**ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**2015-2016 EĞİTİM-ÖĞRETİM YILI**

**DERS NOTU FORMU**

**DERSİN ADI:ERİTEMLİ-SKUAMLI HASTALIKLAR (**LİKEN PLANUS, PİTRİAZİS ROZEA, ERİTRODERMLAR)

**DERSİ VEREN ÖĞRETİM ÜYESİ:** Prof. Dr. Bengü Nisa Akay, Prof. Dr. Hatice Şanlı

**DÖNEM:** V

**DERSİN VERİLDİĞİ KLİNİK STAJ:** Deri ve Zührevi Hastalıkları

|  |
| --- |
| **KLİNİK STAJLAR İÇİN;**  **DERSİN DÜTF ÇEKİRDEK EĞİTİM PROGRAMINDAKİ ÖĞRENME DÜZEYİ:**  **T X TT□ Ön tanı □A □İ □ K□** |

|  |
| --- |
| **DERS İÇİN BİLİNMESİ GEREKEN ÖN BİLGİLER**   1. Elemanter lezyon bilgisi 2. Epidermisin ve dermisin histolojik yapısı |

|  |
| --- |
| **ÖĞRENME KAZANIMLARI**  Bu dersin sonunda öğrenciler  1.Liken Planus elemanter lezyonlarını tanımalı, liken planusun oral mukaoza lezyonlarını tanımalı ayırıcı tanı yapabilmeli  2. Pitriazis rozeanın elemanter lezyonlarını tanımalı, ayırıcı tanı yapabilmeli  3.Liken planusta sistemik ve yardımcı tedavi seçeneklerini öğrenmelidir.  4. Pitriazis rozeada tedavi seçeneklerini öğrenmelidir  5. Eritrodermaya neden olan hastalıkları araştırmak ve eritroderma komplikasyonlarına müdahele etmeyi öğrenmek |

|  |
| --- |
| **DERSİN İÇERİĞİ**  Liken planus ve pitriazis rozeanın kliniği, ayırıcı tanısı, tanı yöntemleri ve tedavisi  Eritrodermalı hastalar yaklaşım |

