

Lafora Hastalığı Tanısı Alan İki Kardeş

Two Siblings Diagnosed as Lafora Disease

Yasemin Biçer Gömceli, Abidin Erdal, Gülnihal Kutlu, Levent Ertuğrul İnan

SB Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, Ankara, Türkiye

Turk Norol Derg 2010;16:40-46

ÖZET

Lafora hastalığı, otozomal resesif geçiş gösteren, miyoklonik ve oksipital nöbetlerle karakterize, ilerleyici demans, ataksi ve dizartri ile seyreden tipik bir progresif miyoklonik epilepsidir. Bu sunumda miyoklonik ve jeneralize tonik klonik nöbetler, ilerleyici mental yıkım, ataksi ve dizartri ile başvuran ve ter bezi biyopsileri ile Lafora hastalığı tanısı konan iki kardeş olgu tartışılmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Miyoklonik epilepsi, progresif, Lafora hastalığı.

ABSTRACT

Two Siblings Diagnosed as Lafora Disease

Yasemin Biçer Gömceli, Abidin Erdal, Gülnihal Kutlu, Levent Ertuğrul İnan

Department of Neurology, Ministry of Health Ankara Training and Research Hospital, Ankara, Turkey

Lafora disease is a typical progressive myoclonic epilepsy that is characterized by autosomal recessive inheritance, myoclonic and occipital seizures, progressive dementia, ataxia, and dysarthria. Two siblings with myoclonic and generalized tonic clonic seizures, progressive dementia, ataxia and dysarthria, who were diagnosed as Lafora disease by sweat gland biopsy, are discussed.

Key Words: Myoclonic epilepsy, progressive, Lafora disease.

GİRİŞ

Tüm epilepsilerin %1'inden azını oluşturan progresif miyoklonik epilepsilere (PME) herediter nörodejeneratif süreçler neden olmaktadır. PME'ler, tedaviye dirençli şiddeti giderek artan miyokloniler, ilerleyici mental yıkım ve serebellar bulgular ile ilişkili bir grup heterojen sendromu içermektedir. Lafora hastalığı, otozomal resesif geçiş gösteren, miyoklonik ve oksipital nöbetlerle karakterize, ilerleyici demans, ataksi ve dizartri ile seyreden tipik bir PME'dir. Ter bezlerinde izlenen poliglukozan Lafora inklüzyonları hastalık için patognomonik olup, diğer PME'lerde saptanmaz. Hastalığın progresyonu 5-10 yıl sürerken tedavi daha çok nöbet kontrolünü sağlamaya çalışmakla sınırlıdır. Olguların çoğunda hemen her nöbet tipinden sık status epileptikus atakları izlenir ve düşme ataklarına neden olan negatif miyokloniler ciddi sorun teşkil eder (1). Bu olgu sunumunda amacımız; PME tablosunda başvuran iki kardeşte Lafora hastalığı tanısına varış sürecimiz ve ardından olguların takip ve tedavisinde yaşanan güçlükleri paylaşmaktır.

OLGULAR

Olgu 1

On sekiz yaşında erkek hasta, dört gündür devam eden sürekli uyuma, bilinç bulanıklığı, çevre ile iletişimde azalma, yürüyememe şikayetleri ile acil servisimize başvurdu. Daha öncesinde hiçbir yakınması olmayan hastanın 11 yaşında ellerinde kısa süreli sızramalar başlamış ve birkaç ay sonra jeneralize tonik klonik (JTK) nöbetler gelişmiş. On dört yaşında bu öykü ile başvurduğu merkez tarafından valproik asit (VPA) tedavisi başlanmış ve süregelen nöbetleri nedeniyle klonazepam (CLZ) tedavisi eklenmiş. Son iki yıldır sızrayarak düşme, dengesizlik, konuşma bozukluğu ve anlamada zorluk başlamış ve okulunu bırakmak zorunda kalmış. Son bir haftadır ilaçlarını kullanmıyormuş.

Nörolojik muayenede; genel durumu kötü, uykuya meyilli, yönelim bozukluğu mevcuttu ve kooperasyonu oldukça kısıtlıydı. Ataksi, dizartri ve muayene sırasında sık izlenen negatif miyoklonik nöbetleri mevcuttu. Diğer bulgular normaldi. Hasta ileri tetkik ve tedavi amaçlı yatırıldı.

