

Aorta Cerrahisi Sırasında Spinal Kordun Korunmasında İntermitan Lokal Hipoterminin Etkisi

Dr. Ergun DEMİRSOY*, Dr. Harun ARBATLI*, Dr. Cevahir HABERAL**, Dr. Mesut ŞİŞMANOĞLU*, Dr. Ufuk ALPAGUT**, Dr. Aydın KARGI**, Dr. Cemil BARLAS**

* Koşuyolu Kalp ve Araştırma Hastanesi, İstanbul

** İ.Ü. Tıp Fakültesi Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi, İstanbul

ÖZET

Yapılan çok sayıda çalışmaya rağmen torakal ve torakoabdominal aorta cerrahisi sırasında spinal kordun iskemik hasarını tam olarak önleyecek bir metod bulunamamıştır. Bu çalışmada sıçanlarda klempe edilmiş abdominal aorta segmenti içerisine intermitan soğuk salin (%0.9 NaCl) infüzyonu (+4°C) ile spinal kordun soğutulmasının etkileri araştırıldı. Klempler 30 dakikanın sonunda açıldı. Postoperatif 24. ve 48. saatlerde çalışma ve kontrol gruplarındaki sıçanlar Tarlov kriterlerine göre nörolojik yönden değerlendirildi. Kontrol grubundaki tüm sıçanlarda parapleji ya da paraparezi gözlemlendi. Çalışma grubundaki sıçanların %60'ında herhangi bir nörolojik defisit görülmezken, %40'ında ise hafif paraparezi saptandı ($p < 0.05$). Spinal kordların histopatolojik incelemelerinde, kontrol grubu sıçanlarda değişik derecelerde iskemik değişiklikler görülürken, çalışma grubunda patolojik değişiklikler minimal ya da hiç yoktu. Sonuç olarak spinal kordun korunmasında intermitan lokal hipoterminin yararlı bir metod olduğu kanısına varıldı.

Anahtar kelimeler: Spinal kord iskemisi, Torakoabdominal anevrizmalar, Lokal hipotermi

SUMMARY

The Effect of Intermittant Local Hypothermia in the Protection of Spinal Cord during the Aortic Surgery

Despite a considerable number of studies, no method has been found to completely prevent the ischemic damage to the spinal cord during the thoracic and thoracoabdominal aortic surgery. In this study, the protective effects of intermittant cold saline (+4°C) infusion into the clamped abdominal aortic segment against ischemic spinal cord injury in rats were investigated. Clamps were released after 30 minutes. Neurological assessment of the rats in the experimental and control groups were done by using Tarlov's criteria in 24th and 48th hours postoperatively. Paraplegia or paraparesis were seen in all of the animals in the control group. No neurologic deficit in 60%, and mild paraparesis in 40% of animals were observed in the experimental group ($p < 0.05$). Histopathologic examination of the spinal cords revealed varying degrees of ischemic changes in the control group and minimal or no pathologic changes in the experimental group. We concluded that intermittant locally induced-hypothermia is a useful method in the protection of the spinal cord.

Key words: Spinal cord ischemia, Thoracoabdominal aneurysms, Local hypothermia

GİRİŞ

Desendan torasik veya torakoabdominal aorta cerrahisi sırasında distaldeki hayati organların perfüzyonunun azalmasına bağlı olarak iskemik hasar gelişebilir. Bunlar arasında spinal kord iskemisi en duyarlı yapı olup, sonuçta paraparezi veya parapleji oluşabilir.

Spinal kordu korumaya yönelik birçok çalışma yapılmasına rağmen, günümüzde bu komplikasyonu kesin olarak önleyecek bir me-

tod henüz bulunamamıştır (1-10).

Aorta koarktasyonu cerrahisini takiben gelişen parapleji insidansı %0.41-1.5 iken, akut travmatik aort ruptür tamirini takiben bu oran %24'e çıkmaktadır (11-15). Aterosklerotik desendan torasik anevrizmalarda spinal kord hasarı insidansı %0-12 arasında iken, yaygın torakoabdominal aorta hastalığı durumunda bu oran % 20-40'a kadar çıkmaktadır (16-20).

