

HEPSİDİN-FERROPORTİN AKSI VE COVID-19

HEPCIDIN-FERROPORTIN AXIS AND COVID-19

Tahir BELİCE

Özden YILDIRIM AKAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dahiliye Bölümü, İzmir, Türkiye

Anahtar Sözcükler: Hepsidinler, COVID-19, nötrofiller, hemoglobinler

Keywords: Hepsidins, COVID-19, neutrophils, hemoglobins

Yazının alınma tarihi: 30.06.2020

Yazının Kabul tarihi: 25.11.2020

Online basım tarihi: 30.12.2020

ÖZ

Giriş: Viral pandemi döneminde COVID-19 tanısı almış hastalarda nötrofil, lenfosit, nötrofil-lenfosit oranı ile hemoglobin düzeylerinin, hastaların mortalite oranları, hastane yatış süreleri ve demografik özellikleri ile ilişkisinin değerlendirilmesi amacıyla yapılan bu çalışmada hepsidin-ferroportin aksının fizyopatolojideki yerinin irdelenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Hastanemiz pandemi servislerine COVID-19 tanısı ile yatan hastalar hastanemiz bilgi sisteminde taranarak hastaların laboratuvar ve klinik özellikleri ile demografik bulgular analiz edilmiştir. Parametrelerin karşılaştırılmasında Independent T-test'i, one-way ANOVA ve Chi-Square kullanılıp sayı, korelasyonlar, yüzdelik, oranlar, ortalamalar ve standart sapmalar IBM SPSS Windows ver.24 ile hesaplandı.

Bulgular: Çalışmaya 49 erkek ile 50 kadın hasta alınmış olup toplamda 99 hastadan oluşmaktadır. Nötrofil-lenfosit oranı ile hemoglobin ve yaş parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Başka bir deyişle yaş artıkça nötrofil-lenfosit oranında artış izlendi ($r:0.347$, $p<0.001$). Ayrıca nötrofil-lenfosit oranı artıkça hemoglobin değerlerinde bir azalma izlendi. Başka bir deyişle COVID-19 tanılı hastalarda nötrofil-lenfosit oranı artıkça hemoglobin düzeyleri azalmaktadır ($r:0.232$, $p:0.021$).

Sonuç: Nötrofil-lenfosit oranı ile hemoglobin düzeyleri arasında negatif bir korelasyon olması hepsidin-ferroportin aksının COVID-19 hastalarında sitokin fırtınası vs. gibi nedenlerle etkilendiğini düşündürmektedir. Bu istatistiksel ilişkinin daha geniş ve uzun süren çalışmalarla aydınlatılması ve nedenlerinin saptanması belki de pandemi döneminde etkin tedavi yöntemlerinin geliştirilmesine neden olacaktır.

SUMMARY

Introduction: This study was conducted to evaluate the relationship between laboratory and clinic parameters, including neutrophil, lymphocyte, neutrophil-lymphocyte ratio, hemoglobin levels, mortality, length of stay, and demographic characteristics of patients diagnosed with COVID-19 during the viral pandemic. We aimed to examine the role of the hepcidin-ferroportin axis in physiopathology.

Materials and Methods: Patients hospitalized in the pandemic services of our hospital with the diagnosis of COVID-19 were scanned from the Probel electronic patient registry system, and then the laboratory parameters, clinical features with demographic findings of the patients were analyzed. In the comparison of the parameters, independent t-test, one-way ANOVA, and Chi-Square were used, and numbers, correlations, percentages, rates, averages, and standard deviations were analyzed with IBM SPSS Windows ver.24.

Results: The study included 49 men and 50 women. There was a significant relationship between neutrophil-lymphocyte ratio with parameters of hemoglobin and age. In other words, as the age increased, an increase in the neutrophil-lymphocyte ratio was observed ($r: 0.347$, $p: 0.000$). Besides, as the neutrophil-lymphocyte ratio increased, a decrease in the level of hemoglobin was observed. As the neutrophil-lymphocyte ratio increases in patients diagnosed with COVID-19, the level of hemoglobin decreases ($r: 0.232$, $p: 0.021$).