Olgu 2

On altı yaşında erkek hasta, kardeşinin başvurusundan sonra aile tarafından kontrol amaçlı olarak epilepsi polikliniğimize getirildi. İlk kez 14 yaşında başlayan özellikle sabahları ellerinde sızrama, gözlerinde kısa süreli kayma atakları, sızramalara bağlı düşmeler ve bu şikayetlerden üç ay sonra görülen JTK nöbetlerle başvurduğu merkez tarafından CLZ tedavisi başlanmış. Son bir yıldır, konuşmasında bozukluk, dengesizlik ve anlamada zorluk tabloya eklenmiş. Oldukça başarılı bir öğrenci iken okulunu dondurmak zorunda kalmış. Son bir haftadır ilaçlarını kullanmıyormuş ve son üç gündür belirginleşen anlama güçlüğü varmış.

Nörolojik muayenede; genel durumu orta, bilinci açık, oryantasyonu kısmen bozuk ve kooperasyonu kısıtlıydı. Dizartri ve minimal ataksi mevcuttu. Muayene sırasında seyrek izlenen negatif miyoklonik nöbetler, kısa süreli dalma ve gözlerde nistagmoid hareketler mevcuttu. Diğer bulgular normaldi. Hasta tetkik ve tedavisinin düzenlenmesi için yatırıldı.

Özgeçmişlerinde belirgin özellik olmayan bu iki olgu kardeşti. Anne-baba teyze çocukları olup, ikisi hasta ikisi sağlıklı toplam dört çocukları vardı. Akrabalar arasında bu iki olgu dışında benzer yakınması olan birey yoktu.

Laboratuvar Bulguları

Her iki olgunun laboratuvar incelemelerinde; rutin kan sayımı, biyokimyasal parametreleri, kraniyal manyetik rezonans görüntüleme incelemeleri normaldi. Elektroensefalografi (EEG) incelemelerinde olgu 2'de oksipital bölgelerde daha büyük amplitüdümlü olmak üzere her iki olguda da sürekli jeneralize diken ve çoklu diken dalgaların izlendiği dikkat çekiyordu (Resim 1,2). Her iki olgunun da posterior tibial somatosensöriyal uyarılmış potansiyel (SEP) çalışmalarında dev yanıtlar elde edildi. Koltuk altı ve inguinal bölge ter bezi biyopsileri yapılan olguların her ikisinde de ektrin ve apokrin bezlerde intrasitoplazmik PAS (+) inklüzyonlar izlendi (Resim 3,4).

Tanı, Klinik Gidiş ve Tedavi

Her iki olguda da miyoklonik ve JTK nöbetler, ilerleyici mental yıkım, ataksi ve dizartri mevcuttu. Mevcut tablo progresif miyoklonik epilepsi ile uyumlu olup, etyolojik araştırma Lafora hastalığını işaret ediyordu. İlk başvuruda izlenen akut konfüzyonel tablonun, klinik ve EEG bulguları ile birlikte değerlendirildiğinde anti-epileptik ilaçların kesilmesine bağlı nonkonvülfif status epileptikus ile uyumlu olduğu düşünüldü.

Olguların ilaç tedavileri başlanarak yeniden düzenlendi. Olgu 1'e daha önce almakta olduğu 1500 mg/gün VPA, 6 mg/gün CLZ tedavisine, sık tekrarlayan miyoklonik nöbetleri nedeniyle levetirasetam (LVT) eklendi. Olgu 2'de ise daha önceden almakta olduğu 6 mg/gün CLZ tedavisi yeniden başlanarak VPA tedavisi eklendi. Yaklaşık iki haftalık yatış sürecinde kliniklerinde belirgin düzelme izlendi; kognitif tabloları aileden alınan bilgiye göre bazal seviyeye ulaştı; miyoklonilerinde seyrelme oldu. Ancak tekrarlanan EEG'lerde belirgin değişiklik izlenmedi (Resim 5,6).

Taburculuk tedavileri; olgu 1 için VPA 1500 mg/gün, CLZ 6 mg/gün, LVT 2000 mg/gün, olgu 2 için VPA 1500 mg/gün, CLZ 6 mg/gün olarak düzenlendi.

Ayaktan poliklinik takipleri devam eden hastaların yaklaşık üç ay sonra yeniden ilaç kesimine bağlı benzer tablo ile ikinci kez yatırılarak tedavileri düzenlendi.

