



Güncel Literatür Eşliğinde (2021-2022) Erektile Disfonksiyon Tedavisinde Tadalafil

Doç. Dr. Mustafa KADIHASANOĞLU

**İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul**

Prof. Dr. Ateş KADIOĞLU

**İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi
Üroloji Anabilim Dalı - Androloji Bilim Dalı, İstanbul**



NOBEL İLAÇ'ın katkılarıyla...

Sunuş

Değerli Meslektaşlarımız ve Tıpta Uzmanlık Öğrencileri,

Türk Üroloji Derneği eğitim, bilim ve teknoloji politikası çerçevesinde TÜAK tarafından koordine edilen kitap dizisinden ‘Güncel Literatür Eşliğinde (2021-2022) Erektile Disfonksiyon Tedavisinde Tadalafil’ isimli kitapçık meslektaşlarımız ve tıp fakültesi öğrencilerinin kullanımına sunulmuştur. Tıpta / Ürolojide üretilen bilginin yarılanma süresi beş yıl olup güncel bilginin tıp fakültesi öğrencilerine kısa sürede ve evrensel bilgi ışığında ulaştırılması önem kazanmaktadır.

Türk Üroloji Akademisi, Endoüroloji’ de “Üriner Sistem Taş Hastalığının Tedavisi”, “Robotik Üroloji Güncelleme”, “Ürolojide Lazer Kullanımı”, “Robotik Cerrahinin Ürolojide Dünü, Bugünü ve Yarını” Nöroüroloji’de “Üriner İnkontinans Tanı ve Tedavi”, “Pratik Ürodinami El Kitabı”, “Tolterodin SR Hakkında Bilinmesi Gerekenler”, Rekonstrüktif Cerrahi’de “Uretra Darlıklarında Tanı, Tedavi ve Takip Protokolleri Kılavuzu”, “Uretra Darlıklarına Yaklaşım”, Androloji’de “Erkek ve Kadın Cinsel Sağlığı”, “Tek Karbon Siklusu Üzerinden Etki Eden Tamamlayıcı Tedavilerin Erkek İnfertilitesindeki Yeri”, ‘Sorularla Erektile Disfonksiyon Tanı ve Tedavisinde İntrakavernozal Prostaglandin E1 Uygulamasının Değerlendirilmesi’, “Tribulu Terrestis (TT)’in Erektile Disfonksiyon Tedavisinde Kullanım”, “Hipogonadizm Tanı, Tedavi ve Takip Kılavuzu”, “Rosgenyl Man’in Erkek İnfertilitesinde Fizyolojik ve Klinik Etkisi”, Üroonkoloji’de, “Üroonkoloji El Kitabı”, “Metastatik Böbrek Tümöründe Güncel Tedaviler Kılavuzu”, “Mesane Kanseri Güncelleme”, “Böbrek Kanseri Güncelleme”, “Testis Kanseri”, “Lokal İleri Evre Prostat Kanseri Kılavuzu”, “Mesane Kanserinde İntravezikal Tedaviler Kılavuzu”, “Kastrasyona Dirençli Prostat Kanserinde Tedavi Kılavuzu”, “Prostat Kanserinde Multiparametrik Manyetik

Rezonans Görüntüleme ve Hedefe Yönelik Biopsi Kılavuzu", "Ürogenital Sistemde Görülen Prekanseroz Lezyonlar "Üroonkoloji Operatif Atlas ", "Pediatrik Üroloji'de "Çocuk Ürolojisi Güncelleme Kitabı", Genel Üroloji'de "BNO 1045'in (Canephron®) Komplike Olmayan Alt Üriner Sistem Enfeksiyonlarının Tedavisinde Kullanımı ", "Genito-Üriner Sistem Protezleri Atlası", "Ürolojide Tıp Hukuku", "TÜAK / Türkiye ESRU Asistan El Kitabı", "Ürolojide Perioperatif Süreç Yönetimi", "Ürologlar İstatistik Hakkında Ne Bilmelidir?", "Genital Siğil Kılavuzu", "Ürolojide Sık Kullanılan Deney Hayvan Modelleri", "Genito-Üriner Hastalıklarda Fitoterapinin Yeri", "Ürolojik Cerrahilerde Tromboprofilaksi", "Ürolojik Aciller", 2014, 2015, 2016, 2017, 2018 ve 2019 EAU Güncelleme kılavuzlarını, Güncel Üroloji 2017, 2018 ve 2022 , "Ürolojide Ameliyat Notları " "Kadın Mesane Çıkış Obstruksiyonu Teşhis ve Tedavi" kitaplarını kullanıma sunmuştur.