MATERYAL-METOD

Bu çalışma İstanbul Üniversitesi Deneysel Tıp ve Araştırma Merkezi'nde yapıldı. Deney hayvanı olarak 200-250 gr. ağırlığında Sprague Dawley türü erkek sıçanlar kullanıldı. Çalışma sırasında Helsinki deklarasyonunun laboratuvar hayvanları ile ilgili maddelerine uyuldu.

Sıçanlar üç gruba ayrıldı:

I. Grup (Kontrol Grubu): 10 adet sıçanın aortası renal arterlerin hemen altından ve iliyak bifurkasyonun hemen üzerinden 30 dakika süreyle klempe edildi. Bu arada herhangi bir koruma metodu uygulanmadı.

II. Grup (Deney Grubu): 10 adet sıçanın aortası aynı yerlerden klempe edildikten sonra 0., 10. ve 20. dakikalarda klempler arasında kalan aorta segmenti içerisine 3 kez 20 cc/kg/doz soğuk salin (+4°C) infüze edildi. 30. dakikada klempler kaldırıldı.

III. Grup: Bu grupta deney grubuna uygulanan işlem sırasında oluşan vücut ve spinal korda ait ısı değişikliklerinin ölçülmesi amaçlandı. Spinal korda prob yerleştirilmesi nörolojik defisite yol açabileceğinden bu grup nörolojik değerlendirmeye tabi tutulmadı. 10 adet sıçanın vücut ve spinal korda ait ısı değişiklikleri rektum ve direkt kolumna vertebralis içine yerleştirilen ısı probu aracılığı ile ölçüldü (Protocol, Propaq106).

Bu arada EKG monitorizasyonu ile kardiyak yan etkiler tespit edilmeye çalışıldı (Petaş, Cardiopet 110). Ayrıca karotis arterine yerleştirilen 24 G kanül ile oklüzyon öncesi, oklüzyon sırasında ve klempler kaldırıldıktan sonra alınan kan örnekleri ile metabolik değişiklikler incelendi (Malinckrodt, Gemstat). Reperfüzyon döneminde oluşan metabolik asidoz yaklaşık 0,6 mEq NaHCO₃ ile düzeltildi.

I. ve II. grup sıçanların nörolojik durumları postoperatif 24. ve 48. saatlerde Tarlov kriterlerine göre değerlendirildi (21) (Tablo 1).

Tüm sayısal değerler ve standart deviasyonlar arasındaki farklar "Student t" testi ile değerlendirildi. Gruplar arasındaki nörolojik sonuçlar ise Fischer tam Ki kare testi ile değerlendirildi. "p" değerinin 0.05'ten küçük olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 1. Tarlov kriterleri

Grade 0:	İstemli hareket yok, spastik parapleji
Grade 1:	Eklemlerde hafif hareket mevcut.
Grade 2:	Eklemlerde hareket iyi, ancak ayakta duramaz.
Grade 3:	Ayakta durabilir ve yürüyebilir.
Grade 4:	Tam iyileşme.

CERRAHİ TEKNİK

Tüm sıçanlarda anestezi ketamin HCL 22-34 mg/kg, fentanyl 0.02 mg/kg ve dehid-robenzperidol 0.8 mg/kg kombinasyonunun intraperitoneal verilmesi ile gerçekleştirildi. Median laparatomiyi takiben barsaklar batin dışına alındı. Retroperitonyum açılarak abdominal aorta renal arterlerin hemen altında ve iliyak bifurkasyonun hemen üzerinden döndü. Deney grubunda klempler arasında kalan aorta segmenti içerisine aralıklı olarak (0., 10. ve 20. dakikalarda) +4°C'de salin 2 dakikada enjekte edildi. Klempler 30. dakikada kaldırıldı. Ponksiyon yeri 8/0 prolen ile tamir edildi. Daha sonra kanama kontrolünü takiben batin kapatıldı. Vücut ısı ile ilgili değişimleri tespit için rektal ısı probu kullanıldı. Spinal korda ait ısı değişimlerini tespit için batin ve retroperitonyum açıldıktan sonra, vena kava inferiorun sağında psoas kası kesilerek kolumna vertebralis'e ulaşıldı. Klempe edilecek aorta segmenti ortasına gelecek bölgeden (L2-L3) laminektomi yapılarak sert, ince uçlu ısı probu direkt kolumna vertebralis içine yerleştirildi. Isı probunun fikse edilmesi ve serebrospinal sıvı kaybını önlemek için laminektomi bölgesi bone-wax ile sıvandı.