|  |
| --- |
| **DERS NOTU** HASTALIĞIN ADI: Liken planus **TANIMLAMA- ETYOLOJİ:** Liken planus, deri ve muköz membranların inflamatuvar pruritik bir hastalığıdır. Nedeni tam olarak bilinmemektedir. Hastalığın ortaya çıkışında otoimmün bir mekanizmanın rol oynadığı düşünülmektedir. Epidermal hücre antijenlerinde bir bozulma ile graft versus host reaksiyonuna benzer bir immün cevabın ortaya çıkması söz konusu olabilir. Familyal olgular da bildirilmiştir. Bazı ilaçlar (penisillamin, antimalaryalllar, arsenik, altın tuzları, kinidin, tiazid deriveleri, metildopa, klorpropamid, fenotiazinler, propronalol, spiranolakton, naproksen ) da bu tip reaksiyonu tetikleyebilir.  **KLİNİK ÖZELLİKLER:** Elemanter lezyon yüzeyi düz, parlak, mor menekşe renginde, deriden hafifçe kabarık, toplu iğne başı büyüklüğünde köşeli bir papüldür. Yakından bakıldığında papülün orta kısmı hafifçe çökük veya merkezinde boynuzsu bir tıkaç vardır. Büyüteç yardımı ile bakıldığında parlak papülün üzerinde grimsi çizgilenmeler görülür ( Wickham çizgileri). Hastalık el bileklerinde ön kolun fleksor yüzünde, ayak bileğinde bacağın iç kısımlarında, gövdede, sakral bölgede yerleşir. El sırtları, bacak ön yüzü ve glans peniste de yerleşir. Lezyonlar düzensiz , anuler, lineer plaklar oluşturur. Yüz ender olarak tutulur. Göz kapakları ve dudaklarda lezyon görülebilir.Kaşıntı vardır. Köbner fenomeni pozitiftir. Bukkal mukozada beyaz, papüller, plaklar ile retiküler bir plak izlenir. Benzer lezyonlar dilde , dudaklarda, damakta, gingivada görülür. Bazı olgularda eroziv değişiklikler de gözlenebilir. Labialarda, anuste de lezyon görülebilir. Olguların %5-10 kadarında tırnaklarda kalınlaşma, longitudinal çizgilenmeler, pterjium oluşumları ve kırılganlıkta artış olabilir. Saçlı deride folliküler yerleşimli papüller skatrisyel alopesiye yol açabilir.  **TOPİK ve SİSTEMİK TEDAVİ:** Hastalığı alevlendiren ilaçlardan ve deriye travmalardan kaçınılmalıdır. Sınırlı deri lezyonlarında topikal kortikosteroidler, antihistaminik ve trankilizanlar yaralı olabilir. Hiperkeratoizik plaklara intralezyonel kortikosteroidler kullanılabilir. Generalize liken planus olgularında sistemik streoid tedavisi 40-60 mg/gün prednisolone 4-6 hafta süreyle verilir ve 4-6 haftada azaltarak kesilir. Griseofulvin oral ve kutanöz liken planusta etkili bildirilmiştir.yaygın kutanöz lezyonların tedavisinde PUVA, sistemik retinoidler , hidroksiklorokin ( özellikle aktinik liken planusta ), interferaon alfa-2b kullanılabilir. İnatçı olgularda steroid tedavisine azathiopirin 4-10 hafta süreyle eklenebilir .Haftada 3mg dozda düşük molekül ağırlıklı heparin hastalık aktivitesi ve kaşıntı üzerine etkilidir. Siklosporin 2-5 mg /kg, siklofosfamid, Methotreksat, fenitoin yaygın kutanöz lezyonlarda alternatif tedavi yöntemleridir. Akral eroziv liken planusta talidomid etkilidir. Büllöz liken planusta tetrasiklini doksisiklin, nikotinamid, ektsrakorporeal fotokemoterapi etkili olabilir.  Oral mukozayı tutan lezyonlarda mukozaya travmadan kaçınılmalıdır. Altın ve amalgam dolgular çıkarılmalıdır. Oral hijyen düzeltilmelidir. Oral mukozal lezyonlara topik kortikosteroidler, intralezyonel triamsinolon asetonid, lokal anestetik gargaralar, candida albikans kolonizasyonu ile inflamasyon ve sekonder irritasyon gelişeceğinden gerekli vakalarda antifungal tedavi kullanılır. Topikal retinoik asit preparatları etkili fakat irritasyon yapıcı yan etkileri nedeniyle kullanımları kısıtlıdır. Bunlara cevap vermeyen olgularda sistemik kortikosterid tedavisi kullanılabilir. **KLİNİK SEYİR ve PROGNOZ**: Kronik seyirli bir hastalıktır. Yaygın seyredebilir. Erişkin tipi birkaç ay veya yıl içinde remisyona gider. Oral lezyonlar inatçı olabilir. Özellikle ülseratif oral lezyonların remisyon eğilimi azdır. Oral eroziv liken planus lezyonlarında epidermoid karsinoma gelişebilir. |

|  |
| --- |
| **ÖNERİLEN KAYNAKLAR:**  Basılı Kaynaklar:  1. Tüzün Y, Gürer MA,Serdaroğlu S., Oğuz O, Aksungur VL. Dermatoloji  2. Fitzpatrick 'in Renkli Klinik Dermatoloji Atlası ve Özeti, Çeviri Editörü: Prof. Dr. Neslihan ŞENDUR, 6.baskı, McGraw Hill, ISBN : 9789752773806  3. Dermatoloji, Jean L Bolognia çeviri. Prof.Dr. Hayriye Sarıcaoğlu, Prof. Dr. Emel Bülbül Başkan, Nobel Tıp Kitapevleri, 1.baskı, ISBN:9789754209034  Elektronik Kaynaklar:  1. **emedicine**.medscape.com  2. www.uptodate.com  Diğer Kaynaklar: |

