

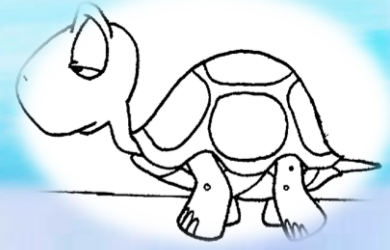


YAVAŞ VIRUS ENFEKSİYONLARI ve Klinik Tanı

Doç. Dr. Aylin BİCAN DEMİR
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Nöroloji Anabilim Dalı



YAVAŞ VIRUS ENFEKSİYONLARI



Uzun inkübasyon dönemli (aylar - yıllar)

Santral ve periferik sinir sisteminde (+)

Çok uzun süre semptom olmaması

Kronik klinik seyirli

Yavaş ilerleyen dejeneratif değişiklikler

Özgül bir tedavi yok

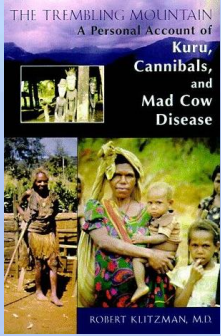
Ölümcül



YAVAŞ VIRUS ENFEKSİYONLARI

PRION Hastalıkları (TSE)

Viral Kökenli Hastalıklar



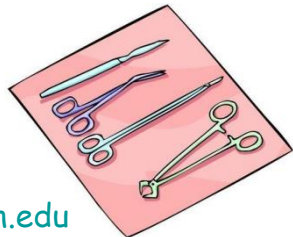
<http://learn.genetics.utah.edu>

1730lar
İlk Scrapie
olguları

1950ler
Kuru salgını

1960lar
Bulaşıcılık!

1980ler
Tıbbi
Felaket!!



1982
Bu bir protein!!



1985
Genlerimizde
bulunuyor!!



1986
SALGIN!!!
Deli dana hastalığı



1996
Deli danalı etin
insan için önemi



PRION HASTALIKLARI

(Transmissible Spongiform Encephalopathies)

Sporadik

-  Sporadik Creutzfeldt-Jacob Disease (sCJD)
-  Sporadik Familial Insomnia (sFI)

Familial

-  Familial Creutzfeldt-Jacob Disease (fCJD)
-  Fatal Familial Insomnia (fFI)
-  Gerstmann-Straussler-Scheinker Syndrome (GSS)

Kazanılmış

-  İyatrojenik Creutzfeldt-Jacob Disease (iCJD)
-  Varyant Creutzfeldt-Jacob Disease (vCJD)
-  Kuru



TSE ajanının oral yolla alınması



perifer sinir dokusu ↔ lenfatik sistem ↔ kan

Astrositlerin aktivasyonu

Mikroglia aktivasyonu

Nöron ölümü



Gliosis



apoptoz

Merkezi
sinir
sistemi

beyin ve spinal kord



PRION HASTALIKLARI

(Transmissible Spongiform Encephalopathies)

Sporadik

 Sporadik Creutzfeldt-Jacob Disease (sCJD)

 Sporadik Familial Insomnia (sFI)

Familial

 Familial Creutzfeldt-Jacob Disease (fCJD)

 Fatal Familial Insomnia (fFI)

 Gerstmann-Straussler-Scheinker Syndrome (GSS)

Kazanılmış

 İyatrojenik Creutzfeldt-Jacob Disease (iCJD)

 Varyant Creutzfeldt-Jacob Disease (vCJD)

 Kuru



CREUTZFELDT-JAKOB HASTALIĞI (CJH):

– İnsanlarda görülen en sık TSE

– Nadir

– Progressif

– Fatal

} Ensefalopati

– 1 / 1 000 000 sıklıkta

– Ortalama 60 yaş

– % 90 1 yıl içinde ex

CJH 3 majör katagoriye ayrılır

Sporadik CJH

İatrojenik CJH

Familial CJH



Sporadik CJD :

- CJD en sık formu
- % 85 ini oluşturur
- 05 - 1.5 / 1 000 000 sıklıkta

➤ Risk faktörü

~ Coğrafya

~ Mevsim

~ Yemek alışkanlığı

~ Meslek

Ø



Sporadik CJD :

İlk şikayet
1/3 olguda

Yorgunluk
Uykuya meyil
İştah kaybı

İlk şikayet
1/3 olguda

Hafıza kayıpları
Konfüzyon
Kişilik değişikliği

İlk şikayet
1/3 olguda

Ataksi
Afazi
Görme kayıpları
Hemiparezi
Amyotrofiler

Kognitif yıkımın devam etmesi
Sesli ve taktil uyarılarla myoklonus

Tanıya yönlendirir



Creutzfeldt-Jakob Hastalarında en sık görülen klinik bulgular

	Görülme sıklığı %
Kognitif bozukluklar (demans)Myoklonus	100>80
Pramidal bulgular	>50
Serebellar bulgular	>50
Ekstrapramidal bulgular	>50
Kortikal vizüel bozukluklar	>20
Anormal ekstraokuler hareketler	>20
Aşağı motor nöron bulguları	<20
Vestibüler disfonksiyonlar	<20
Epileptik ataklar	<20
Sensoryel defisitler	<20
Otonom sistem bozuklukları	<20

Sporadik CJD – Prognoz

Ataksi

Koreatetoz

Alt motor nöron bulguları

Tanı koymak güçtür



Takiplerde hasta
AKINETİK

Myoklonus kaybolur

Koma

% 80 olgu 1 yıl içinde ex.



Sporadik CJD - TANI

Yardımcı Nörolojik Yöntemler

BOS → Protein ılımlı artış

EEG → Erken dönemde normal
Geç dönemde periodik, bifazik, trifazik dalgalar

→ Myoklonusların kaybolmasıyla
EEG'deki bulgular silinir

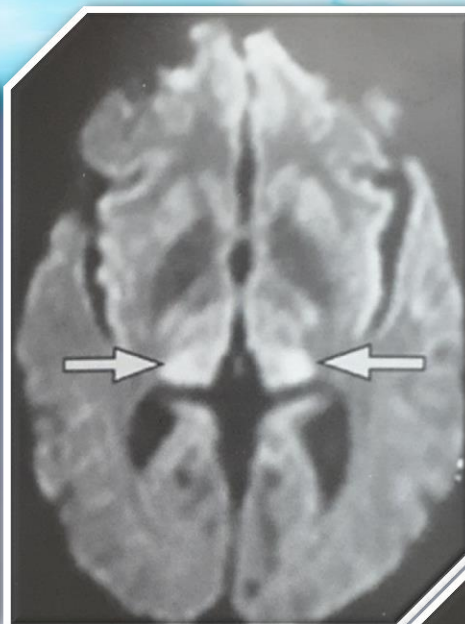
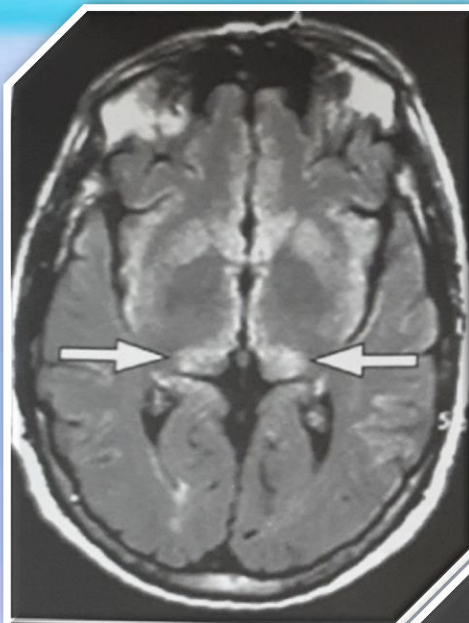
EEG ile tanı → % 67 sensitif,
→ % 86 spesifiktir } Erken dönemde



Sporadik CJD Tanı - Görüntüleme

Kraniyal BT - MR $\rightleftarrows$ Erken dönem $\longrightarrow$ Normal
 $\searrow$ Progresif atrofi

Geç dönem $\longrightarrow$ bazal ganglionlarda hiperintens alanlar

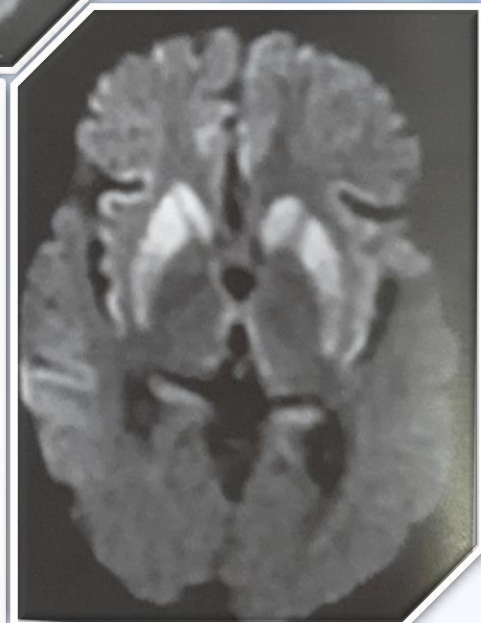
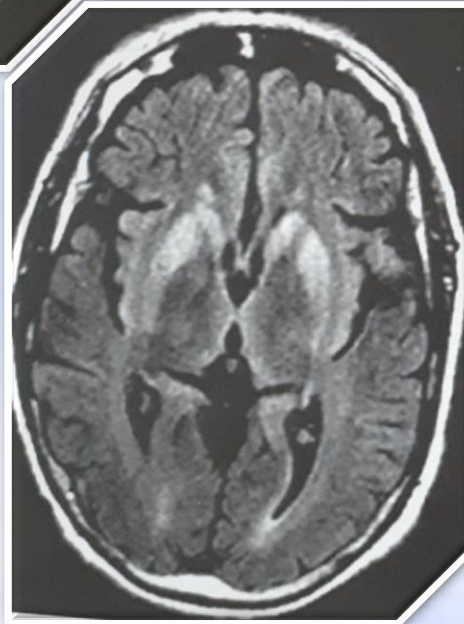