İkinci yatıştan üç ay sonraki kontrolde sık tekrarlayan JTK nöbetler, miyokloniler ve düşmelerin artması üzerine tedavilerine her iki kardeşe de topiramamat (TPM) eklendi. 100 mg/gün doza artırılması planlandı.

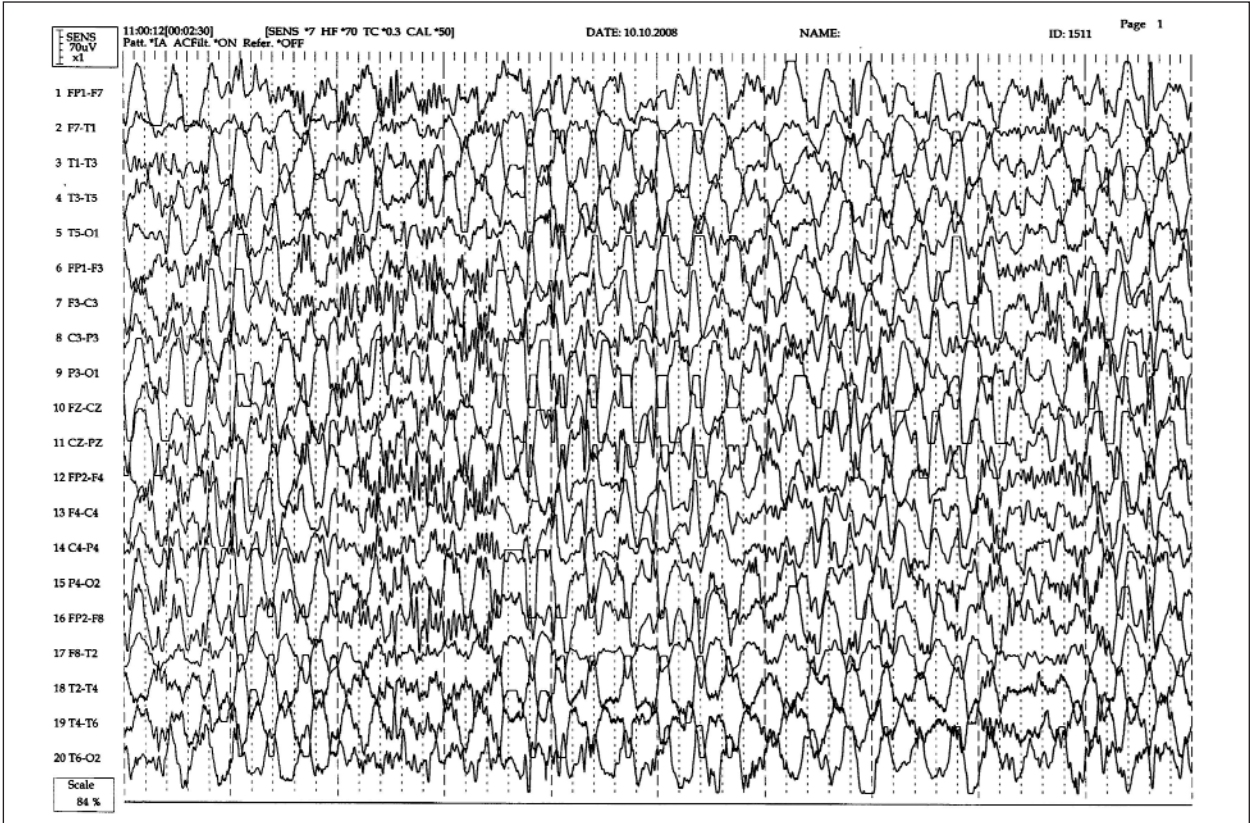
TPM tedavisi başlandıktan bir ay sonraki kontrolde ilaç kullanımı düzenli olan hastaların JTK nöbetleri olmasına rağmen sürekli uyku hali, düşme ataklarının sıklaşması, atakside ağırlaşma, kognitif bulgularla belirgin kötüleşme olduğu izlendi. Bu aşamada olgular; VPA tedavisine bağlı hiperamonemik ensefalopati, TPM tedavisine bağlı ağır sedasyon, yeni bir nonkonvülfif status epileptikus atağı ya da hastalığın olağan progresyonu ön tanıları ile kliniğimize yeniden yatırıldı. Yapılan rutin değerlendirmelerde anormallik yoktu. Kan VPA düzeyleri normal iken kan amonyak düzeyleri yüksekti (Olgu 1: 131 µg/dL, Olgu 2: 160 µg/dL, normal: 40-80 µg/dL). EEG incelemeleri eskilerine benzer şekilde jeneralize sürekli diken dalga aktivitesi gösterirken bu aktivitenin frekansının bir miktar azaldığı dikkat çekiyordu.