'Güncel Literatür Eşliğinde (2021-2022) Erektile Disfonksiyon Tedavisinde Tadalafil' kitapçığını Doç.Dr. Mustafa Kadıhasanoğlu, Prof. Dr. Ateş Kadioğlu editörlüğünde hazırlanmıştır. Yayına katkıda bulunan yazarlara teşekkür ederken kitapçığın meslektaşlarımız ve tıp fakültesi öğrencilerine katkısına olan inancımızın tam olduğunu vurgulamak isteriz.

Yayıcılıkta ilk kitapları / dergileri hazırlamak zor; bu yayınları devam ettirmek ise daha da zordur. TÜAK tarafından başlatılan ve koordine edilen bu yayınların elektronik versiyonları da oluşturulmuş ve kullanıma sunulmuştur.

Saygılarımızla.

Dr. Ateş KADIOĞLU

Türk Üroloji Akademisi Koordinatörü

Dr. Volkan TUĞCU

Türk Üroloji Derneği Başkanı

Güncel Literatür Eşliğinde (2021-2022) Eretil Disfonksiyon Tedavisinde Tadalafil

Eretil disfonksiyon (ED) yaşam kalitesini ciddi biçimde bozan bir sağlık problemi olup erkeklerde en sık karşılaşılan cinsel fonksiyon bozukluklarından biridir. Başarılı cinsel ilişki için gerekli olan ereksiyonun yeterli biçimde sağlanıp devam ettirilememesi olarak tanımlanmaktadır. ED'nin prevalansı yaşla birlikte artmakta ve 40-49 yaş arasındaki erkeklerin %8,2'sini etkilerken 75 yaş ve üstündekilerdeyse bu oranın %77,5'e yükseldiği görülmektedir (1-4). Güncel bir makale, ED prevalansı ile ilgili yapılmış çalışmaları derleyerek Uluslararası Eretil Fonksiyon İndeksi (IIEF) skorları baz alınarak ED derecelendirmesi yapıldığında erkeklerin %25,1-36,7'sinde hafif, %8,5-25'inde orta ve %1,3-16,77'sinde de ağır derecede ED olduğunu göstermiştir (5). Gelecekte ED prevalansının nereye kadar yükseleceği ile alakalı bir ön görüde bulunmak gerekirse 2025 yılında dünya üzerinde 322 milyon ED hastası olacağı tahmin edilmektedir (6).

ED kompleks bir sağlık problemi olup etiolojisinde vasküler, hormonal, nörolojik ve/veya psikolojik faktörlerin rol aldığı gösterilmiştir. ED, diabetes mellitus (DM), ateroskleroz, hipertansiyon ve iskemik kalp hastalığı gibi kronik rahatsızlıklarla patofizyolojik süreçte ortak yollar paylaşmaktadır. Buradan varılacak önemli bir sonuç da ED tanısı koyarak hastanın sadece cinsel hayatına olumlu katkı sağlamanın ötesinde genel sağlık durumu için de önemli ön görüler sağlayacak bilgiler elde edilebilmesidir. ED tanısı konan erkeklerin eşlik eden diğer hastalıkları sorgulandığında %68'inde hipertansiyon, dislipidemi, DM ve depresyon gibi sağlık problemlerinden birinin daha bulunduğu saptanmıştır (7). ED ile kardiyovasküler hastalıklar arasında nasıl bir ilişki bulunduğunu inceleyen beş adet çalışmaya ait sonuçlar derlenip sonuçları meta-analiz olarak yayınlanmıştır (8). ED'nu olan hastalarda kardiyovasküler hastalık eşlik etmesi için rölatif risk 1,45

iken koroner arter hastalığı için bu risk 1,5 olarak gösterilmiştir. Eşlik eden sistemik hastalıkların dışında çeşitli onkolojik hastalıkların da ED gelişiminde rol aldığı yayınlanan vak serilerinde bildirilmiştir. Bu çalışmaları derleyen bir meta-analizde on üç binden fazla olguya ait verileri değerlendirilmiş ve kanser hastalarının %40,72'sinde ED mevcut olduğu; kanser tedavisi sonrasında da %42,7 hastaya ED tanısı konulduğu gösterilmiştir (9).

