

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**PRİMER DİSMENORE TEDAVİSİNDE PİROKSİKAM VE
DİKLOFENAK SODYUMUN ANALJEZİK ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ
DR. MEHPARE ÇAMLİBEL**

**DANIŞMAN
PROF. DR. BÜLENT ERDUR**

DENİZLİ – 2014

**T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**PRİMER DİSMENORE TEDAVİSİNDE PİROKSİKAM VE
DİKLOFENAK SODYUMUN ANALJEZİK ETKİLERİNİN
KARŞILAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

DR. MEHPARE ÇAMLİBEL

DANIŞMAN

PROF. DR. BÜLENT ERDUR

Bu çalışma Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi'nin 03.06.2013 tarih ve 2013TPF001 nolu kararı ile desteklenmiştir.

DENİZLİ – 2014

Prof. Dr. Bülent ERDUR danışmanlığında Dr. Mehpere ÇAMLIBEL tarafından yapılan “Primer Dismenore Tedavisinde Piroksikam Ve Diklofenak Sodyumun Analjezik Etkilerinin Karşılaştırılması” başlıklı tez çalışması 23/09/2014 tarihinde yapılan tez savunma sınavı sonrası yapılan değerlendirme sonucu jürimiz tarafından Acil Tıp Anabilim/Bilim Dalı’nda TIPTA UZMANLIK TEZİ olarak kabul edilmiştir.

BAŞKAN

Prof. Dr.

Mustafa Serikhan

ÜYE

Prof. Dr.

Bülent Erdur

ÜYE

Doç. Dr.

Önder Tomruk

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.
gün.../ay..../yıl.

Prof. Dr. HOŞA...HERKEN
Pamukkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanı

[Handwritten signature]

TEŞEKKÜRLER

Çalışma süresince düşünce ve önerileri ile bu tezin hazırlanmasına katkıda bulunan, bütün bilgi ve deneyimlerini bana aktarmaya çalışan, her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Bülent ERDUR'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım. Yine Acil Tıp ihtisasım boyunca bilgi ve tecrübelerini samimi ve içten duygularla paylaşan hocalarım, Prof. Dr. Mustafa SERİNKEN'e, Doç. Dr. İbrahim TÜRKÇÜER'e ve Pamukkale Üniversitesi'nin tüm acil servis çalışanlarına teşekkür ederim.

Hayatımın tüm zorluklarında bana her türlü desteği veren, bana güvenen, her zaman yanımda olduklarını hissettiren aileme,

Son olarak hayatımın her aşamasında olduğu gibi bu süreçte de bana sevgi, sabır ve sonsuz destekleriyle yanımda olan, tüm sıkıntılarımı paylaşan sevgili eşim Hasan ÇAMLİBEL'e, evimizin neşesi çocuklarımız Zeynep Ceyda ve İhsan'a sonsuz şükranlarımı sunuyorum.

Bu çalışma onlar olmadan var olamazdı.

Dr. Mehpare ÇAMLİBEL

Denizli, 2014

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

| | |
|-------------------------------|------|
| ONAY SAYFASI | III |
| TEŞEKKÜR | IV |
| İÇİNDEKİLER | V |
| SİMGELER VE KISALTMALAR | VII |
| ŞEKİLLER DİZİNİ | VIII |
| TABLolar DİZİNİ | IX |
| GRAFİKLER DİZİNİ | X |
| ÖZET | XI |
| İNGİLİZCE ÖZET | XII |
| 1. GİRİŞ | 1 |
| 2. GENEL BİLGİLER..... | 3 |
| 2.1. DİSMENORE..... | 3 |
| 2.2. EPİDEMİYOLOJİ..... | 4 |
| 2.3. PATOFİZYOLOJİ..... | 5 |
| 2.4.DİSMENOREYE YAKLAŞIM..... | 5 |
| 2.4.1. ANAMNEZ..... | 5 |
| 2.4.2. Fizik Muayene..... | 7 |
| 2.4.3.Yardımcı Testler..... | 7 |
| 2.4.4. Prognoz..... | 8 |
| 2.5. TEDAVİ..... | 8 |
| 2.6. İLAÇLAR..... | 9 |
| 2.6.1. Diklofenak sodyum..... | 9 |
| 2.6.2. Piroksikam..... | 13 |

| | |
|---------------------------------------|-----------|
| 3. GEREÇ VE YÖNTEM | 16 |
| 3.1. Çalışma Planı..... | 16 |
| 3.2. Çalışma Evreni..... | 16 |
| 3.3. Hasta Seçimi..... | 16 |
| 3.4. Verilerin Toplanması..... | 18 |
| 3.5. Verilerin Analizi..... | 18 |
| 4. BULGULAR | 20 |
| 5. TARTIŞMA | 34 |
| 6. SONUÇLAR | 42 |
| 7. KAYNAKLAR | 43 |
| 8. EKLER | 48 |

SİMGELER VE KISALTMALAR

| | |
|--------|---|
| AS : | Acil Servis |
| ANA: | Antinükleer antikor |
| ALT: | Alanin aminotransferaz |
| AST: | Aspartat aminotransferaz |
| BUN: | Kan üre nitrojen |
| cm: | Santimetre |
| EAA: | Eğri altındaki alan |
| im: | İntramusküler |
| NRS: | Numeric rating scale |
| NSAİİ: | Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar |
| PAÜTF: | Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi |
| PGF2a: | Prostaglandin F2 alfa |
| SGPT: | Serum Glutamik-Piruvik Transaminaz |
| SGOT: | Serum Glutamik-Oksaloasetik Transaminaz |
| TA: | Tansiyon arteriyel |
| USG: | Ultrasonografi |
| VAS: | Visual Analog Scale |

ŞEKİLLER DİZİNİ

- Şekil 1** Hasta akış şeması
Şekil 2 Hastaların acil servise geliş saatlerinin dağılımı

TABLolar DİZİNİ

- Tablo 1** Çalışmaya alma ve almama kriterleri
- Tablo 2** Çalışma gruplarının sosyodemografik verileri
- Tablo 3** Grupların ek semptomlar açısından karşılaştırılması
- Tablo 4** Gruplardaki Dismenore VAS skorlarının zamana bağlı değişimi
- Tablo 5** Gruplardaki Dismenore NRS skorlarının zamana bağlı değişimi
- Tablo 6** Gruplara Göre Tedavi etkinlikleri
- Tablo 7** Gruplardaki verbal rating skala(VRS)nın zamana bağlı değişimi
- Tablo 8** Grupların başvuru anında dismenore grade skoru açısından karşılaştırılması
- Tablo 9** Gruplara göre tedavi sonuçları
- Tablo 10** Hastaların tekrarlayan ağrı saatleri
- Tablo 11** Gruplara göre başlangıç vital değerleri
- Tablo 12** Gruplardaki TA Sistolik zamana bağlı değişimi
- Tablo 13** Gruplardaki TA Diastolik zamana bağlı değişimi
- Tablo 14** Gruplardaki Nabızın zamana bağlı değişimi
- Tablo 15** Gruplardaki Solunum sayısının zamana bağlı değişimi
- Tablo 16** Gruplardaki Ateşin zamana bağlı değişimi
- Tablo 17** Grupların yan etkiler açısından karşılaştırılması

GRAFİKLER DİZİNİ

- Grafik 1** Gruplardaki Dismenore VAS skorlarının zaman bağılı değişimi
- Grafik 2** Gruplardaki Dismenore NRS skorlarının zaman bağılı değişimi
- Grafik 3** Gruplardaki TA Sistolik zamana bağılı değişimi
- Grafik 4** Gruplardaki TA Diastolik zamana bağılı değişimi
- Grafik 5** Gruplardaki nabızın zamana bağılı değişimi
- Grafik 6** Gruplarda solunum sayısının zamana bağılı değişimi
- Grafik 7** Gruplarda vücut ısısının zamana bağılı değişimi

ÖZET

Primer Dismenore Tedavisinde Piroksikam Ve Diklofenak Sodyumun Analjezik Etkilerinin Karşılaştırılması

Dr. Mehpare ÇAMLIBEL

Bu çalışmanın amacı primer dismenore tedavisinde parenteral tek doz piroksikam ve diklofenak sodyumun analjezik etkinliğini karşılaştırmaktır.