Grup I ve II'deki sıçanlar 24 ve 48. saatlerde nörolojik değerlendirmeye tabi tutulduktan sonra kolumna vertebralisleri total olarak çıkarıldı.

Alınan materyaller %10'luk tamponlanmış formalinle fikse edildi. Daha sonra rutin doku takibinden geçirilen parçalardan parafin bloklar hazırlandı. Elde edilen kesitler Hematoksilen Eozin ile boyandı ve ışık mikroskopu ile incelendi.

SONUÇLAR

Grup III sıçanlardaki vücut ve spinal korda ait ısı değişiklikleri Tablo 2'de toplu ola-

Tablo 2. Lokal hipotermi uygulanan sıçanlarda (Grup III) rektal ve spinal korda ait ısı ölçümleri

No	RO	SO	R10	S10	R20	S20	R30	S30
1	35.1	35.0	31.0	28.5	30.4	27.4	30.4	27.1
2	35.6	35.3	31.5	28.9	31.2	27.5	30.9	27.4
3	35.7	35.8	32.2	29.1	31.5	28.0	31.4	27.5
4	35.5	35.0	32.9	28.3	31.3	26.9	30.8	27.0
5	35.6	35.2	31.4	27.8	30.8	27.1	30.1	23.0
6	34.7	34.9	32.4	28.5	31.3	27.2	30.8	27.0
7	35.5	35.9	33.0	27.9	31.5	26.7	31.3	26.6
8	35.4	34.7	32.8	28.7	31.1	27.3	31.3	26.8
9	35.4	34.9	31.3	28.4	30.0	27.1	29.9	23.0
10	35.6	36.0	32.7	29.0	30.6	28.0	30.5	27.6

rak görülüyor.

Kross klemp öncesi ortalama rektal ısı 35,41°C iken, uyguladığımız işlem sonrası 10. dakikada 32,12°C, 20. dakikada 30,97°C ve 30. dakikada 30,74°C olarak ölçüldü (Tablo 3).

Kross klemp öncesi spinal kord ısı ortalama 35,27°C olarak tespit edilmişken, lokal hipotermi uygulaması sırasında 10. dakikada 28,51°C, 20. dakikada 27,32°C ve 30. dakikada 26,3°C olarak bulundu (Tablo 4).

Kross klemp öncesi spinal kord ve rektal ısılar arasında anlamlı fark yok iken, uygulanan işlem sonrası 10. , 20. ve 30. dakikalarda istatistiksel olarak ileri derecede anlamlı fark bulundu ($p < 0.001$).

Alınan tüm arteriyel kan örneklerinde kan gazları normal sınırlarda idi. pH, aortik oklüzyon öncesi ve sırasında normal sınırlarda iken, klempin kaldırılmasından sonraki

reperfüzyon döneminde metabolik asidozun olduğu tesbit edildi.

Bu arada yapılan EKG monitorizasyonunda vücut ısısında düşmeye bağlı bir ritm bozukluğu tespit edilmedi.

Nörolojik Sonuçlar:

Kontrol ve Deney grubundaki sıçanlar postop 24 ve 48. saatlerde Tarlov kriterlerine göre değerlendirilmiştir (Tablo 6).

Herhangi bir koruyucu metod uygulanmayan kontrol grubu sıçanların yedisinde Grade 0 (spastik parapleji), ikisinde Grade 1 ve birinde Grade 2 düzeyinde nörolojik defisit gözlemlendi. Deney grubu sıçanların altısı Grade 4 (nörolojik defisit yok), ikisi Grade 3 ve ikisi Grade 2 olarak değerlendirildi ($p < 0.05$).

