

TRANSCRANIAL DOPPLER SONOGRAPHY: PHYSIOLOGICAL INFLUENCES ON CEREBRAL HEMODYNAMICS

(Received 24 February, 1994)

E. Özek, M.D.^{*} / D. Ertem, M.D.^{****} / F. Karakoç, M.D.^{****}
T. Kılıç, M.D.^{****} / H. Bilgen, M.D.^{*****}
N. Pamir, M.D.^{*} / M. Başaran, M.D.^{**}**

^{*} Professor, Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Marmara University, Istanbul, Turkey.

^{**} Professor, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Marmara University, Istanbul, Turkey.

^{***} Assistant Professor, Division of Neonatology, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Marmara University, Istanbul, Turkey.

^{****} Research Assistant, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Marmara University, Istanbul, Turkey.

^{*****} Research Assistant, Department of Neurosurgery, Faculty of Medicine, Marmara University, Istanbul, Turkey.

SUMMARY

Using the transcranial Doppler technique we studied the cerebral blood flow velocity in the middle cerebral artery on the first postnatal day in healthy term newborns. The cerebral blood flow velocity values were compared to various physiologic parameters to assess any correlation. No significant correlation was observed between cerebral blood flow velocity and hematocrit, blood glucose, bilirubin, simultaneous heart rate, mean arterial blood pressure, birth weight, or gestational age.

Key Words: Cerebral blood flow velocity - term infants - Doppler ultrasound

INTRODUCTION

Changes in cerebral blood flow (CBF) are assumed to play a key role in perinatal brain insult (1). Disturbances in the cerebral circulation during or after birth are thought to be a major cause of cerebral hemorrhage and ischemic-hypoxic encephalopathy in the newborn infant. Hence, knowledge about normal cerebrovascular physiology is essential in order to understand the pathogenesis of these disorders and permit prophylactic interventions for infants at risk.

In the present study, transcranial Doppler ultrasonography (TCD) was used to determine normative values of intracranial arterial blood flow velocities in middle cerebral artery (MCA) in healthy, term newborn infants on the first postnatal day. Normative values may help in determining the existence of cerebral perfusion pathology in patients suspected of having a neurologic disorder. Values obtained were then compared to hematocrit, blood glucose, bilirubin, simultaneous heart rate, mean arterial blood pressure, birth weight, and gestational age to determine if any correlation exists.

MATERIALS AND METHODS

Ninety-one full term infants of 37-42 weeks gestational age and birthweight between 1558-4500

gm were included in the study following parental consent. All neonates had Apgar scores of ten at five minutes, and demonstrated neither fetal or respiratory distress nor circulatory or neurologic dysfunction.

All 91 neonates were examined by the TCD on the first postnatal day to collect normative data. The studies were conducted with neonates supine, either asleep or eyes open with no gross movements [states one to three Prechtl and Beintema (2)].

Transcranial Doppler measurements were made by a TC 2000S (EME, Federal Germany), pulsed, two KHz transducer. The transducer was placed over the temporal bone to record the blood flow velocity (CBFV) of the middle cerebral artery. Depth was set at 24-30 mm for blood flow velocity measurement. A stable velocity recording with the highest amplitude over 20-30 consecutive beats was chosen for analysis of the systolic (Vs), diastolic (Vd), and mean (Vm) blood flow velocities and the resistance index (RI). Heart rate, blood pressure, hematocrit, blood glucose, and bilirubin levels were assessed for each patient. Arterial blood pressure was measured noninvasively by an oscillometric blood pressure monitor (Dynamap, Criticon, Inc., Florida, U.S.A).

Linear regression analysis was used to determine correlations between the blood flow velocities of the MCA and between the hematocrit, blood pressure, heart rate, blood glucose, bilirubin level, birthweight, sex, and gestational age.

RESULTS

The study population consisted of 91 healthy, term infants with a mean gestational age of 39.2 ± 1.2 (range 37-42) weeks and a mean birthweight of 3256 ± 538 (range 1558-4500) grams. Mean Apgar score at five minutes was ten.

Hematocrit, blood glucose, bilirubin, heart rate, and arterial blood pressure determinations are shown in Table I. Systolic, diastolic, and mean cerebral blood flow velocities and the resistance index of the MCA on the first postnatal day is presented in Table II.