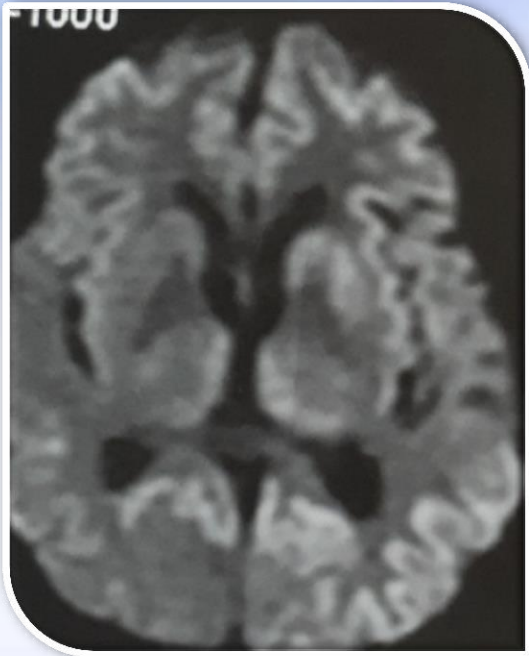
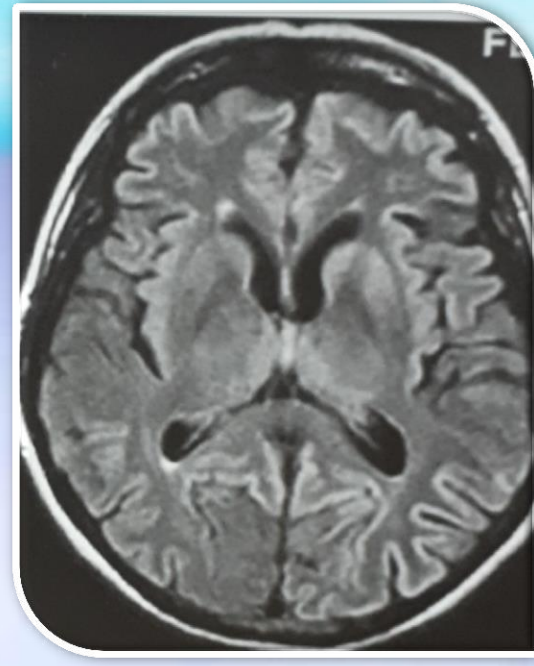
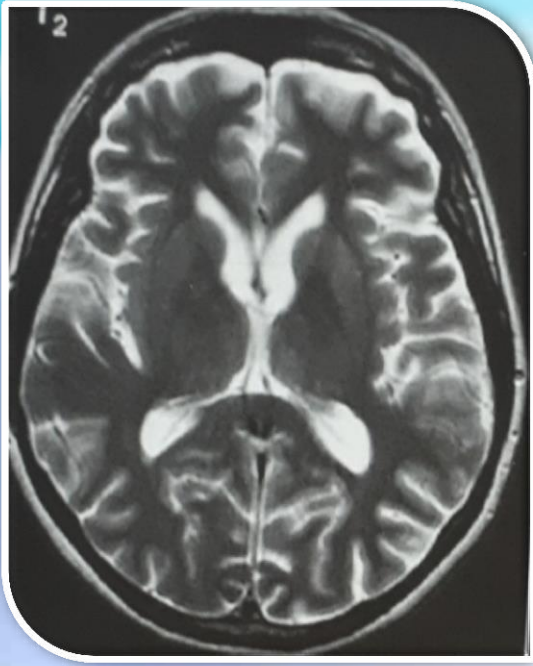
7 ay sonra
MR'da bilateral
striatumlarda
sinyal artışı (+)

64 yaş ♂

MR'da tipik pulvinar bulgu (+)

Tanı: Sporadik CDJ

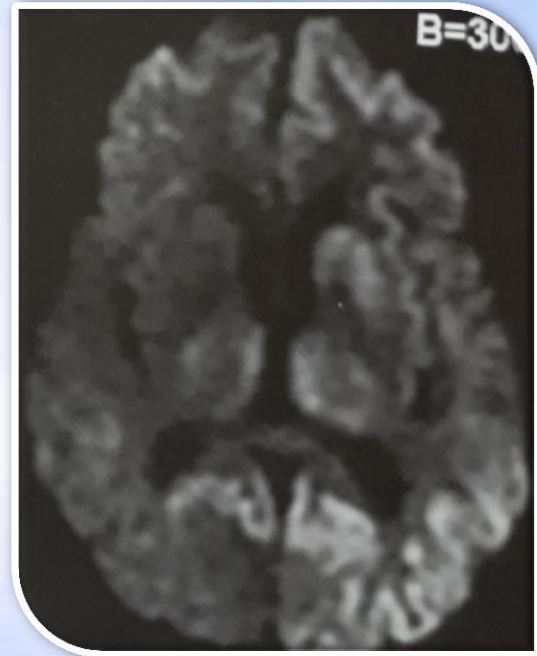


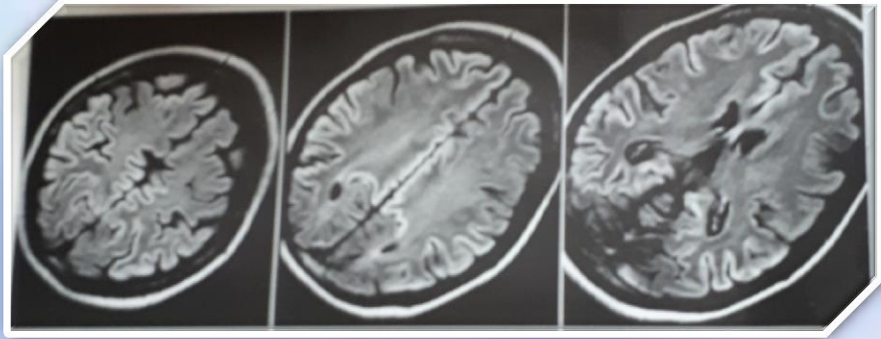


Sporadik CJD olgusu:

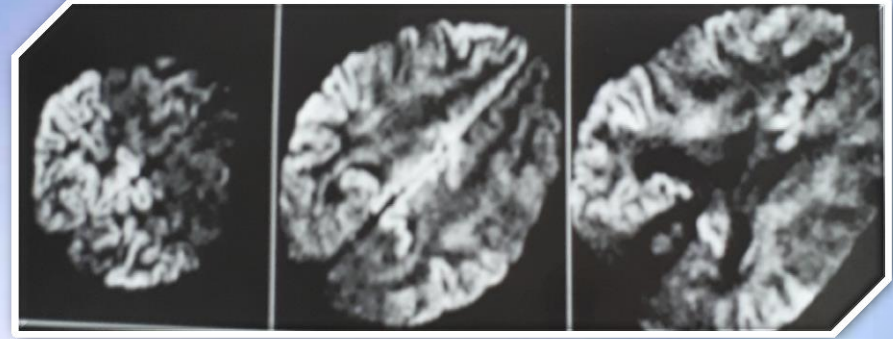
Talamik ve striatal tutulum

Yanında neokortikal etkilenme

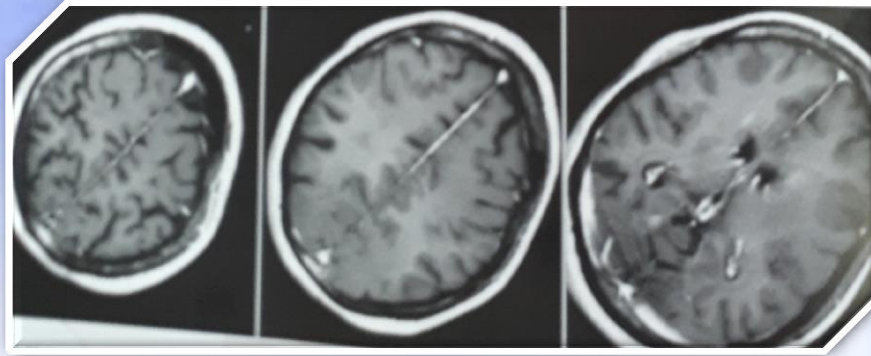




(a)



(b)



(c)

39 yaş ♀ **sporadik CJD**

- Ajitasyon, hiperaktivite, konfüzyon
- 6 ayda hızlı progresyon
- Psikiyatrik bozukluk (+)

Anormal MRG Görüntüleri.