Conclusion: The negative correlation between neutrophil-lymphocyte ratio and the level of hemoglobin suggests that the hepcidin-ferroportin axis in patients with COVID-19 was affected by the cytokine storm. The determining of this statistical relationship with larger and longer studies and revealing its causes might lead to the development of effective treatment methods during the pandemic period.

GİRİŞ

Aralık 2019'da nedeni bilinmeyen ağır pnömoni vakalarının Çin'in Wuhan bölgesinde tespit edilmesi ve sonrasında SARS-CoV hastalığına benzetilip WHO tarafından COVID-19 olarak tüm dünyaya duyurulan pandemic viral salgınının çoğu insanda hafif semptomlar ile geçtiği, fakat bir kısım insanda kötü prognoz gösterip ölüme neden olduğu görülmüştür (1,2,3). COVID-19 tanısı alan hastalarda ileri yaş, erkek cinsiyet ve yüksek nötrofil-lenfosit oranı (NLR) gibi parametrelerin prognozu olumsuz yönden etkilediğine dair bir çok çalışma yapılmıştır (4,5,6). Erkek ve kadın prevalansının COVID-19 tanısı almış olan hastalarda eşit olduğu, fakat mortalite oranlarının erkeklerde daha fazla olduğu gösterilmiştir (6,7). İleri yaşlarda ise kronik hastalıkların varlığı, geriatrik sendromların, özellikle immün yaşlanmanın da varlığında viral enfeksiyonlarla baş edebilme yeteneğinin azalması COVID-19 döneminde geriatrik olguların daha kırılgan ve fatal seyretmesine neden olmuştur (7,8). NLR düzeylerinin özellikle 50 yaş ve üstü hastalarda 3.13 ve üzerinde olması COVID-19 tanılı hastaların kötü prognozunu ön görmekte olduğu çalışmalarla gösterildi (9). Ayrıca NLR ucuz ve pratik bir yöntem olması nedeniyle COVID-19 hastalarında prognozu ön görmekte kullanılabilir.

Demir; oksijen transportu, mitokondriyal fonksiyonlar, DNA replikasyonu vs. gibi birçok önemli metabolik olayda rol oynamaktadır (10). Sadece konakçı değil ayrıca patojenlerin de demire gereksinim duyduğu düşünüldüğünde bağışıklık sistemimizin demir metabolizmasını kontrol etme fonksiyonu önem arz etmektedir (11). Hepatik peptid hormon olan hepsidin demir emilimi ve demirin doku dağılımının primer düzenleyicisidir. Plazmada artan hepsidin konsantrasyonları inflamasyon, kronik böbrek hastalığı ve kanser ile

ilişkili anemilerde patolojik bir bulgu olarak değerlendirilmektedir. Anormal bir şekilde artmış olan hepsidin ferroportine bağlanarak demirin hücrede sekestre olarak kullanımını engeller ve anemiye neden olur (12). Buna karşın hepsidin eksikliği ise hereditör hemokromatozis ve inefektif eritropoezde aşırı demir yüklenmesine neden olmaktadır. Konak savunmasında hepsidin aracılık ettiği vücuttaki demir dağılımını düzenleyen faktörlerin saptanması, pandemi dönemindeki COVID-19 tanılı hastalardaki hepsidin-ferroportin aksının viral inflamasyon ile ilişkisinin öneminin daha geniş gruplarla uzun süren araştırmalardan elde edilebileceğimiz verilerle değerlendirilmesi önem arz etmektedir.

Biz bu çalışmamızda hastanemizde COVID-19 tanısı ile takip ve tedavi edilen hastalarda nötrofil, lenfosit, NLR ve Hb parametreleri arasındaki ilişkiyi ve de mortalite ile hastane yatış süreleri üzerine etkilerini analiz etmeyi amaçladık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi etik kurul onayı alındıktan sonra (Tarih:21.05.2020, No:15345988-193-2020), pandemi servislerine 15.04.2020 ile 30.04.2020 tarihleri arasında yatan 99 hastanın hastane bilgi sistemi üzerindeki elektronik dokümanlarından yaş, yatış süresi, cinsiyet, hemogram özellikleri bulunup excel dosyasına kayıt edildi. Örneklem büyüklüğü G-Power (ver. 3.1.9.4) ile %5 tip-1 hata ve %85 power ile belirlendi. Çalışmaya alınma kriterleri, 18 yaş ve üstü olmak ve COVID-19 ön tanısı ile hastanemiz pandemi servisinde yatmış olmak olarak planlandı. Gebeler, çocuklar ve hastane yatışı olmayan hastalar çalışmaya alınmadı. Parametrelerin karşılaştırılmasında Independent T-test, one-way ANOVA ve Chi-Square kullanıldı. Sayı, korelas-

