

Olgu Sunumu

Beta Bloker ve Kalsiyum Kanal Blokerinin Toksik Doz Kullanımı: Olgu Sunumu ve Literatürün Gözden Geçirilmesi

Yrd.Doç.Dr. Murat YÜCE*, Uzm.Dr. Ali Aşkın KORKMAZ**, Uzm.Dr. Ali Soner DEMİR***
Doç.Dr. Vedat DAVUTOĞLU*

* Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı, Gaziantep

** Özel Sema Hastanesi Kalp Damar Cerrahisi Bölümü, İstanbul

*** Özel Sema Hastanesi Kardiyoloji Bölümü, İstanbul

Özet

48 yaşında erkek hasta acil servise şuur kaybı nedeniyle ailesi tarafından getirildi. Hastanın ailesinden alınan anamnezde doktor olduğu, kendisini muayenehanede baygın bir vaziyette buldukları ve yanında atenolol 50 mg ve verapamil 240 mg adlı ilaç kutularının boş olarak bulunduğunu tariflediler. Hasta intihar amaçlı ilaç zehirlenmesi olarak düşünüldü. Genel durumu kötü olan hasta entübe edildi ve kardiyopulmoner resüsitasyon başlandı. Hastaya geçici pil takıldı, sıvı ve inotropik destek sağlandı, glukagon başlandı. İlaçların etkisi ortadan kalkana kadar hayati organların perfüzyonunu sağlamak ve ilaçları vücuttan uzaklaştırmak amacıyla hasta ECMO (Ektrakorporeal membran oksijenasyonu) cihazına bağlandı ayrıca hemofiltrasyon uygulandı. 48 saat işleme devam edildi ancak hastamızın hayati fonksiyonlarında iyileşme olmadı ve hasta kaybedildi. Beta bloker ve kalsiyum kanal blokerine bağlı intoksikasyon belirgin morbidite ve mortalite nedenidir. Bu yazıda intihar amaçlı aşırı dozda beta bloker ve kalsiyum kanal blokeri alan hastaya yaklaşım, komplikasyonlar, son tedavi şekilleri ve literatürlerin gözden geçirilmesini sunmaya çalıştık.

Anahtar Kelimeler: Beta Bloker, Kalsiyum kanal blokeri, İntoksikasyon

Beta Blocker and Calcium Channel Blocker Intoxication: Case Report and Review of the Literature

Summary

48-year-old male physician was presented to the emergency department because of unconsciousness. In his history, he was found in an unconscious state in his office and empty boxes of atenolol 50 mg and verapamil 240 mg spilled over. He was considered as a victim of beta blocker and calcium channel blocker intoxication due to attempt of suicide. On admission, he was cyanotic, his systolic blood pressure was 50 mm Hg, heart rate was 30/min and he had shallow respiration. He was immediately resuscitated and intubated. A transvenous temporary pacemaker was implanted, he was supported with intravenous volume, inotropes and glucagon. Despite all efforts, he was hypotensive which was not enough for vital organ perfusion. Although he was supported with ECMO (Extracorporeal membrane oxygenation) and hemofiltration, he died 48 hours later. Beta blocker and calcium channel blocker intoxication has high morbidity and mortality rates which is not uncommon. The primary aim in management of beta blocker and calcium channel blocker intoxication is to protect myocardial function and vital organ perfusion. For this purpose, numerous pharmacological and non-pharmacological treatment options should be used in a timely manner and often in a combined fashion. In this case report and review, we aimed to revise pathophysiology, clinical findings, complications and contemporary treatment approaches to beta blocker and calcium channel blocker intoxication.

Key Words: Beta blocker, Calcium channel blocker, Intoxication

Giriş

Bu yazıda intihar amaçlı beta bloker (BB) ve kalsiyum kanal blokeri (KKB) aşırı doz kullanmış olan vakanın sunumunu, tedavisinde toksik etkilerin giderilmesi amaçlı yapılması gereken yaklaşımları ve ilgili literatürlerin gözden geçirilmesini tasarladık. Olgunun öğretici özellikleri ve göz ardı edilmemesi gereken tedavi yaklaşımlarının sunulmasının faydalı olacağını düşündük.

