

# Primer Antifosfolipid Sendromu: Olgu Sunumu

Banu ERİŞ GÜLBAY\*, Demet KARNAK\*, Oya KAYACAN\*, Sumru BEDER\*

\* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı, ANKARA

## ÖZET

Yirmi yaşında genç kız, nefes darlığı, çarpıntı, göğüs ağrısı yakınmaları ile kliniğimize başvurdu. Hastada tekrarlayan derin ven trombozu (DVT) öyküsü bulunmaktaydı. Fizik incelemede S<sub>2</sub> sert ve sağ alt ekstremité çapında artış vardı. PA akciğer grafisinde sağ hilus dolgun, pulmoner konüs belirgin, akciğer parankim alanları normaldi. Laboratuvar incelemelerinde hipokapni, trombositopeni ve anemi, elektrokardiyogramda sağ aks sapması mevcuttu. Antikardiyolipin (aCL) antikor IgG düzeyi yüksek, diğer immünolojik belirleyiciler normal bulundu. Ekokardiyografide sağ kalp boşluklarında genişleme ile minimal mitral ve triküspit yetmezliği saptandı ve pulmoner arter ortalama basıncı 70 mmHg ölçüldü. Akciğer ventilasyon-perfüzyon sintigrafisi pulmoner emboli ile uyumluydu. Alt ekstremité ve vena kava inferiorun ultrasonografik incelemesinde multipl kronik trombotik alanlar izlendi. Toraksın spiral bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografisinde, santral pulmoner arterin genişlediği, sağ üst lob arterinin opasifiye olmadığı ve sağ üst lobun segment dallarında ve sağ alt lob bazal segment arter dalında kronik trombozis ile üst loblarda mozaik patern saptandı. Tekrarlayan venöz trombozlar, trombositopeni, aCL antikorların varlığı ve eşlik eden başka bir immünolojik hastalığın olmaması nedeni ile olguya primer antifosfolipid sendromu (APLS) tanısı kondu. Tekrarlayan DVT'den kaynaklanan pulmoner tromboembolilerin (PTE) pulmoner hipertansiyona (PHT) neden olduğu düşünüldü. Verilen antikoagülan tedaviyi düzenli kullanmayan ve tekrarlayan PTE'leri nedeniyle olgunun vena kava inferioruna filtre yerleştirildi ve antikoagülan tedaviye yeniden başlandı. Tromboz ve vasokülopati ile seyreden hastalıklar arasında yer alan APLS'nin PHT ve sık tekrarlayan DVT öyküsü olan genç bir kızda ayırıcı tanıda akla getirilmesi gerektiği kanısındayız.

**Anahtar Kelimeler:** Derin ven trombozu, antifosfolipid sendromu, antikardiyolipin antikor, pulmoner tromboemboli, pulmoner hipertansiyon.

## SUMMARY

### Primary Antiphospholipid Syndrome: A Case Report

A 20 year-old single woman, presenting with dyspnea, palpitation and chest pain was admitted to the hospital. She had had recurrent deep venous thrombosis (DVT) previously. Physical examination revealed parasternal lift, splitting of the second heart sound and a swollen right lower limb. On chest X-ray right hilum and pulmonary conus was enlarged. ECG showed right axis deviation and on echocardiography pulmonary hypertension (70 mmHg) and minimal mitral and tricuspid insufficiency was detected. Lung perfusion and ventilation scan showed pulmonary embolism. There was enlargement of main pulmonary artery, a presence of filling defects in the right upper lobe artery and chronic thrombosis in the right lower lobe basal segment artery with mozaic pattern in the bilaterally upper lobes in the spiral CT scan. Anticardiolipin antibody IgG was elevated in serum whereas the other immunological markers were negative. Since she was not compliant to the anticoagulant therapy, she developed recurrent pulmonary emboli. Filter was placed in vena cava inferior and anticoagulant therapy was given. APLS should be kept in mind in a young woman with recurrent DVT and pulmonary hypertension.

**Key Words:** Deep venous thrombosis, antiphospholipid syndrome, anticardiolipin antibody, pulmonary thromboembolism, pulmonary hypertension.