Öncelikle VPA tedavisine bağlı hiperamonemik ensefalopati düşünülerek VPA dozları her iki olgunun da kademeli olarak azaltıldı. Yatışlarının altıncı gününde olgu 1’de bir, olgu 2’de iki kez JTK nöbet gelişti ve mental durumları daha da kötüleşerek, yürüme ve konuşmaları tamamen

bozuldu. VPA dozunun azaltılmasına rağmen klinik tabloda düzelmeye yerine daha da kötüye gidiş olması, kan amonyak düzeylerinin tutarsız olması nedeniyle, bu kez akla gelen iki görüş vardı:

1. Tablo baştan beri yeni bir nonkonvülfif status atağı idi ve VPA dozları azaltılınca daha da ağırlaştı.
2. Tablo, son eklenen TPM tedavisinin özellikle diğer antiepileptik ilaçlarla birlikte kullanımında görülebilen somnolansa bağlı idi.

Hiperamonemik ensefalopati olasılığından uzaklaşıldığı için VPA dozları artırıldı. TPM tedavisi azaltılarak kesildi ve VPA dozu kademeli olarak artırıldı. Takiplerinde JTK nöbetleri olmayan hastaların tedavilerine miyoklonik nöbetlerine yönelik pirasetam eklendi. Yaklaşık 10 gün sonra her iki hasta da bazal kognisyon düzeylerine döndüler. JTK nöbetleri kontrol altında, dalma nöbetleri, miyoklonik nöbetleri ve buna bağlı düşme atakları azalmış olarak 40 günlük yatışı takiben taburcu edildiler. Taburculuklarında; olgu 1’in tedavi rejimi VPA 1500 mg/gün, CLZ 6 mg/gün, LVT 2500 mg/gün, pirasetam 4800 mg/gün, olgu 2’nin tedavi rejimi VPA 1500 mg/gün, CLZ 4 mg/gün, LVT 1500 mg/gün ve pirasetam 4800 mg/gün olarak düzenlendi.



Resim 1. Olgu 1’e ait, sürekli jeneralize diken ve çoklu diken dalgaların izlendiği EEG trasesi.



Resim 2. Olgu 2'ye ait, oksipital bölgelerde daha büyük amplitüdü diken ve çoklu diken dalgaların izlendiği EEG trasesi.

TARTIŞMA

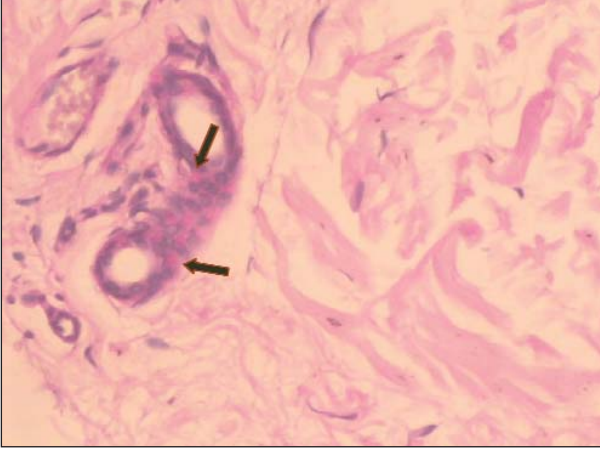
Progresif miyoklonik epilepsilerin birçok nedeni arasında en sık izlenenler Unverricht–Lundborg hastalığı, Lafora hastalığı, mitokondriyal ensefalomiyopatiler, nöronal seroid lipofuksinoz ve sialidoz'dur. İlk olarak 1911 yılında Lafora ve Glueck tarafından tanımlanan ve patognomonik inklüzyon cisimcikleri ile karakterize, otozomal resesif (OR) kalıtıma sahip olan Lafora hastalığı, en sık Akdeniz ülkeleri ve Kanada'da görünen bir klinik tablo olup, ülkemizde akraba evlilikleri nedeniyle görece sık rastlanmaktadır (2).