Olgu Sunumu

48 yaşında erkek hasta acil servise şuuru kapalı bir vaziyette getirildi. İlk muayenede, ağrılı uyarana yanıt yok, pupiller izokorik, solunum yüzeysel, nabız zayıf olarak palpe edildi, tansiyon 50/30mmHg ve nabız 30/dk idi. SO₂ %40 olan hasta hemen entübe edildi. Ailesinden alınan anemnezde kendisinin doktor olduğu, muayenhanede baygın vaziyette bulduklarını, yanında atenolol 50 mg ve verapamil 240 mg adlı ilaç kutularının boş bir şekilde bulduklarını anlattılar. Hastanın ne kadar süre o şekilde kaldığı bilinmemekle birlikte ailenin tahmini görüşü 4-5 saattir. Hastanın özgeçmişinde ve soygeçmişinde özellik yoktu. Hemen kardiopulmoner resüsitasyon uygulandı. Yarım saat sonra nodal ritim (50/dk) izlendi. Hastaya bu sırada geçici pil takıldı. Hastaya mide lavajı ve aktif kömür uygulandı. %0,9 NaCl ve inotropik destek (dopamin ve adrenalin) başlandı. Fakat hastada tansiyon düşük seyrediyordu. Glukagon başlandı. Yapılan yatakbashi ekokardiyografide sol ventrikül ileri derece hipokinetik tespit edildi (EF=%15). Hastanın ritim ve yetersiz hemodinamik durumu nabızsız elektriksel aktivite olarak kabul edildi. İlaçların toksik etkileri düzelene kadar hayati organların perfüzyonunu sağlamak amacıyla kalp damar cerrahisi ile görüşülüp hasta ekstrakorporeal (ECMO) dolaşıma bağlandı. İlaçların toksik etkilerini azaltmak ve vücuttan uzaklaştırmak için ayrıca hemofiltrasyon uygulandı. 48 saat içinde hastada, ECMO ve hemofiltrasyona rağmen çoklu organ yetmezliği gelişti ve hasta kaybedildi.

Tartışma

Kardiyovasküler ilaçların aşırı dozda alımı mortalite ve morbitideye yol açabilir.¹ BB ve KKB grubu ilaçlar, kardiyovasküler ilaçlara bağlı intoksikasyonda en önemli grubu oluştururlar. Günümüzde BB ve KKB grubu ilaçlar hipertansiyon, ritim bozuklukları, kalp

yetmezliği, kardiyomiyopati, hipertroidi ve kardiyovasküler sistem hastalıklarında tüm dünyada sık olarak kullanılmaktadır.

Atenolol kardiyoselektif beta 1 reseptör blokeridir. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %5'den azdır. Hemodiyalizle vücuttan atılabilir. Suda eriyebilir. Kan beyin bariyerini geçmesi sınırlıdır. İlacın yarı ömrü 10-28 saat arasındır; anürik hastada 100 saate kadar çıkabilir. İlacın yarısı değişmeden dışkı yoluyla diğer yarısı renal yolla atılır. Maksimum doz 200 mg ve bildirilen en düşük toksik doz değeri 500 mg'dır. Toksik dozda bradikardi, hipotansiyon, kardiyojenik şok, bronkospazm, solunum depresyonu ve hipoglisemiye neden olabilir.²

Verapamil KKB grubu ajandır. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %98'dir. Karaciğerde sitokrom P450 ile aktif metaboliti olan norverapamile dönüştürülür. Atılımı %70 idrarla ve %16 dışkıyla olur. Yarı ömrü 6 saattir. Düz kas hücresi, kalp kası ve pankreasta bulunan L tipi kalsiyum kanallarının açılımını engeller ve hücre içine kalsiyum girişini azaltır. Maksimum doz 480 mg ve bildirilen en düşük toksik doz 720 mg'dır. Toksik dozda bradikardi, atrioventriküler blok, hipotansiyon, kardiyojenik şok, hiperglisemi gelişebilir.²

Kardiyovasküler ilaçlara bağlı zehirlenmeler genelde çocuklarda yanlışlıkla yiyecek sanılarak alınması, erişkinlerde ise intihar amaçlı olarak ortaya çıkmaktadır. Diğer nedenler çift doz ilaç alımı, diğer kardiyovasküler ilaçlarla etkileşim ve karaciğer metabolizmasındaki değişikliklerdir. Herhangi bir ilaç çok miktarda alındığında zehirlenmeye neden olabilir. Toksik dozu net olarak tespit etmek zordur. Kişiye bağlı faktörler; yaş, cinsiyet, genetik, eşlik eden hastalıklar, aldığı diğer ilaçlar, yiyecekler toksik doz düzeyini etkileyebilir.