No significant correlation was observed between MCA CBF change and change in either hematocrit ($r=0.29$), blood glucose ($r=0.28$), bilirubin ($r=0.32$), simultaneous heart rate, mean arterial blood

pressure, birthweight ($r=0.32$), sex, or gestational age ($r=0.19$). Though not statistically significant, there was a slight increase in MCA CBFV as hematocrit decreased and birthweight increased (Figs.1 and 2).

Table I- Mean value of various physiologic parameters measured on the first postnatal day 1

Parameter	Postpartum Day 1
Htc (%)	57 ± 6
Glucose (mg/dL)	51.8 ± 17.0
Total Bilirubin (mg/dL)	4.2 ± 2.3
Heart rate (beats/min)	128 ± 19
SBP ¹ (mmHg)	63 ± 9
DBP ² (mmHg)	34 ± 9
MABP (mm/Hg)	46 ± 8
¹ Systolic blood pressure	
² Diastolic blood pressure	

Table II- Mean arterial blood flow velocities (cm/sec) (±SD) and resistance index

Artery and Parameter	Postpartum Day 1
MCA Vs	44.1 ± 9.9
MCA Vm	24.9 ± 6.7
MCA Vd	14.7 ± 5.2
MCA RI	0.63 ± 0.09

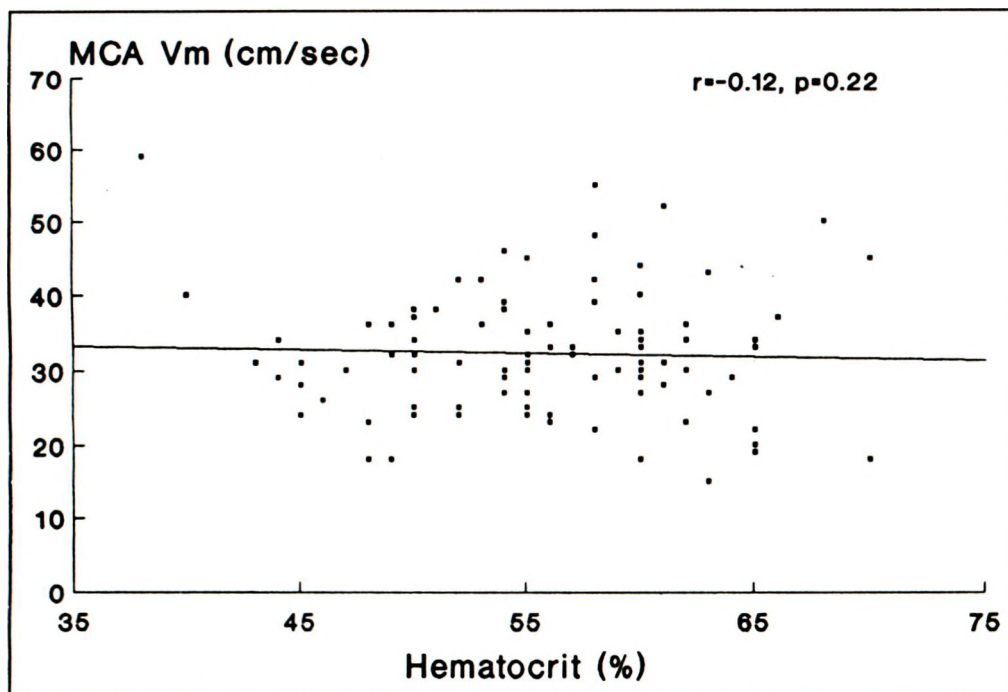


Fig 1. Relationship between hematocrit and the mean flow velocity in MCA

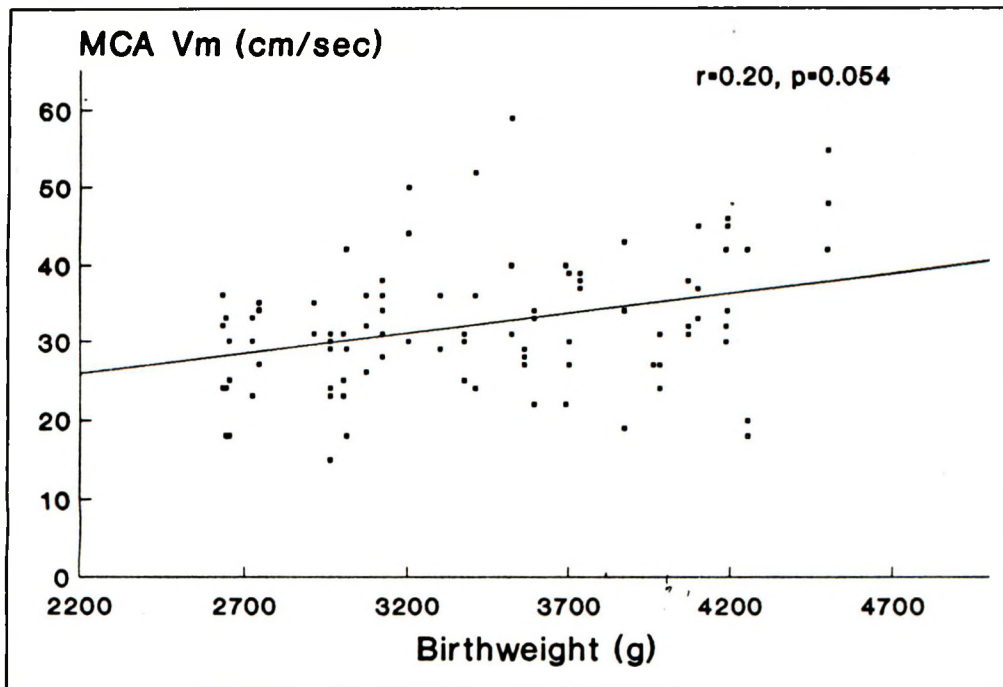


Fig 2. Relationship between birthweight and the mean flow velocity in MCA

DISCUSSION

In recent years, increased interest in neurologic intensive care and the known involvement of cerebral perfusion changes in the pathophysiology of neurodevelopmental disorders has led to increased documentation of CBF changes during the course and therapy of several of these disorders. Cerebral blood flow velocity as measured by transcranial Doppler sonography has been shown in several studies to correlate well with cerebral perfusion (3-5).

In this study cerebral blood flow velocities on the first postnatal day in healthy term newborns were determined by TCD to establish normative values. Various clinical parameters were compared to CBFVs to assess any correlation.