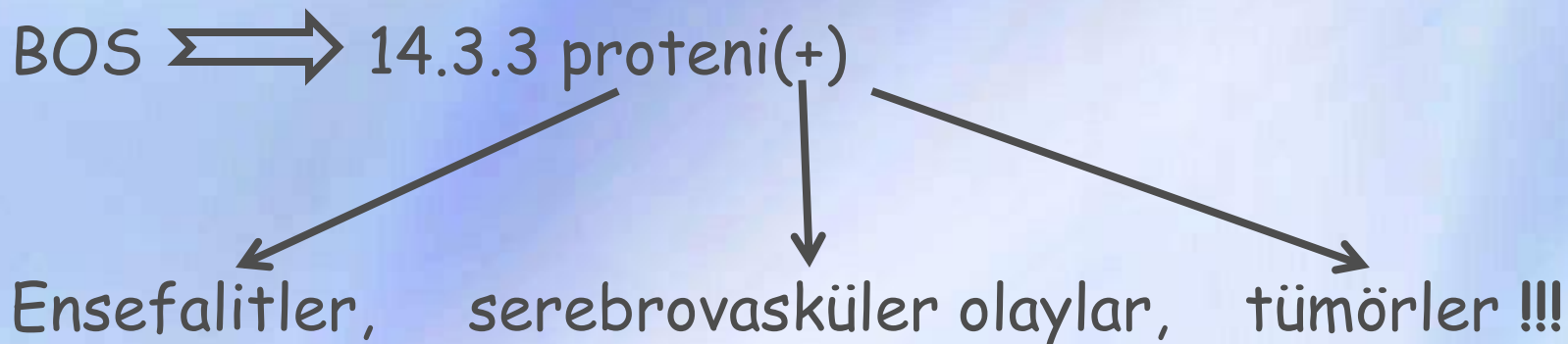
FLAIR'de → (a)

Diffüzyonda'da → (b)

Diffüz kortikal tutulum Kontrast Ø → (c)



Sporadik CJD Tanı - BOS inceleme



Pleositoz yok ve 14.3.3 (+) $\Rightarrow$ ise

Sensitivite $\rightarrow$ %96

Spesifite $\rightarrow$ %99



Sporadik CJD Tanı

Altın standart tanı $\rightleftharpoons$ Biyopsi

$\swarrow$
Gliosis, spongiform dejenerasyon, nöron kaybı

Amiloid plaklar $\rightleftharpoons$ kuru

$\rightleftharpoons$ vn-CJH

$\rightleftharpoons$ Familyal CJH

$\rightleftharpoons$ Sporadik CJH

} Çoğunda

} Daha az

Biyopsi materyalinde
İmmunhistkimyasal boyama ile



Prpres proteini (+)



Sporadik CJD ayırıcı tanı

- ✓ Enfeksiyöz nedenlerden tersiyer sifilis
- ✓ SSPE
- ✓ Toksinler (Bizmut, lityum)
- ✓ Hızlı ilerleyen Alzheimer

.....

.....

.....

.....



Familyal CJD

- ✓ O.D.
- ✓ Tüm CJD'lerin %5-10'unu oluşturur
- ✓ 50 'li yaşlardan önce başlar
- ✓ Klinik süre daha uzun
- ✓ Fatal
- ✓ Tipik EEG bulguları bulunmaz
- ✓ BOS'ta 14.3.3 % 50 oranında (+)
- ✓ 1. derece akrabalarda demans(+) genetik test istenir



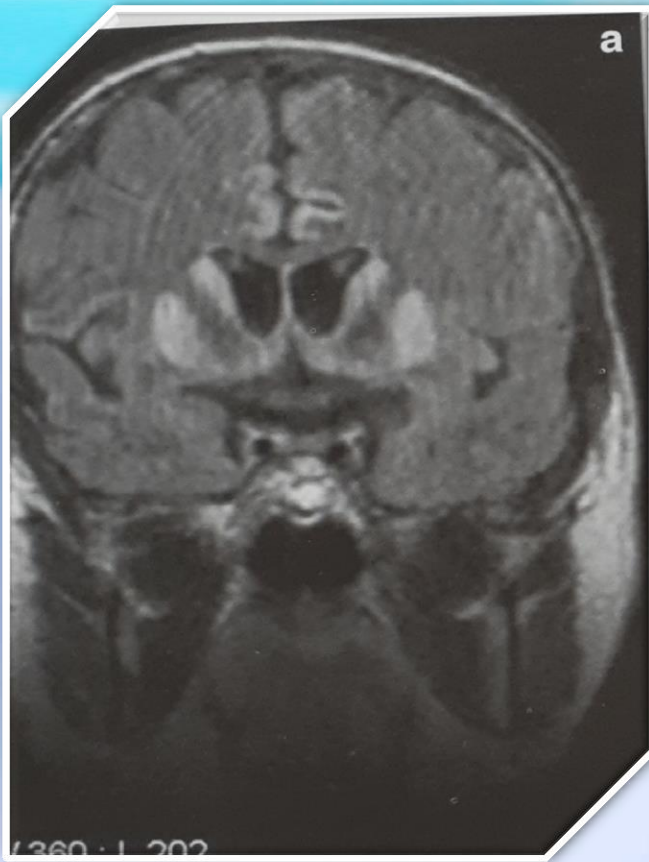
İyatrojenik CJD

- ▶ Günlük temaslarda bulaş Ø
- ▶ Cerrahi girişim
 - organ nakilleri
 - İnsan kaynaklı tedaviler (büyüme hormonu)
 - Beyine derinlik elektrot uygulamaları
- ▶ Tüm CJH lerin %1 'ini oluşturur.

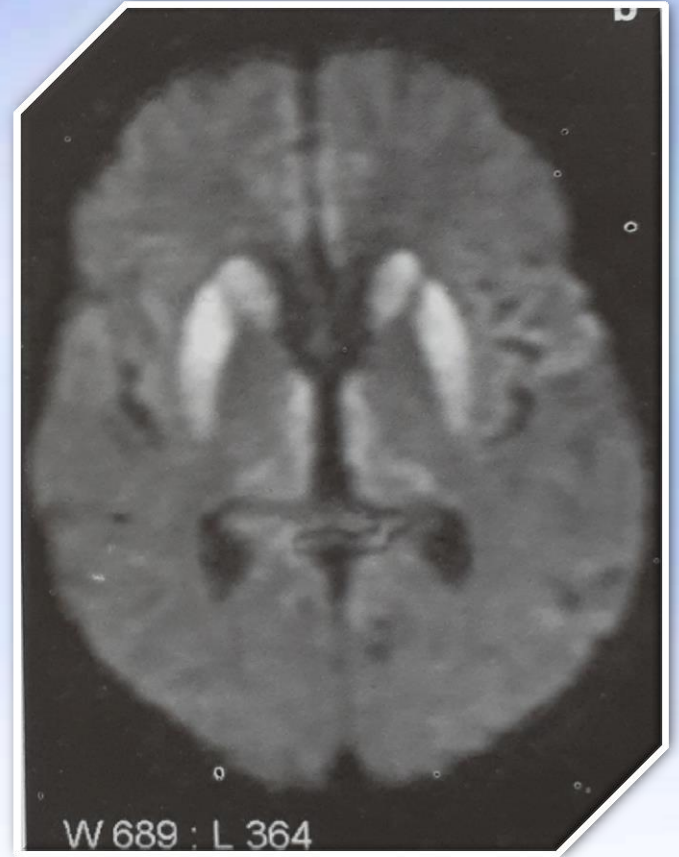


İYATROJENİK CJD

Enfeksiyon şekli	Hasta sayısı	Beyine giriş yolu	~ inkübasyon süresi
Tıbbi uygulama			
Beyin cerrahisi	4	İntraserebral	20 ay
Steriotaksik EEG	2	İntraserebral	18 ay
Doku nakli			
Korneal transplant	2(+1?)	Optik sinir	18 ay
Duramater implant	115	Beyin yüzeyi	33 ay
Timpanik transplant	1	İşitme siniri	48 ay
Doku ekstraktı			
Büyüme hormonu	>120	Periferik	15 yıl
Gonadotropin	5	Periferik	13 yıl



Genç olguda
Growth hormon alımı sonrası
10 yıl (+) → **iyatrojenik CJD**



Koronal FLAIR ve aksiyal diffüzyon görüntüleme belirgin simetrik striatal tutulum



Yeni variant CJH (new variant-CJH = nv-CJH veya n-CJH):

- Daha çok gençlerde
- Erken dönemde psikiatrik ve davranış bozukluklarına
- İlerleyen paresteziler ve dizestezilerle
- Tamamında serebellar ataksi(+)

hastalığın seyri daha uzundur



Yeni variant CJD TANI

- EEG tipik dalgalar gözlenmez
- Patolojik incelemede prpres proteininden oluşan diffüz amiloid plak (+)
- Genetik mutasyon ø



Yeni variant CJD TANI

Özellik	Klasik CJD	Varyant CJD
Medyan ölüm yaşı	68 yıl	28 yıl
Medyan hastalık süresi	4-5 ay	13-14 ay
Klinik bulgular ve semptomlar	Demans; miyoklonus: erken nörolojik bulgular	Belirgin psikiyatrik/davranışsal semptomlar: gecikmiş nörolojik bulgular
EEG'de periyodik keskin dalgalar	Çoğunlukla mevcut %95	Çoğunlukla yok
Lenfoid dokuda ajan varlığı	Kolayca saptanmaz	Kolayca saptanır (tonsillar biyopsi yararlı bir tanısal prosedürdür)
FLAIR/DAG'de MRG'de "Pulvinar bulgu"	Nadir	Olguların>%75'inde mevcut
FLAIR/DAG'de MRG'de kaudat/putamen sinyali		Karakteristik –Talamustan bilateral veya bilateral tutulum
Neokortekste difüzyon değişiklikler		Çoğunlukla –multifokal



Yeni variant CJD TANI

► EEG'DE periyodik keskin dalgalar

- Herpes ensefalit, SSPE
- İlaçlar : Lityum, valproat ve trisiklik antidepresanlar
- Metabolik ve post-hipoksik bozukluklar (+)

14-3-3 proteini sporadik CJD olgularının > % 90'ında mevcuttur.