Amerika zehirlenme kontrol merkezinin 2007 verilerine göre 2.482.000 zehirlenme vakası olmuştur. Tüm zehirlenmelerin %3,5 kardiyovasküler grup ilaçlarla gerçekleşmiştir ve etyolojide 10. sırada yer almaktadır. Bu zehirlenmelerin %37'si BB ve KKB grubu ilaçlarla meydana gelmiş ve kardiyovasküler grup ilaçlarla intoksikasyondan 203 kişi ölmüştür. Kardiyovasküler ilaçlara bağlı ölümler tüm zehirlenme vakaları içerisinde beşinci sırada yer almıştır. BB intoksikasyonunda, 9291 adet aşırı doz alımı bildirilmiş, 692 vakada ciddi bradikardi ve hipotansiyon ve 3 vakada ölüm

bildirilmiştir. KKB intoksikasyonunda 4759 adet aşırı doz alımı, 435 vakada ciddi bradikardi ve hipotansiyon ve 17 olguda ölüm bildirilmiştir. Vakaların %10,8 intihar amaçlı aşırı doz ilaç alımı olarak değerlendirilmiştir. Aynı seride glukagon 1189, geçici pil 187, hemodiyaliz 2106, kardiyopulmoner resusitasyon 620, ECMO 14 vakada tedavi amacıyla uygulanmıştır.³

Miyokart hücre membranlarından kalsiyum geçişiyle hücre içi kalsiyum artar. Hücre içi kalsiyum kalp kası ve düz kas hücrelerinin kasılması ve sinoatriyal hücrelerde uyarı oluşması için esas uyarıcıdır. BB'ler sempatik yoldan kalsiyum girişini baskılayarak ve indirek yoldan siklik adenosin monofosfatı azaltarak hücre içi kalsiyum seviyesini düşürür. KKB toksik dozlarda L tipi kalsiyum kanalına direkt bağlanarak kalsiyum girişini engeller ve hücre içi kalsiyum seviyesini düşürür. Sonuçta bu birleşik etki sonucu bradikardi, atriyoventriküler blok bozuklukları, ventriküler aritmiler, hipotansiyon ve intoksikasyon ileri düzeyde olursa kardiyovasküler kollaps, asistoli gelişebilir.² BB ve KKB ilaç intoksikasyonundaki diğer metabolik sorun, kalbin enerji kaynağı olarak serbest yağ asitlerini değil karbondhidratları kullanmaya başlaması ve glikojenolizis oluşumudur. Diğer taraftan KKB kalsiyuma bağlı insülin salınımını bloke eder. Sonuçta hiperglisemi ve diyabetik ketoasidoza benzer bir tablo ile karşılaşılabilir.⁴

KKB'e bağlı intoksikasyonda başlangıçta sinüzal bradikardi izlenir. Bununla birlikte hipotansiyona bağlı refleks taşikardi izlenebilir. İlacın etkinliği arttıkça farklı derecede atriyoventriküler blok, kavşak ve ventriküler kaçış ritimleri izlenebilir. Na kanal blokajına bağlı geniş QRS izlenebilir. Kötü aritmilerin habercisidir. BB bağlı intoksikasyonda bradikardi ve 1. derece atriyoventriküler blok en sık izlenen EKG bulgularıdır. Farklı derecede atriyoventriküler blok, kavşak ve ventriküler kaçış ritimleri izlenebilir. Başlıca propranolol, aseptulol, metoprolol, pindolol kullanımıyla Na kanal blokajı ve QRS genişlemesi izlenebilir.⁵ Aşırı doz BB alımına bağlı ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü bildirilmiştir. Bu önemli bulgu hastaların bu yönden de EKG takibinin yapılmasını gerektirir.⁶

Hastanın havayolu, solunum ve dolaşım sistemleri yakın takip altında olmalıdır. Yatakbashi ekokardiyografi yapılmalı ve kalp fonksiyonları değerlendirilmelidir. Sürekli EKG takibi, invazif monitorizasyon, arter kan-

gazı takibi yapılmalıdır. Rutin biyokimya ve hemogram takip edilmeli özellikle kan şekeri takibi konusunda çok hassas olunmalıdır.

