

Akut Astım Atağı Tedavisinde Oral (Prednisolon) ve İnhaler Steroid (Nebulize Budesonid) Etkinliğinin Karşılaştırılması

EFFICACY OF NEBULIZED BUDESONIDE COMPARED TO ORAL PREDNISOLONE IN ACUTE BRONCHIAL ASTHMA TREATMENT

Zühre KAYA*, İpek TÜRKTAS*

* Dr., Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Pediatrik Allerji ve Astma BD, ANKARA

Özet

Amaç: Bu çalışmanın amacı, çocuk acil polikliniğinde uygulanan ağır astım atağı tedavisinde, oral prednisolona karşın inhaler steroid etkinliğini değerlendirmektir.

Materyal ve Metod: Çalışma randomize çift kör, çift plasebo kontrollü olarak yürütülmüştür. Ağır şiddette astım atağı olan 2-15 yaş arasında 70 çocuk 2 gruba randomize edilmiştir. İlk gruba (Prednisolon grubu) salbutamol (0.15 mg/kg) ve budesonid plasebo (serum fizyolojik) yarım saat arayla toplam 3 dozda nebulize edilmiş, tedavi başında da tek doz oral prednisolon (2 mg/kg) verilmiştir. İkinci gruba (Budesonid grubu) salbutamol (0.15 mg/kg) ve budesonid (1500µg) yarım saat arayla toplam 3 dozda nebulize edilmiş, tedavi başında da tek doz prednisolon plasebo tableti (laktöz) verilmiştir. Tüm hastalar 2 saat boyunca monitorize edilmişlerdir. Hastalar tedavi öncesi ve sonrası pulmoner indeks skoru, oksijen saturasyonu ve solunum fonksiyon testleri (FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅) ile değerlendirilmiştir.

Bulgular: Her 2 tedavi grubunun başlangıç parametreleri birbirine benzemektedir. Ağır astım atağında gelen her 2 grup hastada pulmoner indeks skoru, solunum fonksiyon testleri (FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅) ve oksijen saturasyonları değerlendirildiğinde başlangıca göre önemli düzelme olmuş, 2 tedavi grubu arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Tedavi maliyeti açısından değerlendirildiğinde budesonid grubunda prednisolon grubuna göre 4 kat daha fazla harcama yapıldığı görülmüştür. Ayrıca sistemik steroidlerin uygulama zorluğu inhaler tedavide yaşanmamıştır.

Sonuç: Sonuç olarak; ağır astım atağındaki hastalarda inhaler steroidler en az oral steroidler kadar etkilidir. Kullanım kolaylıkları bir üstünlük olmasına rağmen, yüksek maliyetleri ilk basamak tedavide yer almalarını zorlaştırmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Akut astım atağı,
İnhaler steroid,
Oral steroid

T Klin Allerji-Astım 2003, 5:25-29

Summary

Purpose: The aim of this study was to evaluate the efficacy of nebulized budesonide compared to oral prednisolone early in the emergency room management of severe asthma attack treatment.

Materials and Methods: We conducted randomized, double blind, double placebo controlled trial. 70 children, 2 years to 15 years of age, with severe attacks of asthma were randomized into two groups. First group (Prednisolone group), received nebulized salbutamol (0,15mg/kg) and nebulized budesonide placebo (normal saline) at half hourly intervals for three doses and a single dose of oral prednisolone (2 mg/kg) before nebulization and second group (Budesonide group) received three doses of nebulized salbutamol (0,15mg/kg) and nebulized budesonide (1500µg) at half hourly intervals and a single dose of placebo prednisolone tablet (lactose) before nebulization. All patient were monitored for about 2 hours. Pre and posttreatment pulmonary index score (PIS), oxygen saturation, lung function tests (FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅) were evaluated.

Results: The baseline characteristics of the two groups were similar. There wasn't a statistically significant difference between the two groups in lung function tests (FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅), pulmonary index score and oxygen saturation with severe attack of asthma. Treatment price for budesonide was 4 time expensive than prednisolone treatment. In addition, difficulties practice of systemic steroids hadn't been lived to inhaled steroid.