V-CJD olguların yalnızca % 50'sinde

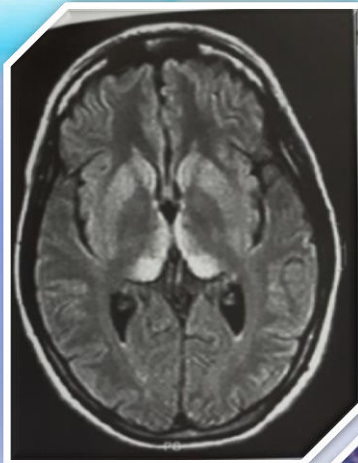
- Alzheimer Hastalığı'nda dahil, diğer hızlı progresyon gösteren nörodejeneratif bozukluklarda bulunur

► BOS'ta tau düzeyi sporadik CJD'de genelde belirgin derecede (>2,000 pmol/l) yükselir

- Alzheimer Hastalığı gibi diğer bozukluklara göre çok daha fazla

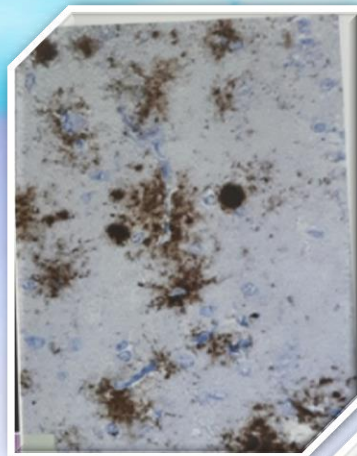


MRG'de pulvinarda FLAİR
üzerinde yüksek sinyal ile
klasik vCJD klinik tablosu

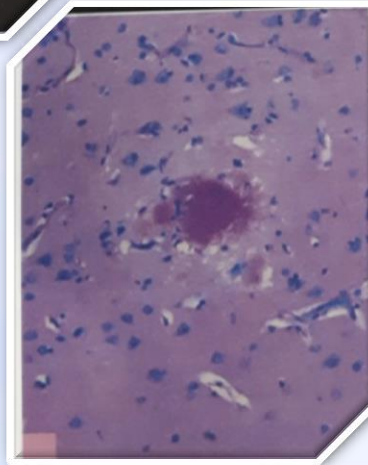


24 yaş Hollandalı ♀
6 yıl boyunca gıda üretiminde çalışmış
Çiğ et tüketimi (+)
Serebeller tonsil biyopsi (+)

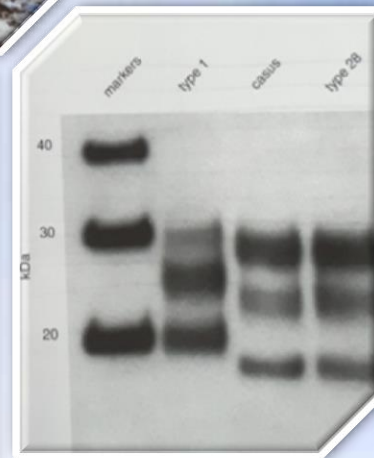
Tanı: varyant CDJ



Post-mortem
incelemesinde
prion proteini için
immünreaktivite (+)



Spongiform
değişiklikler (+)
Florür plakları (+)





PRION HASTALIKLARI

(Transmissible Spongiform Encephalopathies)

Sporadik

-  Sporadik Creutzfeldt-Jacob Disease (sCJD)
-  Sporadik Familial Insomnia (sFI)

Familial

-  Familial Creutzfeldt-Jacob Disease (fCJD)
-  Fatal Familial Insomnia (fFI)
-  Gerstmann-Straussler-Scheinker Syndrome (GSS)

Kazanılmış

-  İyatrojenik Creutzfeldt-Jacob Disease (iCJD)
-  Varyant Creutzfeldt-Jacob Disease (vCJD)
-  Kuru



■ Fatal Familial Insomnia (FFI)

PRNP gen mutasyonu

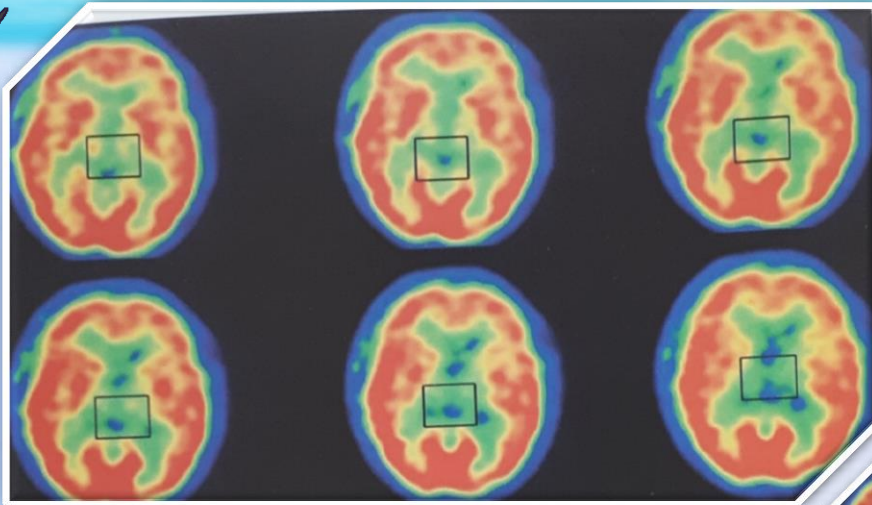
■ Gerstmann-Sträussler-Scheinker sendromu (GSS)

Mutant PRNP geninin kalıtsal geçişi



Fatal familial insomnia:

- Progressif insomnia,
 - Disotonomi
 - Demans
 - 5 - 15 ay içinde fatal
 - Patolojik inceleme: ventral ve mediodorsal talamik atrofi ve spongiform dejenerasyon (+)
- Klinik**

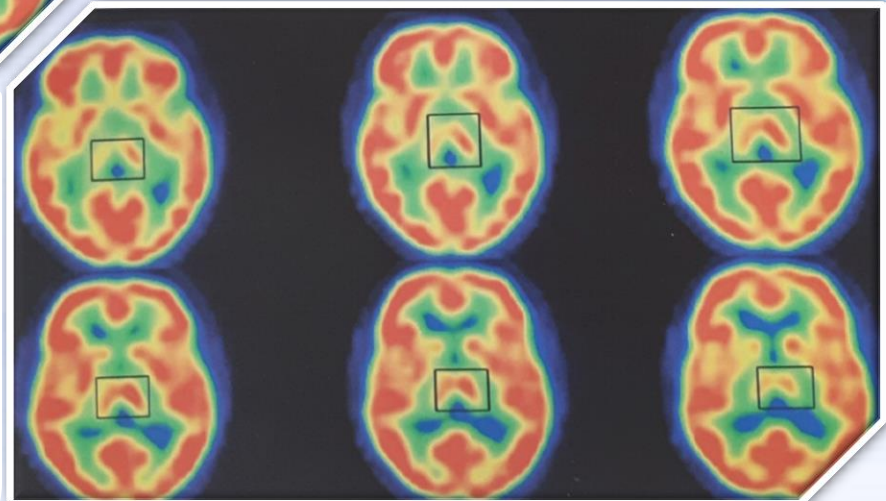


Talamik hipometabolizma

40 yaş ♂

- Gece uykusuzluğu (+)
- Piramidal ve ekstrapiramidal (+)
- Afazi

Tanı: Fatal Familyal Insomnia

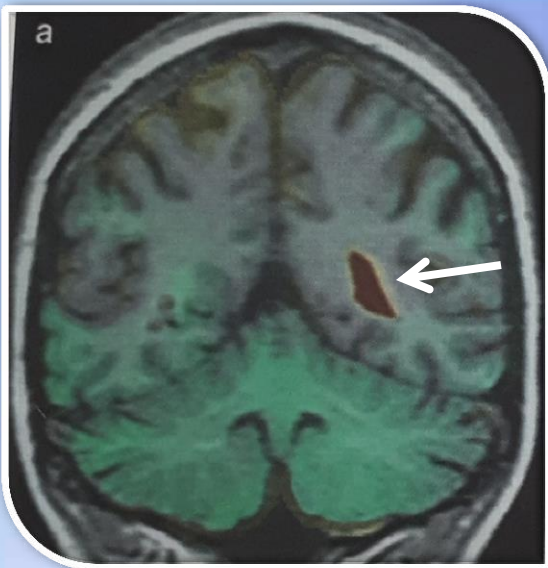


Sağlıklı

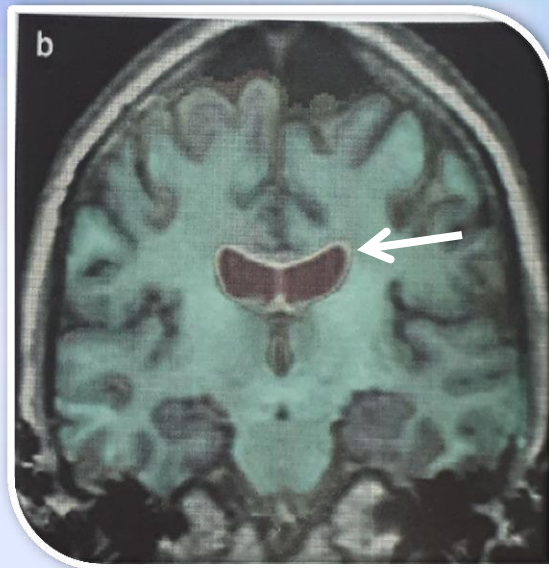


Gerstmann-Straussler-Scheinker hastalığı:

- O.D geçişli
 - Serebellar ataksi (+)
 - Spastik paraparezilerle (+)
 - Demans – Olivopontoserebeller dejenerasyon
 - 5 - 10 yıl
 - Progressif
 - Fatal sonlanır.
 - Ortalama ömür 45 yıl
 - Tanı: Patolojik incelemede prpres proteinler amiloid plaklar (+)
- Familial prion hastalığı**
- Klinik**