Antifosfolipid sendromu (APLS), venöz-arteryel trombozis, trombositopeni, tekrarlayan abortus ve nörolojik bozuklukların yanısıra lupus antikoagülanı (LA) ve/veya antikardiyolipin (aCL) antikör gibi antifosfolipid (aPL) antikörlerinin 8 hafta içinde en az 2 defa pozitif bulunması ile karakterli bir sendromdur (Tablo 1). Tromboembolizm aPL ile birlikte olan hiperkoagülopati durumlarının iyi bilinen bir komplikasyonudur (1,2).

Biz de primer APLS tanısı koyduğumuz genç bir kadın olgumuzu sunmayı uygun bulduk.

### OLGU SUNUMU

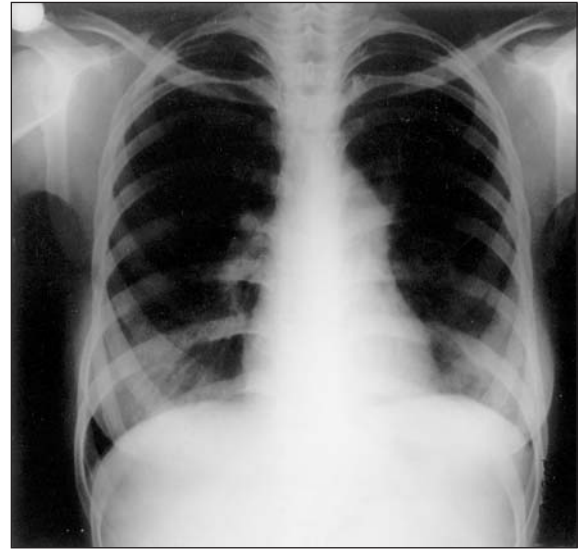
Yirmi yaşında bekar, genç kız son 1.5 aydır çarpıntı, eforla artan nefes darlığı, göğüs ağrısı yakınması ile kliniğimize başvurdu. Hastanın öz geçmişinde 1993 yılından beri, her 2 bacakta 4 kez tekrarlayan derin ven trombozu (DVT) ve antikoagülan tedavi öyküsü vardı. Olgu kliniğimize başvurduğunda antikoagülan tedavi almıyordu.

Fizik muayenede genel durumu iyi, vital bulguları stabildi. Solunum sisteminin muayenesinde patolojik bulgu saptanmadı. Kalp sesleri düzenli, taşikardik ve S<sub>2</sub> sertti. Sağ alt ekstremitede sola göre çap artışı vardı ve Homans bulgusu pozitif idi. Diğer sistemlerin incelemesinde patolojik bir bulgu saptanmadı.

Laboratuvar incelemelerinde; hemoglobin 10.3 g/dL, hematokrit %33.5, MCV 71 fL, beyaz küre sayısı 6600/mm<sup>3</sup>, trombosit 71.000/mm<sup>3</sup> bulundu. Periferik yaymada; anizositoz, poikilositoz, trombositopeni, hipersegmente nötrofiller

saptandı. Eritrosit sedimentasyon hızı 18 mm/saat olup, kan biyokimyası normal sınırlardaydı. Arter kan gazında; pH: 7.44, parsiyel karbondioksit basıncı (pCO<sub>2</sub>): 27 mmHg, parsiyel oksijen basıncı (pO<sub>2</sub>): 87 mmHg, oksijen saturasyonu (SaO<sub>2</sub>): %97, bikarbonat değeri (HCO<sub>3</sub>): 18.9 ölçüldü. Solunum fonksiyon testleri normal sınırlardaydı.

Protrombin zamanı (PTZ) 13 saniye, aktive parsiyel trombosit zamanı (aPTT) 59 saniye (22-36), aCL antikör IgG 100 Gpu/mL (< 15), aCL-IgM 10 (normal), protein S, protein C, antitrombin III düzeyleri sırasıyla; %78 (60-140), %82 (70-140), %78.64 (80-120) olarak ölçüldü. ASO, CRP, IgG, IgM, IgA düzeyleri ile anti-dsDNA normal sınırlarda olup antinükleer antikör (ANA) negatifti.