Conclusion: The data show nebulized budesonide to be at least as effective as oral steroid in severe exacerbations of childhood asthma. Highly price treatment was disadvantage for using inhaled budesonide despite easily practice.

Key Words: Acute asthma attack,
İnhaler steroid,
Oral steroid

T Klin J Allergy-Asthma 2003, 5:25-29

Uluslararası tanı ve tedavi uzlaşısı raporuna göre, ağır astım atağı ile başvuran hastalara oksijen ve kısa etkili inhaler β_2 agonist tedavisi ile eş zamanlı olarak sistemik steroid tedavisi de başlamak gerekmektedir (1). Özellikle çocukluk yaş grubunda sistemik steroidlerin uygulama zorluğu ve sistemik yan etkilerinin olması, akut ataktaki hastalarda inhaler steroidlerin kullanımı ile ilgili çalışmaların başlamasına neden olmuştur. Bu çalışmalar genelde hafif ve orta derecede şiddetli akut ataktaki hastalarda yürütülmüştür.

Bu nedenle biz de ağır derecede şiddetli astım atağı ile acil polikliniğine gelen çocuklarda oral (prednisolon) ve inhaler steroid (nebulize budesonid) etkinliğinin ilk 2 saatlik karşılaştırmasını çift kör, çift plasebo kontrollü randomize bir çalışma ile araştırmayı planladık.

Gereç ve Yöntem

Bu çalışma Gazi Hastanesi çocuk acil polikliniğine, Nisan-Kasım 2001 tarihleri arasında başvuran 2-15 yaş arasında, ağır şiddette astım atağı olan 70 hasta üzerinde yapılmıştır.

Hastaların çalışmaya alınma kriterleri

1. 2-15 yaş arasında olma,

2. Bronşial astım tanısı almış olma, [Hastalarda astım tanısı; 2-7 yaş arası grupta öykü ve fizik inceleme; 7 yaş ve üzeri grupta Solunum Fonksiyon Testinde FEV₁'de 200 µg salbutamoldan 15 dak. sonra en az %12 düzelme olması ile konulmuştur (2-4).]

3. Son 6 ay içinde bronkodilatör tedavi ihtiyacı gösteren bir veya daha fazla atak geçirme öyküsü olması (Tablo 1),

4. Ağır atak tanısının aynı doktor tarafından saptanması, [Huzursuzluk, istirahatte nefes darlığı mevcut olması, takipne, taşikardi, inspiryum ve ekspiryum da vizing, yardımcı solunum kaslarının kullanımı. PEF <50, SaO₂<91 (2,5).]

Hastaların çalışmaya alınmama kriterleri

1. Pnömoni, larenjit, yabancı cisim aspirasyonu, kalp hastalığı gibi ciddi akut veya kronik sistemik bir hastalık varlığı,

2. Son 24 saat içinde oral veya inhaler steroid

Tablo 1. Tedavi gruplarına göre hasta özellikleri

	Prednisolon grubu (n=35)	Budesonid grubu (n=35)	P
Yaş (yıl)	6.0±3.6	5.0±3.1	0.19
Cinsiyet			
Erkek	21	24	
Kız	14	11	
Atak süresi (gün)*	1	3	4
2	22	20	
3	7	8	
≥4	3	3	
Son 6 ay içinde Bronkodilatör gereksinimi olan atak sayısı			
1	9	8	
2	14	13	
3	8	10	
≥4	4	4	
Pulmoner indeks	6.4 (3-10)	7.1 (3-10)	0.07
Oksijen saturasyonu (%)	88.0 (85-90)	88.1 (85-90)	0.83
FEV ₁ (%)	56.0±12.0	51.0±11.0	0.20
FVC (%)	61.0±16.0	53.0±1.0	0.66
FEV ₁ / FVC (%)	71.0±8.2	72.0±1.0	0.12
FEF ₂₅₋₇₅	38.0±13.0	36.0±16.0	0.37

Atak süresi*: Yakınlmaların kaç gün önce başladığı

almış olma.