Tedavi

- Dekontaminasyon için hasta aşırı doz ilaç alımından sonra ilk 1-2 saat içerisinde gelmişse gastrik lavaj yapılmalıdır. Aktif kömür tedavisi 1-2 g/kg olacak şekilde verilmelidir. İşlem süresi 6-12 saate kadar geciken hastalarda bile kullanmak faydalı olabilir.⁷ Tüm bağırsak sistemi irigasyonla tamamen temizlenmelidir. 10/20 ml/kg bolus olacak şekilde iv. sıvı başlanmalıdır.

- Kalsiyum glukonat: Mantık olarak, hücre dışı kalsiyum miktarını yükseldiğinde hücre içine daha çok kalsiyum girişi olur tezene dayanır. KKB bağlı intoksikasyonda daha etkilidir. Hayvan deneylerinde ve bazı çalışmalarda inotropik etkiyi ve tansiyonu arttırdığı gösterilmiştir.⁸ Ama klinik çalışmalarda faydası net olarak görülmemiştir. Özellikle KKB bağlı intoksikasyonda kalsiyum glukonat formunda kullanılabilir. Kullanım şekli, 10 ml %10 kalsiyum glukonat 0,6 ml/kg 10 dakikada bolus ve 1,5 ml/kg/saat idame verilir. İki saatte bir kalsiyum seviyesi ölçülür. Kalsiyum seviyesi normalin 2 katı olacak şekilde takip edilir.

- Glukagon: Pankreastan salınır insülinin hipoglisemik etkisine karşı düzenleyici bir hormondur. Adenilat siklaz uyarısı ile pozitif kronotrop ve inotrop etki gösterir.⁹ Özellikle BB intoksikasyonunda kullanılır. Yan etki riski düşüktür. Bulantı, kusma ve hipoglisemi yapabilir. Bazı yayınlarda etkisiz görülse de, mevcut hayvan deneyleri ve klinik çalışmalarda hem BB hem de KKB intoksikasyonunda kullanımı önerilmektedir.¹⁰ Kullanım şekli, 50-150 mikrogram/kg bolus uygulama şeklindedir. Yanıt alınmazsa aynı doz tekrar edilir. Yanıt alınan toplam doz /saat idame tedavi olarak verilir.

- Katekolaminler: Pozitif inotropik ve tansiyon yükseltici özelliklerinden dolayı KKB ve BB intoksikasyonunda tedavi için uygun bir gruptur. Belirgin bradikardi var ve tansiyon düşük değilse isoproterenol ve dobutamin, kontraktile ve periferik direnç azalmışsa adrenalin ve dopamin tercih edilmelidir. Kombine tedaviler uygulanabilir. Çalışmalarda katekolaminlerin birbirlerine üstünlükleri gösterilememiştir. Kullanım şekli, tüm katekolaminlerde doz normal kullanıma göre 5-10 kat yüksek olabilir.¹¹

- İnsülin-glukoz: İnsülin pankreastan salınır, glukozun kullanımını artırır, depolanmasının sağlar, glukoz salınımını ve yeni glukoz yapımını baskılar. İlaç intoksikasyonu gibi stres durumlarında kalp glukozu kullanmaya başlar ama stres durumunda hücre içine yeterli ve etkili glukoz alamaz. İnsülin kalp kasının glukoz kullanımını kolaylaştırır ve metabolik yolla pozitif inotropik etki oluşturur. Kalsiyum, glukagon ve katekolaminlerin aksine insülin, kalbin işgücünü arttırmadan pozitif inotrop etkiyle iyileşme sağlar. Yan etkileri hipoglisemi ve hipopotasemidir. İnsülin-glukoz tedavisi KKB ve BB intoksikasyonunda özellikle hipodinamik kalp durumunda güvenli ve etkin bir tedavidir.¹² Kullanım şekli, 1IU/kg bolus ve 0,5 IU/kg/saat idame şeklinde uygulanır. Doz 30 dk'da bir hemodinamik yanıt göre artırılır. Öglisemi kan şekerinin 100-250 mg/dl arasında tutulmasıdır. 25 gr glukoz bolus verilir. İdame 0,5 mg/kg/saat olarak devam eder. Kan şekeri ve potasyum seviyesi dikkatli takip edilmelidir.