Çalışma 2013 Mayıs ile 2014 Temmuz tarihleri arasında üçüncü basamak şehir hastanesinde randomize, çift kör olarak tasarlanmıştır. Dismenoresi olan hastalar piroksikam ve diklofenak sodyum gruplarına randomize edildi. 100 mm'lik vizüel analog skala (VAS), numerik skala, verbal skala, dismenore grade skalası, ek semptomlar ve 24 saat içerisinde tekrarlayan analjezik gerektiren ağrı kaydedildi.

400 hasta çalışmayı tamamladı. Bu hastaların 200'ü (%50) piroksikam, 200'ü (%50) diklofenak sodyum grubuna dahil edildi. Hastaların yaş ortalaması 21,4'tü. VAS skorlarındaki ortalama düşüş piroksikamda $7,9\pm 1,8$ cm, diklofenak sodyumda $7,9\pm 1,7$ cm olarak ölçüldü. Tüm tedaviler arasında ağrı azalması etkinliği Mann-Whitney U testi ile karşılaştırıldı ($p=0,929$). Kurtarıcı tedaviye piroksikam grubunda 25, diklofenak sodyum grubunda 11 kişide ihtiyaç duyuldu ($p=0,014$). Tedavi sonrası 24 saatlik zaman diliminde piroksikam grubunda 30, diklofenak sodyum grubunda 41 kişinin tekrar analjezik gerektiren ağrısı oldu ($p=0,150$). Çalışmamızın sonucunda, primer dismenore tedavisinde parenteral tek doz uygulanan 20mg piroksikam ve 75mg diklofenak sodyumun analjezik etkinliği arasında fark olmadığı görülmüştür.

Anahtar kelimeler: Dismenore, piroksikam, diklofenak sodyum, Acil servis

SUMMARY

A Comparison of Analgesic Impacts of Piroxicam and Diclofenac Sodium in the Treatment of Primary Dysmenorrhea

DR. Mehpare ÇAMLIBEL

This study aims to compare analgesic efficiency of using parenteral single dose of piroxicam and diclofenac sodium in treatment of primer dysmenorrhea.

This double-blind, randomized, study was conducted in the emergency department of an urban tertiary-care hospital from May 2013 to June 2014. Selected patients with severe Dysmenorrhea were randomized to treatment with a Piroxicam and diclofenac sodium. The self-reported 100-mm visual analog scale score, numeric score, verbal scale, dysmenorrhea grade scale, additional symptoms and persistent pain after treatment in 24 hours were recorded.

400 subjects completed the study. Of these patients, 200 (50%) piroxicam; 200(50%), diclofenac sodium. The mean age was 21,4 years. Mean decrease in VAS score was $7,9\pm 1,8$ cm for piroxicam, $7,9\pm 1,7$ mm for diclofenac sodium. We compared the pain reduction efficiency efficacy across all treatments with the Mann Whitney- U test ($p = 0,929$). 25 participants from piroxicam group, 11 participants from diclofenac sodium group required rescue treatment ($p = 0,014$). After treatment 30 participants from piroxicam group, 41 participants from diclofenac sodium group had pain again that required analgesic in 24 hours period ($p = 0,150$). Our study reveals that using parenteral single dose of piroxicam or diclofenac sodium in treatment of primer dysmenorrhea have no difference in terms of analgesic efficiency.

Keywords: Dysmenorrhea, Piroxicam, Diclofenac Sodium, emergency department.

1. GİRİŞ

Dismenore, zorlu aylık menstrüel akım yada ağrılı menstrüasyon olarak tanımlanır ve klinik olarak menstrüasyon süresince değişen derecelerde kasıcı tip pelvik ağrı ile karakterizedir. Ağrı sıklıkla bele, bacağına, inguinal bölgeye ve nadiren perineal ve vezikal bölgelere yayılır. Genç kadınların klinisyenlere başvurmasındaki en yaygın jinekolojik yakınmalardan biridir (1). Dismenore, primer ve sekonder olmak üzere başlıca iki ana kategoride incelenir (2). Primer dismenore herhangi bir makroskopik pelvik patoloji olmaksızın meydana gelen menstrüel ağrı olarak tanımlanır. Tipik olarak menarştan sonraki ilk birkaç yılda oluşur (3). Sekonder dismenore ise endometriyozis, myoma uteri veya pelvik adezyon gibi pelvik bir patolojiye bağlı olarak meydana gelen ağrılı menstrüasyondur (4).

Dismenore menstrüasyon gören kadınların %50'den fazlasını etkiler ve prevalansı değişken olarak rapor edilmiştir. 113 hastanın dahil edildiği bir çalışmada prevalans %29-34 gösterilmiştir (5) ama rakamsal veriler 18-45 yaş arası kadınların %90'ında olduğunu göstermektedir (1).

Menstrüel sıvı prostaglandin seviyeleri ile dismenorenin ciddiyeti arasındaki pozitif ilişki tanımlanmıştır (6). Mevcut kanıtlar primer dismenore patogenezinin sekretuar endometrium da potent bir miyometrial stimulan ve vazokonstriktör olan PGF2a'ya bağlı olduğunu belirtmektedir (7).

Prostaglandin üretiminin inhibisyonu primer dismenorenin yönetiminde uzun süredir primer farmakolojik amaç olmuştur. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç (NSAİİ)'lar hem primer hem de sekonder dismenorenin tedavisinde en yaygın kullanılan ajandır. Menstrüel sıvıdaki PGF2a seviyelerini ve uterin basıncı azaltarak menstrüel ağrıyı azaltırlar. (8,6,9). NSAİİ'lar siklooksijenaz enziminini inhibe ederler ve siklik endoperoksitlerin yapımını baskılayarak endometrial ve menstrüel sıvıda prostaglandin seviyelerini düşürerek semptomları azaltırlar. Yeterli miktarda ve gerekli sıklıkta alınır NSAİİ'lar ağrıyı rahatlatmada oldukça başarılıdır.

Pirosikam, analjezik ve antipiretik özelliklere sahip bir antiinflamatuvar ajandır. Siklooksijenaz enziminin reversibl inhibisyonuyla prostaglandinler dahil prostanoid sentez inhibisyonu yapar (10). Primer dismenorede endometriyal prostaglandinlerin düzeyinin artışı, uterus iskemisi ve ağrı ile sonuçlanan uterus hiperkontraktilitesine sebep olmaktadır (11). Prostaglandin sentezinin güçlü bir inhibitörü olan

piroksikamın uterus hiperkontraktilitesini azalttığı ve primer dismenore tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir.

Diklofenak sodyum, bir fenilasetik asid türevidir. Hızlı ve güçlü bir şekilde antiromatizmal, antienflamatuar, analjezik ve antipiretik etkinlik gösterir. Bu etkisini organizmada prostaglandinlerin sentezini inhibe ederek oluşturur ve primer dismenore tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir (10).

NSAİİ'lar dismenore tedavisinde yaygın olarak kullanılan ajanlar olmakla beraber; dismenore tedavisinde hangi NSAİİ'nın daha etkili ve güvenilir olduğuna dair yeterli kanıt yoktur (10). Çalışmamızda, parenteral tek doz piroksikam ve diklofenak sodyumun primer dismenore tedavisinde analjezik etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık. Aynı zamanda, yaptığımız literatür araştırmalarımızda acil serviste NSAİİ'ların dismenore tedavisinde etkinliklerini karşılaştıran herhangi bir çalışmaya rastlamadık. Bizim bilgilerimize göre çalışmamız bu açıdan da bir ilk teşkil etmektedir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. DİSMENORE

Dismenore zorlu aylık menstrüel akım yada ağrılı menstrüasyon olarak tanımlanır. Genç kadınların klinisyenlere başvurmasındaki en yaygın jinekolojik yakınmalardan biridir (1).

Bu semptomun yönetimi altta yatan nedenin anlaşılmasına bağlıdır. Dismenore iki ana kategoriye ayrılabilir: primer (spazmodik) ve sekonder (konjestif) (12).

Primer dismenore herhangi bir makroskopik pelvik patoloji olmaksızın meydana gelen menstrüel ağrı olarak tanımlanır (pelvik patoloji yokluğunda meydana gelir). Tipik olarak menarştan sonraki ilk birkaç yılda oluşur (3) ve postpubertal kadınların %50'den fazlasını etkiler (13). Bunların %10'u ayda 1-3 gün süren ciddi dismenoredir (14).