Çalışma randomize çift kör, çift plasebo kontrollü olarak yürütülmüştür. Her 2 tedavi grubundaki hastalara tedavi başında steroidle eş zamanlı olarak, nazal kanül ile 1-2 litre/dak oksijen ve ilk 1 saatte 20 dakika ara ile (3 kez) nebulize salbutamol 0.15 mg/kg/doz verilmiştir. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan hastalar rastgele yöntemle 2 tedavi grubuna ayrılmışlardır.

1. Prednisolon grubu: Aktif ilaç olarak oral steroid (2 mg/kg prednisolon) ile aynı anda plasebo inhaler steroid,

2. Budesonid grubu: Aktif ilaç olarak nebulizer steroid (1500 µg budesonid) ile aynı anda plasebo oral steroid almışlardır.

Aktif ilaçlar: Prednisolon tablet: 16 mg metil prednisolon içeren, 20 tabletlik blister ambalajlarda bulunmaktadır. 1 kutunun fiyatı: 5.657.300 TL (Nisan-Kasım 2001)

Budesonid süspansiyon: 1 ml'de 250 µg budesonid süspansiyonu içeren 5 adet respül, ışık geçirmez folyo zarfta bulunmaktadır. 4 adet folyo zarf (20 respül) 1 kutu içinde satılmaktadır. 1 kutunun fiyatı: 21.768.000 TL (Nisan-Kasım 2001)

Plasebolar: Plasebo oral steroid tabletler, 156 mg laktoz, 32 mg avicel pH 101, 9 mg primojel, 3 mg compritol 888 (laktoz tab) içermekte olup, Gazi Üniversitesi Eczacılık Fakültesinde hazırlanmıştır. Plasebo inhaler steroid için %0.9 NaCl içeren izotonik solüsyon (serum fizyolojik) uygulama esnasında inhaler steroidden ayırt edilememiştir. Aktif ilaç ve plasebolar benzer dış görünümde ambalajlanarak A ve B grubu olacak şekilde önceden bir hemşire tarafından hazırlanmıştır. Çalışma tek doktor tarafından randomize yöntemle çift kör olacak şekilde yürütülmüştür. Hastanemiz etik kurulundan izin alınmıştır (Tarih:11/04/01 Sayı:20-2158, No:9).

Değerlendirmeler, tedavi öncesi ile tedavinin 2. saatinde yapılmıştır. Pulmoner indeks skoru (6), oksijen saturasyonu (pulse oksimetri, kontron minimon 7138 plus) ve solunum fonksiyon testlerinde FEV₁,FVC, FEV₁/FVC,FEF₂₅₋₇₅ (MIR, Sensor Medics 2130, USA) tedaviye yanıtı değerlendirilmede kullanılmıştır.

Sonuçların istatistiksel analizi SPSS-10 programı kullanılarak yapılmıştır. Sonuçlar ortalama \pm standart deviasyon (SD) olarak verilmiştir. Yaş ve cinse göre dağılımın gruplar arasında fark olup olmadığına ki-kare testi ile bakılmıştır. Prednisolon ve budesonid grubunda, her parametrenin tedavi öncesi ve sonrası değişimi 'tekrarlı ölçümlerde 2 yönlü varyans analizi' kullanılarak incelenmiştir. Solunum fonksiyon testindeki her parametre eşleştirilmiş örnekler için 't testi' ile, pulmoner indeks skorunun ve oksijen saturasyonunun gruplar arasındaki farkı ise 'Mann Whitney U testi' ile değerlendirilmiştir.

Bulgular

Bu çalışmaya ağır derecede şiddetli astım atağında olan 70 çocuk alınmıştır. Hastaların tümü çalışmayı tamamlamıştır. Hastaların çalışmaya alındıkları anda yaş grubuna göre dağılımları 2-5 yaş arasında %51, 6-15 yaş arası % 49 olup, bu çocukların %64 erkek, %36'sı kızdır. Her 2 tedavi grubunda toplam 45 erkek, 25 kız hasta olup, cinsiyet açısından anlamlı fark görülmektedir ($p<0.05$). Ancak yaş grubu dağılımına bakıldığında 2-5 yaş arasında 36, 6-15 yaş arasında 34 hasta olup, hasta sayısı bakımından anlamlı fark görülmektedir. Solunum fonksiyon testi 6 yaş ve üzeri çocuklarda, her bir grupta 17 çocuk olmak üzere toplam 34 çocuğa uygulanmıştır. Prednisolon ve budesonid grupları arasında başlangıç değerlerinde yaş, oksijen saturasyonu, FEV₁, FVC, FEV₁/FVC, FEF₂₅₋₇₅ ve pulmoner indeks skoru arasında istatistiksel olarak fark bulunmamıştır (Tablo 1).