Hematocrit seems to be an important variable which can affect CBF. Cerebral perfusion problems due to hyperviscosity are responsible for neurologic symptoms associated with neonatal polycytemia. Rosenkranz (6) reported increased resistance indexes and low CBF velocities in polycytemic newborns, corrected by partial exchange transfusion. Increased cerebral blood flow velocities and lower resistance indexes were reported in anemic patients when compared with control groups (7). Therefore, measurement of CBFV in polycytemic infants might be included in the criteria dictating the necessity of plasma partial exchange transfusion and may also be considered a screening test. In a previous study, hematocrit values within the normal ranges were found to have no significant effect on the CBFV (8). However, in our study, CBFV tended to decrease with

increasing hematocrit values in the normal range ($r=0.29$) although this correlation was not statistically significant (Fig. 1).

Cerebral blood flow increases to supply the necessary amount of glucose during glucose deficiency (9). Cerebral blood flow velocity is also increased, as determined by TCD, in compensating for a low blood glucose level (10). The accepted standard of hypoglycemia in newborns is 40 mg/dl (11). However, cases have been reported of newborns with a 40-45 mg/dl glucose level who later developed neurodevelopmental handicaps (12). The level of hypoglycemia that affects CBF is currently being investigated (9). Although our study group consisted of healthy term newborns, we measured blood glucose levels to define the critical level of blood glucose at which cerebral blood flow increases. However, we found no significant relationship between blood glucose levels in our study group and CBFV values ($r=0.28$). But, the lowest glucose was 30 mg/dl in our study population.

We found no relationship between bilirubin levels and CBFV, as has been reported previously.

Similarly, we noted no relationship between heart rate and cerebral blood flow velocity, probably because the heart rates of our patients were within normal limits. This again agrees with previous reports (8,13).

No statistically significant relationship between mean arterial blood pressure and CBFV was observed. In some investigations, a postnatal increase in CBFV correlated with an increase in mean arterial blood

pressure (8,13,14). In contrast, Younkin et al. (7) and Greisen et al. (15) reported no association between mean arterial blood pressure and CBF.