Klinik olarak dismenore menstrüasyon süresince değişen derecelerde kasıcı tip pelvik ağrı ile karakterizedir. Bele, bacağına, inguinal bölgeye ve nadiren perineal ve vezikal bölgelere yayılır. Bu duruma eşlik eden bulantı, kusma, ishal, baş ağrısı, yorgunluk, sinirlilik, baş dönmesi, ciddi vakalarda senkop genel sistemik semptomlardır (dismenoresi olan kadınların %50'sinden fazlasında tespit edilenler) (15). Semptomlar birkaç saat ile 1 gün arasında devam eder nadiren 2 gün sürer.

Aşağıdaki risk faktörlerine sahip olanlarda daha ciddi dismenore atakları görülür (16):

- Erken menarş yaşı
- Uzun menstrüel periyodlar
- Fazla menstrüel kan akımı
- Sigara içmek
- Pozitif aile öyküsü

Bazı çalışmalarda (hepsi değil) obezite ve alkol tüketiminin de dismenore ile ilişkili olabileceği bulunmuştur (17-19). Fiziksel aktivite menstrüel döngünün süresi menstrüel ağrının artması ile ilişkili görünmemektedir (17).

Dismenore hayatı tehdit edici bir durum olmasa da, birçok kadın için güçten düşürücü ve psikolojik olarak zorlayıcı olabilmektedir. Bazıları evde kendilerini

tedavi etmekte ve ağrıları için medikal yardım aramamaktadırlar. Dismenore işe gidememenin önemli nedenlerindendir ve adolesanlar arasında okula gidememenin en yaygın nedenidir (20).

2.2. EPİDEMİYOLOJİ

Dismenore menstrüasyon gören kadınların %50'den fazlasını etkiler ve prevalansı değişken olarak rapor edilmiştir. 113 hastanın dahil edildiği bir çalışmada prevalans %29-34 gösterilmiştir (21) ama rakamsal veriler 18-45 yaş arası kadınların %90'ında olduğunu göstermektedir (1). Semptomları iyileştiren oral kontraseptifler ve NSAİİ kullanımı prevalansın değerlendirilmesinde kesinliğe engel olmaktadır.

Primer dismenore geç adolesan dönemde ve 20'li yaşlarda pik yapmaktadır (22). Artan yaş ve artan parite ile birlikte insidans düşmektedir. Bir çok çalışmada (17,23,24) doğum yapmış kadınlarda dismenorenin prevalansı ve ciddiyetinin daha az olduğu gösterilmiştir. Epidemiyolojik bir çalışmada nulligravid kadınlarla gebeliği spontan ya da indüklenmiş abortusla biten kadınlar arasında dismenore prevalansı ve şiddeti arasında anlamlı fark bulunmamıştır (17).

Adolesan poulasyonda yapılan epidemiyolojik bir çalışmada (yaş ortalaması 12-17) Kelin ve Litt dismenore prevalansının %59,7 olduğunu rapor etmiştir (25). Ağrısını raporlayan hastaların %12'si ciddi, %37'si orta, %49'u hafif olarak tanımlamıştır. Dismenore %14 olguda sık sık okulu kaçırmaya sebep olmuştur. Siyahî adolesanlarda artmış dismenore oranları rapor edilmese de, okulu kaçırma oranları sosyoekonomik durumlara göre düzelttiğinde bile beyazlara (%12,3) göre daha sıktır (%23,6).

Dünya çapında dismenore oranları birleşik devletler ile benzerdir. Rapor edilen oranlar adolesan çağda daha fazla olmak üzere %15,8 ile %89,5 arasında değişmektedir (17, 23, 26-31).

408 genç İtalyan kadının katıldığı bir çalışmada dismenore prevalansı sadece ağrı göz önüne alındığında %84,1, ilaç almayı gerektirecek ağrı göz önüne alındığında %55,2, işe devamsızlık göz önüne alındığında %31,9, hem ilaç gerektirme hem de işe devamsızlık göz önüne alındığında %25,3 bulunmuştur (32).

2.3. PATOFİZYOLOJİ

Menstrüel ağrıya tarihsel yaklaşım sıklıkla göz ardı etmek şeklindeydi. Ağrı sıklıkla kadınların duygusal yada psikolojik stresine ve sex ve seksüel davranışlar hakkındaki yanlış bilgilerine bağlanmaktaydı. Dismenorenin etyoloji ve patofizyolojisi tamamen açıklanmış olmasa da, araştırmalar daha önceki göz ardı edici diğer teorilerin aksine dismenore için fizyolojik açıklamalara yoğunlaşmaktadır (20,33).

Menstrüal sıvı prostaglandin seviyeleri ile dismenorenin ciddiyeti arasındaki pozitif ilişki tanımlanmıştır (6). Mevcut kanıtlar primer dismenore patogenezinin sekretuar endometrium da potent bir miyometrial stimulan ve vazokonstriktör olan PGF2a ya bağlı olduğunu belirtmektedir (7).

Nonsteroid antiinflatuar ilaçlarla tedavinin dismenore tedavisinde ağrıda belirgin rahatlama sağlayarak etkin olduğu kanıtlanmıştır (6). Prostaglandin sentezi siklooksijenaz enzimi inhibisyonu yoluyla önlenir (34).

Foliküler fazda luteal faza göre 3 kat artmış prostaglandin seviyeleri bulunur ve menstrüasyon sırasında giderek artar (35). Luteal fazda progesterondaki düşüşten sonra endometriumda prostaglandinlerin artışı miyometrial tonusun artması ve fazla uterin kontraksiyonlarla sonuçlanır (36).

Lökotrienlerin uterustaki sinir uçlarının ağrıya sensitivitesini artırdığı kabul edilmektedir. Prostaglandin antagonistlerine cevap vermeyen primer dismenoreli kadınların endometriumlarında önemli miktarda lökotrienler gösterilmiştir (18,37-40).

Arka hipofizden salgılanan vazopressin miyometrial hipersensitivitede, azalmış uterin kan akımında ve primer dismenoredeki ağrıda rol oynayabilir (20,41-43).

Primer dismenorede hormonlar ve mediatörler, bazal vücu ısısı, uyku düzeni ve santral sinir sistemi arasında içeriği tam olarak anlaşılmamış karmaşık bir ilişki vardır (20).

2.4.DİSMENOREYE YAKLAŞIM

2.4.1. Anamnez

Öykü dismenorenin tanısında kritiktir ve ağrının başlangıcını, süresini, tipini ve şiddetini içermelidir. Menarş yaşını, siklus düzenini, siklus uzunluğunu, son

menstrüal periyodu ve menstrüal kan akımının süresini ve miktarını içeren tam bir menstrüal öykü alınmalıdır.

Klinik özelliklerine dayanarak primer dismenore sekonder dismenoreden ayrılmalıdır. Primer dismenorenin klinik özellikleri şunlardır:

- Menarştan kısa bir süre sonra başlama (tipik olarak 6 ay içinde)
- 48-72 saat sürmesi (menstrüel kanamadan birkaç saat önce ya da hemen sonra başlaması)
- Kramp ya da doğum sancısı şeklinde olması
- Başlangıçta karnın alt kısmında olan ağrının sırta ya da ön veya medial uyluğa yayılması
- Sıklıkla herhangi bir önemi olmayan pelvik muayene bulguları (rektal muayene dahil)

Keyifsizlik, yorgunluk (%85), bulantı ve kusma (%89), diyare (%60), sırt ağrısı (%60), baş ağrısı (%45) primer dismenore ile ilişkili genel semptomlardır. Baş dönmesi, sinirlilik hatta çökkünlük de dismenore ile alakalıdır.

Sekonder dismenorede menstrüasyonun başlangıcı ile sınırlı olmayan farklı bir ağrı paterni gözlenir. Sıklıkla abdominal distansiyon, pelvik ağırlık hissi, sırt ağrısı ile ilişkilidir. Tipik olarak, ağrı luteal faz boyunca menstrüasyonun başlangıcı sırasında pik yapana kadar ilerleyici olarak artar.

