

Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığında Alevlenme Nedenleri

Süleyman Savaş HACİEVLYAĞIL, Hakan GÜNEN, Levent Cem MUTLU, Gazi GÜLBAŞ

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, MALATYA

ÖZET

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) alevlenmelerinin başarılı tedavisi için alevlenme nedenlerinin iyi bilinmesi gerekir. Çalışmaya Mayıs 2001- Mayıs 2004 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'ne alevlenme nedeniyle başvuran ve yatırılan 250 hasta alındı. Hastaların yaş ortalaması 65.7 ± 9.4 yıl olarak bulundu. Bu hastalardaki 442 alevlenme nedeni incelendi. En sık atak nedenleri tedavi uyumsuzluğu %48.6 (215/442), trakeobronşiyal sistem infeksiyonu %33.3 (147/442), kalp yetmezliği %17.4 (77/442) ve pnömoni %13.1 (58/442) olarak tespit edildi. Hastaların %13.1'inde ise alevlenme nedeni saptanamadı. Sonuç olarak, KOAH'ın uzun dönem tedavisinde sürekliliğin sağlanması, etkin hasta eğitimi ve koruyucu aşı tedavisiyle alevlenme sayılarının ve hastaneye yatışlarının azaltılabileceğini düşünüyoruz.

ANAHTAR KELİMELER: KOAH, alevlenme, alevlenme nedenleri

SUMMARY

THE CAUSES OF EXACERBATIONS IN PATIENTS WITH CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

For the effective treatment of exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease (COPD), its causes should be known. Two hundred and fifty patients who were admitted to Inonu University, Faculty of Medicine, Department of Pulmonary Medicine with COPD exacerbation between May 2001-May 2004 were included in the study. The mean age of the patients was 65.7 ± 9.4 years. The causes of 442 exacerbations in these patients were evaluated. The most frequent causes of exacerbation were found as non-compliance with the treatment 48.6% (215/442), tracheobronchial infections 33.3% (147/442), heart failure 17.4% (77/442) and pneumonia 13.1% (58/442). The cause of acute exacerbations could not be identified in 13.1% of patients. In conclusion, we think that the rate of exacerbation and hospitalizations will be decreased by providing regular stable COPD treatment, effective patient education, and prophylactic vaccine treatment.

KEY WORDS: COPD, exacerbations, cause of exacerbations

GİRİŞ

Kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) geri dönüşümsüz hava akımı kısıtlanması ile karakterize bir hastalıktır. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre, dünyada 600 milyon KOAH'lı bulunmakta ve her yıl 2.3 milyon hasta KOAH nedeniyle ölmektedir (1,2).

KOAH alevlenmesi için tam bir görüş birliği yoktur. Genel olarak nefes darlığı, balgam miktarı ve balgam pürülansındaki artış olarak tanımlanır (3). KOAH alevlenmeleri, hastane yatışlarını, tedavi maliyetlerini ve mortaliteyi artırmaktadır (4-6).

Alevlenmelerin etkili ve başarılı tedavisi için, alevlenme nedenlerinin iyi bilinmesi gerekir. Bu çalış-

mada alevlenme nedeniyle yatırılan hastalarda alevlenme nedenleri araştırıldı.

GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Mayıs 2001-Mayıs 2004 tarihleri arasında İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Göğüs Hastalıkları Kliniği'ne KOAH alevlenmesi nedeniyle başvuran ve yatırılan 250 hasta alındı. Bu süre içerisinde 250 hastanın 442 alevlenme başvurusu incelendi.

Hastalara KOAH tanısı, Toraks Derneği KOAH tanı ve tedavi rehberi dikkate alınarak konuldu (1). KOAH dışında kanser, bronşektazi, tüberküloz gibi başka akciğer hastalığı olan hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Çalışmaya alınan hastaların alevlenme nedenleri incelendi. Alevlenme nedenleri tespit edilirken aşağıdaki tanı kriterleri dikkate alındı:

Tedavi uyumsuzluğu: Hastaların inhaler ilaç kullanımında tespit edilen eğitim ve beceri eksikliği ve/veya ilaç ve oksijen tedavilerini yetersiz ve düzensiz kullanmaları şeklinde görülen tedavi uyumsuzluklarına, anamnez ve hastaların ilaç uygulamalarının doğrudan izlenmesiyle karar verildi. Ayrıca, hastaların çeşitli nedenlerden dolayı ilaç temin edememeleri de bu grupta değerlendirildi.