|  |
| --- |
| **Dersle ilgili doğru-yanlış soruları**  1. Liken planusun elemanter lezyonu veziküldür **Doğru/Yanlış?**  2. Liken planus oral mukozada spontan remisyon ve ataklarla seyreder **Doğru/Yanlış?**  3. Liken planusta en sık rastlanan oral mukoza lezyonu bukkal mukozada görülen retiküler plaklardır **Doğru/Yanlış?** |
| **PİTRİAZİS ROZEA**  **Tanım**  Karakteristik eritemli, skuamlı lezyonlarla seyirli, kendi kendini sınırlayan, akut bir deri erupsiyonudur.  **Epidemiyoloji**  Deri hastalıkları içinde görülme sıklığı %1 olarak kabul edilmektedir. Olguların %75’i 10-35 yaş arasındadır. Kadınlarda erkeklere göre daha sık olup, oran yaklaşık 1.5/1’dir.  Hastalığın görülme sıklığı mevsimsel değişiklikler gösterir. En sık ilkbahar ve sonbahar mevsimlerinde görülür. Olguların yarısından çoğunda geçirilmiş alt solunum yolu infeksiyonu öyküsü vardır.  **Etyopatogenez**  Kesin sebebi bilinmemektedir. Etyolojide infeksiyonlar, özellikle de viral infeksiyonlar suçlanmaktadır. Lezyonların monomorf karakterde oluşu, primer inokülasyonu düşündüren primer lezyonla başlaması, epidemi yapıyor izlenimi veren mevsimsel alevlenmeler göstermesi, bazen prodromal belirtilerin oluşu, nüks oranının çok düşük olması (%2-3) ve spontan iyileşme göstermesi bu görüşü desteklemektedir. Son yıllarda HHV-6 ve HHV-7’nin etyolojide sorumlu olabileceği üzerine yayınlar bulunmaktadır.  Arsenik, barbitüratlar, kaptopril, altın, interferon alfa, isotretinoin, ketotifen, metranidazol, omeprazol, terbinafin gibi bazı ilaçlar, aşılar pitriazis rozea benzeri bir döküntüye neden olabilmektedir.  **Klinik Belirtiler**  Klinik tablo çoğu zaman fark edilmeyen hafif prodromal belirtilerle başlar. İlk deri belirtisi genellikle madalyon (öncü) plak denilen en sık gövde ön tarafında bazen de sırtta, boyunda, karında, üst ekstremitelerde yerleşebilen, keskin sınırlı, eritemli-skuamlı öncü lezyondur. Şekli oval ve ya yuvarlak, 2-6 cm çapında, ortası sağlam deri ve ya hafif kırışık görünümde olup, üzerinde özellikle çevrede yakalık tarzında ince skuamlar vardır. Madalyon plak %80 olguda görülür. Genellikle tektir ancak bazen multipl olabilir. Madalyon plağı izleyen 7-14 gün sonra genellikle gövdede ve ekstremitelerin proksimaline lokalize, kural olarak boyundan yukarı çıkmayan, bilateral ve simetrik yerleşimli yaygın bir döküntü ortaya çıkar. Çocuklarda yüz tutulumu olabilir. Nadiren el içi, ayak tabanı, oral mukoza gibi atipik tutulum gözlenebilir. Çok sayıda olan bu lezyonlar 0.5-1.5 cm çapında, madalyon plağın minyatürü gibidirler.    Lezyonların uzun eksenleri deri kıvrımlarına paralel olup, gövdede çam ağacı görünümü oluştururlar.  Hastalık ortamla 6-8 hafta içerisinde spontan düzelir. İlaç ile ilişkili olan biraz daha uzun sürebilir. Subjektif yakınma genellikle yoktur, bazen değişik şiddette kaşıntı olabilir. Köbner fenomeni pozitiftir. Bu nedenle travmatize edilen olgularda eritrodermi gelişebilir.  **Tanı**  Spesifik bir laboratuar bulgusu yoktur. Histopatolojik olarak üst dermiste lenfohistiositik infiltrasyon, epidermiste spongioz, akantoz, granüler tabakada incelme, fokal parakeratoz ile karakterize subakut bir dermatit izlenir.  **Ayırıcı Tanı**  Sifilis 2. devir makülopapüler deri lezyonları, ilaç döküntüleri, viral döküntüler, guttat psoriasis, seboreik dermatit, liken planus düşünülmelidir. Madalyon plak tinea korporis ile karışabilir.  **Tedavi**  Spesifik tedavi yöntemi yoktur. Travmatize edici uygulamalardan korumak önemlidir. Kaşıntı varsa antihistaminik verilebilir. Topikal tedavide, lokalize olgularda, topikal kortikosteroidler, yaygın ve şiddetli hastalıkta kısa süreli orta doz sistemik kortikosteroid kullanılır. |