Aşağıdakiler sekonder dismenoreyi işaret etmektedir: (44)

- Geçmişteki ağrısız menstrüel döngüler sonrası 20-30'lu yaşlarda başlayan dismenore
- Menstrüel kan akımının fazla olması ve düzensiz kanama
- Menarştan sonraki ilk ya da ikinci döngüde dismore oluşması (konjenital olarak akımın tıkanıklığını gösterebilir)
- Fizik muayenede pelvik anormallik (endometriozis, PID, pelvik adezyon, adenomyozis)
- NSAİİ ve oral kontraseptiflere çok az cevap ya da cevapsızlık
- İnfertilite
- Disparoni
- Vajinal akıntı

2.4.2. Fizik Muayene

Eksiksiz bir fizik muayene yapılmalıdır. Seksüel olarak aktif olmayan genç adolesanlar için dikkatle yapılan bir abdominal muayene uygundur. Daha büyük adolesanlarda ya da seksüel olarak aktif olduğu bilinenlerde, uterin düzensizlikleri, cul de sac hassasiyetini, nodülariteleri saptamak için pelvik muayene şarttır. Bu muayene aşağıdakileri içermelidir (45):

- Eksternal genitallerin döküntü, şişlik ve renk değişikliği bakımından inspeksiyonu
- Vajinal açıklığın akıntı, kanama, yabancı cisim bakımından inspeksiyonu
- Serviks ve üstünün kitle ve enfeksiyon bulguları açısından inspeksiyonu
- Servikal hareketlerde hassasiyet, uterin ya da adneksiyal hassasiyet ya da pelvisteki kitlelerin tespiti için bimanuel muayene

Primer dismenorezi olan kadınlarda pelvik muayene bulguları normaldir. Alt abdomen ve uterusu hassasiyet bulunabilir. Servikal stenoz retrograd akıma yol açabilir.

Sekonder dismenorezi olan kadınlarda pelvik patoloji olabilir ve muayene bulgularının normal olması bu durumu dışlamaz. Endometriozis nedeniyle dismenorezi olan kadınların %40'ında fizik muayene bulguları mevcut bulunmuştur (46,47). Palpabl uterin kitle tespit edilebilir. Servikal hareketlerde hassasiyet not edilmelidir. Adneksiyal hassasiyet ya da palpe edilebilen bir kitle olabilir. Vajinal ya da servikal akıntılar görülebilir. Mukozal yırtıklar, kitleler ya da prolapsus gibi gözle görülebilir patolojiler bulunabilir.

Sekonder dismenorezen şüphelenilen kadınlarda pelvik USG yapılmalıdır. Gastrointestinal ve üst üriner sistem patolojilerini dışlamak için abdominal ve sırt-yan muayenesine önem verilmelidir.

2.4.3. Yardımcı Testler

Primer dismenore tanısı için spesifik bir test yoktur. Tanı klinik bulgular temelinde konulur.

Laboratuvar testleri sekonder dismenorenin nedenlerini araştırmada kullanılabilir. Noninvaziv testler; abdominal ve transvajinal USG'dir. Histerosalpingografiyi içeren daha invaziv testler gerekli olabilir. İleri araştırmalar

histereskopi ve laparoskopiyi içerir. Laparoskopi başlangıçtaki girişimler ağrıyı rahatlama da başarısız olduğunda endikedir.

2.4.4 Prognoz

NSAİİ kullanımı ile birlikte primer dismenorenin prognozu mükemmel olmuştur (48). Dismenorenin kendisi hayatı tehdit eden bir durum olmasa da, kadınların günlük hayatında negatif etkilere yol açabilir. İş yada okuldan kalmanın yanında spor ve diğer aktivitelere de katılamamak ek duygusal stres yaşanmasına sebep olmaktadır. Dismenoresi olan kadınların %10'u iş yapamaz hale gelmektedir. Dismenore işe gidememe sebebiyle hatırı sayılır derecede ekonomik kayba sebep olan bir halk sağlığı sorunudur (Birleşik Devletlerde 600 milyon iş saati ve 2 milyon dolar) (49).

2.5 TEDAVİ

Prostaglandin üretiminin inhibisyonu pimer dismenorenin yönetiminde uzun süredir primer farmakolojik amaç olmuştur. Uygun tedaviler nonsteroid antiinflamatuvar ilaçları, oral kontraseptifleri ve diyet, egzersiz, bölgesel ısıtma gibi nonfarmakolojik tedavileri içerir. Ağrıyı etkileyen psikolojik faktörler ve kronik ağrı sensitivitesi de dismenorede görülebilir ve farmakoterapiyi desteklemek için tamamlayıcı psikoterapiler mevcuttur (50).

Oral kontraseptifler ovulasyonu baskılar, menstrüal kanamayı azaltır ve endometriumun proliferasyonunu önleyerek menstrüel kandaki prostaglandin konsantrasyonunu azaltır. Buna rağmen menstrüel ağrıyı baskılamadaki değeri zıtlık içeren bir konudur. Son zamanlarda yapılan sistematik bir derlemede dismenorede modern düşük doz kombine oral kontraseptiflerin etkinlikleri hakkında yeterli kanıt olmadığına karar verilmiştir (51). Buna rağmen 77 ve 346 kadını içeren iki randomize çalışmada klinik olarak önemli yararları gösterilmiştir (52,53).

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlarla tedavinin dismenore tedavisinde ağrı da belirgin rahatlama sağlayarak etkin olduğu kanıtlanmıştır (6).

2.6. İLAÇLAR

2.6.1. Diklofenak sodyum

İlaç Formülü

3 ml ampül; 75 mg diklofenak sodyum, 18 mg mannitol, 2mg sodyum metabisülfid, 120mg benzil alkol, 600 mg propilen glikol, 3ml distile su içermektedir (54).

Endikasyonları

Diklofenak sodyum; romatoid artrit, juvenil romatoid artrit, osteoartrit (osteoartroz), ankilozan spondilit, vertebral kolonun ağrılı sendromları gibi enflamatuvar ve dejeneratif eklem hastalıkları; tendinit, tenosinovit, bursit, siyatalji, miyozit, periartrit, sırt ağrısı, postravmatik ağrı ve enflamasyon (burkulma, incinme, çeşitli spor yaralanmaları) gibi eklem dışı romatizmal hastalıklar veya yumuşak doku romatizması adı verilen inflamatuvar ve ağrılı durumlar; postoperatif ağrılar, diş hekimliği ilgilendiren ağrılı ve inflamatuvar durumlar ile akut gut, adneksit, dismenore gibi ağrılı durumlarda etkilidir.

Kontrendikasyonları

1-Diklofenak sodyum, içerdiği maddelerden herhangi birine aşırı duyarlılığı olan hastalarda kontrendikedir.

2-Diklofenak; aspirin veya diğer NSAİİ'lerle astım, ürtiker ya da benzeri şekilde alerjik reaksiyonlar görülmüş hastalara verilmemelidir. Bu gibi hastalarda nadiren ağır, fatal olabilecek anafilaksi benzeri reaksiyonlar bildirilmiştir.

Uyarılar ve Önlemler

1-Gastrointestinal Etkiler: Her ne kadar dispepsi gibi genellikle tedavinin başlangıcında gelişen üst gastrointestinal sisteme ait basit sorunlar sık olarak görülse de, hekimler uzun süre NSAİİ kullanan hastalarda daha önce herhangi bir gastrointestinal semptom olmasa da ülserasyon ve kanama gelişebileceği dikkate alınmalıdır.

2-Hepatik Etkileri: Diklofenak tedavisi esnasında diğer NSAİİ'lerle olduğu gibi karaciğer enzimlerinin bir veya birkaçında yükselmeler görülebilir. Bu laboratuvar anomalileri tedavinin devamı ile düzelebilir, değişmeden kalabilir veya ilerleyebilir. Transaminazlardaki yükselmeler tedavinin kesilmesi ile geriye döner. Diklofenak ile uzun süre tedavi gören hastalarda herhangi bir ön belirti görülmezsizin

hepatotoksisite gelişebileceğinden, periyodik olarak transaminaz ölçümleri yapılmalıdır.