Trakeobronşiyal enfeksiyon: Başka bir enfeksiyon kaynağı tespit edilmeyen, akciğer grafilerinde pnömonik konsolidasyonu olmayan; öksürük, balgam ve/veya ateşi olan hastalara trakeobronşiyal enfeksiyon tanısı konuldu.

Pnömoni: Öksürük, balgam ve yüksek ateş şikayetleri olan, fizik muayenelerinde konsolidasyon bulguları ve akciğer grafilerinde infiltrasyonu bulunan hastalara pnömoni tanısı konuldu.

Sağ veya sol kalp yetmezliği: Hastaların anamnez, fizik muayene, elektrokardiyografi (EKG) ve ekokardiyografi bulguları dikkate alınarak kalp yetmezliği tanısı konuldu.

Aritmi: Hastaların anamnez, fizik muayene ve EKG bulgularının değerlendirilmesi ile aritmi tanısı konuldu.

Pulmoner emboli: Klinik olarak şüphe duyulan hastada; d-dimer testi, alt ekstremitte venöz Doppler incelemesi ve dinamik toraks bilgisayarlı tomografi tetkikleriyle tanı konuldu.

Pnömotoraks: Anamnez, fizik muayene ve akciğer grafisi ile tanı konuldu.

Elektrolit bozukluğu: Anamnez, fizik muayene bulguları ve biyokimya tetkik sonuçlarının değerlendirilmesiyle tanı konuldu.

Hastaların istatistiksel analizleri SPSS 10.0 Windows paket programı kullanılarak yapıldı. Bütün veriler "ortalama değer \pm standart sapma" olarak hesaplandı. Alevlenme sayısı ile laboratuvar değerleri arasındaki ilişki pearson korelasyon testi kullanılarak değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirmede $p < 0.05$ olan değerler istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

SONUÇLAR

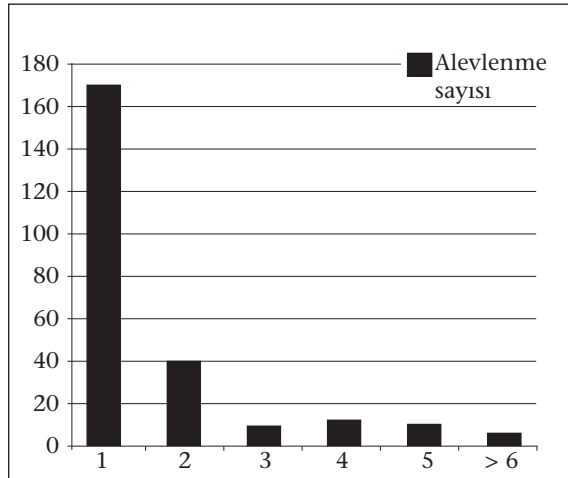
Çalışmaya alınan 250 hastanın yaş ortalaması 65.7 ± 9.4 yıl, hastalık süreleri 10.0 ± 8.1 yıl, sigara yükleri 46.0 ± 29.8 paket-yıl olarak bulundu. Hastaların solunum fonksiyon testleri, arter kan gazları ve tam kan sayım sonuçları Tablo 1'de görülmektedir.

Çalışmaya alınan hastaların üç yıllık takip sırasındaki alevlenme başvuru sayıları Şekil 1'de görülmektedir.

Hastaların 237'sinde bir, 147'sinde birden fazla alevlenme nedeni tespit edildi. En sık alevlenme nedenleri sırasıyla; tedavi uyumsuzluğu %48.6 (215/442), trakeobronşiyal enfeksiyon %33.3 (147/442) ve kalp yetmezliği %17.4 (77/442) olarak belirlendi. Tüm alevlenme nedenleri Tablo 2'de

Tablo 1. Hastaların genel özellikleri ve laboratuvar değerleri.