Resim 1. Olgunun PA akciğer grafisi.

**Tablo 1. APLS'nin tanı kriterleri.\***

- Klinik bulgular

- Venöz tromboz

- Arteriyel tromboz

- Tekrarlayan abortuslar

- Trombositopeni

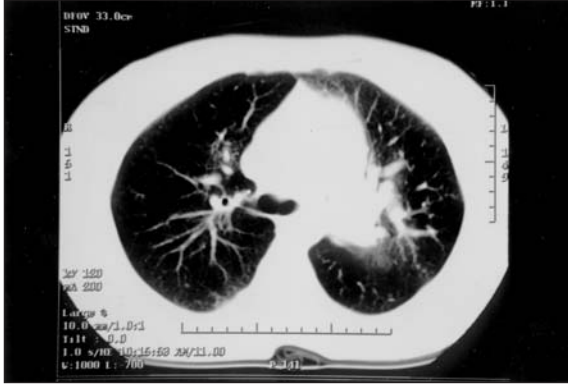
- Laboratuvar bulguları

- Pozitif lupus antikoagülan testi

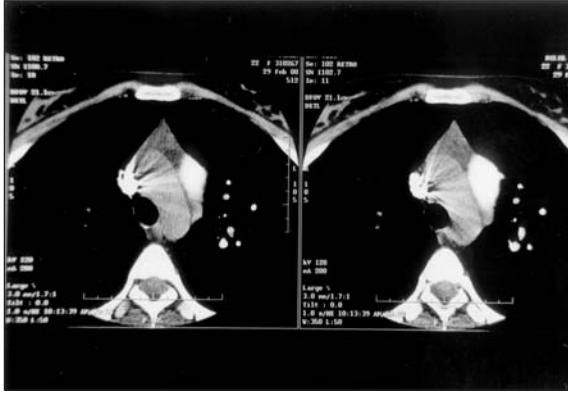
- IgG antikardiyolipin antikör (> 10 GPL)

- IgM antikardiyolipin antikör (> 10 MPL) ve pozitif lupus antikoagülan testi

\* En az bir klinik ve bir laboratuvar bulgusu gerekli.



Resim 2. Olgunun spiral BT anjiyografisinde üst loblarda mozaik patern görünümü.

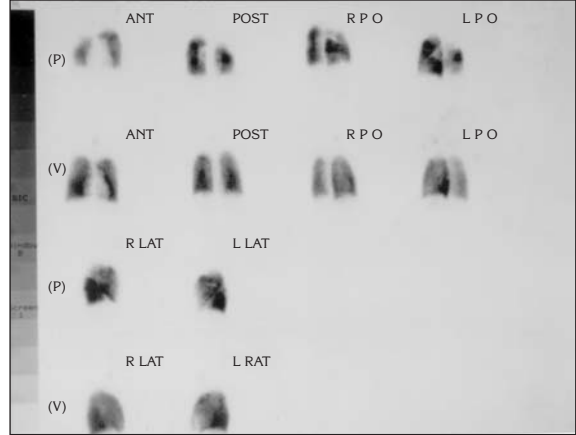


Resim 3. Olgunun spiral BT anjiyografisinde, santral pulmoner arterde genişleme, sağ üst lob arterinde dolma defekti ve sağ üst lob segment dalları ile sağ alt lob bazal segment arter dalında kronik trombozis izlenmektedir.

PA akciğer grafisinde sağ hilus dolgun, pulmoner konüs belirgin, akciğer parankim alanları normaldi (Resim 1).

Ekokardiyografide, sağ kalp boşluklarında genişleme ile minimal triküspit ve mitral yetmezliği saptandı, pulmoner arter sistolik basıncı 70 mmHg ölçüldü.

Bilateral alt ekstremitte venöz doppler ultrasonografi (USG)'sinde, sağda ana femoral ven, her iki tarafta derin ve yüzeysel femoral ve popliteal venlerde kronik trombozis ile uyumlu değişiklikler saptandı. Yapılan incelemede kompresyon ve augmentasyona yanıt suboptimal olarak değerlendirildi. Yaygın rekanalize spontan akımlar izlenmekteydi. Vena kava inferior ve iliak ven doppler USG'sinde vena kava inferior ve her iki taraf ana iliak venlerin açık olduğu ve tam olarak doldukları görüldü.