Başlangıç sıklıkla 12-17 yaşlar arasında olmak üzere geç çocukluk ve ergenlik dönemlerine rastlanmaktadır (3). Olgularımızdan ilkinin başlangıç yaşı 11, ikincisinin ise 14 idi. Hastalığın başlangıcından önce hastaların fizik ve mental gelişimleri normal olmakla birlikte, hastaların çoğunda erken çocukluk döneminde izole febril ve febril olmayan konvülsiyon öyküsü vardır. Hastalığın ilk semptomları karakteristik olarak geçici körlük ve görsel varsanılarla seyreden oksipital nöbetlerdir (1). Ancak bizim olgularımız ilk muayeneden itibaren hiçbir zaman görsel nöbetlerini tanımlayacak mental durumda değillerdi. Aile ise daha çok JTK nöbetleri önemseydiği için görsel nöbet öyküsü alınmadı. Lafora hastalığında miyoklonik nöbetlere ek olarak, JTK nöbetler, atipik absanslar, atonik ve kompleks parsiyel nöbetler görülebilmektedir (4,5). Miyoklonik nöbetler segmental, simetrik ve jeneralize olabilmektedir. Negatif mi-

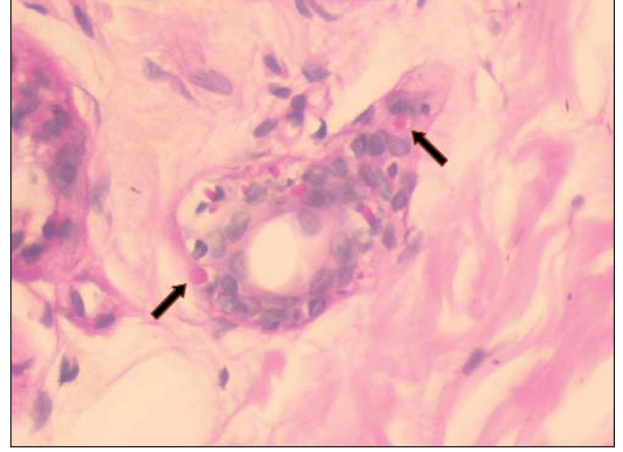
yokloniler sıklıkla ve masif miyoklonilere bağlı düşmeler görülebilmektedir. Epileptik nöbetlerin özelliği, zamanla daha dirençli hale gelmeleri ve herhangi bir nöbet tipinde sık status epileptikus gelişebilmesidir (1). Bizim olgularımızda tanımlayabildiğimiz nöbet tipleri; negatif miyoklonik nöbetler, JTK nöbetler ve atipik absanslardı.

İlerleyici kognitif bozulma, dizatri ve ataksi erken dönemde ortaya çıkarken demans zamanla gelişir (2). Her iki olgumuzda da ilerleyici kognitif yıkım, dizatri ve ataksi mevcuttu. Olgularımızın ilkinde ilk bulgular ile kognitif yıkımın başlaması arasında tanımlanan süre beş yıl iken, olgu 2'de bu süre bir yıl olarak bildirilmiştir. Bunun nedeni muhtemelen birden fazla çocuğun etkilendiği ailelerde subklinik miyokloniler, vizüel halüsinasyonlar ve mental geriliğin ikinci etkilenen çocukta daha erken fark edilebilmesidir (1). Pek çok hasta, hastalığın başlangıcından sonraki 10 yıl içinde status epileptikus veya sinir sisteminin dejenerasyonu ile ilişkili komplikasyonlardan ölmektedir.