	Ortalama değerleri
Yaş (yıl)	65.7 \pm 9.4
Hastalık süresi (yıl)	10.0 \pm 8.1
Sigara yükü (paket-yıl)	46.0 \pm 29.8
pH	7.43 \pm 0.06
PaO ₂ (mmHg)	50.6 \pm 13.0
PaCO ₂ (mmHg)	47.6 \pm 12.4
HCO ₃ (mEq)	31.4 \pm 6.3
SaO ₂ (%)	82.7 \pm 13.0
FVC (%)	65.1 \pm 21.5
FEV ₁ (%)	41.1 \pm 14.4
FEV ₁ /FVC	51.0 \pm 17.1
FEF _{%25-75} (%)	19.1 \pm 12.0
Hemoglobin	15.2 \pm 2.0
Hemotokrit (%)	47.0 \pm 6.8
Lökosit (10 ³ /mL)	11372.8 \pm 8521.5
Trombosit (10 ⁶ /mL)	261496.0 \pm 99463.4



Şekil 1. Hastaların alevlenme sayıları.

Tablo 2. Hastaların alevlenme nedenleri.

	Sayı	%	Kümülatif toplam
TU	94	21.3	215
TU + TBI	67	15.2	
TU + P	22	5.0	
TU + KY	16	3.6	
TU + A	3	0.7	
TU + EB	1	0.2	
TU + P + KY	5	1.1	
TU + KY + A	4	0.9	
TU + KY + EB	3	0.7	
TBI	75	17.0	147
TBI + KY	4	0.9	
TBI + A	1	0.2	
P	28	6.3	58
P + KY	3	0.7	
KY	26	5.9	77
KY + A	16	3.6	
A	6	1.4	32
A + EB	2	0.5	
EB	6	1.4	12
PE	1	0.2	1
PT	1	0.2	1
NB	58	13.1	58
Toplam	442	100	

TU: Tedavi uyumsuzluğu, TBI: Trakeobronşiyal infeksiyon, P: Pnömoni, KY: Kalp yetmezliği, A: Aritmi, PE: Pulmoner emboli, PT: Pnömotoraks, EB: Elektrolit bozukluğu, NB: Nedeni bilinmeyen.

görülmektedir. Hastaların 58 (%13.1)'inde alevlenme nedeni saptanamadı.

Alevlenme sayısı ile pulmoner arter basıncı arasında pozitif korelasyon ($r=0.217$, $p<0.05$), alevlenme sayısı ile FEV₁ ve FEF_{%25-75} değerleri arasında negatif korelasyon ($r=-0.292$, $r=-0.234$, $p<0.05$) saptandı.

Hastaların 13 (%5.2)'ü alevlenme döneminde hastanede takip ve tedavi edilirken öldü.

TARTIŞMA

KOAH alevlenmeleri KOAH'a bağlı hastane başvurularının en önemli nedenidir. KOAH alevlenmeleri Amerika Birleşik Devletleri'nde yıllık 16 milyon poliklinik başvurusuna, 500 bin hastane yatışına yol açmaktadır (4). İngiltere'de tüm acil başvuruların yaklaşık %25'ini solunum hastalıkları ve bunların yarısını da KOAH alevlenmeleri oluşturmaktadır (7).

Anthonisen ve arkadaşlarının yaptığı KOAH alevlenmesi tanımı yaygın olarak kullanılır. Alevlenme; nefes darlığı, balgam miktarı ve balgam pürülansındaki artış olarak tanımlanmıştır. Bu üç ana semptomu da bulunan hastalara tip 1, iki semptomu olan hastalara tip 2, bu semptomlardan herhangi biri ile öksürük, hışıltılı solunum veya üst solunum yolu infeksiyon bulgularından birisinin bulunması da tip 3 olarak tanımlanmıştır (3). Başka bir alevlenme tanımı ise, "hastaların şikayetlerinde -sık görülen günlük değişiklikler dışında- akut başlangıç gösteren ve hastaların uzun dönem tedavilerinde değişiklik gerektiren bozulma" olarak yapılmıştır. Hastaların tedavisi kabaca evde, poliklinikte veya hastanede olmasına göre hafif, orta veya ağır alevlenme şeklinde derecelendirilmiştir (8,9).