ED'nin önemli bir nedeni olan hipertansiyonun kendisi kadar tedavisinde kullanılan ilaçların da ereksiyonda bozulmaya neden olduğu yapılan araştırmalarda gösterilmiştir. Güncel bir meta-analizde anti-hipertansiflerin karşılaştırılmalı olarak değerlendirilmesi yapılmıştır (10). Sonuç olarak ED'ye neden olma ihtimali en yüksek olan anti-hipertansifler tiazit diüretikler, beta-blokerler ve kalsiyum kanal blokerler olarak sıralanırken anjiyotensin reseptör blokerlerinin en az yan etkili ajanlar olduğu belirtilmiştir.

ED dünya çapında özellikle ileri yaş grubunda sıkça görülen bir sağlık problemi olmasına rağmen hastaların görülme sıklığı ile orantısız biçimde tanı aldığı ve buna paralel olarak da oldukça az sayıda erkeğin bu şikayet için çare aradığı bilinmektedir. Avrupa Üroloji Derneği tarafından yayınlanan tanı ve tedavi kılavuzunda ED tedavisinde fosfodiesteraz tip-5 (PDE5) inhibitörleri ilk basamaktan itibaren önerilmektedir. Oral yoldan kullanım imkanı ile uygulaması kolay olan PDE5 inhibitörlerinin reçete edilme oranlarını değerlendiren çalışmalarda 19 milyondan fazla hastaya ait verilerin değerlendirilmesiyle elde edilen sonuçlara göre sadece %6,9 oranında erkeğe ED tanısı konulup PDE5 inhibitörü tedavisi başlanmaktadır (3, 4). İlk olarak anjina pectoris tedavisi için geliştirilen PDE5 inhibitörleri, erektil fonksiyon üzerine etkileri de görüldüğünden beri ED tedavisinde yeni bir çağın başlamasını sağlamışlardır (11). Piyasada sildenafil, vardenafil, tadalafil, avanafil, lodenafil, mirodenafil ve udenafil olmak üzere farklı doz ve formülasyonlarda yedi farklı PDE5 inhibitörü bulunmaktadır. FDA ve EMA sadece sildenafil, tadalafil, vardenafil ve

avanafil için kullanım onayı vermiştir. Hastalar tarafından tercih edilme eğilimini değerlendiren güncel bir çalışmada 26.821 bireye ait veriler incelenmiş ve tadalafilin ve sildenafilin her ikisini de kullananlarda reçete edilme frekansına bakıldığında sildenafilde birken tadalafilde sekiz olduğu tespit edilmiştir (12).

PDE5 inhibitörlerinin kullanımı ile alakalı endişe duyulan konulardan birisi de anti-hipertansif ilaç kullanan hastalardaki uygulamadır. Avrupa Üroloji Derneği tanı ve tedavi kılavuzunda anti-hipertansiflerle beraber kullanımda ek olarak küçük bir miktar daha tansiyonda düşme görülmesine rağmen bunun çok da anlamlı olmadığı belirtilmektedir (13). Üstelik PDE5 inhibitörlerinin birkaç anti-hipertansif ilaç alan hastalarda dahi yan etki profillerinin ciddi bir yük getirmediği gösterilmiştir (14). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada anti-hipertansif ilaç almasına rağmen gerektiğinde tadalafil kullanan hastalarda hipotansiyon şikayeti plasebo kullananlara benzer şekilde %1,4 gibi düşük oranda saptanmıştır (15). Ayrıca bir ve daha fazla hipertansiyon tedavi edici ajan alanlarda hipotansiyon görülme oranı tadalafil kullananlarda %1,2 iken plasebo kullananlarda istatistiksel fark oluşturmayacak şekilde %1,1 olarak saptanmış olması PDE5 inhibitörlerinin hipotansiyon açısından güvenilirliklerini teyit edici bir başka bulgudur.