| **ÖNERİLEN KAYNAKLAR:**  Basılı Kaynaklar:  1. Tüzün Y, Gürer MA,Serdaroğlu S., Oğuz O, Aksungur VL. Dermatoloji  2. Fitzpatrick 'in Renkli Klinik Dermatoloji Atlası ve Özeti, Çeviri Editörü: Prof. Dr. Neslihan ŞENDUR, 6.baskı, McGraw Hill, ISBN : 9789752773806  3. Dermatoloji, Jean L Bolognia çeviri. Prof.Dr. Hayriye Sarıcaoğlu, Prof. Dr. Emel Bülbül Başkan, Nobel Tıp Kitapevleri, 1.baskı, ISBN:9789754209034  Elektronik Kaynaklar:  1. **emedicine**.medscape.com |
| **Dersle ilgili doğru-yanlış soruları**  1. Pitriazis rozeanın öncü lezyonuna “hedef lezyon” adı verilir **Doğru/Yanlış?**  2.Pitriazis rozea iyileşme ve alevlenmelerle seyreder **Doğru/Yanlış?**  3.Pitriazis rozea daha çok ileri yaşlarda görülen, kronik seyirli bir hastalıktır **Doğru/Yanlış** |
| **ERİTRODERMA**  Eritroderma deri yüzeyinin %80’ininden çoğunun eritem ve skuamla (kepek) kaplı olmasıdır. Bu olayda bir süreç boyunca birbiri ardına kepekler oluşur. Akut form daha çok ilaçlara, sub-akut form psoriasise ve kronik formun lenfomalara bağlı eritrodermalara karşılık geldiği bilinmektedir.  **Sıklık**  Eritrodermanın yıllık insidansı yüz binde bir ve ya ikidir. Erkeklerde daha sıktır. Hastalar daha çok kırklı ve ellili yaşlardadır. Eritroderma çocuklarda nadirdir.  **Etyoloji**  Eritroderma çok çeşitli nedenlere bağlı olabilir ve ya idiopatik olabilir. Nedenleri dermatozlar, ilaçlar ve maligniteler ana başlıkları altında toplanabilir.  Eritrodermaya neden olan dermatozlar arasında psoriasis ve çeşitli egzemalar; ilaçlar arasında karbamezepin, hidantoin türevleri, simetidin, lityum tuzları, allopurinol, altın tuzları; maligniteler arasında kutanöz T hücreli lenfoma, Sezary sendromu ve sistemik lenfomalar ilk sırada yer alır.  HIV pozitif hastalarda çeşitli dermatozlara ve ilaçlara bağlı eritrodermalar sıktır.  **Eritroderma Nedenleri**  **Genel Nedenler**  ***Non-infeksiyöz dermatozlar***   * Psoriasis * Liken Planus * Pitriasis rozea * Pitriasis rubra pilaris * Atopik dermatit * Allerjik egzematöz kontakt dermatit * Staz dermatiti * Pemfigus foliaseyus * İktiyozlar * Dermatomiyozit * Subakut kutanöz lupus eritematozus * Toksik epidermal nekroliz   ***İnfeksiyöz Dermatozlar***   * Dermatofitoz * Norveç uyuzu * Stafilokoksik haşlanmış deri sendromu * Neonatal kandidiyazis   ***Maligniteler***  ***Hematolojik maligniteler***   * Mikozis fungoides * Sezary Sendromu * Hodgkin lenfoma * B hücreli lenfoma * Erişkin T hücreli lösemi * Miyelodisplaziler * Akut miyelomonositik lösemi   ***Solid Kanserler***   * Prostat * Akciğer * Meme * Karaciğer , vb ….   **Klinik Bulgular**  Genellikle sinsi başlar. Ancak başlangıç ilaçlara bağlı ise birdebire olabilir. Hastaların yaklaşık dörtte birinde başlangıçtan beri yaygın tutulum vardır. Geri kalanında ise belirli bir bölgeden başlar ve yayılır.  