It has been reported that with increasing gestational age CBFV increases, and that premature babies have lower CBFV values than term babies (14,16). Our group consisted of term babies in the range of 37-42 weeks, and no association was found between gestational age and CBFV ($r=0.19$). Similarly, the reported positive correlation between birthweight and CBFV was not demonstrated in our study ($r=0.32$) (16). This might be explained by the relatively narrow distribution of the birthweight in our group. However, we noted a statistically insignificant increase in CBFV with increasing birthweight (Fig. 2).

In this study we attempted to establish normative CBFV values on the first postnatal day, an important period in the genesis of cerebral damage from various causes. Since CBFV's may have been affected by various physiologic parameters, we compared the velocity values to these clinical parameters to assess any correlation. None of the clinical parameters were significantly associated with the CBFV's. We explained that with the normality of the population studied, where extremes of hypoglycemia, hyperbilirubinemia, blood pressures and heart rates were mild.

REFERENCES

1. Greisen G. Cerebral blood flow in preterm infants during the first week of life. *Acta Paediatr Scand* 1986;75:43-51.
2. Prechtl HFR, Beintema D. The neurological examination of the full term newborn infant. *Clin Dev Med* 1964;62:12-24.
3. Hansen NB, Stonestreet BS, Rosenkratz TS. Validity of Doppler measurements of the anterior cerebral artery blood flow velocity: Correlation with brain blood flow in piglets. *Pediatrics* 1983;72:526-553.
4. Nijima S, Shortland DB, Levene MI, et al. Transient hyperoxia and cerebral blood flow velocity in infants born prematurely and at full term. *Arch Dis Child* 1988;63:1126-1130.
5. Volpe JJ, Perlman JM, Hill A, et al. Cerebral blood flow velocity in the human newborn: The value of its determination. *Pediatrics* 1982;70:147-152.
6. Rosenkratz TS, Oh W. Cerebral blood flow velocity in infants with polycythemia and hyperviscosity: Effects of partial plasma exchange transfusion with plasmanate. *J Pediatr* 1982;101:94-98.
7. Younkin DP, Reivich M, Obrist N, et al. Noninvasive neonatal regional cerebral blood flow. *Pediatr Res* 1981;15:714A.
8. Bor M, Walther FD. Cerebral blood flow velocity regulation in preterm infants. *Biol Neonate* 1991;59:329-335.
9. Prydes O, Christensen NJ, Hansen FB. Increased cerebral blood flow and plasma epinephrine in hypoglycemic preterm neonates. *Pediatrics* 1990;85:172-176.
10. Prydes O, Greisen G, Friis-Hansen B. Compensatory increase of CBF supports the cerebral metabolism in preterm infants during hypoglycemia. *Acta Paediatr Scand* 1988;77:632-637.
11. Plides RS, Lilien LD. Metabolic and endocrine disorders, carbohydrate disorders. In: Fanaroff AA, Martin RJ, eds. *Neonatal-Perinatal Medicine*. Chicago: Mosby-Yearbook Inc, St.Louis, 1992:1152-1180.
12. Lucas A, Marley R, Cole TJ. Adverse neurodevelopmental outcome of moderate neonatal hypoglycemia. *Br Med J* 1988;297:1304-1308.
13. Bode H. Physiological influences on cerebral hemodynamics. In: Bode H, ed. *Pediatric applications of transcranial Doppler sonography*. New York: Springer Verlag, 1988:84-93.
14. Yoshida H, Yasuhara A, Kobayashi Y. Transcranial Doppler sonographic studies of cerebral blood flow velocity in neonates. *Ped Neurol* 1991;7:105-110.
15. Greisen G, Trojaborg N. Cerebral blood flow, PaCO₂ changes and visual evoked potentials in mechanically ventilated infants. *Acta Paediatr Scand* 1987;76:394-400.
16. Jorch G, Pfannschmidt J, Rabe H. Die nicht invasive Untersuchung der intrazerebralen Zirkulation bei früh und neugeborenen mit der gepulsten Doppler sonographie. *Monatssch Kinder Heilkd* 1986;134:804-807.

Menopoz, artık eskisi gibi değil



- Klimakterik semptomların hızlı ve güvenli tedavisi
- Osteoporoz profilaksisi
- Pozitif lipid profili ile kardiyovasküler hastalık profilaksisi
- Endometriumu koruma


CLIMEN[®]
Estradiol valerat + siproteron asetat

Farkı yaratan Progestagenimizdir

Formül: Takvimli ambalajda, beherinde 2 mg Estradiol-17-valerat içeren 11 beyaz draje ve 2 mg Estradiol-17-valerat ve 1 mg Siproteron asetat içeren 10 pembe renkli draje bulunur.