Resim 4. Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisinde, sağ akciğer üst lob apikal-posterior segmentte, sol akciğer alt lob süperior ve anterior medial bazal segmentte subsegmental uyumsuz perfüzyon-ventilasyon defekti.

Toraksın spiral BT anjiyografisinde santral pulmoner arterin geniş olduğu, sağ üst lob arterinin opasifiye olmadığı ve sağ üst lob segment dallarında ve sağ alt lob bazal segment arter dalında kronik trombozis ile üst loblarda mozaik patern saptandı (Resim 2,3).

Ventilasyon-perfüzyon sintigrafisinde sağ akciğer üst lob apikal-posterior segmentte, sol akciğer alt lob süperior ve anterior medial bazal segmentte subsegmental uyumsuz perfüzyon-ventilasyon defekti bulundu (Resim 4).

Bu genç kızda tekrarlayan DVT, subklinik pulmoner tromboemboli (PTE) ve buna bağlı gelişen pulmoner hipertansiyon (PHT), trombositopeni ve aCL-IgG yüksekliği ve eşlik eden bir kollajen doku hastalığının bulunmaması nedeni ile primer APLS tanısı kondu. Oral antikoagülan tedavi başlandı. Ancak olgunun tedaviye uyumsuzluğu nedeniyle PTE tekrarladı. Vena kava inferiora filtre yerleştirilen olgu oral antikoagülan tedaviyle takibe alındı.

## TARTIŞMA

APLS kavramı ilk olarak, sistemik lupus eritematosuslu (SLE) hastalar arasında tromboz, obstetrik komplikasyon ve trombositopeni bulunanlarda yalancı pozitif sifiliz testinin saptanmasıyla 1950'li yıllarda ortaya atılmıştır. SLE'li has-

ta ların yaklaşık 1/3'ünde aPL pozitif ve APLS sıklıkla SLE'nin seyrinde görülür (3,4). İlk kez 1983 yılında Hughes tarafından tanımlanan bu sendromun tanısı trombozis, tekrarlayan düşükl er ve aPL varlığı ile konur (Tablo 1). Ayrıca APLS'ye livedoretikülaris gibi cilt bulguları, labil hipertansiyon ve nörolojik bulgular da eşlik edebilir. Sendromun sıklığı bilinmemekle birlikte tromboz ve vaskülopatilerle birlikte giden klinik sendromlar arasında önemli yer tutmaktadır (4,5). APLS, primer ve sekonder olarak gruplandırılır, her 2 grup arasında ortak klinik ve serolojik özellikler bulunmasına rağmen, poliklonal hiperamaglobulinemi, DNA, Sm, RNP'ye karşı antikorların varlığı primer APLS aleyhine bulgulardır (Tablo 2) (5). Olgumuzun genç, bekar bir kız olmasına karşın DVT'nin tekrarlaması ve PTE bulunması, bunun için hazırlayıcı faktörleri araştırmamıza yol açtı. İncelemelerimizde aCL antikorların saptanması ve buna eşlik edebilecek bir kollajen doku hastalığının bulunmaması nedeniyle olguya primer APLS tanısı konuldu.

aPL antikorlar hücre membranında bulunan bir yağ molekülü olan fosfolipidlere karşı gelişen otoantikordur. 1983 yılında ilk kez Harris kardiyolipin antikorunu saptamıştır. Bu otoantikör grubu LA, aCL ve diğer fosfolipidlere karşı oluşmuş antikorları içeren oldukça heterojen bir gruptur (Tablo 3). aPL için en iyi belirlenen anti-jenik hedefler beta-2 glikoprotein I ve protrombin olmakla birlikte protein C, protein S, platelet aktive edici faktör, anneksin V, faktör XI, trombomodülün gibi hedefler de bulunabilir. Bu antikorlar arasında en yaygın olarak ölçülebilenleri LA ve aCL olup APLS'li olgularda tanı için diğer majör bulgularla birlikte bu antikorlardan yalnız-

ca birinin bulunması yeterlidir (4,6,7). Bizim olgumuzda klinik bulguların yanısıra aCL pozitif. Sağlıklı genç kadınların %2'sinde de aCL hiçbir klinik bulgu vermeksizin saptanmıştır. Bu antikorlar ilk kez lupusu olan hastalarda fark edilmiş olmasına karşın antikor taşıyan olguların yarısından fazlasında lupus bulunmamaktadır. İmmün sistemi antikor üretmeye tetikleyen neden bilinmemektedir (7).