Prednisolon ve budesonid grupları için, ağır derecede şiddetli astım atağı ile gelen hastalarda, tedavi öncesi ve tedavi sonrası bakılan pulmoner indeksleri, oksijen saturasyonları ve solunum fonksiyon testlerindeki zaman içinde düzelme her bir grup için anlamlı bulunmuştur (Tablo 2). Pulmoner indeks skorları, oksijen saturasyonları ve solunum fonksiyon testlerinde tedavi grupları arasında da fark bulunmamıştır (Tablo 3).

Tedavi maliyeti değerlendirildiğinde, budesonid grubunda yer alan 35 hastaya, toplam 111.350.000 TL olarak hesaplanan budesonid süspansiyon kullanılmıştır. Prednisolon grubunda ise 5 hasta ilaçlarını alır almaz kusmuştu. Bu nedenle 5 tablet fazladan kullanılmıştır. Fazla kullanım da

Tablo 2. Ağır atakla gelen hastalarda tedavi etkinliğinin grup içi değerlendirilmesi

	Prednisolon grubu (n=35)			Budesonid grubu (n=35)		
	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	p
Pulmoner indeks	6.4 (3-10)	1.3 (1-4)	0.00	7.1(3-10)	1.3(1-4)	0.00
Oksijen saturasyonu (%)	88.0 (85-90)	93.0(91-96)	0.00	88.1(85-90)	93.1(91-96)	0.00
FEV ₁ (%)	56.0 \pm 12.0	72.0 \pm 12.0	0.00	51.0 \pm 11.0	70.0 \pm 10.0	0.00
FVC (%)	61.0 \pm 16.0	79.0 \pm 14.0	0.00	53.0 \pm 1.0	73.0 \pm 16.0	0.00
FEV ₁ /FVC	71.0 \pm 8.2	85.0 \pm 8.5	0.00	72.0 \pm 1.0	86.0 \pm 12.0	0.00
FEF ₂₅₋₇₅	38.0 \pm 13.0	57.0 \pm 23.0	0.00	36.0 \pm 16.0	50.0 \pm 22.0	0.00

Tablo 3. Ağır atakla gelen hastalarda, tedavi öncesi ve sonrası farkların gruplar arası karşılaştırılması

	Prednisolon grubu (n=35)	Budesonid grubu (n=35)	p
Pulmoner indeks	5.1	5.2	0.66
Oksijen saturasyonu (%)	5.0	5.0	0.62
FEV ₁ (%) 16.0±0.0	19.0±0.1	0.34	
FVC (%)	18.0±2.0	20.0±1.0	0.48
FEV ₁ /FVC	14.0±0.0	14.0±1.0	0.78
FEF ₂₅₋₇₅	19.0±10.0	14.0±6.0	0.89

dikkate alındığında, prednisolon grubunda yer alan 35 hastaya toplam 40 tablet ilaç kullanılmış olup maliyet 28.500.000 TL olarak hesaplanmıştır. Sonuç olarak budesonid grubunda, prednisolon grubuna göre 4 kat fazla harcama yapıldığı görülmüştür.

Tartışma

Hastanemizde akut astım atağı tedavisi uluslararası tam ve tedavi uzlaşısı raporunda belirtildiği gibi uygulanmaktadır. Buna göre ağır astım atağı ile gelen çocuklara öncelikle oksijen ve kısa etkili β_2 agonistten oluşan tedavi ile eş zamanlı olarak sistemik steroid de başlanmaktadır. Sistemik steroidler oral ya da parenteral verilebilmektedir (1). Steroidler, bronş düz kas hücresinde beta-2 reseptör sentezini arttırarak beta adrenerjik ajanlara bronkodilatör yanıtı arttırır. Diğer taraftan submukozal salgı hücrelerine doğrudan etki ile solunum yollarındaki mukus sekresyonunu ve solunum yolları mikrovasküler permeabilitesini azaltırlar. Ayrıca steroidler nitrik oksiti sentezleyen nitrit oksit sentaz enzimini inhibe ederek nitrik oksit sentezini azaltır. Bu da mukozal ödem ve inflamasyonun azalmasına neden olur (7-9).