Tablo 3. Lokal hipotermi uygulanan sıçanlarda (Grup III) ortalama rektal ısı değişiklikleri

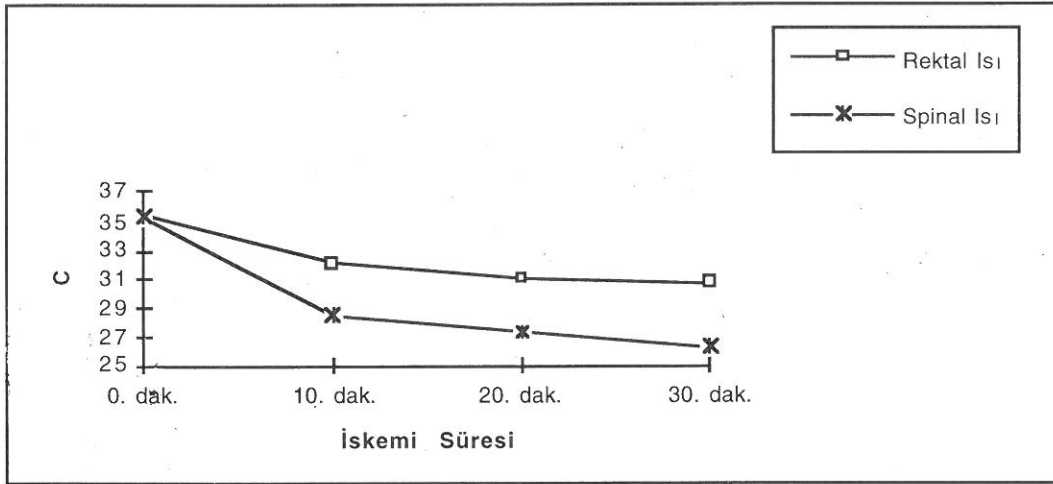
R0	R10	R20	R30
35.41	32.12	30.97	30.74
$p < 0.001$			
		$p < 0.05$	
		$p > 0.05$	

R0: Rektal 0. dak, R10: Rektal 10. dak, R20: Rektal 20. dak, R30 Rektal 30. dak.

Tablo 4. Lokal hipotermi uygulanan sıçanlarda (Grup III) ortalama spinal kord ısı değışiklikleri

S0	S10	S20	S30
35.27	28.51	27.32	26.3
p<0.001			
	p<0.05		
		p<0.05	

S0: Spinal 0. dak, S10: Spinal 10. dak ,S20: Spinal 20. dak, S30: Spinal 30. dak



Şekil 1. Lokal hipotermi uygulanan sıçanlarda (Grup III) rektal ve spinal korda ait ortalama ısı değışiklikleri

Spinal Kordun Histolojik Değerlendirilmesi:

Herhangi bir koruma metodu uygulanmayan kontrol grubu (Grup I) sıçanların spinal kordunda yapılan histolojik incelemelerde ara maddenin yer yer dejenere olduğu ve lenfosit, plazma hücreleri ve makrofajlarla infiltrate olduğu görülmekteydi. Motor nöronların bir bölümünün piknotik çekirdekli oldukları, bir kısmının ise çekirdeklerinin parçalandığı, sitoplazmik sınırlarının belirsiz olduğu saptandı (Resim 1).

İntermitan lokal hipotermik infüzyon uygulanan Grup II sıçanların medulla spinalis kesitleri doğal yapıda idi (Resim 2).