3-Alerjik Reaksiyonlar: Diklofenak ile diğer NSAİİ'lerle olduğu gibi anafilaksinin de içinde bulunduğu alerjik reaksiyonlar bildirilmiştir. Anafilaksi son derece nadirdir.

4-Sıvı Retansiyonu ve Ödem: Diklofenak kullanan bazı hastalarda sıvı retansiyonu ve ödem görülebilir. Bu nedenle diğer NSAİİ'lerde olduğu gibi kardiyak dekompanseasyon öyküsü, hipertansiyon veya sıvı retansiyonun diğer predispozan koşullarının söz konusu olduğu hastalarda dikkatli olunmalıdır.

5-Renal Etkileri: NSAİİ'lerin uzun süre kullanılması ile renal toksisite oluşma riski nedeniyle böbrek fonksiyon bozukluğu, kalp yetmezliği, karaciğer disfonksiyonu olanlar ile diüretik kullanan ve yaşlı hastalarda dikkatli olunmalıdır. NSAİİ'nin kesilmesini takiben tedavi öncesi duruma geri dönülür.

6-Porfiria: Hepatik porfirialı hastalar diklofenak kullanmaktan kaçınılmalıdır.

7-Hamilelikte Kullanımı: Hamile kadınlarda yapılmış yeterli ve iyi kontrollü çalışmalar yoktur. Prostaglandin inhibitörü ilaçların fetusun kardiyovasküler sistemi üzerine bilinen etkileri (duktus arteriozusun kapanması) nedeniyle diklofenak sodyumu hamileliğin son dönemlerinde kullanmaktan kaçınılmalıdır.

8-Emziren Annelerde Kullanımı: Diklofenak mutad dozlarda (150 mg/gün) anne sütüne geçer. Anne sütüne geçen diğer ilaçlarda olduğu gibi diklofenak'ın emziren annelerde kullanımı önerilmemektedir.

9-Pediyatrik Kullanımı: Çocuklarda güvenilirliği ve etkinliği saptanmamıştır.

Yan Etkiler

En sık rastlanan yan etkiler gastrointestinal sisteme ait semptomlardır. Hafif gastrointestinal reaksiyonlar tedavinin başlangıcında ortaya çıkar ve tedavinin devamı ile kaybolurlar. Gastrointestinal semptomları, baş ağrısı ve baş dönmesi gibi santral sinir sistemine ait yan etkiler izler.

Diklofenak sodyum tedavisinin ilk iki ayında SGPT veya SGOT düzeylerinde anlamlı yükselmeler (normal değerlerin üst sınırının 3 katını aşan) bildirilmiştir. Belirgin yükselmeler (normal değerlerin üst sınırının 8 katını aşan), 2-6 ay tedavi gören hastaların yaklaşık %1'inde gözlenmiştir.

Diklofenak sodyum ile tedavi edilen hastalarda seyrek olarak görülen diğer yan etkiler: karın ağrısı, abdominal kramplar, şişkinlik, diyare, hazımsızlık, bulantı, kusma, kabızlık, peptik ülser, kanama, perforasyon, melena, ağızda kuruluk, aftöz stomatit, iştah değişiklikleri, tat bozuklukları, uykusuzluk, irritabilite, bulanık görme, diplopi, kulak çınlaması, kaşıntı, raş, deri döküntüleri, sıvı retansiyonu ve anafilaksidir.

Etkileşimler

Aspirin:Diklofenak aspirini bağlanma yerlerinden ayırır, plazma konsantrasyonlarını, zirve plazma düzeylerini ve eğri altındaki alan (EAA) değerlerini düşürür. Bu nedenle aspirin ile eşzamanlı kullanımı önerilmez.

Antikoagülanlar: Yapılan çalışmalarda diklofenak sodyumun varfarin tipi antikoagülanlarla etkileşimi gösterilmemiştir, ancak diğer NSAİİ'lerle bu tip etkileşimler bildirildiğinden dikkatli olunmalıdır.

Digoksin, Metotreksat, Siklosporin: Diklofenak diğer NSAİİ'lar gibi renal prostaglandinleri etkilediğinden, söz konusu ilaçların toksisitelerini artırabilir. Digoksin ve metotreksatın serum düzeyleri, siklosporinin ise nefrotoksitesisi artabilir.

Lityum: Diklofenak lityumun renal klerensini azaltır ve plazma düzeylerini yükseltir. Diklofenak ve lityumu eşzamanlı kullanan hastalarda lityum toksisitesi gelişebilir.

Oral Antidiabetikler: Diklofenak normal kişilerde glukoz metabolizmasını etkilemez ve oral hipoglisemik ajanların etkilerini değiştirmez. Ancak nadiren hipoglisemik ve hiperglisemik etkiler bildirilmiştir. Doğrudan bir nedensel ilişki saptanmamakla birlikte Diklofenak'ın diabetik hastalarda insüline veya oral hipoglisemik ajanlara cevabı değiştirebileceği gözönünde bulundurulmalıdır.

Diüretikler: Diklofenak ve diğer NSAİİ'lar diüretiklerin aktivitesini inhibe edebilirler. Potasyum tutucu diüretiklerle eşzamanlı kullanımı serum potasyum düzeylerinde artışa neden olabilir.

Diğer İlaçlar: Azetioprin, altın, klorokin, D-penisilamin, prednizolon, doksisisiklin veya digoksin, diklofenak sodyumun zirve düzeylerini ve EAA değerlerini belirgin olarak etkilememiştir. Romatoid artritli hastalarda diklofenak sodyum, altın bileşikleri ve kortikosteroidlerle birlikte güvenle kullanılabilir.

Proteine Bağlanma: Diklofenak sodyum in vitro olarak salisilik asit (bağlanmada %20 azalma), tolbutamid, prednizolon (bağlanmada % 10 azalma) veya varfarin ile minimal etkileşmiş ya da etkileşmemiştir. Benzilpenisilin, ampisilim, oksasilin, klortetrasiklin, doksisisiklin, sefalotin, eritromisin ve sülfametoksazol diklofenak sodyumun insan serumunda proteine bağlanmasını in vitro olarak etkilememektedirler.

Laboratuvar Etkileşimleri

Pıhtılaşmaya Etkileri: Diklofenak sodyum trombositlerin agregasyon zamanını uzatır, ancak kanama zamanını, pıhtılaşma zamanını, plazma fibrinojenini veya faktör V ve VIII-XVII'yi etkilemez. Sağlıklı gönüllülerde protrombin ve parsiyel tromboplastin zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı değişiklikler bildirilmiştir. Her iki testteki ortalama değişiklikler 1 saniyeden daha azdır ve klinik olarak anlamlı olmadığı düşünülmektedir.

Doz Aşımı ve Tedavisi

Tedaviye genellikle etkili en düşük diklofenak sodyum dozu ile başlanmalıdır. Diklofenak sodyumun önerilen başlangıç dozu 75-150 mg/gün'dür. Hafif vakalarda diklofenak sodyumun genellikle günde 75-100 mg dozda kullanılması yeterli olmaktadır.

Osteoartritte önerilen günlük doz 100-150 mg'dır (günde iki veya üç kez 50 mg, ya da günde iki kez 75 mg). Günde 150 mg'ı aşan dozlar osteoartritli hastalarda araştırılmamıştır.

Romatoid artritte önerilen günlük doz 150-200 mg'dır(günde üç veya dört kez 50 mg, ya da günde iki kez 75 mg). Günde 200 mg'ı aşan dozlar romatoid artritli hastalarda araştırılmamıştır.

Ankilozan spondilitte önerilen günlük doz 100-125 mg'dır(günde dört kez ve gece yatarken gerekiyorsa ek olarak 25 mg).Günde 125 mg'ı aşan dozlar antikoan spondilitli hastalarda araştırılmamıştır.

Aşırı dozların alınması halinde akut vakalarda kusturma ve lavajla midenin boşaltılması önerilmektedir. İlaç idrarla atıldığından teorik olarak zorlu diürez yararlı olabilir. Destekleyici önlemlere ek olarak, aktif kömür kullanılması diklofenak'ın absorpsiyonunu azaltmaya yardımcı olabilir

2.6.2. Piroksikam

İlaç Formülü

Her 1 ml'lik intramüsküler solüsyon her ampülde 20 mg piroksikam aktif maddesi yanısıra, 2,80 mg sodyum dihidrojen fosfat, 30 mg nikotinamid, 400 mg ethanol, koruyucu 20 mg benzil alkol, 4.0 mg sodyum hidroxid, 2.4 mg hidroklorik asid ve 1 ml' ye tamamlanacak miktarda enjeksiyonluk su içerir (55).