Ailesel prion (GSS): 42 yaş ♀
Ailede genç demans öyküsü(+)
Ataksik yürüyüş
Dizatri,
Kognitif yıkım(+)
GSS PrP Leu 102 nokto mutasyon



Diffüz atrofiye bağlı
Ventriküler genişleme



PRION HASTALIKLARI

(Transmissible Spongiform Encephalopathies)

Sporadik

-  Sporadik Creutzfeldt-Jacob Disease (sCJD)
-  Sporadik Familial Insomnia (sFI)

Familial

-  Familial Creutzfeldt-Jacob Disease (fCJD)
-  Fatal Familial Insomnia (fFI)
-  Gerstmann-Straussler-Scheinker Syndrome (GSS)

Kazanılmış

-  İyatrojenik Creutzfeldt-Jacob Disease (iCJD)
-  Varyant Creutzfeldt-Jacob Disease (vCJD)
-  Kuru



KURU:

- İnsanlarda tanımlanan ilk transmissible spongiform ensefalittir (TSE).
- İleri boyutlarda olmayan bir demans
- | | | | |
|---------------------|---|----------------|------------------|
| – Progressif ataksi | } | serebeller (+) | → Miyokloni |
| – Tremor | | | → Korea |
| – Dizartri | | | → Gülme krizleri |
- 1 yıl içinde fatal
- Patolojik incelemede nöronlarda vakualizasyon
astrositlerde proliferasyon

Edinburg - UK CJD istatistikleri



Creutzfeld-Jakob hastalığı (CJD)	→ Sporadik, ailesel ve iatrojenik
Varyant CJD (vCJD)	→ Sporadik (ve olasılıkla iatrojenik)
Gerstmann-sträussler-scheinker (GSS) hastalığı	→ Yalnızca ailesel
Ölümcul Ailesel Uykusuzluk (FFI: Fatal Familyal Insomnia)	→ Ailesel ve sporadik
Kuru	→ Yalnızca sporadik



Prion hastalığında temel görüntüleme bulguları

Sporadik CJD

FLAIR/DAG'de anormal sinyal

- (a) Kaudat ve putamen sinyal artışı
- (b) Yaygın (ara ara, kurdele benzeri) neokortikal sinyal artışı
- (c) Yukarıdakilerin kombinasyonu

Varyant

CJD FLAIR/DAG'de talamik hokey sopası bulgusu veya pulvinar bulgu

GSS

Striatumda, talamusta / kortekste anormal MRG sinyali

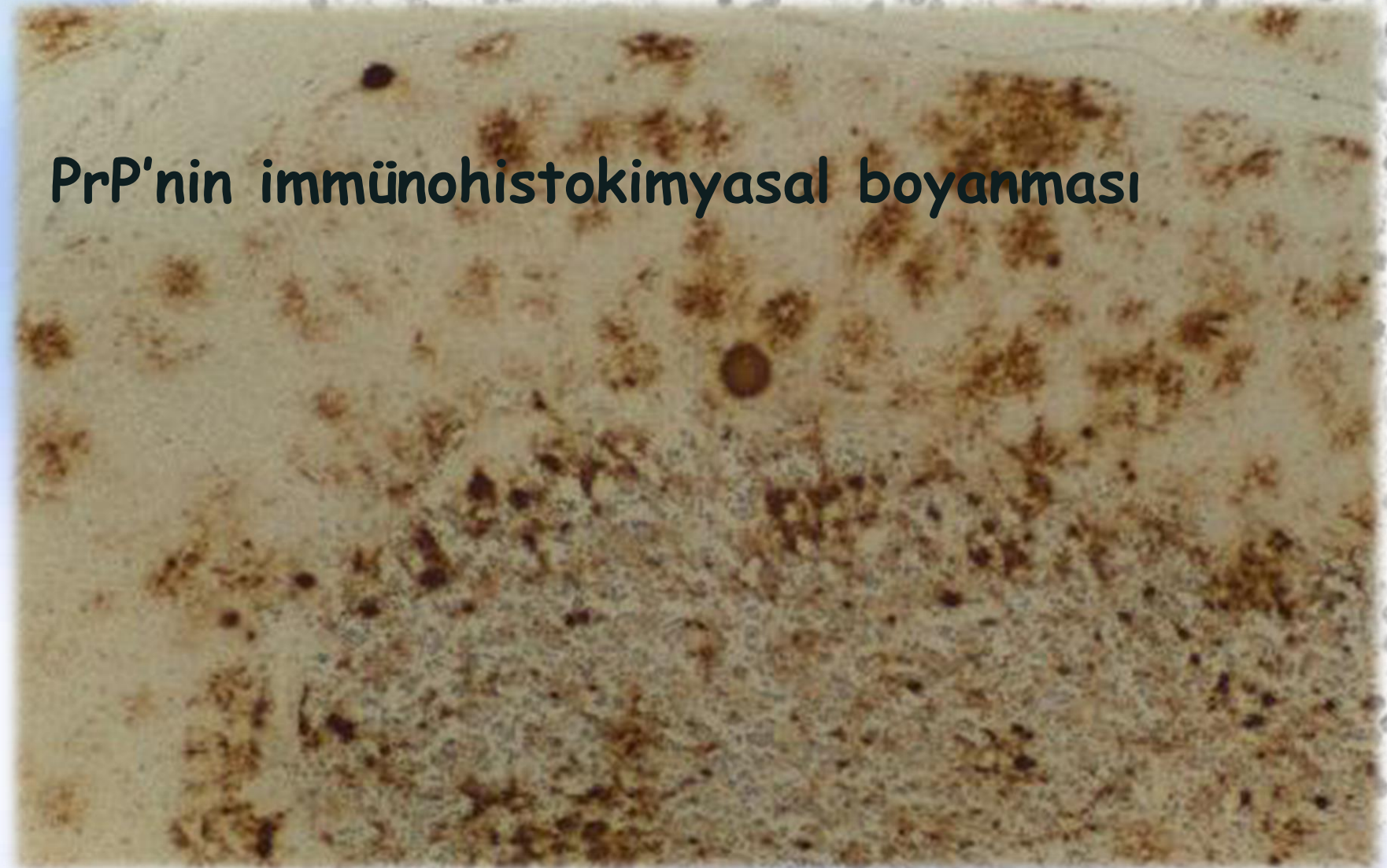
FFI

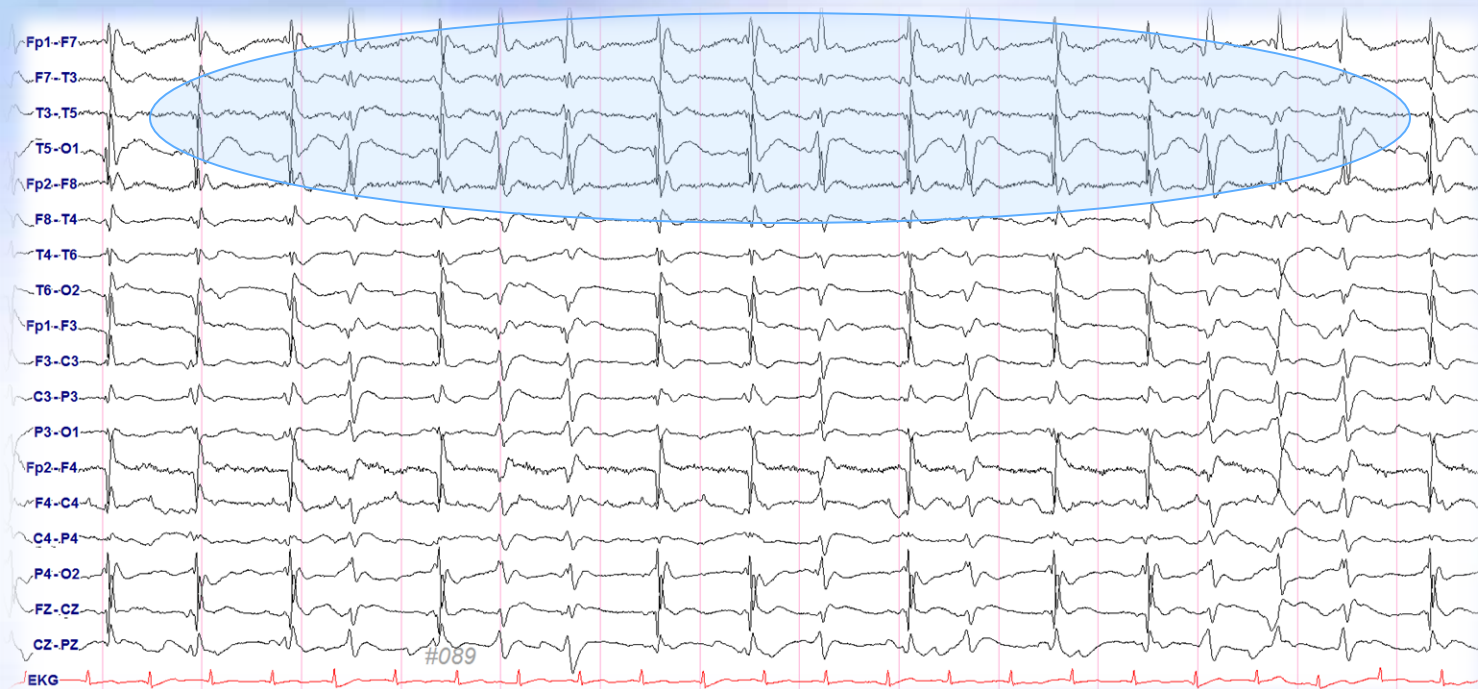
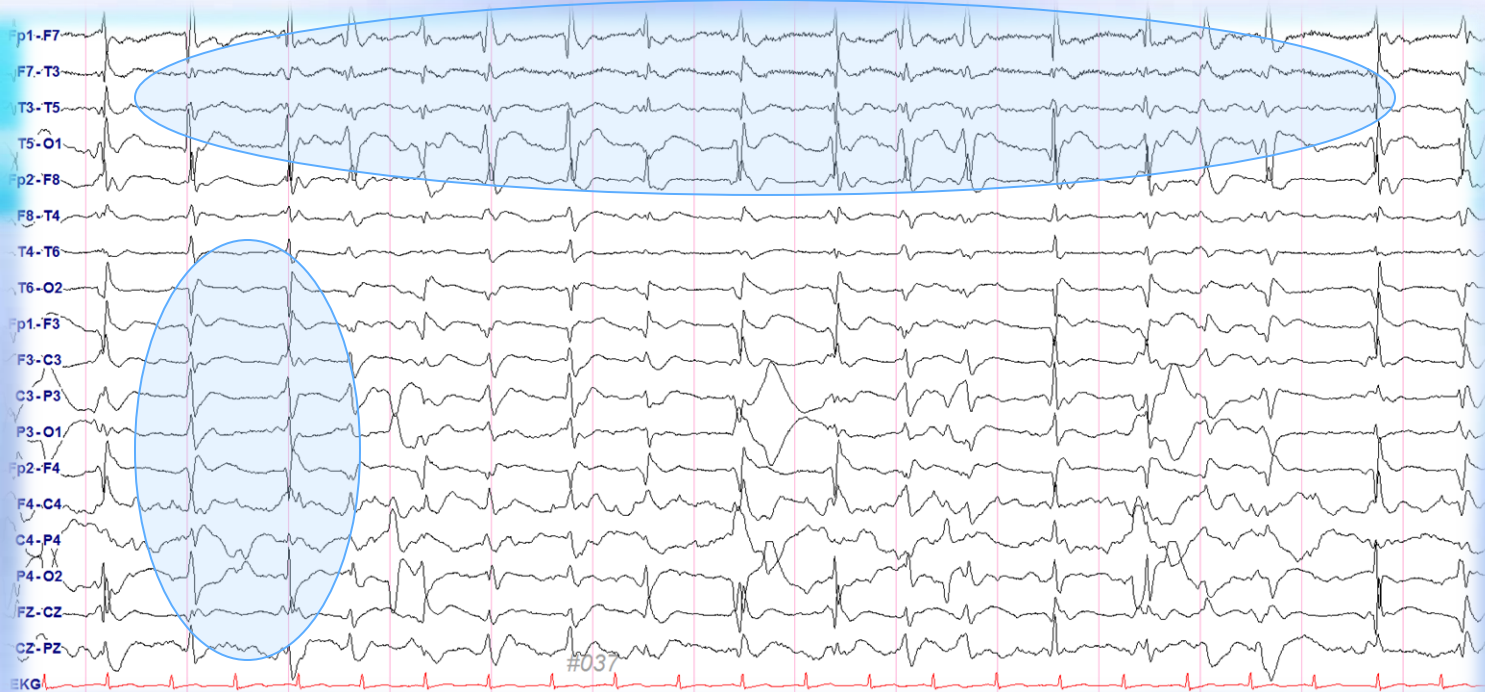
Normal MRG ve PET'te azalmış talamik FDG alımı