KOAH'lı hastaların semptomlarında sık değişiklik görülmesi, alevlenmelerin önemli bir kısmının hasta tarafından algılanmaması ve dolayısıyla doktor tarafından tespit edilmemesine neden olur. Bazı hastalar alevlenme semptomlarını yaşadıkları anksiyete ve depresyona başlar (10,11). Başka bir çalışmada KOAH'lıların yalnızca yarısının alevlenmeleri bildirdikleri gösterilmiştir (5).

GOLD kılavuzuna göre KOAH alevlenmesinin en önemli nedenleri trakeobronşiyal infeksiyonlar ve hava kirliliğidir (12). Bizim çalışmamızda en sık saptanan alevlenme nedenleri tedavi uyumsuzluğu ve trakeobronşiyal infeksiyonlardır. Çalışmamızda takip ettiğimiz hastaların önemli bir kısmının sosyoekonomik koşullarının düşük olması ve sağlık gü-

vencelerinin olmaması nedeniyle ilaç temin edememeleri de tedaviye uyumsuzluk oranlarını artırmaktadır. Ayrıca, hastaların inhaler ilaçları yanlış kullanmaları, oksijen tedavilerini yetersiz kullanmaları da tedavi uyumsuzluğunu ve doğal olarak alevlenme sayılarını artırmaktadır. Ülkemizde yapılan başka bir çalışmada, benzer şekilde tedavi uyumsuzluğu, trakeobronşiyal infeksiyonla beraber en sık alevlenme nedeni olarak bulunmuştur (13).

Hava kirliliği KOAH alevlenmesinde önemli bir role sahiptir (14). "Air Pollution and Health, a European Approach (APHEA)" çalışmasında, Avrupa kentlerinde hava kirliliğiyle KOAH acil başvuruları arasında ilişki saptanmıştır (15). Çalışmamızda hava kirliliği ve KOAH alevlenmesi arasında doğrudan neden-sonuç ilişkisine bakılamamıştır. Ancak Malatya ilinde hava kirliliği özellikle kış aylarında önemli boyutlara ulaşmaktadır. Devlet İstatistik Enstitüsü'nün yayınladığı ölçümlere göre, Malatya ili 2001 yılı Aralık ayında partiküler madde (duman) konsantrasyonu $142 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ile en yüksek, SO_2 konsantrasyonu $138 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ile dokuzuncu en yüksek kirliliğe sahip yerleşim beldesi olarak bulunmuştur (16). Bu kadar yoğun hava kirliliğinin, KOAH'lılarda alevlenme oluşmasına doğrudan veya dolaylı olarak etki etmesi kaçınılmazdır.

Ağır alevlenmelerin 1/3'ünde tüm ayırıcı tanı olanaklarına rağmen alevlenme nedeni saptanamaz (12). Bizim çalışmamızda da hastaların %13.1'inde alevlenme nedeni saptanamadı. Bu alevlenmelerin bir kısmının hava kirliliği ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz.

Alevlenmelerin tekrarlanmasında en önemli risk faktörü altta yatan hastalığın şiddetidir. Hastalığın şiddeti arttıkça alevlenme sıklığı da paralel olarak artmaktadır. FEV_1 'i %60'ın üzerinde olan hastalarda atak sayısı 1.6 saptanırken, FEV_1 'i %40'ın altında olan hastalarda 2.3 olarak saptanmıştır (17). Her alevlenme hastanın solunum fonksiyonlarında değişen oranlarda kalıcı bozulmaya neden olabilmektedir (18). Sigara içen KOAH'lıların alevlenmelerinde solunum fonksiyonlarında düşüş daha belirgindir (19). Sık alevlenme gösteren hastalarda FEV_1 düşüşü, sık alevlenme göstermeyenlere göre daha fazladır (20). Bizim çalışmamızda da alevlenme sayısı ile FEV_1 ve $\text{FEF}_{\%25-75}$ değerleri arasında negatif korelasyon saptandı.