yon, yüzdelik, oran, ortalama ve standart sapma analizleri, IBM SPSS Windows ver.24 ile yapıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 99 hastanın yaş ortalaması 62.96 yıl (Range 28-96, SD:17.58) olup 49 erkek ile 50 kadından oluşmaktadır. Hastaların Hb, nötrofil, lenfosit ve NLR ortalamaları sırası ile 11.63g/dL (SD:2.06) $5.97 \times 10^3/\mu\text{L}$ (SD:5.11), $1.6097 \times 10^3/\mu\text{L}$ (SD:1.85) ve 5.76 (SD:8.94) olarak tespit edilmiştir. Hastanede ortalama kalma süreleri 7.62 gün (SD:6.24) olarak saptanmıştır. Cinsiyetler arasında yaş, nötrofil, lenfosit, hastanede kalma süresi, Hb, NLR independent t-test ile karşılaştırıldığında yalnızca yaş ve Hb düzeylerinde istatistiksel anlamlı bir fark izlendi ($p < 0.05$). Ortalama yaşın kadınlarda (M:67.04 yıl, SD:2.503) erkeklerde (M:58.80 yıl, SD:2.376) kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu görüldü (F:0.138, $p > 0.19$, %95CI 1.391-15.097). Hb düzeylerinin kadınlarda (M:11.06g/dL, SD:0.242) erkeklerde (M:12.21g/dL, SD:0.320) oranla anlamlı olarak düşük olduğu tespit edildi (F:5.814, $p < 0.005$, %95CI 0.355-1.942). NLR oranı ise erkeklerde (M:7.01) kadınlara (M:4.53) oranla yüksek olarak tespit edilmesine rağmen istatistiksel bir anlamlılık tespit edilmemiştir ($p > 0.169$). NLR ile yaş, nötrofil, lenfosit, Hb, yatış süresi parametreleri arasında korelasyon çalışıldı ve NLR ile Hb ve yaş parametreleri arasında anlamlı bir ilişki saptandı. Başka bir deyişle yaş arttıkça NLR oranında artış izlendi ($r > 0.347$, $p < 0.000$). Ayrıca NLR arttıkça Hb değerlerinde bir azalma izlendi. Başka bir deyişle COVID-19 tanılı hastalarda NLR arttıkça Hb azalmaktadır ($r > 0.232$, $p < 0.021$). Fatal olgular ile iyileşen hastalar yaş, nötrofil, lökosit, NLR ve yatış süreleri parametreleri açısından

Independent T-test ile karşılaştırıldığından herhangi bir istatistiksel anlamlılık tespit edilmemesine rağmen NLR, yaş, lenfosit, nötrofil mortalite grubunda daha yüksek çıkarken Hb ve yatış süreleri daha düşük oranlarda olduğu görüldü. Kadınlarda 7 (7.1%) , erkeklerde 8 (8.1%) fatal olgu tespit edilmiş olup toplamda 15 (%15.2) mortalite ile sonuçlanan vaka belirlenmiştir ve cinsiyet ile mortalite oranları Chi-Square ile karşılaştırıldığında herhangi bir istatistiksel anlamlılık elde edilmemiştir (Pearson Chi-Square: 0.104, $X^2 > 0.747$). COVID-19 tanılı hastaların yaş, nötrofil-lenfosit oranları, hemoglobin düzeyleri ve mortalite oranlarının cinsiyet özelliklerine göre karşılaştırılması Tablo 1’de gösterilmiştir.