...Hiçbirinde kontrastlanma yok...



PrP'nin immünohistokimyasal boyanması







Fp1-F7

F7-T3

T3-T5

T5-O1

Fp2-F8

F8-T4

T4-T6

T6-O2

Fp1-F7

F7-T3

T3-T5

T5-O1

Fp2-F8

F8-T4

T4-T6

T6-O2

Fp1-F3

F3-C3

C3-P3

#109

ası 3dk

Fp1-F7

F7-T3

T3-T5

T5-O1

Fp2-F8

F8-T4

T4-T6

T6-O2

Fp1-F3

F3-C3

C3-P3

P3-O1

Fp2-F4

F4-C4

C4-P4

P4-O2

FZ-CZ

CZ-PZ

KG

11dk

Diazem sonrası 12dk



Fp1-F7

F7-T3

T3-T5

T5-O1

Fp2-F8

F8-T4

T4-T6

T6-O2

Fp1-F7

F7-T3

T3-T5

T5-O1

Fp2-F8

F8-T4

T4-T6

T6-O2

Fp1-F3

F3-C3

C3-P3

#109

ası 3dk

Fp1-F7

F7-T3

T3-T5

T5-O1

Fp2-F8

F8-T4

T4-T6

T6-O2

Fp1-F3

F3-C3

C3-P3

P3-O1

Fp2-F4

F4-C4

C4-P4

P4-O2

FZ-CZ

CZ-PZ

KG

11dk

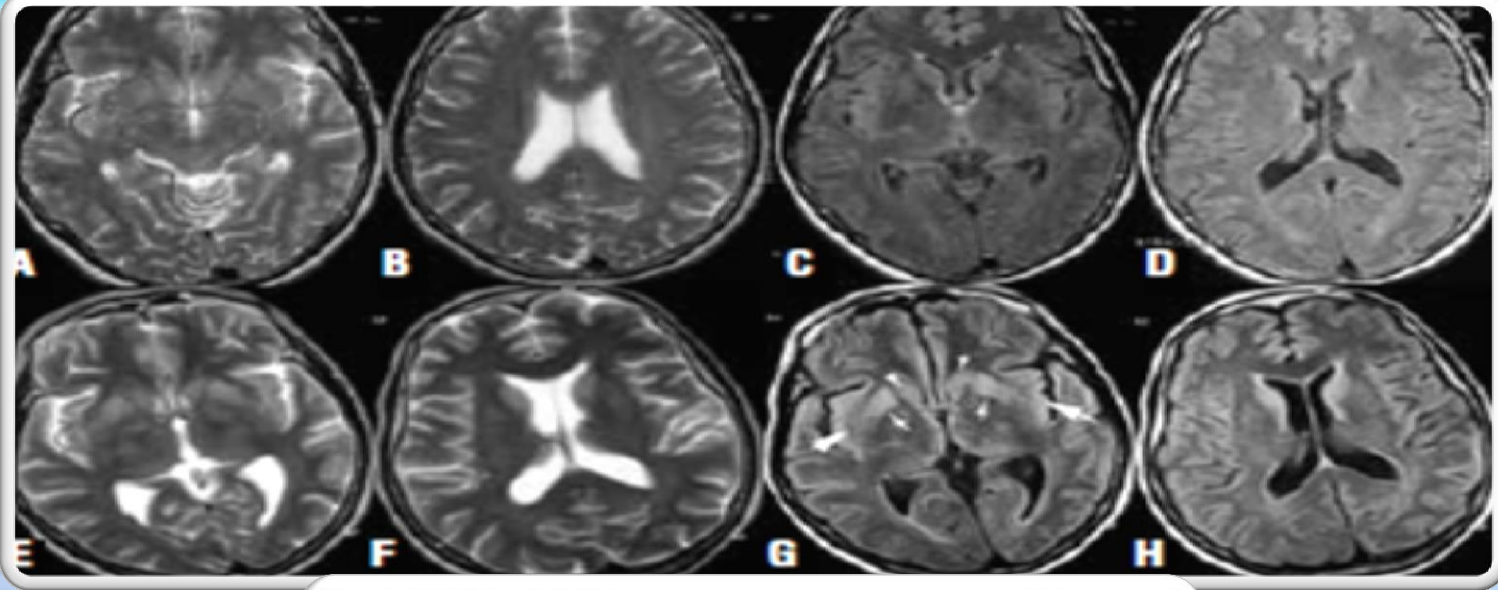
Diazem sonrası 12dk



Makalesi

306

Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease
Center in Turkey
Sporadic Creutzfeldt-Jakob Disease
Özlem TAŞKALAN, Mustafa KARLI, Mustafa KARLI, Mustafa KARLI
Uludağ University, Bursa
Uludağ University, Bursa



9 Hastada periyodik

7 Hastada BOS p

5 Hastada Kraniy

ta CJD

Sekiz hastaya olası, iki hastaya kesin sCJDH tanısı kondu.



Tüm hastalar 24 ay ex



YAVAŞ VIRUS ENFEKSİYONLARI

Viral Kökenli olanlar

- ***SSPE***
- ***PML***
- ***PR PANENSEFALİT***



Subakut Sklerozan Panensefalit (SSPE)

Etken: Kızamık virus varyantı (M proteininden defektif)

Nadir görülür (1/300.000)

Enfeksiyondan 1-10 yıl sonra ortaya çıkar

Progresif demyelinasyon

Mental ve motor fonksiyon bozuklukları

Kızamık aşılması ile insidans azalma

BOS'ta yüksek kızamık virus antikor titreleri

(BOS/serum indeksi hesaplanmalı)



SUBAKUT SKLEROZAN PAN ENSEFALİT (SSPE):

- ▶ Defektif Kızamık virusu etken
- ▶ Geç komplikasyon
- ▶ Genç erişkinlikte; 15 yaş altı
 - ◇ Prograsif entelektüel kapasitede azalma
 - ◇ Miyokloniler
 - ◇ Epileptik nöbetler
 - ◇ Retinit
 - ◇ Rijidite
- ▶ Fatal seyirli



SUBAKUT SKLEROZAN PAN ENSEFALİT (SSPE):tanı

EEG → Bifazik, keskin dalga (+)

Kranyal BT → Normal

Kranyal MR → Parankimal anormallikler

BOS → Gamaglobulin ↗
BOS → BOS+serumda kızamık antikoru ↗
BOS → M proteinine karşı antikor Ø