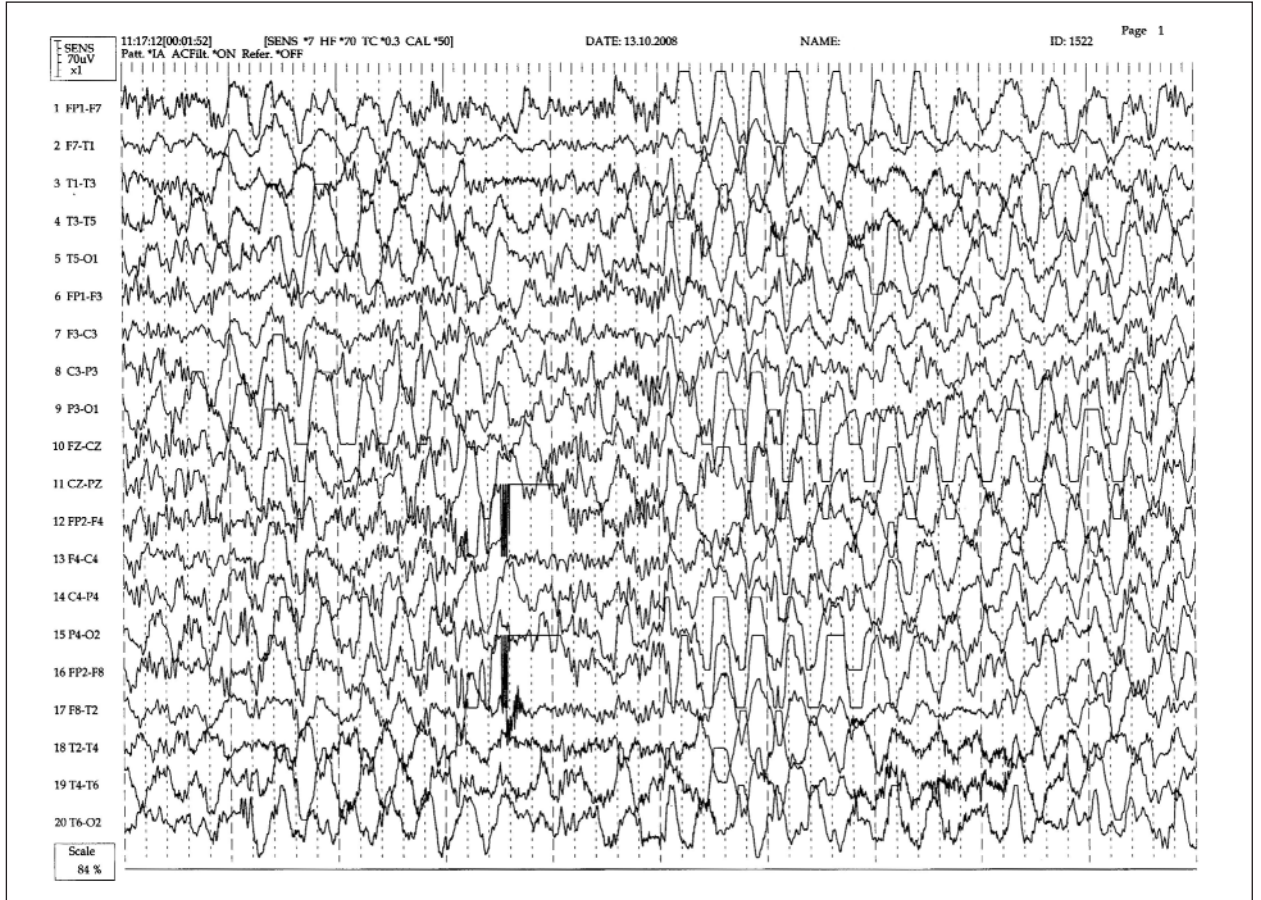
EEG'de zemin aktivitesinin yavaşlaması, hastalığın progresyonuna bağlı olarak alfa ritminin kaybolması, uyku özelliklerinin bozulması ve fotosensitivite yaygındır. Jeneralize diken-dalga, çoklu diken dalga paroksizimlerinin yanı sıra oksipital bölgede fokal anormallikler izlenebilir. Juvenil miyoklonik epilepsi ve diğer primer jeneralize epilepsilerden farklı olarak uykuda epileptiform değişiklikler azalmakta, kaybolmaktadır. Hastalığın son dönemlerinde EEG



Resim 3. Olgu 1'e ait koltuk altı ter bezi biyopsisinde intrasitoplazmik PAS(+) inklüzyonlar.



Resim 4. Olgu 2'ye ait inguinal bölge ter bezi biyopsisinde intrasitoplazmik PAS(+) inklüzyonlar.