Çalışmamıza da 2-15 yaş arasında ağır astım atağında gelen 70 hasta oral ya da inhaler steroid ile tedavi edildikten 2 saat sonra değerlendirildiğinde gruplar arasında tedavi etkinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p<0.05).

Literatürde ağır astım atağında inhaler steroidleri, sistemik steroidlerle çocukluk yaş grubunda karşılaştıran tek çalışma bulunmaktadır. Matthews ve arkadaşlarının yapmış oldukları bu çalışmada, ağır astım atağında 5-16 yaş arasında 46

hasta alınmış ve 24 saat süreyle izlenmiştir. Çift kör, çift plasebo kontrollü yöntemle 24 saat içinde bir grup hastaya toplam 2000 µg inhaler budesonid 8 saat aralarla, diğer gruba 2 mg/kg oral prednisolon başlangıçta tek doz olarak verilmiştir. 24 saatlik tedavinin sonunda semptom skoru ve solunum fonksiyonları (FEV₁) başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında her 2 grupta anlamlı düzelme olduğu saptanmıştır (10). Inhaler steroidleri sistemik steroidlerle karşılaştıran 2 ayrı çocuk çalışması daha bulunmaktadır. Bu 2 çalışmada orta ve ağır ataktaki hastalar birlikte değerlendirilmiştir. Devidayal ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmaya 2-12 yaş arasındaki 80 hasta alınmıştır. Çift kör, randomize yöntemle nebulize budesonid verilip, ilacın 6 saatlik etkinliği oral prednisolon ile karşılaştırılmıştır. Bunun için tüm hastalar 6 saatlik izlem boyunca semptom skoru, pulmoner indeks skoru ve PEFr ölçümleri ile değerlendirilmişlerdir. Nebulizer budesonid grubunda, 6 saat içinde semptom ve pulmoner indeks skorundaki düzelme oral prednisolon grubundan önemli oranda daha yüksek bulunmuştur. PEFr ölçümünde 2 tedavi grubu arasında fark bulunmamıştır (11). Sung ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmaya orta ve ağır atakta 6 ay-18 yaş arasında 44 hasta alınmıştır. Çift kör randomize yöntemle inhaler budesonid verilip, ilacın 4 saatlik etkinliği plasebo ile karşılaştırılmıştır. Her hastaya 1 mg/kg oral prednisolon ve nebulize salbutamol (0.15 mg/kg) 3 dozda 1 saat boyunca verilmiştir. Tedavi başında 24 hastaya 2 mg nebulize budesonid tek doz, 20 hastaya ise nebulize budesonid plasebo (2 mg) verilmiştir. 4 saatlik izlem sırasında sadece pulmoner indeks skoru ile değerlendirmeler yapılmıştır. Bu değerler 4 saat sonunda, başlangıç değerleri ile karşılaştırıldığında her 2 tedavi grubu için anlamlı düzelme olduğu ve gruplar arası fark olmadığı bulunmuştur (12). Ancak astımlı hastalarda ilaç etkinliğini araştıran çalışmalarda sıklıkla kullanılan semptom skora ve pulmoner indeks değerlendirmeleri hastaya ve değerlendiren doktora göre değişebilen subjektif ölçümlerdir. Solunum fonksiyonları ise astımda alta yatan inflamasyonu daha iyi yansıtan ve hastalığın klinik şiddeti ile daha iyi korelasyon gösteren bir parametredir. Bu nedenle klinik bulgular

yanısına solunum fonksiyon testlerinde de gruplar arası fark olmaması, her 2 ilacın etkinliği arasında önemli bir fark olmadığını objektif göstergesidir (13).