Serum testosteron seviyelerinin düşmesine klinik bulguların eşlik etmesiyle meydana gelen geç başlayan hipogonadizm ilerleyen yaştaki erkeklerde cinsel istekte azalmayla ED'ye neden olabilen bir sağlık problemidir. Testosteron, korpus kavernozumda PDE5 ekspresyonunu ve aktivitesini etkileyerek ereksiyon fizyolojisinde rol almaktadır. Bu etkisini PDE5A gen etkinleştirici bölgesindeki androjen yanıt veren element sayesinde göstermektedir (16). Testosteron yetersizliği olan hastalarda sadece testosteron replasmanı mı yoksa tadalafille kombine etmenin mi ED için daha etkili olacağını araştıran bir çalışmada 14 hastaya sadece testosteron ve 12 hastaya da testosteron ve gün aşırı 10 mg tadalafil verilerek sonuçlar karşılaştırılmıştır (17). Çalışmada elde edilen veriler kombinasyon tedavisinin IIEF-5

skorlarını daha çok yükselttiği ve sadece testosteron replasmanının ED'yi gidermede yeterli olmadığı sonucunu ortaya koymuştur.

Radikal prostatektomi sonrası meydana gelen nörovasküler hasar sonucu ED görülebilmektedir. Robotik, laparoskopik veya açık olarak gerçekleştirilmiş olsa da radikal prostatektomi sonrası hastaların yaşam kalitelerini bozan ED'nin ortadan kaldırılması amacıyla yapılması önerilen penil rehabilitasyon uygulamalarıyla başarılı sonuçlar alınabilmektedir. Güncel bir çalışmada robotik radikal prostatektomi uygulanan 158 hastanın 79'una haftada 2 defa 20 mg tadalafil verilerek penil rehabilitasyon uygulanmış geri kalan 79'u da herhangi bir tedavi verilmeden kontrol gurubu olarak çalışmaya dahil edilmiş ve grupların sonuçları karşılaştırılmıştır (18). Rehabilitasyondan sonraki 3., 6., 12. ve 24. aylarda tadalafil alan gurubun kontrol grubuna öre IIEF skorlarının anlamlı olacak şekilde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Üstelik sinir koruyucu cerrahi yapılan ve yapılmayan alt grupların analizinde de benzer başarı oranları tespit edilmiştir. Elli iki ülkeden 518 ürolog veya andrologla yapılan bir anket çalışmasında radikal prostatektomi sonrası ED için en sık kullanılan ilk basamak tedavi yöntemi %99,4 ile tek başına veya diğer yöntemlerle kombine halde PDE5 inhibitörleri olmuştur (19). En sık reçete edilen PDE5 inhibitörü ise kombinasyonda %42,2 ile tadalafil 20 mg olurken monoterapi olarak her gün 5 mg olarak verilen tadalafil %13,4 oranında hastalara kullanılmıştır. Güncel bir Cochrane meta-analizinde sekiz randomize kontrollü çalışmanın verileri değerlendirilmiş ve günlük PDE5 inhibitörü kullanımının kısa veya uzun vadede çok ciddi bir katkısı olmadığı bildirilmiştir (20). Bu nedenle günümüzdeki verilerle radikal prostatektomi sonrası penil rehabilitasyon amaçlı herhangi bir tedavi yönteminin kullanımını destekleyici veri bulunmamaktadır.

Tadalafilin hangi hastalarda etkin olacağını ön görebilmek için bir takım parametrelerin belirlenmesi tedavi seçimine karar verirken klinisyenlere yol gösterici olabilecektir. Bu amaçla planlanan yeni bir çalışmada birbirleriyle ortak risk faktörleri ve patofizyolojik süreçleri paylaştığı bi-

linen kardiyovasküler hastalıklar ile ED arasında prediktif bir ilişki var mı diye bakıldığında 10 yıllık kardiyolojik hastalık gelişimini ortaya koyan Framingham risk skoru yükseldikçe gerektiğinde kullanılan tadalafil tedavisinde elde edilen başarının düştüğü saptanmıştır (21). Sonuç olarak kardiyovasküler morbidite riski arttıkça hastalarda tadalafil ile elde edilmesi beklenen başarı da düşmektedir.