- Sodyum bikarbonat: BB ve KKB'lerine bağlı intoksikasyonda sodyum kanal antagonizmasıyla sodyum kanalları blokajı olur. Bu etki EKG'de QRS genişlemesi ile kendini gösterir. Sodyum bikarbonat asidemi ve sodyum kanal blokajı olduğu durumlarda kullanılabilir.¹³ Elimizde sınırlı veri olmasına rağmen QRS süresinin >120 msn olduğu BB ve KKB'lere bağlı intoksikasyon durumlarında sodyum bikarbonat kullanımı önerilir.

- Hemodiyaliz-hemofiltrasyon: Üç grup KKB'nin yüksek protein bağlanma oranının yüksekliği, lipofilik özellikleri ve karaciğerde metabolizma olmaları nedeniyle ekstrakorporal yolla vücuttan çıkarılamazlar. Birçok BB grubu için de bu geçerlidir. Yalnızca protein bağlanması düşük olan atenolol, sotalol ve asebutalol ekstrakorporal yolla vücuttan çıkarılabilir.¹⁴

- Geçici pil: Kalp hızını devam ettirmek için geçici pil gerekebilir. Ancak genelde yetersiz elektriksel yalıtım nedeniyle pace etkin olmaz. Elektriksel yaka-

lama etkin olduğunda kan basıncı yükselmeyebilir.¹⁵ Özellikle KKB bağlı intoksikasyonda diastolde miyositlere kalsiyum girişi için daha çok zamana ihtiyaç vardır. Bu yüzden pil hızı 50-60/dk olmalıdır

- Diğer uygulamalar: Ciddi intoksikasyonda, standart tedaviler etkisiz olduğunda uzun süreli kardiyopulmoner resüsitasyon, ekstrakorporal dolaşım desteği ve intraaortik balon pompası uygulanabilir. 2-4 saat kadar uzamış resüsitasyon sonrası ekstrakorporal dolaşım desteği ve intraaortik balon pompası uygulamaları ile sekelsiz tam iyileşme vakaları bildirilmiştir.¹⁶⁻¹⁷

Yeni çalışmalar

- İmmünoterapi: Fare deneylerinde immünoterapi yöntemiyle KKB intoksikasyonunda verapamil özgün immünglobulin G verilmiş ve kontraktilete artış izlenmiştir.¹⁸

- Ekzojen lipit: Hayvan deneyinde ekzojen lipit verilerek lipofilik ajanlar bölünmüş olur ve hedef dokuda KKB etkinliği azalır.¹⁹

- Vazopressin: Hipotalamustan salınır, düz kas V1 reseptörlerini uyarır ve vasküler tonus artar. KKB ve BB intoksikasyonunda vazopressin diğer katekolaminlere yardımcı olarak verilir.²⁰

- Levosimendan: Kontraktil proteinlerin kalsiyum duyarlılığını artırarak kontraksiyonu artırır. Yapılan hayvan deneylerinde levosimendan hem KKB hemde BB intoksikasyonunda hemodinamik fonksiyonları ve yaşam süresini uzatmıştır.²¹ BB ve KKB intoksikasyonunda iyi bir alternatif olarak gözükmektedir.²²

Sonuç

BB ve KKB intoksikasyonu tedavisinde amaç miyokard fonksiyonlarını korumak ve hayati organların perfüzyonunu devam ettirmektir. Tek bir tedavi yöntemi yoktur. Hastaya uygun olacak şekilde kombine tedavilerin kullanılması tedavi başarısı için gereklidir.