Çalışmamızda 2 tedavi grubunda önemli bir ilaç yan etkisi bulunmamasına karşılık, prednisolon grubunda yer alan 5 hastanın (%14) ilk doz ilaçlarını alırmaz kustukları görülmüştür. Bu hastalara tekrar ağızdan steroidleri verilmiştir. Benzer şekilde Devidayal (11) ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 80 çocuktan %10'unun, Scarfone (14) ve arkadaşlarının çalışmasında da 111 çocuktan %15'nin ağızdan ilacı alırmaz kustukları izlenmiştir. İnhaler tedavide ise uygulama ile ilgili herhangi bir zorluk yaşanmamıştır.

Günümüzde inhaler steroidlerin kullanım kolaylığı yanısıra akut astım atağında sistemik steroidler kadar etkili olduğu da ortaya çıkarılmıştır. Ancak çalışmamızda yaptığımız maliyet araştırmasında her 2 tedavi arasında çok büyük fark olduğu dikkatimizi çekmiştir. İnhaler steroid grubunun tedavi maliyeti 111.350.000 TL iken, oral steroid grubunun tedavi tutarının 28.500.000 TL olduğu görülmüştür. Ülkemiz koşulları dikkate alındığında, aynı etkiyi 4 kat daha yüksek maliyetle elde ettiğimiz bir ilacı ilk basamak tedavide kullanmamızın uygun olmadığını düşünmekteyiz. Bu nedenle çocuk acil polikliniklerinde yürütülen akut astım atağı tedavisine oral steroidler ile devam edilmesi gerektiğini önermekteyiz.

KAYNAKLAR

1. National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. Guidelines for the diagnosis and management of asthma, 1998.
2. Schramm CM. Clinical diagnosis in childhood: Asthma. Barnes PJ, Grunstein MM, Leff AR, Woolcock AJ, eds. Philadelphia: Lipincott-Raven Publishers, 1997: 1415-32.
3. Cherniack RM. Pulmonary function testing: Assessment of ventilatory function (W.B. Saunders, USA) 1992:135-75.
4. Cherniack RM. Pulmonary function testing: Interpretation of ventilatory function tests (W.B. Saunders, USA) 1992: 209-57.
5. Schwartz RH. Pediatric asthma: Pulmonary function testing in childhood asthma. Immunol Allergy Clin North Am 1998;18: 133-49.
6. Becker AB, Nelson NA, Simmons ER. The Pulmonary index: assesment of a clinical score for asthma. Am J Dis Child 1984;136: 574-6.
7. Barnes PJ, Pedersen S, Busse WW. Efficacy and safety of inhaled corticosteroids in asthma. Am Rev Respir Dis 1993; 148 Suppl: 1-26.
8. Bisgaard H. Use of inhaled corticosteroids in pediatric asthma. Pediatr Pulmonol 1997; Suppl 15:27-33.
9. Laitinen LA, Laitinen A, Neino M, Haahtela T. Eosinophilic airway inflammation during exacerbation of asthma and its treatment with inhaled corticosteroids. Am Rev Respir Dis 1991; 143: 423-7.
10. Matthews EE, Curtis PD, Mclain BI, Morris LS, Turbitt ML. Nebulized budesonide versus oral steroid in severe exacerbations of childhood asthma. Acta Pediatr 1999; 88: 841-3.
11. Devidayal, Singhi S, Kumar L, Jayshree M. Efficacy of nebulized budesonide compared to oral prednisolone in acute bronchial asthma. Acta Pediatr 1999; 88: 835-40.
12. Sung L, Osmond MH, Klassen T. Randomized, controlled trial of inhaled budesonide as an adjunct to oral prednisone in acute asthma. Acad Emerg Med 1998; 5(3):209-13.
13. Shaw G, Greening AP, Northfield AP, Ind PW. Added salmeterol versus higher dose corticosteroid in asthma patients with symptoms on existing inhaled corticosteroid. Lancet 1994;344:219-23.
14. Scarfone RJ, Loiselle JM, Wiley JF, Decker JM, Henretting FM, Joffe MD. Nebulized dexamethasone versus oral prednisone in the emergency treatment of asthmatic children. Ann Emerg Med 1995; 26:480-6.

Geliş Tarihi: 07.01.2003

Yazışma Adresi: Dr. Zühre KAYA
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Pediatrik Allerji ve Astma BD, ANKARA