Tadalafil günlük 5 mg mı kullanılmalı yoksa gerektiği zaman daha yüksek dozlarda mı kullanılmalı diye araştıran birçok çalışma etkinlik ve güvenilirlik açısından karşılaştırmada bulunmuştur. Bunlara ait sonuçların derlenmesiyle oluşturulmuş bir meta-analizde 1035 hastayı içeren 4 çalışmanın sonuçları incelenmiştir (22). Sonuç olarak IIEF skoru baz alındığında günlük kullanımın gerektiğinde kullanıma göre daha etkin olduğu saptanmıştır. İstenmeyen yan etkilerden dolayı her iki tedavi seçeneğinde hastaların ilaç kullanımı oranları benzer bulunmuştur.

PDE5 inhibitörlerine yanıtızsızlık olduğunda ne yapılmalı sorusunun cevabını araştıran güncel bir çalışmada en az 6 defa uygun biçimde ve tüm gerekli şartları sağlayarak PDE5 inhibitörü kullanmalarına rağmen yanıt alınamamış 170 erkeğin 72'sine topikal alprostadil ve 98'ine de topikal alprostadille gerektiğinde kullanılmak üzere PDE5 inhibitörü başlanarak 3 ay sonra sonuçlar değerlendirilmiştir (23). Kombinasyon grubunda tedavi başlangıcına göre IIEF-5 skorunun anlamlı olacak şekilde daha çok yükseldiği saptanmıştır. Sadece topikal alprostadil kullanımı PDE5 inhibitörü başarısızlığında monoterapi olarak değil de PDE5 inhibitörleriyle kullanıldığında daha başarılı sonuçlar elde edilmesini sağlayabilmektedir.

ED, her ne kadar hayati tehlikesi olmayan bir sağlık problemi olsa da gerek hayat kalitesini bozması gerekse de hayatı tehdit edebilecek kardiyovasküler hastalıklar için prediktif faktör olması nedeniyle tanı konulması gerekli bir sağlık sorunudur. ED tedavisinde kullanılan PDE5 inhibitörleri güvenilirlikleri ve etkinlikleri kanıtlanmış oral ajanlardır. Tadalafil hem uzun etkinlik hem de günlük veya gerektiğinde kullanım gibi seçeneği uygulama yolları sayesinde ED için sıkça tercih edilen bir ajandır.