Farmakolojik özellikleri: Klimakteriumda overde folikül ve korpus luteum hormonlarının yapımı gitgide azalarak kesilir. Bu durum kendini sadece menüel siklusunun sona ermesiyle değil, aynı zamanda sıcaklık ve ter basmaları, uyku bozuklukları, depresif ruh halleri ve metabolik fonksiyonlara olumsuz etkiler gibi subjektif şikayetler ile birlikte seyir eden eksiklik semptomlarıyla gösterir. Bu meyanda kemik dokusunda bir azalmaya yol açan kemik metabolizması bozukluğu özellikle önemlidir. Estradiol valerat, vücutta estradiol-17 b'ya dönüşür. Kullanımındaki amaç, yukarıda belirtilen eksiklik semptomlarının nedeni olan endojen estradiol-17 b kaybını telafi etmektir. Climen'de yar alan progestagen Siproteron asetat antiandrogen özelliklere sahiptir ve serum lipoprotein düzeylerini etkilemez. Bu nedenle estradiol, kardiyovasküler sistemde arteriosklerotik değişiklikler bakımından bir avantaj oluşturan yaş metabolizması üzerindeki olumlu etkisini tümüyle gösterebilir. Estrogen'in endometrium üzerindeki mitojenik etkisini baskılamak amacıyla Estradiol valerat, Siproteron asetat ile sıklık olarak kombine edilir. Bu uygulamadan endometrium kansinomuna karşı koruyucu bir etki beklenmektedir.

Endikasyonları: Klimakterik şikayetlerde hormonal replasman tedavisi, deri ve ürogenital traktüsün involüsyonunda, klimakteriumda depresif ruh halleri, kansinomalöz olmayan hastalıklar nedeniyle yapılan ovariectomy sonrası eksiklik belirtileri, postmenopozal osteoporozun önlenmesi, primer ve sekonder amenore (bir gebeliğin mevcut olmadığı kesinlikten sonra), diğer siklus düzensizlikleri.

Kontraindikasyonları: Gebelik, süt verme dönemi, karaciğerin ağır fonksiyon bozuklukları, önceki gebeliklerde ortaya çıkan sarılık ya da sürekli kaşıntı, geçirilmiş ya da mevcut karaciğer tümörleri, rahim, over ya da meme tümörleri veya şüphesi, endometrisis, mevcut ya da geçirilmiş tromboembolik süreçler, damar değişiklikleri gösteren ağır diabet, orak hücreli anemi, yağ metabolizması bozuklukları, anamnezde Herpes gestationis, önceki gebeliklerde şiddetlenen otoskleroz.

Uyarılar/önlemler: Climen gebelikten koruyucu bir ilaç değildir. Uygulamaya ara verilen 7 günlük süreler içinde bir kanamanın oluşmasına, Climen ile tedavi süresi uzadıkça, daha sık rastlanırlar. Eğer bir gebeliğin mevcut olma olasılığı varsa, draje alınma kesin teşhise kadar ara verilmesi gerekir. Estrogen içeren preparatlarla tedavinin yararı bilimsel olarak kanıtlanmıştır. Estrogenlerin klimakteriumda yüksek dozlarda ve uzun süre tek başına uygulanması, endometrium hiperplazisine ve bu meyanda artan bir endometrium kansinomu ensidansına sebep olabilir. Böyle bir riske karşı en iyi önlem, Climen tedavisinde olduğu gibi, ek olarak bir gestagenin verilmesidir. Gestagen ilavesiyle endometrium'un transformasyonu ve dolayısıyla bir perileme kanaması sağlanır. Diabet, hipertoni, varis, otoskleroz, multipl skleroz, epilepsi, porfiri, tetani ve chorea minor gibi hastalıklardan hekim haberdar edilmelidir. Bütün bu durumlarda ve daha önceden geçirilmiş flebitlerde dikkatli bir müşahede gerekmektedir. Climen'in içerdiği benzer hormonal etkili maddelerin kullanımı sonucu nadir olgularda iyi huylu, ileri derecede nadir olgularda da ciddi intraabdominal kanamalarla sebep diabilecek habis karaciğer değişiklikleri gözlemlenmiştir. Bu nedenle, alışılmamış üst batin yakınmalarında ve bunlar kendiliğinden kısa bir sürede geçmiyorsa hekim haberdar edilmelidir, zira bu durumlar ilacın kesilmesini gerektirebilir.