KOAH alevlenmeleri inflamasyonu artırır ve hastalığın ilerlemesine neden olur (11,21). Ağır KOAH

alevlenmeleri yüksek oranda tekrar hastane başvurularına ve mortaliteye sebep olur (6). Bizim çalışmamızda hastalarımızın %5.2'si alevlenme döneminde öldü.

Çeşitli tedavilerin KOAH alevlenmelerini azalttığını ve önlediğini gösteren çalışmalar vardır (9,11,12,21-32). İnfluenza aşısı, yaşlı kronik akciğer hastalığı olan hastalarda pnömoniden dolayı poliklinik başvurularını, hastane yatışlarını ve mortaliteyi azaltır (22). Pnömonik aşısı da *Streptococcus pneumoniae*'ya bağlı infeksiyonları önler (23). Inhaler kortikosteroidlerin KOAH alevlenmelerini azaltacağına dair bilgiler mevcuttur. Bir çalışmada altı aylık inhaler kortikosteroid tedavisinin, sadece orta ve ağır alevlenmelerin sayısını azaltacağı gösterilmiştir (24). FEV_1 'i %50'nin altında olan ağır KOAH'lıların alındığı bir çalışmada inhaler kortikosteroid alanlarda yıllık alevlenme hızı 0.99, inhaler kortikosteroid almayanlarda 1.32 bulunmuştur (25). Tüm bu çalışmaların aksine, inhaler kortikosteroidlerin KOAH alevlenmelerinde etkili olmadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (26,27). Ayrıca, mukolitiklerin KOAH alevlenme sıklığını azalttığını gösteren çalışmalar da mevcuttur (28). Alevlenmelerin sıklığını azaltmak için yıl boyu veya kış aylarında koruyucu antibiyotik tedavisi kullanılması önerilmez (29).

KOAH tedavi planlamasında en önemli aşamalardan birisi alevlenmelerin oluşmasının önlenmesi ve kontrolüdür. KOAH'lılarda hasta uyumunu artırmak için düzenli aralıklarla inhaler ilaç kullanımını da içeren eğitim ve hasta bilgilendirme toplantıları yapılmalıdır. KOAH alevlenme nedenleri içinde, trakeobronşiyal infeksiyon ve pnömoni düzeyleri yüksek bir orana sahiptir. Bu nedenle influenza ve pnömonik aşılarının uygulanmasının, KOAH'lı hastalarda alevlenme ve hastaneye yatış sayılarını azaltacağı şüphesizdir.

Sonuç olarak, KOAH alevlenme nedenlerine yönelik etkili önlemler alınırsa; alevlenmelerin sıklığının azalacağına, hastalık kontrolünün daha kolay olacağına ve hastalığın tedavisinde daha başarılı olacağımıza inanmaktayız.

KAYNAKLAR

1. Toraks Derneği. Kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanı ve tedavi rehberi. Toraks Dergisi 2000;1(Ek 2):1-25.
2. Busset AS. Risk factors for COPD. Eur Respir Rev Dis 1996;6:253-8.