TARTIŞMA

Yakın bir dönemde COVID-19 hastaları ile yapılmış bir çalışmada yeni tanımlanmış koronaviruslarının ORF8 ve yüzey glikoproteinlerinin porfirin ile bir araya gelerek bir kompleks meydana getirdikleri gösterilmiştir (13). ORF10, orf1ab ve ORF3a proteinleri ise “heme” (porfirine) karşı atak geliştirilmesini koordine edip hemoglobinin 1-beta zincirinde “hem” yapısından demiri ayrılmasına neden olmaktadır (13,14). Hatta Favipiravir’in zarf ve ORF7a proteininin porfirine bağlanmasını bloke ederek konak hücreye virusun girmesini engellediği düşünülmektedir (13,14). Beta talasemi sendromlarının İtalya’da dağılımı ve insidansı ile birçok çalışma yapılmıştır (15,16). Özellikle Sardinya’da beta talasemi hastalarının COVID-19 insidansında artış olabileceği öngörülmüştür (13). Bizim yaptığımız çalışmada erkeklerde hem Hb değerleri hem de NLR oranı yüksek olarak tespit edildi. Fakat fatal seyreden

Tablo 1. COVID-19 tanılı hastaların yaş, nötrofil-lenfosit oranları, hemoglobin düzeyleri ve mortalite oranlarının cinsiyet özelliklerine göre karşılaştırılması:

	Erkek	Kadın
Hasta Sayısı	49	50
*Yaş (yıl)	58.80 (SD:2.3)	67.04 (SD:2.5)
Nötrofi-Lenfosit Oranı	7.01	4.53
*Hemoglobin (g/dL)	12.21 (SD:0.3)	11.06 (SD:0.2)
Mortalite	8 (8.1%)	7 (7.1%)

* $p < 0.05$, Independent T-test, SD: Standart sapma

olgularda NLR yüksek bulunurken, Hb değerlerinde düşüş izlenmişti. Bu bulguya benzer şekilde bazı çalışmalarda şiddetli COVID-19 hastalarında Hb düşüşü prognozu ön görmede kullanılabileceği vurgulanmıştır (17,18,19). COVID-19 tanılı hastalarda kontrolsüz pro-inflamatuar sitokin salınımı olarak bildiğimiz sitokin fırtınası prognoz olumsuz yönden ilerlemesine neden olmaktadır (20). Şiddetli inflamasyon nedeniyle hepsidin-ferroportin aksında değişimlerin, demirin hücre içinde sekestre olarak Hb düşüşüne neden olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle viral patojenlerde NLR artıkça ve viremi süreci uzadıkça, artan sitokin salınımının, aneminin derinleşmesine neden olduğu görülmüştür. Bu da bize fatal olguların neden anemik seyrettiğini açıklamaktadır.

Fatal COVID-19 olguların daha çok yaşlılarda görüldüğü bilinmektedir. Yaşlanma ile non-spesifik inflamasyonun hafif ve kronik seyrettiği, eşlik eden anemilerin de altta yatan geriatrik sendromların varlığında daha da önemli bir durum arz ettiği bilinmektedir (21,22). Aneminin neden olduğu hipoksi ve "inflamaging" denilen yaşla ortaya çıkan artmış inflamuar durum COVID-19 varlığında oksidatif stresin artışına neden olmaktadır (22,23). Bu da geriatrik olgularda pandemi döneminde artan mortalite, morbidite ve kırılabilirliğin neden daha fazla olduğunu göstermektedir (8,23). Aynı şekilde bu çalışmada da görüldüğü üzere NLR oranı artarken hemoglobin oranında azalma görülmesi hücre hipoksisinin artması diğer yandan artan oksidatif stresin varlığı zaten komorbiditeleri olan ve kırılabilir yaşlı olguların COVID-19 varlığında fatal seyretmesine neden olmaktadır.