Özellikle SLE'li trombotik komplikasyonları olan hastalarda spesifik olmayan bir koagülasyon faktörü saptanmıştır. Bu madde, pıhtılaşma faktörlerinin seviyesini azaltmadan, pıhtılaşma zamanını ve protrombin zamanını uzatmaktadır. Spesifik olmayan bu koagülasyon inhibitörüne LA adı verilmiş ve LA pozitif olan SLE'li hastalarda trombotik komplikasyonların yüksek oranda olduğuna dikkat çekilmiştir (8). Daha sonraları ise LA'nın obstetrik komplikasyonlar ve trombositopeni ile olan ilişkisi aydınlanmış ve fosfolipidlerle etkileşime girerek sifiliz testinde yalancı pozitifliğe yol açtığı anlaşılmıştır. LA'yı ölçmek için koagülasyon testleri kullanılır. Bunlardan aktive parsiyel tromboplastin zamanı (aPTT) normal bulunursa LA için daha sensitiv testler yapılmalıdır (9). aCL düzeyleri ise ELISA ile ölçülür. Antikörün IgG, IgA, IgM gibi alt grupları vardır. Trombotik riskin aPL'nin tipine, titresine ya da izotipine mi bağlı olduğu kesin değildir. Ancak özellikle aCL-IgG tipinin trombotik olaylardan sorumlu olduğu bilinmektedir (7). Olgumuzun bazal aPTT'sinin uzun olması üzerine incelemeler ilerletilmiş ve aCL yüksek saptanmıştır. aCL düzeyinin yüksekliğinin APLS için kötü bir prognostik faktör olduğu kabul edilmiştir (9,10).

**Tablo 2. APLS'nin sınıflandırılması.**

Otoimmün
Primer (SLE kriterleri yok)
Sekonder (SLE, diğer kollajen doku hastalıkları)
İlaça bağlı (fenotiyazinler, kinidin, sentetik penisilinler, hidralazin)
Alloimmün
İnfeksiyonlar
Malign hastalıklar

**Tablo 3. aPL'nin antijenik hedefleri.**

Majör antijenler
Beta-2 glikoprotein I
Protrombin
Diğerleri
Protein C
Protein S
Platelet aktive edici faktör
Anneksin V
Faktör XI
Trombomodülin

Venöz trombozise yatkınlık oluşturan "Virchow Triadi" olarak bilinen 3 faktör vardır (1). Bunlar;

**1. Staz:** Aktive koagülasyon faktörlerinin lokal olarak birikimi ve sistemik klerensin azalmasına yol açarak trombozise yatkınlık oluşturur.

**2. Hiperkoagülopati:** Prokoagülan faktör (faktör XII, V, VII, fibrinojen) düzeylerini arttıran ve böylece eş zamanlı olarak plazma proteaz inhibitörlerini (antitrombin III, C1 esteraaz) azaltan ve trombozise eğilimli kılan gebelik ve östrojen kullanımına ait hormonal değişimler venöz trombozise yatkınlık oluşturmaları. Koagülasyon sistemi aynı zamanda bazı maligniteler tarafından da aktive edilir. Burada tümör hücrelerinin ve ürünlerinin faktör X'u aktive ederek prokoagülan gibi davrandığı düşünülmektedir. Dolaşan fibrinolitik aktivitenin azalmasına bağlı trombozise predispozisyon oluşturan durumlar arasında antitrombin III, protein C, protein S ya da plazminojen eksikliği, aktive protein C'ye karşı konjenital direnç (faktör V Leiden mutasyonu) ve hiperhomosistinemi yer almaktadır. aPL düzeylerinin artışı da fibrinolitik aktivitede azalma ve tromboembolik komplikasyonlara yol açar.