Tablo 6. Kontrol (Grup I) ve Deney grubu (Grup II) sıçanların Tarlov kriterlerine göre değerlendirilmesi

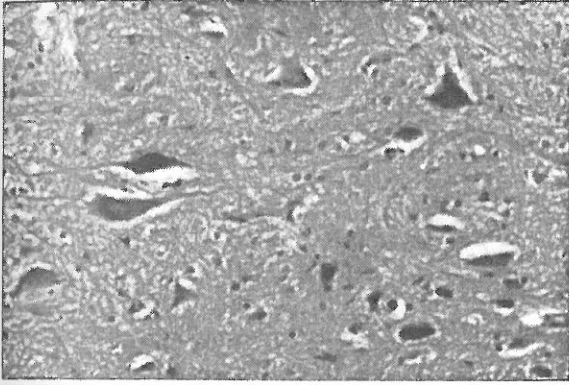
	Grup I	Grup II
Grade 0	7	-
Grade 1	2	-
Grade 2	1	2
Grade 3	-	2
Grade 4	-	6

TARTIŞMA

Hipoterminin hücresel seviyede iskemik hasara karşı korunmada önemli bir fiziksel



Resim 1. Kontrol grubu (Grup I) sıçana ait medulla spinalis kesiti



Resim 2. Deney grubu (Grup II) sıçana ait medulla spinalis kesiti

strateji olduğu kabul edilmektedir. Hipotermide 37°C ile 22°C arasında ısının her bir derece düşmesinde oksijen tüketiminin ve metabolik gereksinimin %5 azaldığı, dolayısıyla da iskemik toleransın arttığı gösterilmiştir. Hipotermi aynı zamanda membran stabilizasyonu yoluyla pasif iyon kaçağını azalttığı ve serbest radikal üretimi ve ödem oluşumu gibi destrüktif olayları önlediği kabul edilir (22). Bunun yanında hipotermi bazı yan etkilerinin de olduğu yayınlanmıştır. Lucas in vitro modellerde yaptığı çalışmalarda 17°C'nin altına kadar soğutulmuş spinal kordda ödem ve nekroz olduğunu görmüştür (23).

Pokrovsky, Crawford ve Kouchoukos tarafından genel hipotermi kullanılarak yapı-

lan torasik veya torakoabdominal anevrizma operasyonlarından sonra mortalite ve morbiditenin beklenenden fazla olduğunu görmüşlerdir. (24-27).

Albin, Berguer ve Salzano yaptıkları deneysel çalışmalarda lokal soğutma amacıyla subaraknoid bölgeye soğuk salin infüzyonu yapmışlardır. Bu çalışmalarda parapleji insidansında önemli azalma tespit edilmiştir. Ancak burada spinal kord ile birlikte beyin sapının da soğuması gibi önemli bir risk faktörü vardır (27-29).

Negrin ve Tabayashi bu amaçla epidural aralığa soğuk salin infüzyonu yapmışlar ve oldukça iyi sonuçlar almışlardır (30,31). Ancak yapılan hesaplamalarda insanda yeterli hipotermiyi sağlamak için verilmesi gereken sıvının 2 L/dk olması pratikte kullanımını imkansız kılmaktadır.

Yaptığımız bu çalışmada sistemik hipotermi istenmeyen yan etkilerinden korunmak için spinal kordun bölgesel soğutulması yolu tercih edilmiştir. Sıçanlarda önemli radiküler arterlerin çıktığı abdominal aorta bölgesinde klempler arasında kalan izole segment içersine aralıklı soğuk salin infüzyonu yaparak sadece iskemiye uğrayacak spinal kord kısmına hipotermi uygulandı. Yapılan ısı ölçümleri sırasında aorta klempe edildikten sonra bir kez bolüs olarak verilen (ortalama 2 dk) soğuk salin ile başlangıçta spinal kordda önemli oranda ısı düşmesi sağlanmasına rağmen, ortalama 10 dakika içerisinde ısının hızlı olarak tekrar yükseldiği tespit edildi. Ayrıca bolüs yerine iskemi süresince soğuk serumun devamlı yavaş infüzyon şeklinde verilmesi durumunda da spinal kordda yeterli soğuma sağlanmadığı görüldü. Bu nedenlerle soğuk salin intermitant olarak verildi. Yavaş infüzyon şeklinde soğuk perfüzyon yapıldığında yeterli hipotermi sağlanamaması ve bir kez soğuk uygulama sonrası çok kısa sürede spinal kord ısısının yükselmesi nedeniyle intermitant hızlı infüzyon tekniği kullanılmıştır.

