toplam 125 olgu dahil edildi. Hastaların KDIGO sınıflamasına göre dağılımı %24,8 (n:31) evre 3 (GFR: 30-59), % 38,4 (n:48) evre 4 (GFR: 15-29) ve %36,8 (n:46) evre 5 (GFR: <15) idi. Demir eksikliği anemisi etiyojik nedene yönelik yapılan değerlendirmede % 56,8 (n:71) olguda bir nedene ulaşamadı. Değerlendirmede % 8,8 (n: 11) olguda malignite saptandı. Malignite dışı etiyojik nedenler ise % 16,8 (n: 21) üst gastrointestinal sistem, % 4 (n: 5) alt gastrointestinal sistem, %

9,6 (n: 12) genita-üriner sistem kaynaklıydı ve % 4 (n: 5) olguda ise nütisyonel alım eksikliği olarak değerlendirildi. Uygulanan demir karboksimaltoz dozu medyan 1000 (500-1500) mg ve yanıt değerlendirme zamanı medyan 6 (4-6) hafta idi. Hastalara ait demir karboksimaltoz tedavisi öncesi ve yanıt değerlendirme sonuçları Tablo 1'de verilmiştir. Uygulama sırasında demir karboksimaltoz tedavisini engelleyecek herhangi bir ilaç ilişkili komplikasyon gözlenmedi.

TARTIŞMA

18 yaş üstü KBY olgularının prevalansı dünyada ortalama %10-16 arasında, Türkiye ise %15,7 oranındadır (14,15). Bu oranlara bakıldığında her 7-10 kişiden birinde farklı evrelerde renal yetmezlik mevcuttur. Ülkemiz KBY prevalans çalışması olan CREDIT sonuçlarına göre GFR <60 ml/dk olan hasta oranı %5,2 saptanmış ve bu sonuç her 20 yetişkinden birisinde ileri düzeyde KBY tanısı olduğunu göstermektedir (15). Yaşlanma ile birlikte GFR tedrici olarak düşmekte ve özellikle 40 yaşından sonra bu gerileme hızlanmaktadır. Bu nedenle ileri yaş olgularda KBY prevalansı daha yüksek oranlarda gözlenmektedir. 40 yaş altında prevalans %10'un altında iken 75 yaş üzerinde ise %50'den daha fazladır (14). Bizim çalışmamızda GFR <60 ml/dk/1,73 m² olan olgular dahil edilmişti ve bu olgularda medyan yaş KBY prevalansının yüksek olabileceği yaş olan 63 idi. CREDIT çalışmasına göre ülkemizde KBY olgularında cinsiyet %55,7 kadın, %44,3 erkek olarak saptanmıştı (15). Çalışmamızda kadın olgulardaki KBY oranı CRADIT çalışması ile benzer şekilde erkeklere göre sırasıyla %60,8'e karşın %39,2 ile daha fazlaydı.

Tablo 1. Demir karboksimaltoz tedavisi öncesi ve yanıt değerlendirme sonuçları

	Tedavi öncesi (medyan-aralık)	Tedavi sonrası (medyan-aralık)
Hemoglobin (g/dL)	9,9 (7,9-12,6)	11,3 (7,3-14,5)
Hematokrit (%)	32,1 (24,6-39,6)	35,2 (23,8-46,7)
MCV (fL)	85,6 (60,2-98,7)	88,6 (60,8-102,2)
Ferritin (ng/mL)	24,3 (2,3-98,9)	189,7 (7,5 -689,2)