**3. Endotel Hasarı:** SLE gibi bazı hastalıklarda kanda LA, aCL ya da aPL miktarı artar. Bunlar antikoagülan olarak adlandırılmalarına karşın trombozise yol açarlar. Trombozisi oluşumu şu mekanizmalarla açıklanmaktadır.

a. Bu antikörlerin endotel hücre membranındaki fosfolipidlere bağlanmalarıyla araşidonik asit salınımını bloke ettikleri, böylece prostasiklin

üretimini azaltıp, trombosit agregasyonu ve tromboz gelişimine neden oldukları düşünülmektedir (4).

b. Plazminojen aktivatör inhibisyonu, trombolizinin azalmasına neden olur.

c. Trombosit membranındaki fosfolipidler ile antifosfolipidlerin etkileşimine bağlı olarak trombosit agregasyonu tetiklenir.

APLS'de en sık görülen bulgu olgumuzdaki gibi tekrarlayan DVT'lerdir. Trombotik olayların yaklaşık %70'i venöz yerleşimlidir. Bu trombotik ataklar vücudun hemen hemen tüm bölgelerinde görülebilir. DVT ve PTE en sık gözlenen venöz olaylar olup, diğer venöz trombozlar retinal, hepatic, mezenterik, serebral, renal ve aksiller venlerde bulunmaktadır. Trombozların %30'u arteriyel yerleşim gösterir, bunlar serebral, koroner ve femoral trombozlardır. Tekrarlayan abortus, fetal kayıplar ile aPL arasında kuvvetli bir ilişki vardır. APLS'li gebelerin plasentalarında trombozlar, küçük infarkt alanları ve hematomlar saptanmıştır (4). aPL bulunan kadınlarda, gebelik yüksek risklidir. Gebeliğin özellikle erken dönemlerinde düşüklere sık rastlanılır (7). Ciddi preeklamsi, erken doğum eylemi, intrauterin gelişme geriliği, plöro-perikardit ve ateş ile seyreden bir postpartum sendrom gelişebilir (11).

APLS'li hastalarda PHT (tromboembolik ve belki de nontromboembolik) ve PTE'yi kapsayan akciğer komplikasyonları sık görülür. PHT, tekrarlayan embolilerin bir sonucu olabileceği gibi in situ trombozisten de kaynaklanabilir (12). APLS'li hastalarda difüz akciğer infiltrasyonları ile birlikte solunum yetmezliği de görülebilir. Akciğer bulguları aynı zamanda hastalığa bağlı gelişen mitral ya da aortik kapak anormalliklerine bağlı sol kalp yetmezliği, miyokard infarktüsü, spesifik kardiyomyopatiden de kaynaklanabilir (3). Ayrıca pulmoner arter trombozisi, pulmoner mikrotrombozisi, akut respiratuar distres sendromu, intraalveoler hemoraji, pulmoner kapillaritis gibi daha az sıklıkta görülen komplikasyonlar da bulunabilir. Bu hastalar tekrarlayan ateş, minimal hemoptizi, hafif dispne ataklarından mekanik ventilasyon gerektirecek solunum yetmezliğine kadar geniş bir klinik yelpaze içinde yer alır. Akciğer tutulumu tek başına ya da APLS'nin di-



ğer klinik bulguları ile eş zamanlı ortaya çıkabilir. PTE'si olan hastaların çoğunda DVT ve pulmoner vasküler trombozis görülür (13,14). Olgumuzda da muhtemelen tekrarlayan PTE'ye sekonder gelişen PHT saptandı.