SONUÇ

Günümüzde iskemiye bağlı olarak oluşan spinal kord hasarı torasik ve torakoabdominal aorta cerrahisi sırasında meydana gelen en ürkütücü komplikasyon olmaya devam

etmektedir. Ancak bu komplikasyonu kesin olarak önleyecek bir metod henüz bulunmamıştır.

Yapılan çalışmalar aorta cerrahisi sırasında gelişen spinal kord hasarının birçok faktöre bağlı olduğunu göstermiştir. Bu nedenle de koruma metodu olarak da tek bir metod yerine, bir kaç metodun kombine olarak kullanılmasının daha iyi sonuçlar vereceği düşünülmektedir.

Kullandığımız metodun;

- Uygulamasının pratik olması

- Sadece iskemiye uğrayacak bölgenin soğutulması

- CPB kullanılarak oluşturulan sistemik hipotermiye bağlı mortalite ve morbiditeyi azaltması avantajları olarak değerlendirilebilir.

Spinal kordu korumaya yönelik kombine uygulamalar içinde, spinal korda uygulanan lokal hipoterminin sürmekte olan çalışmalarla ileride daha önemli bir yer tutacağı görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Crawford E S, Crawford J L, Safi H J, et al.: Thora-coabdominal aortic aneurysms; preoperative and intraoperative factors determining intermediate and long-term results in 605 patients. J Vasc Surg 3:389, 1986.
2. DeBakey M E, McCollum C H, Graham J M: Surgical treatment of aneurysms of the descending thoracic aorta: Long-term results in 500 patients. J Cardiovasc Surg 19: 571, 1978.
3. Crawford E S, Walker H S J III, Saleh S A, Norman A A: Graft replacement of aneurysms in descending thoracic aorta: Results without bypass or shunting. Surgery 89: 73, 1981.
4. DeBakey M E, McCollum C H, Crawford E S, et al.: Dissection and dissecting aneurysms of the aorta: Twenty-year follow-up of five hundred twenty-seven patients treated surgically. Surgery 92: 118, 1982.
5. Carlson D E, Karp R B, Kouchoukos N T: Surgical treatment of aneurysms of the descending thoracic aorta: an analysis of 85 patients. Ann Thorac Surg 35: 58, 1983.
6. Livesay J J, Cooley D A, Ventemiglia R A et al: Surgical experience in descending thoracic aneurysmectomy with and without adjuncts to avoid ischemia. Ann Thorac Surg 39: 37, 1985.
7. Crawford E S, Rubio P A: Reappraisal of adjuncts to avoid ischemia in the treatment of aneurysms of descending thoracic aorta. J Thorac Cardiovasc Surg 66: 693, 1973.
8. Najafi H, Javid H, Hunter J et al: Descending aortic aneurysmectomy without adjunct to avoid ischemia. Ann Thorac Surg 30: 326, 1980.
9. Culliford A T, Ayvolutis B, Shemin R et al: Aneurysms of the descending aorta: Surgical experience in 48 patients. J Thorac Cardiovasc Surg 85: 98, 1983.
10. Cunningham J N, Laschinger J C, Merkin H A, et al: Measurement of spinal cord ischemia during operations upon the thoracic aorta: Initial clinical experience. Ann Surg 196: 285, 1982.
11. Brewer L A III, Fasburg R G, Mulder G A, Vershka J J: Spinal cord complications following surgery for coarctation of the aorta. J Thorac Cardiovasc Surg 66: 268, 1972.
12. Pennington D G, Liberthson R R, Jacobs M J et al: Clinical review of experience with surgical repair of coarctation of the aorta. J Thorac Cardiovasc Surg 77:217, 1979.
13. Lerberg D B, Hardesty R L, Siewers R D, et al: Coarctation of the aorta in infant and children: 25 years of experience Ann Thorac Surg 33: 159, 1982.
14. Katz N M, Blackstone E H, Kirklin J W, Karp, R B: Incremental risk factors for spinal cord injury following operation for acute traumatic aortic transection J Thorac Cardiovasc Surg 81: 669, 1981.
15. Turney S Z, Attar S, Ayella, R, et al: Traumatic rupture of the aorta: a five-year experience J Thorac Cardiovasc Surg 72: 727, 1976.
16. Finkelmeier B A, Mentzer R M, Kaiser D L, et al: Chronic traumatic aneurysm: Influence of operative treatment on natural history: an analysis of reported cases, 1950-1980 J Thorac Cardiovasc Surg 84: 257, 1982.
17. Connolly J E, Wakabayashi A, German J C, et al: Clinical experience with pulsatile left heart bypass without anticoagulation for thoracic aneurysms. J Thorac Cardiovasc 62: 568, 1991
18. Wakabayashi A, Connolly J E: Prevention of paraplegia associated with resection of extensive thoracic aneurysms. Arch Surg 111: 1186, 1976.
19. Wolfe W G, Kleinman L H, Wechsler A S, Sabistan D C: Heparine coated shunts for lesions of the descending thoracic aorta. Arch Surg 112: 1481, 1977.
20. Donahoo J S, Brawley R K, Gott V L: The heparine-coated vascular shunts for thoracic aortic and great vessel procedures: A ten-year experience. Ann Thorac Surg 23: 507, 1977.
21. Tarlov I M Spinal cord compression Mechanism of paralysis on treatment Springfield IL: Charles C Thomas, 147,1957.
22. Hagerdal M, Harp J, Nilsson L, et al: The effect of induced hypothermia upon oxygen consumption in the rat brain. J Neurochem 24:311,1975.
23. Lucas J H, Wang G F, Gross G W Paradoxical effect of hypothermia on survival of lesioned uninjured mammalian spinal neurons. Brain Res 517:354-7,1990.
24. Pokrovsky A V, Yermoljuk R S, Sultanaliyev T A, Smolnikoff P V, Zhutchoy B A: General moderate hypothermia in the surgical treatment of descending thoracic aortic aneurysm. J Cardiovasc Surg 32: 436, 1993.
25. Crawford E S, Coselli J S, Safi H F: Partial cardiopulmonary bypass, hypothermic circulatory arrest