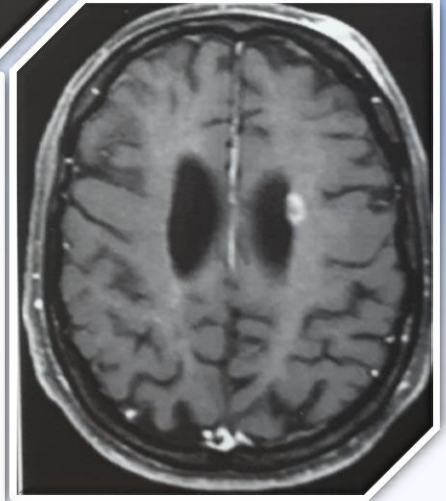
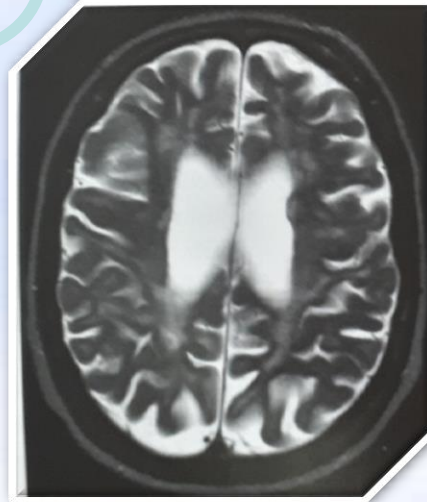
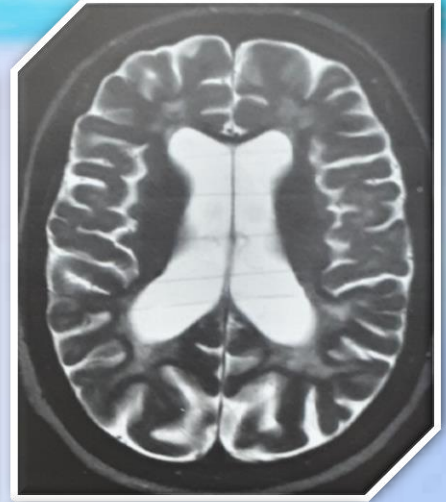
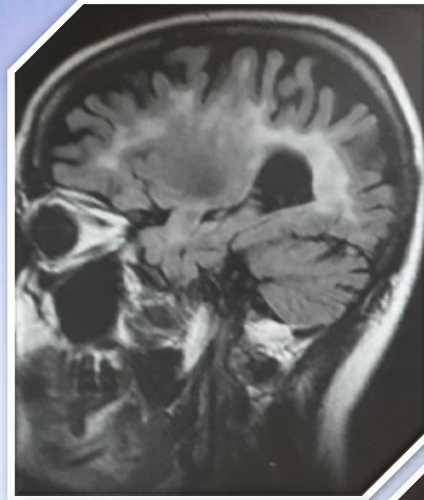
35 yaş ♂ Avukat

Birkaç aydır; bellek bozukluğu(+), Nöbet(+)

Tanı: SSPE

T2 ve FLAIR'de

diffüz ve fokal beyaz cevher hasarı





Process from Diagnosis to Treatment of 3 Patients with Late-onset Subacute Sclerosing Panencephalitis

Geç Yaşta Presente Olan 3 Subakut Slerozan Panensefalit Olgusunun Tanıdan Tedaviye Süreci

Aylin Bican, İbrahim Bora

Uludağ University Faculty of Medicine, Department of Neurology, Bursa, Turkey

Table 1. Information about age, sex, initial symptoms, neurologic examination, clinical stages, time of measles infection, and vaccination

Patients	Age/Sex	Initial symptoms	Neurological examination at application	Stage	Age of measles infection	Measles vaccination
Patient 1	24/F	Decrease in academic success; deterioration in speech	Speaking was slow; comprehension was good; reaction time was prolonged; MMSE 24/30	Stage I	2.5 yrs	None
Patient 2	29/M	Forgetfulness; behavioral changes	Speaking and understanding are limited; myoclonus all over body; MMSE 19/30	Stage IIb	2-3 yrs	Vaccinated but had measles infection
Patient 3	32/F (Exitus)	Distracted; imbalance; falling	Orientation was deteriorated; extensive myoclonus; MMSE 14/30	Stage IIb	1-2 yrs	None



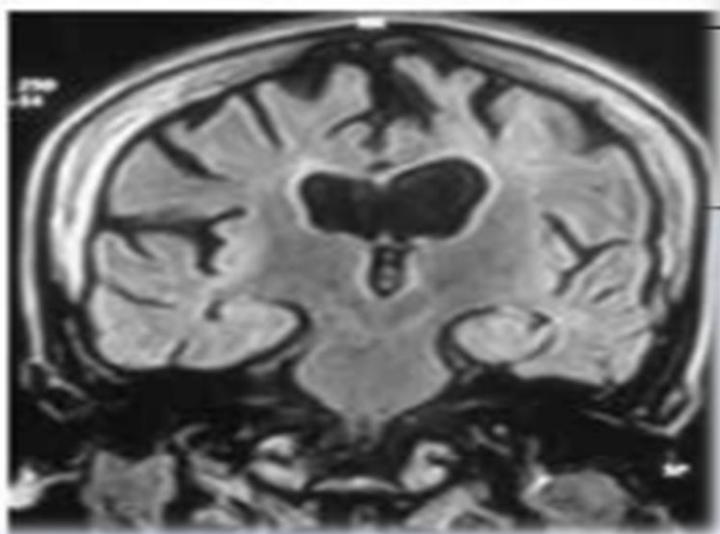
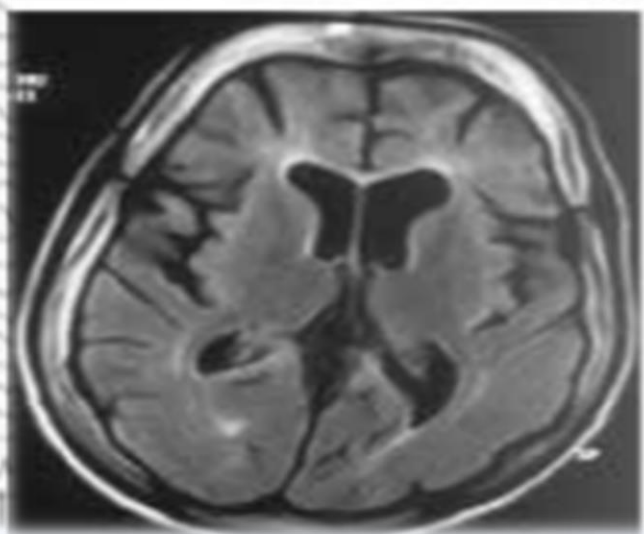
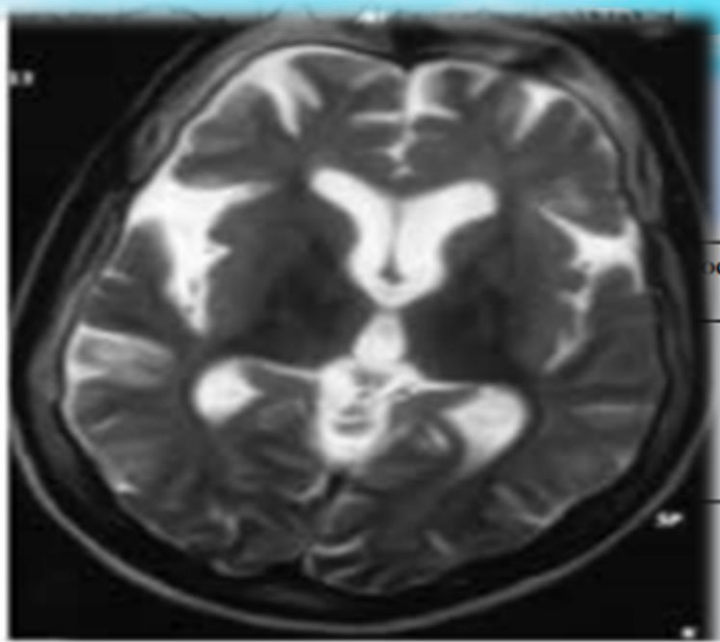
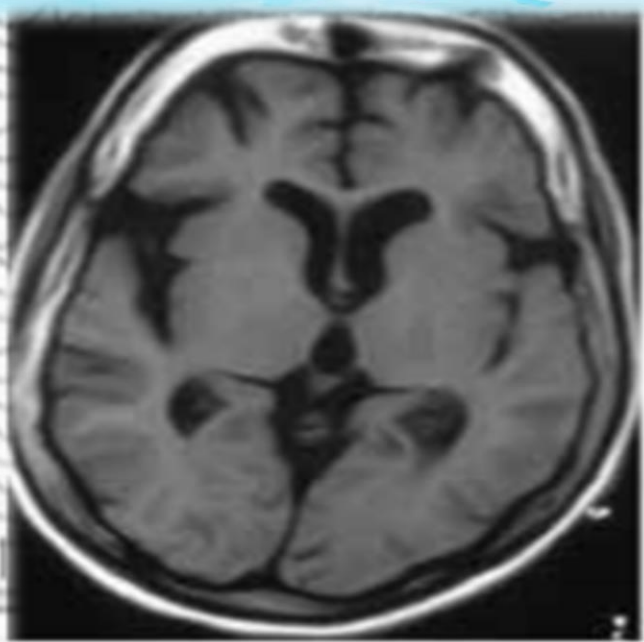
cerebrosp

Patients

Patient 1

Patient 2

Patient 3



body



Progresif Multifokal Lökoensefalopati (PML)

Etken:

Polyomaviruslardan JC virus
- latent enfeksiyon...