aPL taşıyan, ancak trombotik komplikasyonu olmayan hastalarda tedaviye gerek yoktur. Trombotik komplikasyonu bulunan olgularda ise antiagregan (aspirin) ve antikoagülan (warfarin) kullanımını pıhtı oluşumunu engeller. Aspirin tedavisi altında 2. trombotik atak oluşursa warfarin tedavisi önerilir. Oral antikoagülan verilen durumlarda INR değerinin 3-3.5 arasında olması istenir. Heparinin etkisi aPTT ile monitörize edilemeyeceği için anti-Xa düzeyi kullanılabilir. Tedavi süresi kesin olmamakla birlikte 4-6 aylık tedaviye karşın aPL pozitifliği devam ediyorsa tedavinin kesilmemesi önerilir. Ancak olguların bir kısmında warfarin tedavisi altında bile tromboz geliştiği için antikoagülan tedavinin uzun süreli, hatta yaşam boyu devam etmesi önerilmektedir. Yine de asemptomatik olan olgularda profilaktik tedavi ile ilgili sonuçlar hakkında yeterli bilgi bulunmamaktadır (11). Akut atak sırasında steroid kullanılabilir (7). Olgumuzda başlangıçta tedavi uyumsuzluğu göstermesi nedeniyle DVT'de tekrarlama ve PTE görüldü. Bu nedenle vena kava inferiora filtre yerleştirilip tekrar oral antikoagülan tedaviye başlandı.

#### KAYNAKLAR

1. Palevsky H, et al. Pulmonary thromboembolic disease. In: Fishman A (ed). *Fishman's Pulmonary Diseases and Disorders*. 3<sup>rd</sup> ed. New York: McGraw-Hill, 1998: 1297-331.
2. Maggiorini M, Knoblauch A, Schneider J, Russi E. Diffuse microvascular pulmonary thrombosis associated with primary antiphospholipid antibody syndrome. *Eur Respir J* 1997; 10: 727-30.
3. Piette JC, Cacoub P, Karmochkine M, Godeau P. Antiphospholipid syndrome and the pneumologist. *Rev Pneumol Clin* 1994; 50: 99-105.
4. Tokgöz G. Kas-iskelet ve kollajen doku hastalıkları. İlişin G (editör). *Temel İç Hastalıkları 1. Baskı. İstanbul: Güneş Kitabevi* 1996: 1926-7.
5. Weber M, Hayem G, De Bandt M, et al. Classification of an intermediate group of patients with antiphospholipid syndrome and lupus-like disease: Primary or secondary antiphospholipid syndrome? *Rheumatol* 1999; 26: 2131-6.
6. Amengual O, Atsumi T, Khamashta MA, Hughes GR. *Advances in antiphospholipid (Hughes') syndrome. Ann Acad Med Singapore* 1998; 27: 61-6.
7. Petri M. *Antiphospholipid antibodies and systemic lupus erythematosus the Johns Hopkins University School of Medicine Baltimore* 1994.
8. Feinstein DI, Rapoport SI. Acquired inhibitors of blood coagulation. *Prog Hemost Thromb* 1972; 1: 75-95.
9. Kaplanski G, Cacoub P, Farnarier C, et al. Increased soluble vascular cell adhesion molecule 1 concentrations in patients with primary or systemic lupus erythematosus-related antiphospholipid syndrome: Correlations with the severity of thrombosis. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 55-64.
10. Detkov, Gil-Aguado A, Lavilla P, et al. Do antibodies to beta 2-glycoprotein 1 contribute to the better characterization of the antiphospholipid syndrome? *Lupus* 1999; 8: 430-8.
11. Toyoshima H, Toth P, Graber M. *Rheumatology: Antiphospholipid syndrome University of Iowa family practice handbook*. 3<sup>rd</sup> ed. Chapter.
12. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF, Jamiesson SW. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Clinical picture and surgical treatment. *Eur Respir J* 1992; 5: 334-42.
13. Mouri M, Nambu Y, Kobayashi Y, Yamanouchi K, Toga H, Ohya N. A case of pulmonary thrombosis associated with primary antiphospholipid syndrome. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1995; 33: 150-5.
14. Asherson RA, Cervera R. Review: Antiphospholipid antibodies and the lung. *Rheumatol* 1995; 22: 62-6.

#### Yazışma Adresi:

Dr. Banu ERIŞ GÜLBAY

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Göğüs Hastalıkları ve Tüberküloz Anabilim Dalı

Dikimevi, ANKARA