Resim 5. Olgu 1'e ait kontrol EEG trasesi; klinik düzelmeye rağmen EEG bulgularının devam ettiği izleniyor.

anomallikleri daha da belirginleşmekte ve epileptiform deşarjlar neredeyse devamlı izlenmektedir (4). Olgularımızın her ikisinde de sürekli jeneralize diken-çoklu diken dalga aktiviteri izlenmiş olup, olgu 2'de bu aktivitenin oksipital bölgelerde daha büyük amplitüdü olduğu dikkat çekmiştir. İlk başvuruda nonkonvülfiz status epileptikus tablosu

ile ilişkilendirilen bu EEG bulgularının hastaların klinik düzelmelerine rağmen değişmemesi, bu EEG bulgularının interiktal EEG özelliği olduğunu düşündürmüştür. Olgularımızın izlemi sırasında bu EEG özelliği, hastaların klinik değişimlerine EEG'nin katkısını sınırlandırmıştır.



Resim 6. Olgu 2'ye ait kontrol EEG trasesi; klinik düzelmeye rağmen EEG bulgularının devam ettiği izleniyor.

Özellikle hastalığın erken dönemlerinde yüksek voltajlı somatosensöriyel ve vizüel uyarılmış potansiyeller kaydedilebilir (1). Erken dönem olmamasına rağmen her iki olgumuzda da dev posterior tibial SEP yanıtları elde edilmiştir. Hastalığın başlangıcında normal olan kraniyal manyetik rezonans görüntüleme, hastalığın ilerlemesine bağlı olarak atrofiyi tespit edebilmektedir. Postmortem incelemelerde demiyelinizasyon ve inflamasyonun olmadığı nöron kaybı görülmektedir. Bu kayıplar özellikle serebral ve serebellar korteks, bazal ganglionlar, serebellar çekirdekler, talamus, hipokampus, retina ve spinal kordun ön ve arka boynuzlarındadır. Hastalığın seyrinde görülen dirençli epileptik nöbetlerin kortikal nöronal kayıplara bağlı olduğu düşünülmektedir (1).

Hastalığın tanısının konmasında rol oynayan Lafora cisimcikleri nöronlarda, kalp ve iskelet kasında, karaciğerde, ter bezlerinde periyodik asit-Schiff (PAS) ile boyanan oldukça uzun lineer bir periferik zinciri olan anormal glikojen molekülünden (poliglukoza) oluşmaktadır (6). Yapılan deri biyopsilerinde sadece apokrin ter bezlerinde değil ektrin ter bezlerinde de Lafora cisimciklerinin görülmesi yanlış tanıyı önlemektedir (7). Bizim olgularımızda da hem ektrin hem de apokrin ter bezlerinde Lafora cisimcikleri görülmüştür. Ancak kesin tanı genetik araştırma ile konulmaktadır. Olguların çoğunda 6. kromozomun 24. lokusunda *EPM2A* geninde mutasyon mevcuttur. Delesyonlar en sık olarak görülen mutasyonlardır. Bu gen bir protein fosfataz olan laforin proteinini kodlamaktadır. Yeni genetik çalışmalarda laforin proteininin aşırı glukojen fosforilasyonunu baskıladığı ve normal yapıda glukojen metaboliz-

ması için önemli bir komponent olduğu bildirilmiştir (8). Hastalığa neden olan bir başka mutasyon ise 6. kromozomun 22. lokusunda bir ubikuitin ligaz olan malin proteinini kodlayan *EPM2B* geninde tanımlanmıştır (2,9). Malin-laforin kompleksinin glukojen metabolizması kontrolü üzerinde AMP-aktif protein kinazlarca düzenlenen kritik bir rolü olduğu vurgulanmıştır (10). Son yıllarda yapılan araştırmalar Lafora hastalığının yanlış katlanmış proteinlerin bozulmuş klerensi nedenli hücre ölümü ile ilişkili bir hastalık olduğuna dair kanıtların birikmesini sağlamıştır (11,12). Malin-laforin kompleksinin yanlış katlanmış proteinlerin hücresel toksisitesini ubikuitin-proteaz sistemi aracılığıyla süprese ettiği bildirilmiştir (12). Malin ve laforin proteinlerinin fonksiyonel rollerinin daha fazla anlaşılması hastalığın tedavisi için umut verici gelişmelere vesile olabilir.