Yan etkiler/advers etkiler: Nadiren, göğüslerde gerginlik hissi, ara kanamalar, mide şikayetleri, bulantı, vücut ağırlığının ve libidonun etkilenmesi görülebilir. Tek tük vakalarda ödem, baş ağrıları ve depresif ruh hali ortaya çıkabilir. Uygulamaya ara verilen 7 günlük süreler içinde bir kanamanın oluşmasına, Climen ile tedavi süresi uzadıkça daha sık rastlanırlar. Beklenmeyen bir etki görüldüğünde doktorunuza başvurunuz.

İlaç etkileşimleri: Oral antiidiyabetiklere ve insülin gereksinim değişebilir. **Kullanım şekli ve dozu:** Climen ambalajı, bir çember biçiminde yerleştirilmiş 11 beyaz ve 10 pembe draje içerir. Draje alınma daima "başlangıç" ibaresini taşıyan gözden başlanmalı ve ok istikametinde giderek, hergün bir draje alınmalıdır. Yani önce beyazlar, sonra da pembe drajeler, çöğnenmeden bir miktar mayı ile yutulmalıdır. Climen alınma siklusun 5. günü başlanmalıdır (kanamanın 1. günü = siklusun 1. günü). * Adet kanaması mevcut olmayan ya da kanaması çok düzensiz olan hastalar, hekimin tavsiyesiyle tedaviye hemen başlayabilirler, ancak önce bir gebeliğin mevcut olmadığı kesinlik kazanmalıdır. 21 drajeyi de kullandıktan sonra, 7 günlük bir ara verilir. Verilen arada son drajenin alınmadan takriben 2-4 gün sonra, adet kanamasına benzeyen bir kanama husule gelir. Verilen bu 7 günlük aradan sonra, yeni bir Climen ambalajına başlanır. Bu yeni ambalaja başlama günü, bundan evvelki ambalaja başlanan güne tabii olacaktır. **Ticari takvim şekli:** 21 drajelik orijinal ambalaj; Schering AG İlaç Bölümü Almanya tarafından imal edilmiştir. Reçete ile satılır. Ayrıntılı bilgi firmamızdan temin edilebilir. Mayıs 1994 tarihli perakende satış fiyatı 398 200.- TL.

Schering Alman ve Ecza Limited Şirketi: Bu-yükdere Cad. Beytepe Han Kat: 8 80220 Şişli-İstanbul Tel: (212) 232 51 94

Yeni bir GnRH analogu

Zoladex

goserelin

Endometriosis
tedavisinde
önemli bir
adım atmamak...



elinizde

- sürekli salımlı aylık depo
- uygulamaya hazır
- subkütan enjeksiyon
- ayda bir uygulama
- yüksek tolerabilite ve hasta uyumu