Oligodendrositlerin ölümüne
yol açan demiyelinizan hastalık

İmmün sistem bozukluğu olanlarda virusun
reaktivasyonuna bağlı olarak oluşur...





PROGRESSİF MULTİFOKAL LÖKOANSEFALOPATİ (PMLE):

- JC virus hücresel immun sistem bozulunca PMLE' ye neden olur.
- Motor disfonksiyonlar, (hemipareziler, serebeller ataksi, afazi)
 - Vizüel defisitler
 - Progressif ve hızlı seyirli demans
 - 3-5 ay içinde ex
 - %7 vakada parsiyel iyileşme



PMLE Tanı;

BOS/kan → PCR ile virus DNA(+)

Kranyal BT → hipodens alanlar(+)

Kranyal MR → kontrast tutmaz

T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens

T2 ağırlıklı görüntülerde ise hiperintens lezyonlar (+)

Beyin ak cehverde

Posterior fossa

Beyin sapı

Periventriküler ak madde

Biyopsi: Altın standart: immunhistokimyasal JCV (+)

Tedavi: sitozin arabinozid, interferon, zidovudin veya iododeoksi ürüdin



PML'de Nörogörüntüleme bulguları

MRG BT'ye tercih edilir ve aşağıdakileri gösterir:

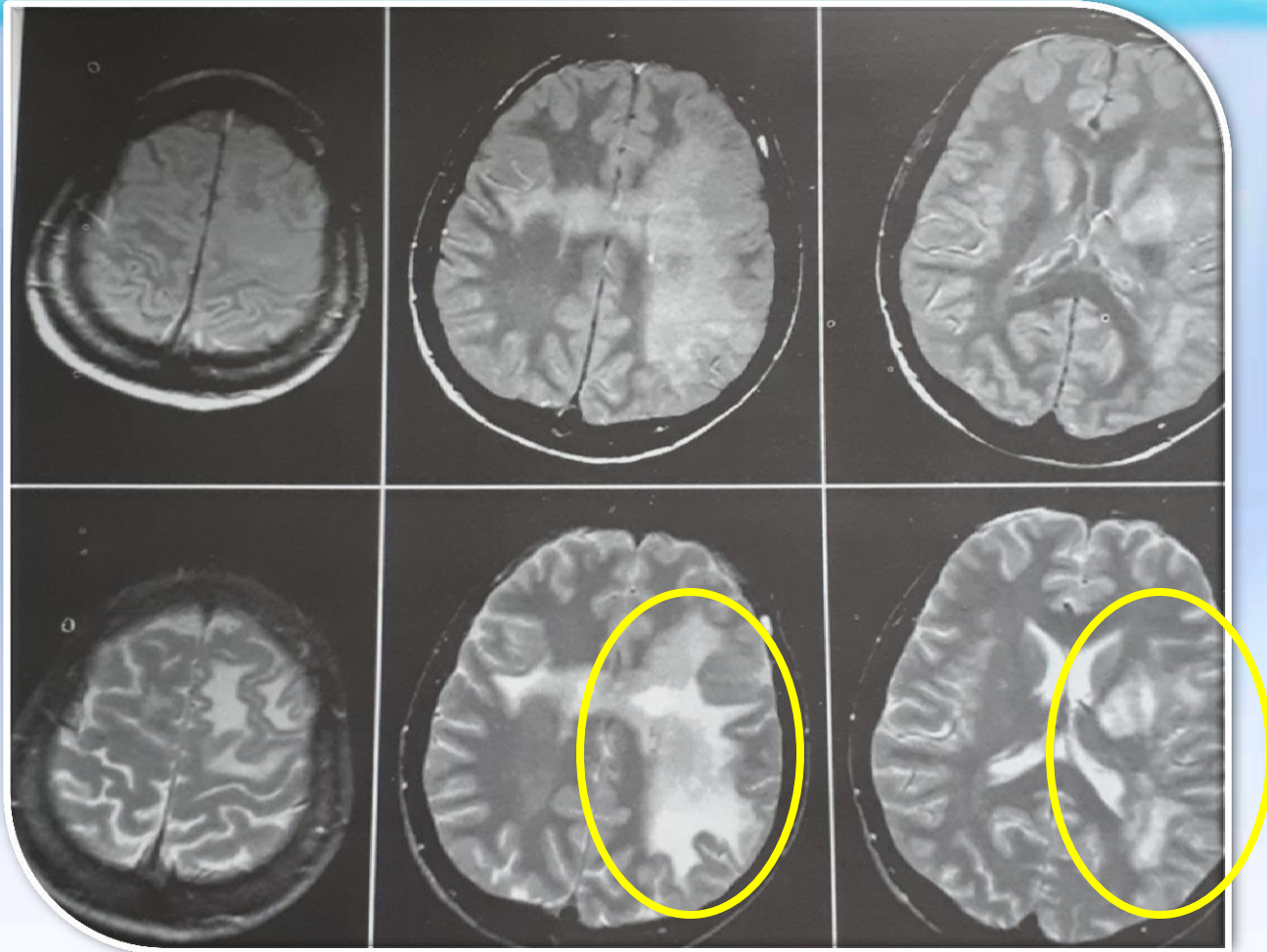
- Multifokal bilateral hemisferik lezyonlar
 - Çoğunlukla subkortikal, sınırlı kortikal tutulum vardır.
Baza ganglia ve talamus da tutulabilir.
 - T2 hiperintens, T1 güçlü bir şekilde hipointens
 - Kontrast tutulumu sınırlıdır yada yoktur.
 - HIV negatif bireylerde ve tedavi edilmiş olan hastalarda olasılık daha yüksektir.
- Sık infratentorial tutulum vardır (örn. Serebellar pedinküler)



PML'de Nörogörüntüleme bulguları

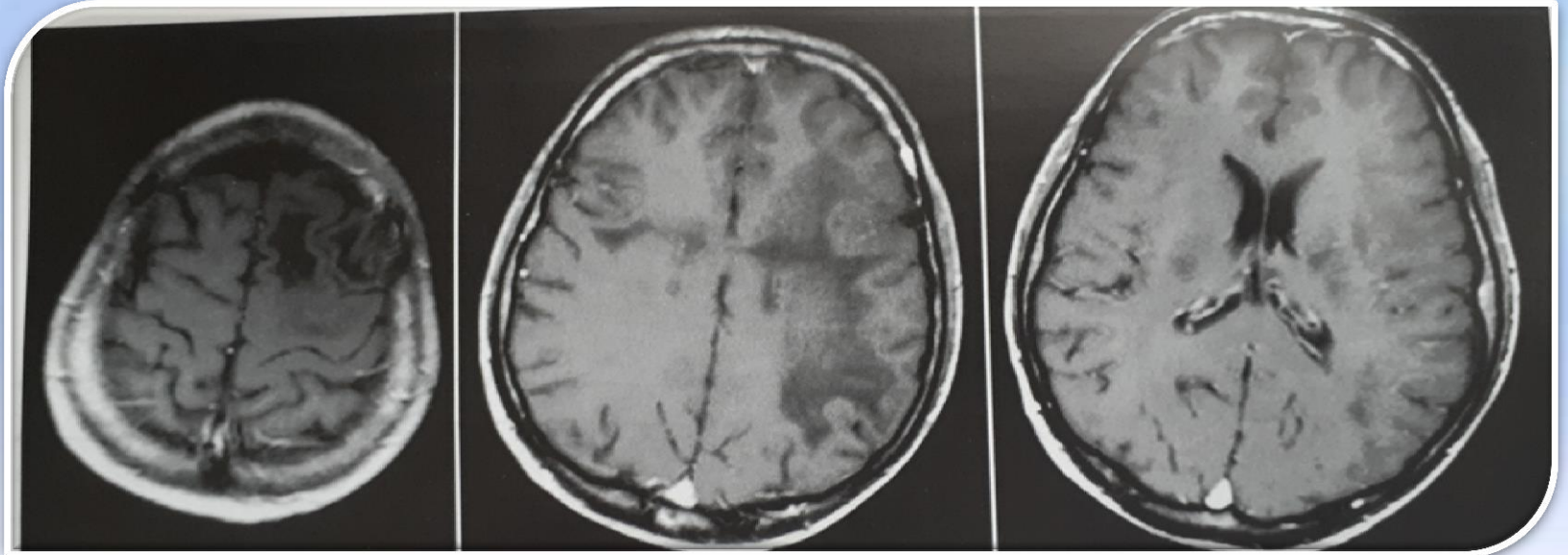
PML ayırıcı tanısı ve ayır edici MRG özellikleri:

- Akut dissemine ensefalomyelit (ADEM) - daha sık gadolinyum tutulumu (k
- Lenfoma → homojen tutulum
- HIV ensefaliti → sınırları daha az belirgindir, T1' de hipointens değildir
- Multifokal gliyoma → daha yaygın sınırları vardır
- İmmün rekonstitüsyon inflamasyon sendromu (IRIS) → yama tarzında tutulum
- RPLS / PRES → parasagital dağılım



HIV (+) genç erkek

Sinyal artışı (+), U liflerinde tutulma (+)



Kontrastlanma $\emptyset$ Tam demiyelinizasyon



Progresif Rubella Panensefaliti (PRP)

Etken: Rubella virus

Kronik, inflamatuvar, progresif hastalık

Mental ve motor bozukluklar

Çok nadir bir komplikasyon

Konjenital veya postnatal rubella enfeksiyonunun
geç bir komplikasyonu (8-19 yaş)



Progresif Rubella Panensefaliti (PRP)

Serebeller ataksi	}	Sıklıkla
Epileptik nöbetler		
İlerleyici demans		

TANI: BOS ve Serumda Rubella Ab (+)



Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi



TEŞEKKÜRLER