3. Anthonisen NR, Manfreda J, Warren CPW, et al. Antibiotic therapy in exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1987;106:196-204.
4. Fuso L, Incalzi RA, Pistrelli R, et al. Predicting mortality of patients hospitalized for acutely exacerbated chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Med* 1995;98:272-7.
5. Seemungal TAR, Donaldson GC, Paul EA, et al. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:1418-22.
6. Connors AF, Dawson NV, Thomas C, et al. The SUPPORT (Study to Understand Prognoses and Preferences for Outcomes and Risks of Treatment) investigators. Outcomes following acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154:959-67.
7. Anderson HR, Esmail A, Hollowell J, et al. Epidemiologically based needs assessment: Lower respiratory disease. Department of Health, London, 1994.
8. Rodriguez-Roisin R. Toward a consensus definition for COPD exacerbations. *Chest* 2000;117:398-401.
9. MacNee W. Acute exacerbations of COPD. *Swiss Med Wkly* 2003;133:247-57.
10. Okubadejo AA, Jones PW, Wedzicha JA. Quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease and severe hypoxaemia. *Thorax* 1996;51:44-7.
11. Wedzicha JA, Donaldson GC. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Respiratory Care* 2003;48:1204-13.
12. www.goldcopd.org-GOLD Scientific Committee. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: NHLBI/WHO Global Initiative for chronic obstructive pulmonary disease (GOLD) workshop report. Updated 2004.
13. Eren A, Yurdakul AS, Atikçan Ş. Akut atak ile başvuran kronik obstrüktif akciğer hastalığı tanısı alan 370 olgunun analizi. *Solunum Hastalıkları* 2003;14:254-65.
14. Anderson HR, Spix C, Medina S, et al. Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in six European cities: Results from the APHEA project. *Eur Respir J* 1997;10:1064-71.
15. Hasford B, Fruhmann G. Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in six European cities: Results from the APHEA project. *Air Pollution and Health, a European Approach*. *Eur Respir J* 1998;11:992-3.
16. www.die.gov.tr/TURKISH/SONIST/ÇEVRE/04042002.html
17. Miravittles M. Exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: When are bacteria important? *Eur Respir J* 2002;20(Suppl 36):9-19.
18. Seemungal TAR, Donaldson GC, Bhowmik A, et al. Time course and recovery of exacerbations in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1608-13.
19. Kanner RE, Anthonisen NR, Connett JE, Lung Health Study Research Group. Lower respiratory illnesses promote FEV₁ decline in current smokers but not ex-smokers with mild chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:358-64.
20. Donaldson GC, Seemungal TAR, Bhowmik A, Wedzicha JA. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57:847-52.
21. Wedzicha JA. Exacerbations: Etiology and pathophysiologic mechanism. *Chest* 2002;121:136-41.
22. Nichol KL, Baken L, Nelson A. Relation between influenza vaccination and outpatient visits, hospitalization, and mortality in elderly persons with chronic lung disease. *Ann Intern Med* 1999;130:397-403.
23. Nichol KL, Baken L, Nelson A. The health and economic benefits associated with pneumococcal vaccination of elderly persons with chronic lung disease. *Arch Intern Med* 1999;159:2437-42.
24. Paggiaro PL, Dahle R, Bakran I, et al. Multicentre randomised placebo-controlled trial of inhaled fluticasone propionate in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 1998;351:73-80.
25. Burge PS, Calverley PMA, Jones PW, et al. Randomised, double blind, placebo controlled study of fluticasone propionate in patients with moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease: The ISOLDE trial. *BMJ* 2000;320:1297-303.
26. Vestbo J, Sorenson T, Lange P, et al. Long-term effect of inhaled budesonide in mild to moderate chronic obstructive pulmonary disease: A randomised controlled trial. *Lancet* 1999;353:1819-23.
27. Pauwells RA, Lofdahl CG, Pride NB, et al. European Respiratory Society study on chronic obstructive pulmonary disease (EUROSCOP): Hypothesis and design. *Eur Respir J* 1992;5:1254-61.
28. Allegra L, Cordaro CI, Grassi C. Prevention of acute exacerbations of chronic obstructive bronchitis with carbocysteine lysine salt monohydrate: A multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Respiration* 1996;63:174-80.
29. Kocabaş A. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında alevlenme: Enfeksiyonun rolü. In: Ekim N, Uçan ES, eds. *Solunum sistemi enfeksiyonları*. Toraks Kitapları, İstanbul: Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş., 2001;377-412.
30. Atasever A, Erdiç E. KOAH akut ataklarının tedavisi. *Toraks Dergisi* 2001;2:77-84.
31. Calverley PMA, Walker P. Chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2003;362:1053-61.
32. Süerdem M. Kronik obstrüktif akciğer hastalığında akut atak tedavisi. Umut S, Erdiç E, eds. *Kronik obstrüktif akciğer hastalığı*. Toraks Kitapları, İstanbul: Turgut Yayıncılık ve Ticaret A.Ş., 2000;188-97.

Yazışma Adresi

Süleyman Savaş HACIEVLİYAGİL
İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi
Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı
44069 MALATYA
e-mail: sshacievliyagil@inonu.edu.tr