Endikasyonları

Romatoid artrit, osteoartrit (artroz, dejeneratif eklem hastalığı) ve ankilozan spondilitin akut ağrılı dönemlerinde, akut muskuloskeletal hastalıklar, akut gut, cerrahi girişimlerden sonraki ve akut travma sonucu ağrı gibi çeşitli durumlarda endikedir. 12 yaş ve üzeri hastalarda primer dismenorede ağrının giderilmesinde endikedir.

Kontraendikasyonları

a.Aktif peptik ülser

b.Daha önce bu ilaca karşı aşırı duyarlılık göstermiş kişilerde kullanılmamalıdır. Aspirin ve diğer NSAİİ'lerde çapraz duyarlılık potansiyeli mevcuttur. Aspirin veya diğer NSAİİ'lerle astım semptomları, nasal polipler, anjioödem veya ürtiker görülen hastalarda kullanılmamalıdır.

Uyarılar ve Önlemler

Piroksikam ile seyrek olarak peptik ülserasyon, perforasyon ve nadiren fatal olabilen gastrointestinal hemoraji bildirilmiştir. Üst gastrointestinal hastalık hikayesi olan hastalarda ilaç verilmesi yakından takip edilmelidir.

Nadir durumlarda, NSAİİ'lar interstisyel nefrit, glomerülit, papiller nekroz ve nefrotik sendroma sebep olabilir. NSAİİ'lar renal kan akımı ve kan volümü azalmış hastalarda böbrek perfüzyonunun devamında destek rolü oynayan renal prostaglandin sentezini inhibe eder. Bu hastalarda NSAİİ'ların verilmesi belirgin böbrek dekompanseasyonunu hızlandırır ki, NSAİİ'in kesilmesini tipik olarak iyileşme ve tedavi öncesi döneme dönüş izler. Böyle bir reaksiyon için en büyük risk grubu kalp yetmezliği, karaciğer sirozu, nefrotik sendrom ve aşikar böbrek hastalığı olan hastalardır. Bu hastalar NSAİİ tedavisi sırasında dikkatli takip edilmelidir.

Piroksikam trombosit agregasyonunu azaltır ve kanama zamanını uzatır. Kanama zamanı tayininde bu husus akılda tutulmalıdır.

NSAİİ'larda advers göz bulguları bildirildiğinden piroksikam ile tedavi sırasında göz şikayetleri gelişen hastalarda oftalmik değerlendirme yapılmalıdır.

Gebelik ve laktasyon

Hayvan deneylerinde teratojenik bir etki görülmemişse de hamilelikte piroksikam im kullanımı önerilmez. Piroksikam siklooksijenaz enziminin reversible inhibiyonu ile prostaglandin sentez ve salınımını inhibe eder. Bu etki, diğer NSAİİ'larda olduğu gibi, gebeliğin son dönemine kadar ilaç uygulaması sürdürülen gebe hayvanlarda distosi ve doğum zamanında gecikme insidansında artış ile ilişkilidir. NSAİİ'ların bebeklerde ductus arteriosusun kapanmasını indüklediği de bilinmektedir.

Anne sütünde piroksikam mevcudiyeti başlangıç ve uzun dönem doz koşullarında (52 gün) belirlenmiştir. Bu miktar anne plazma konsantrasyonunun %1-3'ü kadardır. Tedavi sırasında plazmadakine göre süte piroksikam birikmesi olmamıştır. Emziren annelerde klinik emniyeti henüz kanıtlanmadığından piroksikam im önerilmez.

Yan Etkiler

Piroksikam im genellikle iyi tolere edilir. Gastrointestinal semptomlar en sık ratlanan yan etkilerdir ama çoğunlukla tedaviyi engellemez. Bu reaksiyonlar arasında stomatit, anoreksi, epigastrik sıkıntı, bulantı, kabızlık, abdominal rahatsızlık, diare, karın ağrısı, gaz, hazımsızlık olabilir. Piroksikam ile gastrointestinal hemoraji, perforasyon ve ülserasyon bildirilmiştir. Gastrik mukoza görünümünün ve intestinal kan kaybının objektif değerlendirilmesi, piroksikamın tek doz veya bölünmüş dozlar halinde 20 mg/gün verilmesinin asetilsalisilik aside kıyasla gastrointestinal traktüsü belirgin olarak daha az tahriş ettiğini göstermiştir.

30 mg ve üzeri dozların uzun süreli verilmesi gastrointestinal yan etkisi riskini arttırır.

Gastrointestinal semptomlar dışında, küçük bir grup hastada, başlıca ayak bileğinde olmak üzere ödem bildirilmiştir. Baş dönmesi, baş ağrısı, uyuklama, uykusuzluk, depresyon, sinirlilik, halüsinasyonlar, mizaç değişiklikleri, rüya

anormallikleri, mental konfüzyon, parestezi ve vertigo gibi santral sinir sistemi etkileri çok seyrek olarak bildirilmiştir.

Gözlerde şişlik, bulanık görme ve gözde iritasyon bildirilmiştir. Rutin oftalmoskopi ve “slit-lamp” incelemeleri oküler değişiklik göstermemiştir. Kulak çınlaması ve keyifsizlik olabilir.

Deri döküntüsü ve kaşıntı şeklinde dermal hipersensitivite reaksiyonları bildirilmiştir. Onikoliz ve alopesi seyrek olarak bildirilmiştir. Nadiren tedavi ile ilişkili fotoallerjik reaksiyonlar görülebilir. Diğer NSAİİ’larda olduğu gibi, toksik epidermal nekroliz (Lyell hastalığı) ve Stevens Johnson sendromu nadir vakalarda gelişebilir.

Vezikülobülöz reaksiyonlar seyrek olarak bildirilmiştir.

Anaflaksi, bronkospazm, ürtiker/anjioödem, vaskülit ve serum hastalığı gibi aşırı duyarlılık reaksiyonları nadiren bildirilmiştir.

Reversibl BUN ve kreatinin yükselmeleri rapor edilmiştir.

Belirgin bir gastrointestinal kanama ile ilişkili olmayan hemoglobin ve hematokrit düşüşü meydana gelmiştir. Anemi bildirilmiştir. Trombostopeni, nontrombositopenik purpura (Henoch-Schoenlein), lökopeni, eozinofili bildirilmiştir. Nadiren aplastik anemi, hemolitik anemi, burun kanaması bildirilmiştir.

Çeşitli karaciğer fonksiyon testlerinde değişiklikler gözlenmiştir. Diğer NSAİİ’larda olduğu gibi, piroksikam im ile tedavi sırasında bazı hastalarda serum transaminaz düzeyleri artabilir. Sarılık ve fatal hepatit vakaları gibi ciddi hepatik reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar seyrek ancak yine de karaciğer fonksiyon testleri anormallikleri devam eder ya da daha kötüleşirse, karaciğer hastalığı geliştiğine dair klinik bulgu ve semptomlar görülürse veya eosinofili, döküntü gibi sistemik belirtiler meydana gelirse piroksikam im kesilmelidir.

Nadir pankreatit vakaları bildirilmiştir.

Çarpıntı ve dispne nadiren bildirilmiştir.

Piroksikam alan hastalarda nadiren pozitif antinükleerantikör (ANA) ve işitme bozukluğu şifahi olarak bildirilmiştir.

Hipoglisemi, hiperglisemi, kilo artışı veya azalması şeklinde metabolik anormallikler nadiren bildirilmiştir.

İntramüsküler dozaj formu ile injeksiyon yerinde geçici ağrı ara sıra bildirilmiştir. Bazen enjeksiyon yerinde yanma hissi gibi lokal advers reaksiyonlar, steril abse oluşumu, yağ dokusu nekrozu gibi doku hasarı meydana gelebilir.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Planı:

Dismenore acil servislere sık başvuru nedenlerindedir. Tedavisinde genel olarak NSAİİ'lar kullanılmaktadır. Bu çalışma, acil servise dismenore yakınmasıyla başvuran hastalarda intramusküler tek doz piroksikam ve diklofenak sodyumun etkilerini karşılaştırması amacıyla; prospektif, randomize ve çiftkör olarak yapıldı.