Bizim çalışmamızda NLR düzeylerinin erkeklerde daha yüksek olduğu ve ileri yaş ile arttığı görülmüştür. Fakat bu çalışmada hastane içi mortalite oranlarının her iki cinsiyet için de farklı olmadığı görülmüştür ve bunun tek merkezli ve örneklem büyüklüğünün küçük olmasına bağlı olduğu düşünüldü. Yine de bu çalışmada erkeklerin ortalama yaşlarının kadınlara göre daha düşük olması bize COVID-19 açısından erkeklerin daha riskli

grupta yer aldığını düşündürmektedir. Çünkü ileri yaş ile artan geriatrik sendromlar (immün yaşlanma, kırılabilirlik, malnutrisyon vs.) ve kronik hastalıklar enfeksiyonlara yatkınlığı artırarak sağ kalımı azaltırlar. Bu nedenle erkeklerin yaş ortalamasının bu çalışmada daha düşük olması onların pandemi döneminde sosyal veya/ve fizyolojik eğilimlerinin, COVID-19 tanısı ile hastane yatışlarını artırdığı düşünülebilir. Cinsiyet farklılıklarının sağ kalım üzerindeki etkileri seks hormonlarının inflamasyonu kontrol etmedeki fonksiyonları ile ilişkili olabileceği veya erkek egemen toplumlarda sosyal mesafenin korunamayıp sosyal etkileşimin erkek cinsiyette pandemi döneminde dahi daha fazla olması vs. gibi nedenlere bağlanabilir (24,25). İnflamatuar kemokinlerin metabolik ve hormonal parametreler üzerine etkileri her iki cinsiyet için de farklı sonuçlara neden olması pandemi dönemindeki mortalite oranlarının cinsiyetler arasında farklı olmasının önemli bir nedeni olabilir (26,27).

Çalışmanın bazı kısıtlılıkları olduğu söylenebilir. Öncelikle çalışma hastane kayıt verilerine göre analiz edilmiştir ve hastaların taburcu olduktan sonraki durumları hakkında (tekrar yatış veya taburculuktan sonra ani ölümler vs.) bilgi toplanmamıştır. Tabi bu çalışmada örneklem büyüklüğünün yeterli olmaması ve çalışmanın tek merkezli olması çalışmanın genel nüfusu yansıtmadığı söylenebilir.

SONUÇ

Pandemi döneminde viral fizyopatolojilerin daha da aydınlatılıp ölümlerin ve viral sekinin azaltılması için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Hepsidin-ferroportin aksının COVID-19 hastalarında artmış inflamasyon nedeniyle Hb metabolizmasını ve dolayısıyla viral enfeksiyonun seyrini değiştirdiğini düşünmekteyiz. Bu çalışmamız ile hastanemiz COVID-19 tanılı hastalarda NLR ile Hb değerleri arasındaki negatif korelasyonun olduğunu tespit ettik ve bunun viral pandemideki çalışmalar için kısmen de olsa faydalı olacağını umut ediyoruz.