- and postorelateral exposure for thoracic aneurysm operation J Thorac Cardiovasc Surg 94: 824, 1987.
26. Kouchoukos, NT, Waering, TH, Izumoto, H, Klaus, W, Abbout, N: Elective hypothermic cardiopulmonary bypass and circulatory arrest for spinal cord protection during operations on the thoracoabdominal aorta. J Thorac Cardiovasc Surg 99: 659, 1990.
 27. Albin, MS, White, RJ, Donald, DE, MacCarty, GS, Faulconer, A: Hypothermia of the spinal cord by perfusion cooling of the subarachnoid space. Surg Forum 12: 188, 1961.
 28. Berguer, R, Porto, J, Fedoronko, B, Dragovic, L: Selective deep hypothermia of the spinal cord prevents paraplegia after aortic cross-clamping in the dog model. J Vasc Surg 15: 62, 1992.
 29. Salzano, RP, Ellison, LH, Altonji, PF, Richter, J, Peckers, RJ: Regional deep hypothermia of the spinal cord protects against ischemic injury during thoracic aortic cross-clamping. Ann Thorac Surg 57: 65, 1994.
 30. Negrin, J, Klauber, LD: Direct regional hypothermia of the central nervous system: A preliminary report of a pilot project on experimental hypothermia. Arch Neurol 3: 100, 1960.
 31. Tabayashi, K, Niibori, K, Konno, H, Mohri, H: Protection from postischemic spinal cord injury by perfusion cooling of the epidural space. Ann Thorac Surg 56: 494, 1994.

YAZIŞMA ADRESİ

Dr. Ergun Demirsoy
Koşuyolu Kalp ve Araştırma
Hastanesi Kadıköy İSTANBUL