Acil servise dismenore yakınmasıyla başvuran hastalar çalışmaya alındı. Çalışmadaki hastalar randomize edildikten sonra ilaçlar uygulandı.

Tedavi grupları:

Birinci grup; 200 hasta, piroksikam 20 mg (Felden ampul–Pfizer-Fransa) intramusküler (im);

İkinci grup; 200 hasta diklofenak sodyum 75mg (Miyadren ampul-Yavuz ilaç-İstanbul) intramusküler (im) uygulanacak grup olarak belirlendi.

Çalışmaya katılmayan bağımsız bir kişi tarafından ilaçlar randomizasyon şemasına göre 3cc'lik enjektörlerde olacak şekilde önceden hazırlanıp numaralandırıldı. Uygulama şekline göre ilaçlar birer ampul şeklinde uygulandı. Hasta ve hekim çalışmaya kördü. Hastalar acil serviste 60 dakika boyunca gözlendi ve 45. dakikadaki VAS (Visual Analog Scale, Görsel Analog Skala) skoru 5 ve üzeri olan hastalara kurtarıcı tedavi (tramadol hcl-100mg) verildi.

3.2. Çalışma Evreni:

Araştırmamız, Pamukkale Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu (18.04.2013 tarih ve 2013-04 sayılı) ile T.C. Sağlık Bakanlığı İlaç ve Eczacılık Genel Müdürlüğü Klinik Araştırmalar Şube Müdürlüğü'nden (22.05.2013 tarih ve 55126 sayılı) onay alındıktan sonra, 22 Mayıs 2013 ile 31 Temmuz 2014 tarihleri arasındaki 14 aylık dönemde Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi (PAÜTF) Acil Tıp Anabilim Dalı'nda yapıldı. Araştırmayı yaklaşık 78000 erişkin hasta/yıl kapasiteli acil servisimiz içinde 24 saat primer olarak kontrol edecek araştırma görevlisi ve/veya öğretim üyesi eşliğinde yaptık.

3.3. Hasta Seçimi:

Dismenore şikayeti ile acil servise başvuran hastalardan çalışmaya katılım onayı alındıktan sonra; dahil olma kriterlerine uyanlar çalışmaya alındı ve randomize

edildi; uymayanlar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alma ve almama kriterleri çalışma öncesinde belirlendi (Tablo 1).

Tablo 1. Çalışmaya alma ve almama kriterleri

| |
|--|
| <p>Çalışmaya alma kriterleri</p> <ul style="list-style-type: none">• 18-45 yaş arasında olması• Primer dismenore olması• VAS skoru'nun 5'in üzerinde olması <p>Çalışmaya almama kriterleri</p> <ul style="list-style-type: none">• Ciddi karaciğer, böbrek ve kalp yetmezliğinin olması• Aspirin veya diğer NSAİİ'lara karşı astım, nasal polip, anjiödem ve ürtiker görülmesi• Aktif peptik ülserinin, kanamasının veya perforasyonunun olması• Üst gastrointestinal hastalık hikayesi olması• Fenilketonüri hastası olması• Ağır kardiyovasküler yetmezliğinin olması• Gebelik ve laktasyon döneminde olması• Astım hastası olması• Son 4 saat içinde analjezik almış olması• Gebelik çağında olup doğum kontrol yöntemi kullanmıyor olması• Digoksin, lityum, furosemid ve diğer diüretikler, asetilsalisilik asit ve kumarin grubu antikoagülan kullanıyor olması• Fizik muayenede akut batın şüphesi ve periton irritasyon bulguları bulunması |
|--|

Hastalara ait bilgiler ve veriler anket formu ile toplandı. Anket formunun ilk bölümünde hastaların demografik bilgileri, başvuru öncesi son 4 saat içinde ilaç alım durumu, telefon numaraları ve vital bulguları kaydedildi. Tüm hastaların ayrıntılı fizik muayeneleri acil servis doktoru tarafından değerlendirildi. Öykü ve fizik muayene sonucunda çalışmaya almama kriterlerine uyan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca katılmak için onam vermeyen, çalışma esnasında çalışmayı yarım bırakan ya da tanı açısından ileri tetkik ve tedavi gerektiren hastalar çalışmadan çıkarıldı.

Taburculuk sonrası hastalara telefon ile ulaşıp 24 saat içerisinde tekrarlayan analjezik gerektiren dismenore ağrılarının olup olmadığı sorgulanarak kayıt edildi.

3.4. Verilerin Toplanması:

Ağrının derecesini skorlamak için 0-10 cm'lik *Visual Analog Scale* (VAS) (Görsel Analog Skala) kullanılarak hastaların ağrı skorları kaydedildi. VAS; ölçülü yatay veya dikey bir çizgiden oluşup sıklıkla iki ucunda "semptom yok veya şiddetli semptom var" şeklinde tanımlar taşır. Hastaya semptomun şiddetine uygun olarak çizgi üzerinde bir noktayı işaretlemesi söylenir. İşaretin yeri semptomun şiddetinin ölçümüne olanak sağlar. İşlem öncesi ve sürecinde çalışma için hazırlanmış olan değerlendirme formlarındaki VAS işaretlemeleri hastanın kendisi tarafından ve bir önceki işaret yerine bakılmaksızın yapıldı. Yine aynı form üzerine uygulanan ilaç numarası ile birlikte hastaların dosya numaraları, yaşları, cinsiyetleri, tedaviyi uygulayan sağlık ekibinin bilgileri, uygulama tarihi ve saatleri kayıt edildi.

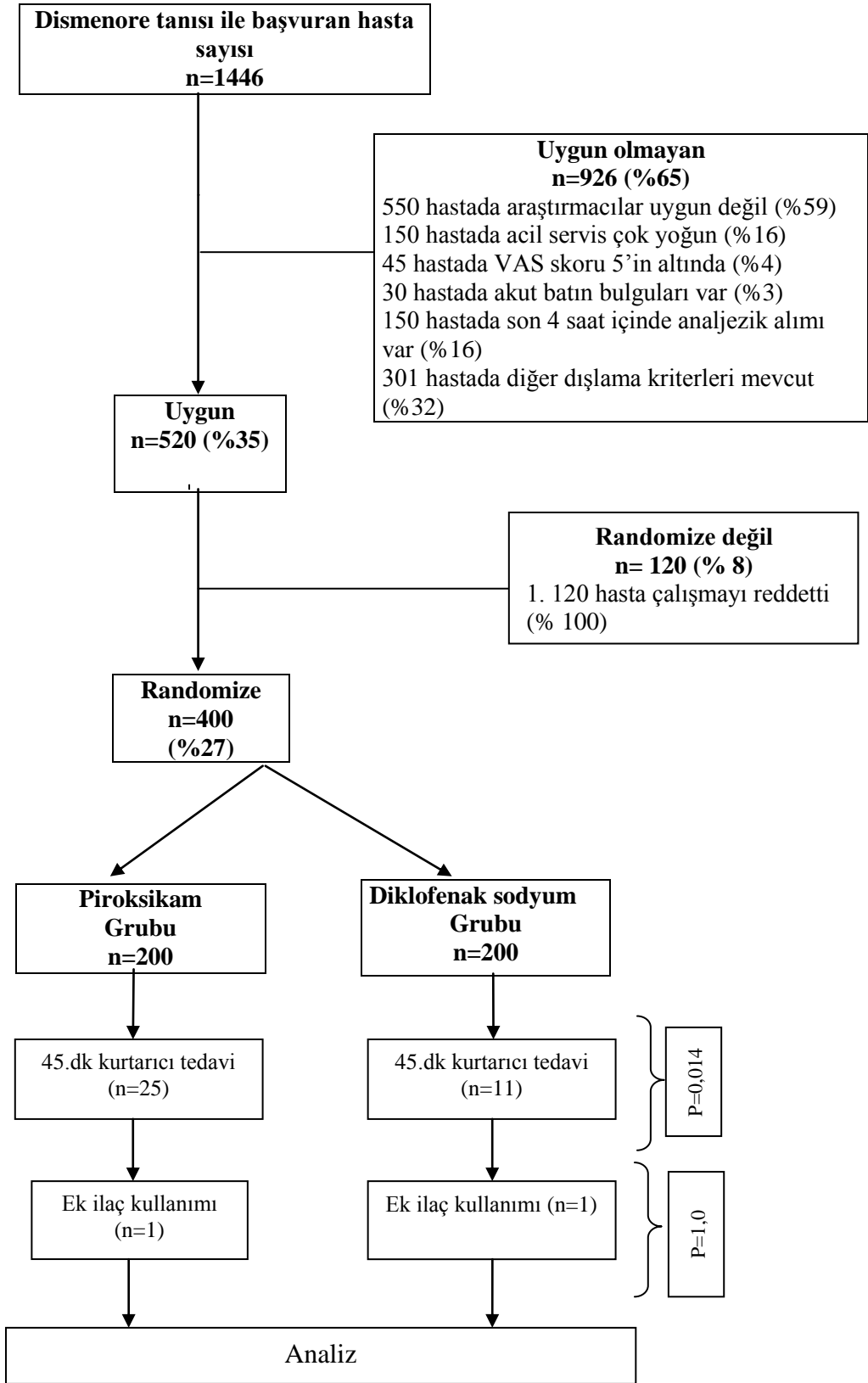
İşlem sırasında SpO2 monitörizasyonu, otomatik sphygmomanometre (kan basıncı), ritim monitörizasyonu (hız ve ritim) Nihon Kohden® BSM-2301K markalı cihaz ile ölçüldü ve çalışma esnasındaki tüm diğer medikasyonlar da kaydedildi. Hastaların başvuru sırasındaki vücut ısısı Nimo® marka cihaz ile koltuk altından ölçüldü.