FORMÜLÜ: Beher Zoladex Subkütan İmplant, enjektör içinde uygulamaya hazır, 3,6 mg Goserelin'e eşdeğerde Goserelin Asetat ile 18,0 mg Laktid/Glikolid kopolimeri içerir. **FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ:** Zoladex, tabii olan LHRH'nin bir sentetik analogudur. Zoladex, kronik uygulamada, erkeklerde serum testosteron konsantrasyonunu ve kadınlarda serum östrodiol konsantrasyonunu düşüren hipofiz LH sekresyon inhibisyonuna neden olur. Tedaviye son verilmesinden sonra bu etki geriye döner. İlk başta, diğer LHRH agonistlerinde görüldüğü gibi, Zoladex, erkeklerde serum testosteron konsantrasyonunu ve kadınlarda serum östrodiol konsantrasyonunu geçici olarak yükseltebilir. Zoladex'in biyoyararlanımı hemen hemen tamdır. Dört haftada bir yapılan uygulama, dokularda herhangi bir birikme olmadan, etkili konsantrasyonun muhafaza edilmesini sağlar. Zoladex, proteine zayıf olarak bağlanır ve böbrek fonksiyonu normal kişilerde serum eliminasyon yarılanma ömrü 2 ile 4 saat arasındadır. Böbrek fonksiyonu bozuk olanlarda yarılanma ömrü uzar. Ayda bir defa verilen böyle bir depo formülü için bu değişimin etkisi minimumdur. Bu nedenle, böbrek fonksiyonu bozuk olanlarda doz değişimine ihtiyaç duyulmaz. Karaciğer bazıklığı olan hastalarda, ilacın farmakokinetiğinde herhangi önemli bir farklılık yoktur. Zoladex'in, makine ve araba kullanmada bu aktivitelere zarar verici herhangi bir etkisi yoktur. **ENDİKASYONLARI:** Endometriosis, Prostat Kanseri, Meme Kanseri. **KONTRENDİKASYONLARI:** Zoladex, LHRH analoglarına hipersensitif olduğu bilinen hastalarda verilmemelidir. Gebelik: Zoladex, gebe kadınlarda kullanılmamalıdır. Üretimi, doğum ve emzirmeye kadar devam edilmelidir. Zoladex, süt veren kadınlarda kullanılmamalıdır. **UYARILAR/ÖNLEMLER:** Lütfen prospektüse bakınız. **YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER:** Genelde terapiyi kesmesizden yavaş ve çoğunlukla hafif seyreden deri kızarıklıkları görülebilir. Subkütan enjeksiyon bölgesinde, hafif şişme de dahil, ara sıra görülebilen lokal reaksiyonlar oluşabilir. Erkeklerdeki farmakolojik etkilerine yüzde kızarmalar ve libidoda azalma da dahil olup, nadiren terapinin durdurulmasını gerektirebilir. Ender olarak, memede şişme ve hassasiyet görülebilir. Başlangıçta, prostat kanserli hastaların kemik ağrılarında geçici bir arınma görülse de, bu durum semptomatik olarak kontrol edilebilir. Üretere ait tıkanma ve omurlukta sıkışmanın görüldüğü izole vakalar tespit edilmiştir. Kadınlardaki farmakolojik etkilerine, yüzde kızarmalar ve libido kaybı da dahil olup tedavinin durdurulmasını gerektirebilir. Baş ağrısı, depresyonun da görüldüğü ruhsal durumda değişme, vajinada kuruluk ve meme ölçüsünde değişme görülebilir. Başlangıçta, meme kanserli hastalarda belirli ve semptomlara ilişkin, geçici bir arınma görülse de, bu durum semptomatik olarak kontrol edilebilir. Seyrek olarak, kemik metastazı olan meme kanserli hastalarda, terapinin başında hiperkalsemi geliştiği görülmüştür. Nadiren, endometriosisi olan bazı kadınlarda, LHRH analogları ile tedavi esnasında menopoza girebilirler ve tedavinin bitiminden sonra, yeniden adet kanaması görmezler. **BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE DOKTORUNUZA BASVURUNUZ. KULLANIM SEKİLİ VE DOZU:** Yetişkinler: 3,6 mg depot Zoladex Subkütan İmplant, her 28 günde bir an abdominal duvara zerkedilir. Çocuklarda: Zoladex'in çocuklarda kullanımı önerilmez. **DOZ AŞIMI:** İnsanlarda doz aşımı ile ilgili bir bilgi yoktur. **ŞAKLAMA KOSULLARI:** 25°C'nin altında saklanmalıdır. **TİCARİ TAKDİM SEKİLİ VE AMBALAJ MUHTEVASI:** Tek dozluk Zoladex Subkütan İmplant, prefil enjektör içinde, uygulamaya hazır, 3,6 mg Goserelin'e eşdeğer Goserelin Asetat'tan ibarettir. **Ruhsat Tarihi:** 16.08.93 **Ruhsat No:** 93/10 **Ruhsat Sahibi:** ZENECA Abd İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş. **Zincirlikuyu-İST. İmal Yeri:** ZENECA Limited (İngiltere), 16.08.1993 tarihi itibarıyla % 12 KDV dahil perakende satış fiyat Zoladex Subkütan İmplant 3.322.000,- TL. Zoladex' tesccilli bir markadır. Daha ayrıntılı bilgi için firmamıza başvurunuz. ZENECA Abd İbrahim İlaç San. ve Tic. A.Ş. **Kare Şehitleri Cad. No: 23/4 80300 Zincirlikuyu-İSTANBUL**

ZENECA
Abdi İbrahim İlaç