Eritrodermada avuç içleri ve ayak tabanları sıklıkla tutulur. Yine de ellerde ve ayaklarda kabuklanma ile birlikte şiddetli bir tutulma Norveç uyuzunu düşündürmelidir. Yüz tutulması, özellikle Sezary Sendromunda “aslan yüzü” görünümü oluşturacak ölçüde biçim bozukluğu ve uzun süren olgularda ektropiyona neden olabilir.  Eritrodermada eritem ve skuamdan başka elemanter lezyonlar da görülebilir. Sulantı, sarı kabuklar ve erozyonlar pemfigus foliaseyus ve egzemalar için; çok sayıda küçük püstül, psoriasis için, folliküler keratozik papüller, pitriyazis rubra pilaris için; tümörler ve hiperpigmentasyon, mikozis fungoides için ipuçları olabilir.  Özellikle ilaçlara ve ya lenfomalara bağlı eritrodermada şiddetli kaşıntı olabilir. Kaşıntıya ikincil ekskoriyasyon ve veya likenifikasyon gelişebilir.  Nedeni ne olursa olsun eritroderma deri eklerini etkileyebilir. Saç dökülmesi, onikoliz ve tırnak düşmesi, tırnaklarda subungual hiperkeratoz yapabilir. Eritrodermada aşırı kepeklenme, ter kanallarını epidermis içinde tıkayarak hipohidroz ya da anhidroza yol açabilir.  Eritrodermada ateş, üşüme-titreme, bitkinlik, yorgunluk gibi bünyesel semptomlar sıktır. Lenfadenopati olguların yarısından çoğunda, bir başka deyişle hematolojik malignitesi olmayanlarda bile görülebilir. Yine de hepatosplenomegali gibi, çok büyük lenfadenopatiler de hematolojik maligniteleri düşündürmelidir.  **Laborotuvar Bulguları**  Eritrosit sedimentasyon hızında artış, anemi, lökositoz, lenfositoz, eozinofili, serum kreratinin düzeylerinde artış, hiperürisemi, hipoproteinemi, hipoalbuminemi eritroderma nedeni ne olursa olsun saptanabilen laboratuar bulgularıdır.  **Tanı**  Tanı kolaydır. Sorun olan nedenin bulunmasıdır. Nedenin araştırılmasında öncelikle klinik özelliklere önem verilmelidir. Bunlar, önceden varolan sınırlı bir dermatoz öyküsü, başlangıç hızı, eritemden ve skuamdan başka elemanter lezyon varlığıdır.  Tüm olgularda deri kazıntıları ile KOH incelemesi yapılmalı, sarkoptlar ve mantar hifaları aranmalıdır. Periferik kan yayması yapılmalı, Sezary hücresi ve diğer atipik hücreler aranmalıdır. Sezary hücresi %20’den çok ise Sezary sendromu için tanı koydurucudur. Deri biyopsileri 3 ayrı yerden alınmalı ve rutin histopatolojik incelemeler ile yetinilmemeli, immünperoksidaz ve immünofloresan incelemeler de yapılmalıdır. Lenfomaları dışlamak için lenf bezlerindenden de örnekler alınmalıdır.  HIV için serolojik testler ve maligniteler açısından radyolojik incelemeler yapılmalıdır. Çünkü, HIV pozitif hastalarda, çeşitli dermatozlara ve ya ilaçlara bağlı eritrodermalar sıktır. Yine malignitelere bağlı eritrodermalarda, olguların çoğunda önceden var olan bir dermatoz öyküsü alınabilir.  Nedeni bulunamamış veya uzamış olgularda yaşlılığın atopik dermatiti, hastanın gözünden kaçmış ilaç kullanımı, prelenfomatöz bir durum ve ya gizli maligniteler söz konusu olabilir. Bu nedenle böyle olgularda nedene yönelik incelemeler daha özenli yapılmalı ve yinelenmelidir.  **Komplikasyonlar ve Prognoz**  Eritrodermada neden ne olursa olsun bazı komplikasyonlar gelişebilir. Bunlar başlıca 3 patolojik olaydan meydana gelir.   