Hastalığın tedavisi palyatiftir. Progresyonu devam etse de nöbet kontrolü yaşam kalitesini artırmak açısından önemlidir. Tedavide ilk seçenek VPA iken, TPM, LVT ve zonisamid etkili olabilir. Bizim olgularımıza, ilk seçenek olarak VPA tedavisi başlanmış, zaman içinde politerapiye ihtiyaç duyulmuştur. TPM, PME tedavisinde özellikle miyoklonik nöbet kontrolünde oldukça faydalı antiepileptik ilaçlardan biridir ancak, bazı olgularda kognitif fonksiyonlarda hızla bozulma, letarji gibi ciddi yan etkilere neden olabilmektedir (13). Bizim olgularımızda da son tablonun TPM tedavisi ile ilişkili olduğu kanaatindeyiz, tedavinin sonlandırılması ile hastalarda izlenen düzelmeye bunu desteklemektedir.

Sonuç olarak, PME'lerde özellikle hastalığın ileri dönemlerinde nöbet kontrolü oldukça güçleşmektedir. Lafora hastalarında, içiçe geçen; hastalığın doğal seyri, sık status epileptikus ataklarının varlığı, politerapilere bağlı ilaç yan etkileri ve EEG'nin sınırlı yardımı, klinisyende kafa karışıklığına ve bu olgularda takip ve tedavi güçlüklerine neden olmaktadır. Bu nedenle bu olguların yakın takibi, eklenen veya çıkarılan ilaçlarının, her kontrolde mental muayene ve nöbet seyirlerinin ayrıntılı kaydı önem taşımaktadır.

KAYNAKLAR

1. Minassian B. Lafora's disease: Towards a clinical, pathologic, and molecular synthesis. *Pediatric Neurol* 2001;25:21-9.
2. Baykan B, Özemer ZA. *Progresif myoklonik epilepsiler: Bora İ, Yeni N, Gürses C (editörler). Epilepsi. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2008:271-90.*
3. Busard BLSM, Renier WO, Gabreels FJM, Jaspar HH, van Haelst UJ, Slooff JL. Lafora's disease. Comparison of inclusion bodies in skin and in brain. *Arch Neurol* 1986;43:296-9.
4. Kobayashi K, Iyoda K, Ohtsuka Y, Ohtahara S, Yamada M. Longitudinal clinicoelectrophysiologic study of a case of Lafora disease proven by skin biopsy. *Epilepsia* 1990;31:194-201.
5. Berkovic SF, Cochiu J, Andermann E, Andermann F. Progressive myoclonus epilepsies: Clinical and genetic aspects. *Epilepsia* 1993;34:19-30.
6. Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. *Aicardi's Epilepsy in Children. 3rd ed. USA: Lippincott Williams& Wilkins, 2007:83-4.*
7. Andrade DM, Ackerley CA, Minnet TSC, Teive HA, Bohlega S, Scherer SW, et al. Skin biopsy in Lafora disease. *Neurology* 2003;61:1611-4.
8. Tagliabracci VS, Girard JM, Segvich D, Meyer C, Turnbull J, Zhao X, et al. Abnormal metabolism of glycogen phosphate as a cause for Lafora disease. *J Biol Chem* 2008;283:33816-25.
9. Lohi H, Turnbull J, Zhao XC, Pullenayegum S, Ianzano L, Yahyaoui M, et al. Genetic diagnosis in Lafora disease. *Neurology* 2007;68:996-1001.
10. Solaz-Fuster MC, Gimeno-Alcañiz JV, Ros S, Fernandez-Sanchez ME, Garcia-Fojeda B, Criado Garcia O, et al. Regulation of glycogen synthesis by the laforin-malin complex is modulated by the AMP activated protein kinase pathway. *Hum Mol Genet* 2008;17:667-78.
11. Delgado Escueta AV. Advances in Lafora progressive myoclonic epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2007;7:428-33.
12. Garyali P, Siwach P, Singh PK, Puri R, Mittal S, Sengupta S, et al. The malin-laforin complex suppresses the cellular toxicity of misfolded proteins by promoting their degradation through the ubiquitin-proteasome system. *Hum Mol Genet* 2009;18:688-700.
13. Aykutlu E, Baykan B, Gurses C, Bebek N, Buyukbabani N, Gokyigit A. Add-on therapy with topiramate in progressive myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005;6:260-3.

Yazışma Adresi/Address for Correspondence

Uzm. Dr. Yasemin Biçer Gömçeli
Akpınar Mahallesi 305. Sokak No: 6/25
Dikmen, Ankara/Türkiye

E-posta: yasemingomceli@hotmail.com

geliş tarihi/received 21/07/2009

kabul edildiği tarihi/accepted for publication 21/08/2009