REFERENCES

1. Lu H, Stratton CW, Tang YW. Outbreak of pneumonia of unknown etiology in Wuhan, China: The mystery and the miracle. *J Med Virol* 2020; 92(4): 401-2.
2. Hui DS, Azhar IE, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health – The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *Int J Infect Dis* 2020; 91(1): 264–6.
3. Li Q, Guan X, Wu P, Wang X, Zhou L, Tong Y et al. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med* 2020; 382(13): 1199-207.
4. Yang AP, Liu JP, Tao WQ, Li HM. The diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int Immunopharmacol* 2020; 84: 106504.
5. Pimentel GD, Dela Vega MCM, Laviano A. High neutrophil to lymphocyte ratio as a prognostic marker in COVID-19 patients. *Clin Nutr ESPEN* 2020; 40(1): 101-2.
6. Jin JM, Bai P, He W, Wu F, Liu XF, Han DM et al. Gender Differences in Patients With COVID-19: Focus on Severity and Mortality. *Front Public Health* 2020; 8: 152.
7. Koff WC, Williams MA. Covid-19 and Immunity in Aging Populations - A New Research Agenda. *N Engl J Med* 2020; 383(9): 804-5.
8. Aprahamian I, Cesari M. Geriatric Syndromes and SARS-Cov-2: More than Just Being Old. *J Frailty Aging* 2020; 9(3): 127-9.
9. Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J Transl Med* 2020; 18(1): 206.
10. Wessling-Resnick M. Crossing the Iron Gate: Why and How Transferrin Receptors Mediate Viral Entry. *Annu Rev Nutr* 2018; 38(1): 431-58.
11. Cavezzi A, Troiani E, Corrao S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. *Clin Pract* 2020; 10(2): 1271.
12. Ginzburg YZ. Hpcidin-ferroportin axis in health and disease. *Vitam Horm* 2019; 110: 17-45.
13. Liu W, Hualan L. COVID-19: Attacks the 1-Beta Chain of Hemoglobin and Captures the Porphyrin to Inhibit Human Heme Metabolism. *ChemRxiv*, 6 Mar. 2020. Online. Internet. 24 Jun. 2020. Available at: https://chemrxiv.org/articles/COVID19_Disease_ORF8_and_Surface_Glycoprotein_Inhibit_Heme_Metabolism_by_Binding_to_Porphyrin/11938173/8.
14. Lansiaux E, Pébaÿ PP, Picard JL, Son-Forget J. COVID-19: beta-thalassemia subjects immunised?. *Med Hypotheses* 2020; 142(1): 109827.
15. Cao A, Galanello R, Furbetta M, Muroi PP, Garbato L, Rosatelli C. Thalassemia types and their incidences in Sardinia. *J Med Genet* 1979(1); 15: 443–7.
16. Siniscalco M, Bernini L, Filippi G, Latte B, Meera Khan P, Piomelli S. Population genetics of haemoglobin variants, thalassemia, and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency with particular reference to the malaria hypothesis. *Bull World Health Org* 1966; 34(3): 379–94.
17. Lippi G, Mattiuzzi C. Hemoglobin value may be decreased in patients with severe coronavirus disease 2019. *Hematol Transfus Cell Ther* 2020;42(2):116-117.
18. Reade MC, Weissfeld L, Angus DC, Kellum JA, Milbrandt EB. The prevalence of anemia and its association with 90-day mortality in hospitalized community-acquired pneumonia. *BMC Pulm Med* 2010; 10(1): 15.
19. Cavezzi A, Troiani E, Corrao S. COVID-19: hemoglobin, iron, and hypoxia beyond inflammation. A narrative review. *Clin Pract* 2020; 10(2): 1271.
20. De Lucena TMC, da Silva Santos AF, de Lima BR, de Albuquerque Borborema ME, de Azevêdo Silva J. Mechanism of inflammatory response in associated comorbidities in COVID-19. *Diabetes Metab Syndr* 2020; 14(4): 597-600.
21. Macciò A, Madeddu C. Management of anemia of inflammation in the elderly. *Anemia* 2012; 2012(1) :563251.
22. Röhrig G. Anemia in the frail, elderly patient. *Clin Interv Aging* 2016; 11(1): 319-26.
23. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, et al. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging*. 2018; 13(1): 757-72.
24. Muurlink OT, Taylor-Robinson AW. COVID-19: Cultural Predictors of Gender Differences in Global Prevalence Patterns. *Front Public Health*. 2020; 8(1): 174.
25. Gebhard C, Regitz-Zagrosek V, Neuhauser HK, Morgan R, Klein SL. Impact of sex and gender on COVID-19 outcomes in Europe. *Biol Sex Differ* 2020; 11(1): 29.

26. Demir I, Guler A, Alarslan P, Isil AM, Ucman O, Aslanipour B et al. Fractalkine: an inflammatory chemokine elevated in subjects with polycystic ovary syndrome. *Endocrine* 2019; 65(1): 175–83.
27. Casimir GJ, Duchateau J. Gender differences in inflammatory processes could explain poorer prognosis for males. *J Clin Microbiol* 2011; 49(1): 478-9.

Sorumlu yazar

Tahir BELİCE (Uzm. Dr.)

Sağlık Bilimleri Üniversitesi, İzmir Bozyaka Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İç Hastalıkları Kliniği

Tel: 05062817530

E-posta: drtahirelf@hotmail.com

ORCID:0000-0001-7957-3423

Özden YILDIRIM AKAN (Uzm. Dr.) ORCID: 0000-0002-8181-0341