Kaynaklar

1. Watson WA, Litovitz TL, Rodgers GC Jr.et al. 2004 Annual report of the American Association of Poison Control Centers Toxic Exposure Surveillance System. Am J Emerg Med. 2005; 23:589-666
2. DeWitt CR, Waksman JC. Pharmacology, pathophysiology and management of calcium channel and beta-blocker

toxicity. Toxicol Rev. 2004;23:223-38

3. Bronstein AC, Spyker DA, Cantilena LR, et al. American Association of Poison Control Centers. 2007 Annual report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System (NPDS): 25th annual report. Clin Toxicol 2008;46:927-1057

4. Kline JA, Raymond RM, Schroeder JD, et al. The diabetogenic effects of acute verapamil poisoning. *Toxicol Appl Pharmacol* 1997;145:357-62.
5. Christopher Delk, Christopher P. Holstege, William J. Brady, Electrocardiographic abnormalities associated with poisoning. *American Journal of Emergency Medicine* 2007;25:672-87
6. Pinar Unverir, Hakan Topacoglu, Selim Bozkurt, Firat Kaynak. Cardiovascular toxicity due to metoprolol poisoning in a patient with coronary artery disease. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2007;64:694-7
7. Laine K, Kivisto KT, Neuvonen PJ. Effect of delayed administration of activated charcoal on the absorption of conventional and slow-release verapamil. *J Toxicol Clin Toxicol* 1997;35:263-8
8. Perkins CM. Serious verapamil poisoning: treatment with intravenous calcium gluconate. *Br Med J* 1978;2:1127
9. Lucchesi BR. Cardiac actions of glucagon. *Circ Res* 1968;22:777-87
10. William Kerns. Management of b-Adrenergic Blocker and Calcium Channel Antagonist Toxicity *Emerg Med Clin N Am* 2007;25:309-31
11. Homan BB, Lefkowitz RJ. Catecholamines, sympathomimetic drugs, and adrenergic receptor antagonists. In: Hardman JG, Limbird LE, Molino. PB, et al, editors. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill; 1996:199-248
12. Marques M, Gomes E, de Oliveira J. Treatment of calcium channel blocker intoxication with insulin infusion: case report and literature review. *Resuscitation* 2003;57:211-3
13. Love JN, Howell JM, Newsome JT, et al. The effect of sodium bicarbonate on propranolol-induced cardiovascular toxicity in a canine model. *J Toxicol Clin Toxicol* 2000;38:421-8
14. Saitz R, Williams BW, Farber HW. Atenolol-induced cardiovascular collapse treated with hemodialysis. *Crit Care Med* 1991;19:116-8
15. Ramoska EA, Spiller HA, Winter M, et al. A one-year evaluation of calcium channel blocker overdoses: toxicity and treatment. *Ann Emerg Med* 1993;22:196-200.
16. Hendren WG, Schieber RS, Garrettson LK. Extracorporeal bypass for the treatment of verapamil poisoning. *Ann Emerg Med* 1989;18:984-7.
17. Lane AS, Woodward AC, Goldman MR. Massive propranolol overdose poorly responsive to pharmacologic therapy: use of the intra-aortic balloon pump. *Ann Emerg Med* 1987;16:1381-3
18. Hill RE, Heard K, Bogdan GM, et al. Attenuation of verapamil-induced myocardial toxicity in an ex-vivo rat model using a verapamil-specific ovine immunoglobulin. *Acad Emerg Med* 2001;8:950-5
19. Tebbutt S, Harvey M, Nicholson T, et al. Intralipid prolongs survival in a rat model of verapamil toxicity. *Acad Emerg Med* 2006;13:134-9
20. Noguera I, Medina P, Segarra G, et al. Potentiation by vasopressin of adrenergic vasoconstriction in the rat isolated mesenteric artery. *Br J Pharmacol* 1997;122:1315-20
21. Heli Leppikangas, Esko Ruokonen, Juha Rutanen, Vesa Kiviniemi, PhLic Leena Lindgren, Jouni Kurola. Levosimendan as a Rescue Drug in Experimental Propranolol-Induced Myocardial Depression: A Randomized Study. *Annals of Emergency Medicine* 2009;54:811-7
22. Espinoza TR, Mottram AR, Bryant SM. Levosimendan for calcium channel blocker poisoning in humans. *Anesth Analg* 2009;109:992-3

Yazı Kayıt

Geliş Tarihi: 28.12.2009

Kabul Tarih: 01.03.2010

Yazışma Adresi: Murat Yüce, Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Ana Bilim Dalı 27310 Gaziantep

e-posta: myuce@gantep.edu.tr