Normal popülasyon demir eksikliği anemisinde tipik olarak serum ferritin konsantrasyonuna <30 ng/mL dir. Demir eksikliği olan KBY hastalarında ise vücutta gelişen yaygın inflamasyon nedeni ferritin düzeyi daha yüksek beklenir. Bu nedenle bu hastalarda ferritin değeri alt sınırı daha yüksek değerler olarak kabul edilmiştir (16). İleri evre KBY hastalarında ferritin düzeyi 100 ng/ml, diyaliz bağımlı hastalarda ise 200 ng/ml' nin altında ki değerler demir eksikliği ile uyumlu olarak kabul edilemektedir (2,6). Bizim olgularımızda IV demir karboksimaltoz uygulama öncesi değerlendirmede; medyan hemoglobin 9,9 g/dL (7,9-12,6) ve medyan ferritin düzeyi ise 24,3 ng/mL (2,3-98,9) arasında olarak KBY hastaları için demir eksikliği anemisi tanısını destekler özellikteydi. Normal popülasyon demir eksikliği anemisi etyolojik değerlendirme için yapılan çalışmalarda en önemli neden erişkin erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda gastrointestinal sistemden olan kronik kan kayıpları iken premenopozal kadınlarda ise menstrüasyonla olan kanamalardır (17). KBY hastalarında ki demir eksikliği anemisinin etyolojik değerlendirilmesi ile ilgili yapılan çalışmalarda; nütrisyonel (düşük protein ağırlıklı diyet) olarak alım azlığı, üremiye bağlı gastroparazi, anti fosfor ilaç kullanımı, ve gastrointestinal kanama (profilaktik asetilsalisilik asit kullanımı, üremik gastroenteropati) başta gelen nedenler olarak bildirilmiştir (12,18,19). Çalışmamızda %56,8 hastada etyolojik bir neden bulunamadı. Bu olgularda ki altta yatan neden olarak çalışmalara göre değerlendirildiğinde üremiye bağlı ve ilaç ilişkili emilim eksikliği olarak kabul edilebilir. %24,8 olguda gastrointestinal yolak ile ilgili emilim yada kayıp ilişkili neden saptanmışken %9,6 olguda ise genita-üriner sistem kaynaklı neden saptandı. Çalışmamızda ki dikkat çeken ayrıntı ise %8,8 olguda etyolojik neden yeni tanı primer malignite saptanmış olmasıydı. Bu sonuçlarımıza göre KBY olgularında ki demir eksikliği tespit edilmesinde tıpkı normal popülasyonda olduğu gibi etyolojik değerlendirme seçilmiş olgularda yapılmalıdır sonucu çıkarılabilir.

Demir karboksimaltoz tedavisinin KBY olgularındaki etkinlik ve güvenilirliğini araştıran randomize çalışmalarda başarılı sonuçlar elde edilmiştir. FIND-CKD çalışmasında diyalize girmeyen 626 KBY olgusunda demir eksikliği anemisi tedavisinde oral demir ve IV demir karboksimaltoz karşılaştırılmıştır. Bu çalışmanın erken dönem (8-12 hafta) ve birinci yıl değerlendirme sonuçlarına göre IV demir karboksimaltoz hem erken hemoglobin yanıtı hem de demir ihtiyacını geciktirmede oral demir tedavisine göre üstün olduğu saptandı. Ayrıca renal toksisite bakımında aralarında fark yoktu (12,20). Bu çalışmanın aksine oral demir ile IV demir arasında fark olmadığını destekleyen çalışmalarda vardır (21). Diyalize giren hastalarda ise IV demir tedavisinin daha öncelikli olması gerektiği çalışmalarda kanıtlanmıştır (22,23). IV demir tedavisi ile erken dönem yanıtta hemoglobinde 1 g/dL üzerinde artış beklenmektedir. Bizim çalışmamızda medyan 6 (4-6) hafta sonrası değerlendirilmede hemoglobin düzeyinde ortalama 1,4 g/dL, ferritin değerinde ise ortalama 165,4 ng/mL artış elde edildi. Çalışmamız sonucunda ferritin düzeyinde artış saptansada ileri düzey KBY olgularında ki hedef değerden hala düşük düzeyde olduğu açıktır. Bu hastalarda IV demir karboksimaltoz tedavisinin belirli aralıklarla uygulanması gerekmektedir. Demir karboksimaltoz IV infüzyon sırasında hastalarımızda tedaviyi kesilecek düzeyde literatürle uyumlu olarak yan etki gelişmedi.

SONUÇ

Randomize çalışmalar (FIND-CKD and REVOKE) ve 2012 KDIGO kılavuzu halen KBY de hedef ferritin düzeyi, oral yada IV ajan kullanımı ve idame demir tedavi gerekliliği konusunda önerilerde bulunsa da net kanıtlar sunmamaktadır. Bizim çalışmamız verilerine göre sonuç olarak ileri evre KBY olgularında ki demir eksikliği anemi tedavisinde IV demir karboksimaltoz yan etki profili düşük olması, kullanım kolaylığı, erken dönem hemogloblin yanıtı ve hasta uyumu açısından IV demir tedavisini öneren literatürle uyumlu sonucu çıkarılabilir.