1. Deri kan akımının artması 2. Aşırı skuam kaybı 3. Dermatojenik enteropati   Deri kan akımının artması, neredeyse tüm derideki vazodilatasyona bağlıdır. Sonuçları, ısı kaybı, sıvı kaybı, hipervolemi, ve ödemdir. Isı kaybı sonucu üşüme-titreme ve hipoteri gelişir ve katobolizma artar. Katabolizma artınca, bitkinlik, kas erimesi ve hipoalbuminemi olur. Sıvı kaybı ve sıvı alımı az olursa dehidratasyon ile sonuçlanır. Dehidratasyon durumunda elektrolit dengesizlikleri de oluşabilir. Kanın önemli bir bölümü deride dolaştığından, iç organlardaki gereksinimi karşılamak üzere, kan volümü artar. Hipervolemi, bir yandan kalbin yükünü artırır. Diğer yandan dilüsyon sonucu anemiye ve hipoalbuminemiye yol açar. Kalbin yükü artınca taşikardi gelişir. Bu durum uzun sürerse, özellikle yaşlılarda ve önceden kalp sorunu olanlarda kalp yetmezliği ile sonuçlanır.  Epidermisin yenilenmesi nedeniyle, normalde günde 0.5-1 gramlık bir dökülme olurken, eritrodermada 20-30 grama kadar yükelir. 100 grama kadar bile çıkabilir. Bu döküntünün çoğunluğu protein olsa da, tüm vücudun günlük 50-60 gramlık protein katabolizmasına katkısı önemsizdir. Böylece vücudun protein kaybı psoriatik olgularda %25-30, non-psoriatik olgularda %10-15 oranında artar. Aşırı skuam kaybı, protein kaybı ile birlikte, demir, vitamin B12 ve folik asit kaybına da yol açar. Bunların sonucu da hipoalbuminemi ve anemidir.  Aşırı kepek kaybı, epidermis içerisindeki ter kanallarını tıkayarak hipohidroz ve anhidroza neden olur. Termoregülasyonun önemli bir aracı bozulduğu için, özellikle tropikal iklimlerde yaşayanlarda tehlikeli hipertermiler gelişebilir.  Bazı olgularda gelişen dermatojenik enteropati de protein ve demir kaybına katkıda bulunur.  **Prognoz**  İlaçlara bağlı eritrodermada, birdenbire başladığı gibi, ilaç hipersensitevitesi dışında (DRESS sendromu), diğer eritrodermalara göre daha çabuk iyileşir . Psoriasis ve ekzema eritrodermaları, genellikle birkaç ay içerisinde iyileşir ancak yineleyebilir. Malinitelere bağlı eritrodermalar ise çoğunlukla dirençli ve kalıcıdır.  Ölüm en sık pemfigus foliaseusa, şiddetli ilaç reaksiyonlarına ve ya lenfoproliferatif malinitelere bağlı ve ya idiyopatik olgularda gelişir. Başlıca ölüm sebepleri, kalp yetmezliği, sepsis, kapiller sızıntı sendromu ve respiratuar distress sendromudur.    **Tedavi**  Tedavi nedene yönelik ve genel önlemler olarak ikiye ayrılır. Hasta ılık ve nemli bir ortamda tutulmalıdır. Özellikle kepek banyolarını izleyerek nemlendiriciler ve zayıf etkili topikal kortikosteroidler uygulanmalıdır. Hidroksi-asit içeren nemlendiriciler ve potent topikal kortikosteroidlerden kaçınılmalıdır. Sulantı varsa ıslak pansuman yapılabilir. Kaşıntı ve ya anksiyete varsa, sedatif antihistaminler kullanılabilir.  Hastanın beslenmesine özen gösterilmeli; gerekiyorsa sıvı-elektrolit replasmanı yapılmalıdır. Sekonder infeksiyonlar varsa sistemik antibiyotikler, bacak elevasyonuna ve deri bakımına yanıt vermeyen periferik ödem varsa diüretikler kullanılmalıdır.  İdiyopatik olgularda sistemik kortikosteroidler ve siklosporinle ampirik tedavi yapılabilir. Ancak psoriasis ve lenfoma kesin olarak dışlanmalıdır**.** |
| **ÖNERİLEN KAYNAKLAR:**  Basılı Kaynaklar:  1. Tüzün Y, Gürer MA,Serdaroğlu S., Oğuz O, Aksungur VL. Dermatoloji  2. Fitzpatrick 'in Renkli Klinik Dermatoloji Atlası ve Özeti, Çeviri Editörü: Prof. Dr. Neslihan ŞENDUR, 6.baskı, McGraw Hill, ISBN : 9789752773806  3. Dermatoloji, Jean L Bolognia çeviri. Prof.Dr. Hayriye Sarıcaoğlu, Prof. Dr. Emel Bülbül Başkan, Nobel Tıp Kitapevleri, 1.baskı, ISBN:9789754209034  Elektronik Kaynaklar:  1. **emedicine**.medscape.com |