Kaynaklar

1. Burnett AL, Nehra A, Breau RH, Culkin DJ, Faraday MM, Hakim LS, et al. Erectile Dysfunction: AUA Guideline. *J Urol.* 2018;200(3):633-41.
2. Isidori AM, Giammusso B, Corona G, Verze P. Diagnostic and Therapeutic Workup of Erectile Dysfunction: Results From a Delphi Consensus of Andrology Experts. *Sex Med.* 2019;7(3):292-302.
3. Mulhall JP, Giraldi A, Hackett G, Hellstrom WJG, Jannini EA, Rubio-Aurioles E, et al. The 2018 Revision to the Process of Care Model for Management of Erectile Dysfunction. *J Sex Med.* 2018;15(10):1434-45.
4. Mulhall JP, Luo X, Zou KH, Stecher V, Galaznik A. Relationship between age and erectile dysfunction diagnosis or treatment using real-world observational data in the USA. *Int J Clin Pract.* 2016;70(12):1012-8.
5. Kessler A, Sollie S, Challacombe B, Briggs K, Van Hemelrijck M. The global prevalence of erectile dysfunction: a review. *BJU Int.* 2019.
6. Maiorino MI, Bellastella G, Esposito K. Lifestyle modifications and erectile dysfunction: what can be expected? *Asian J Androl.* 2015;17(1):5-10.
7. Seftel AD, Sun P, Swindle R. The prevalence of hypertension, hyperlipidemia, diabetes mellitus and depression in men with erectile dysfunction. *J Urol.* 2004;171(6 Pt 1):2341-5.
8. Mostafaei H, Mori K, Hajebrahimi S, Abufaraj M, Karakiewicz PI, Shariat SF. Association of erectile dysfunction and cardiovascular disease: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. *BJU Int.* 2021;128(1):3-11.
9. Pizzol D, Xiao T, Smith L, Sánchez GFL, Garolla A, Parris C, et al. Prevalence of erectile dysfunction in male survivors of cancer: a systematic review and meta-analysis of cross-sectional studies. *Br J Gen Pract.* 2021;71(706):e372-e80.
10. Farmakis IT, Pyrgidis N, Doundoulakis I, Mykoniatis I, Akrivos E, Giannakoulas G. Effects of Major Anti-hypertensive Drug Classes on Erectile Function: a Network Meta-analysis. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2021.
11. Goldstein I, Lue TF, Padma-Nathan H, Rosen RC, Steers WD, Wicker PA. Oral sildenafil in the treatment of erectile dysfunction. Sildenafil Study Group. *N Engl J Med.* 1998;338(20):1397-404.
12. von Buren M, Rodler S, Wiesenhutter I, Schroder F, Buchner A, Stief C, et al. Digital Real-world Data Suggest Patient Preference for Tadalafil over Sildenafil in Patients with Erectile Dysfunction. *Eur Urol Focus.* 2022;8(3):794-802.
13. Nehra A, Jackson G, Miner M, Billups KL, Burnett AL, Buvat J, et al. The Princeton III Consensus recommendations for the management of erectile dysfunction and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(8):766-78.
14. Pickering TG, Shepherd AM, Puddey I, Glasser DB, Orazem J, Sherman N, et al. Sildenafil citrate for erectile dysfunction in men receiving multiple antihypertensive agents: a randomized controlled trial. *Am J Hypertens.* 2004;17(12 Pt 1):1135-42.
15. Kloner RA, Kostis JB, McGraw TP, Qiu C, Gupta A. Analysis of integrated clinical safety data of tadalafil in patients receiving concomitant antihypertensive medications. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2022;24(2):167-78.
16. Greco EA, Spera G, Aversa A. Combining testosterone and PDE5 inhibitors in erectile dysfunction: basic rationale and clinical evidences. *Eur Urol.* 2006;50(5):940-7.
17. Narukawa T, Soh J, Kanemitsu N, Harikai S, Fujihara A, Ukimura O. Efficacy of testosterone replacement therapy plus alternate-day tadalafil for patients with late-onset hypogonadism: An open-label, randomized, crossover study. *Int J Urol.* 2021;28(4):376-81.
18. Kimura Y, Honda M, Teraoka S, Yumioka T, Iwamoto H, Morizane S, et al. Impact of penile rehabilitation with phosphodiesterase-5 inhibitors on recovery of erectile function in patients undergoing robot-assisted radical prostatectomy: A propensity score-matched analysis. *Int J Urol.* 2021;28(6):637-42.
19. Rubilotta E, Gubbiotti M, Balzarro M, Castellani D, Pirola GM, Gemma L, et al. Current trends in erectile rehabilitation after radical prostatectomy: Results from a worldwide survey. *Andrologia.* 2022;54(9):e14506.
20. Philippou YA, Jung JH, Steggall MJ, O'Driscoll ST, Bakker CJ, Bodie JA, et al. Penile rehabilitation for postprostatectomy erectile dysfunction. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10(10):CD012414.
21. Selvi I, Baydilli N, Akinsal EC. The effect of cardiovascular morbidity on clinical response provided by tadalafil in patients with erectile dysfunction. *Andrologia.* 2021;53(2):e13904.
22. Zhou Z, Chen H, Wu J, Wang J, Zhang X, Ma J, et al. Meta-Analysis of the Long-Term Efficacy and Tolerance of Tadalafil Daily Compared With Tadalafil On-Demand in Treating Men With Erectile Dysfunction. *Sex Med.* 2019;7(3):282-91.
23. Garrido-Abad P, Senra-Bravo I, Manfredi C, Fernández-Pascual E, Linares-Espinós E, Fernández-Arjona M, et al. Combination therapy with topical alprostadil and phosphodiesterase-5 inhibitors after failure of oral therapy in patients with erectile dysfunction: a prospective, two-arm, open-label, non-randomized study. *Int J Impot Res.* 2021.

LEX

Tadalafil 5 mg

"Erektil
Disfonksiyon + BPH"

2 DERT,
1 ÇÖZÜM



Kısa Ürün Bilgisi için
Kare Kodu cihazınıza
okutunuz.

Sağlık Profesyonellerinin Dijital Platformu

www.NOBELYUM.com