KAYNAKLAR

1. World Health Organization. Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control. A guide for programme managers 2001; 47-62.
2. Levey AS, Eckardt KU, Tsukamoto Y, Levin A, Coresh J, Rossert J, et al. Definition and classification of chronic kidney disease: a position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2005; 67(6): 2089-100.
3. Levin A, Stevens PE. Summary of KDIGO 2012 CKD Guideline: Behind the scenes, need for guidance, and a framework for moving forward. *Kidney Int* 2014; 85(1): 49-61.
4. Hsu CY, McCulloch CE, Curhan GC. Epidemiology of anemia associated with chronic renal insufficiency among adults in the United States: results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13(2): 504-10.
5. Fox CS, Larson MG, Leip EP, Culleton B, Wilson PW, Levy D. Predictors of new-onset kidney disease in a community-based population. *JAMA* 2004; 291(7): 844-50.
6. The International Society of Nephrology . Diagnosis and evaluation of anemia in CKD. *Kidney Int Suppl* 2012; 2(4): 288-91.
7. Locatelli F, Aljama P, Bárány P, Canaud B, Carrera F, Eckardt KU, et al. Revised European best practice guidelines for the management of anaemia in patients with chronic renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2004; 19 (Suppl. 2):i1-47.
8. Macdougall IC, Tucker B, Thompson J, Tomson CR, Baker LR, Raine AE. A randomized controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin. *Kidney Int* 1996; 50(5): 1694-9.
9. Li H, Wang SX. Intravenous iron sucrose in Chinese hemodialysis patients with renal anemia. *Blood Purif* 2008; 26(2): 151-6.
10. Warady BA, Kausz A, Lerner G, Brewer ED, Chadha V, Brugnara C, et al. Iron therapy in the pediatric hemodialysis population. *Pediatr Nephrol* 2004; 19(6): 655-61.
11. Van Wyck DB, Roppolo M, Martinez CO, Mazey RM, McMurray SA randomized, controlled trial comparing IV iron sucrose to oral iron in anemic patients with nondialysis-dependent CKD. *Kidney Int* 2005; 68(6): 2846-56.
12. Macdougall IC, Bock AH, Carrera F, Eckardt KU, Gaillard C, Van Wyck D et al.FIND-CKD: a randomized trial of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with chronic kidney disease and iron deficiency anaemia. *Nephrol Dial Transplant* 2014; 29 (11): 2075-84.
13. Agarwal R, Kusek JW, Pappas MK. A randomized trial of intravenous and oral iron in chronic kidney disease. *Kidney Int* 2015; 88(4): 905-14.
14. Hallan SI, Coresh J, Astor BC, Asberg A, Powe NR, Romundstad S, et al. International comparison of the relationship of chronic kidney disease prevalence and ESRD risk. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17(8): 2275-84.
15. Süleymanlar G, Utaş C, Arınoy T, Ateş K, Altun B, Altıparmak MR, et al. A population based survey of chronic renal disease in Turkey – The CREDIT study. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26(6): 1862-71.
16. Rocha LA, Barreto DV, Barreto FC, Dias CB, Moysés R, Silva MR, et al. Serum ferritin level remains a reliable marker of bone marrow iron stores evaluated by histomorphometry in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4(1): 105-9.
17. Goddard AF, James MW, McIntyre AS, Scott BB. Guidelines for the management of iron deficiency anemia. *Gut* 2011; 60(10): 1309-16.
18. Babitt JL, Lin HY. Mechanisms of anemia in CKD. *J Am Soc Nephrol* 2012; 23(10):1631-4.
19. Fernández-Rodríguez AM, Guindeo-Casasús MC, Molero-Labarta T, Domínguez-Cabrera C, Hortal-Cascón L, Pérez-Borges P, et al. Diagnosis of iron deficiency in chronic renal failure. *Am J Kidney Dis* 1999; 34(3): 508-13.
20. Roger SD, Gaillard CA, Bock AH, Carrera F, Eckardt KU, Van Wyck DB, et al. Safety of intravenous ferric carboxymaltose versus oral iron in patients with nondialysis-dependent CKD: an analysis of the 1-year FIND-CKD trial. *Nephrol Dial Transplant* 2017; 32(9): 1530-9.
21. Rozen Zvi B, Gafter Gvili A, Paul M, Leibovici L, Shpilberg O, Gafter U. Intravenous versus oral iron supplementation for the treatment of anemia in CKD: Systematic review and meta analysis. *Am J Kidney Dis* 2008; 52(5): 897-906.
22. Brookhart MA, Freburger JK, Ellis AR, Winkelmayer WC, Wang L, Kshirsagar AV. Comparative short-term safety of sodium ferric gluconate versus iron sucrose in hemodialysis patients. *Am J Kidney Dis* 2016; 67(1): 119-27.

23. Freburger JK, Ellis AR, Wang L, Butler AM, Kshirsagar AV, Winkelmayer WC, et al. Comparative effectiveness of iron and erythropoiesis-stimulating agent dosing on health-related quality of life in patients receiving hemodialysis. *Am J Kidney Dis* 2016; 67(2): 271–82.

Sorumlu yazar

Sinem NAMDAROĞLU(Uzm. Dr.)
Sağlık Bilimleri Üniversitesi,
İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Hematoloji Kliniği, İzmir
Tel: 05332266616
E -posta: drsinemnamdaroglu@gmail.com
ORCID: 0000-0002-8074-7301

Ali Hakan KAYA(Uzm. Dr.)ORCID: 0000-0002-6388-9658