Ağrı skorları 0, 15, 30, 45 ve 60. dakikalarda değerlendirilerek kaydedildi. Ayrıca çalışma boyunca kalp hızı (atım/dakika), sistolik kan basıncı (mmHg), diastolik kan basıncı (mmHg), solunum sayısı (nefes/dakika) ve vücut ısısı (C°) 0, 15, 30, 60. dakikalarda kaydedildi. Ek semptomlar veri formuna kaydedildi. Ek semptomlar için gerekli ise tedavi uygulandı. Oluşturulan çalışma formuna tüm bilgiler kaydedildi.

3.5. Verilerin Analizi:

Veriler SPSS 17.0 Windows (SPSS Inc, Chicago IL, USA) ile kaydedildi. Tanımlayıcı ölçütler; ortalama ve yüzde dağılımı olarak sunuldu. Ortalamalar, "ortalama±standart sapma" şeklinde verildi. Ulaşılması gereken hasta sayısı % 95 güven ve $\alpha=0.05$ yanılma düzeyi ile en az her bir grupta 200 kişi olarak hesaplandı. Analiz yöntemi olarak gruplar ki-kare, t-testi kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak tekrarlayan ölçümler için (VAS ağrı skorları, tansiyon arteriyel, nabız, solunum sayısı, vücut ısısı) ise tekrarlayan ölçüm ANOVA yöntemi kullanılarak gruplar karşılaştırıldı. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

Şekil 1. Hasta akış şeması

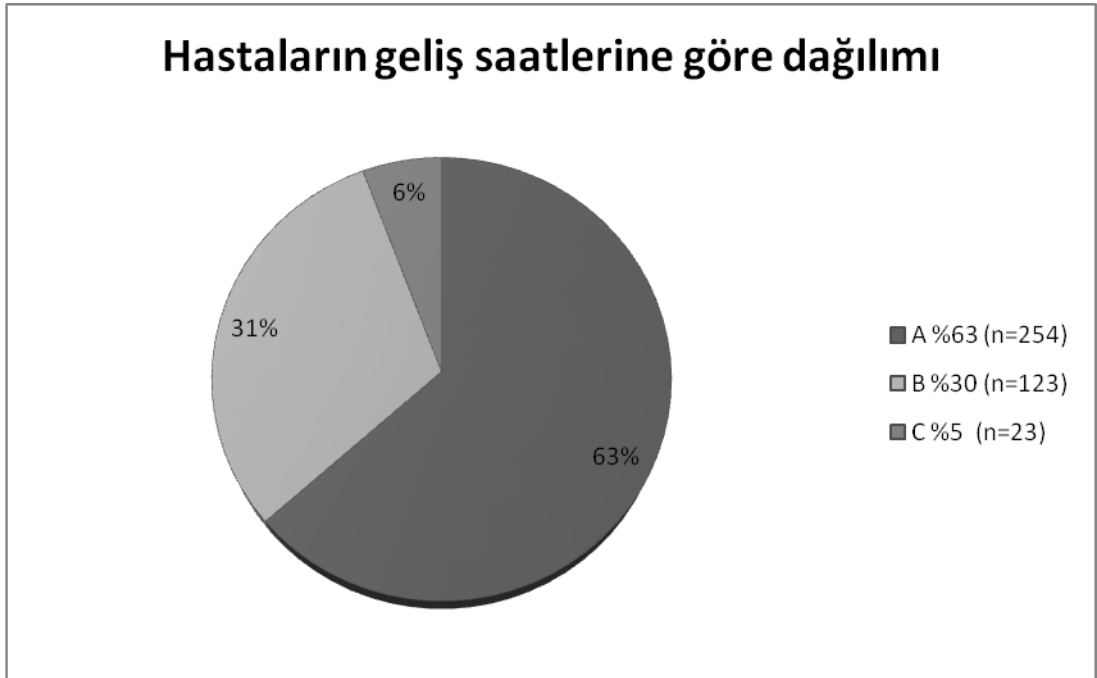


4.BULGULAR

Çalışmanın yapıldığı 22.05.2013–31.07.2014 tarihleri arasındaki 14 aylık süre içerisinde PAÜTF Erişkin AS'ine toplam 88192 hasta başvurusu olmuştur.

Dismenore şikayeti ile toplam 1446 hasta (%1,6) AS'e başvurdu ve bu hastalardan çalışma kriterlerini taşıyan 400 (%0,45) hasta çalışmaya alındı ve hastalar 2 gruba ayrıldı. Piroksikam ve diklofenak sodyum gruplarında 200'er hasta bulunmaktaydı.

Hastaların hastaneye başvuru saatleri değerlendirildiğinde; 08:00 ile 16:00 arası 254 (%63,5), 16:01 ile 23:59 arası 123 (%30,75), 00:00 ile 07:59 arası 23 (%5,75) hastanın başvurduğu görüldü (Şekil 2).



A: 08:00-16:00 B: 16:01-23:59 C: 00:00-07:59

Şekil 2. Hastaların acil servise geliş saatlerinin dağılımı

Hastaların gruplara göre yaş ve kilo dağılımları Tablo 2'de verilmiştir. Piroksikam ve diklofenaksodyum grupları arasında yaş ($p=0,489$) açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmazken, kilo ($p=0,013$) açısından anlamlı fark bulunmuştur. Dismenore şikayetiyle müracaat eden hastaların 375'i (%93,8) $18 \leq \text{yaş} \leq 25$ aralığında tespit edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışma gruplarının sosyodemografik verileri

| Değişkenler | Tedavi Grupları | | | p |
|-------------------|---------------------|---------------------------|-----------------|---------|
| | Piroksikam n (%) | Diklofenaksodyum n (%) | Toplam n (%) | |
| Yaş (%) | | | | |
| 18-25 | 187(93,5) | 188(94) | 375(93,8) | 0,489* |
| 26-35 | 12(6) | 9(4,5) | 21(5,3) | |
| 36-45 | 1(0,5) | 3(1,5) | 4(1,0) | |
| Kilo (±SD) | 55,43±7,6 | 53,60±6,20 | - | 0,013** |

*p değeri Pearson Chi-square testinden elde edilmiştir.

**p değeri t- testinden elde edilmiştir.

Hastalar müracaat ek semptomlarına göre bakıldığında en sık semptomun halsizlik (n=312, %78) olduğu bulunmuştur. Tedavi grupları arasında tüm ek semptomların tedavisi açısından anlamlı fark bulunmadığı görülmüştür (Tablo 3).

Tablo 3. Grupların ek semptomlar açısından karşılaştırılması

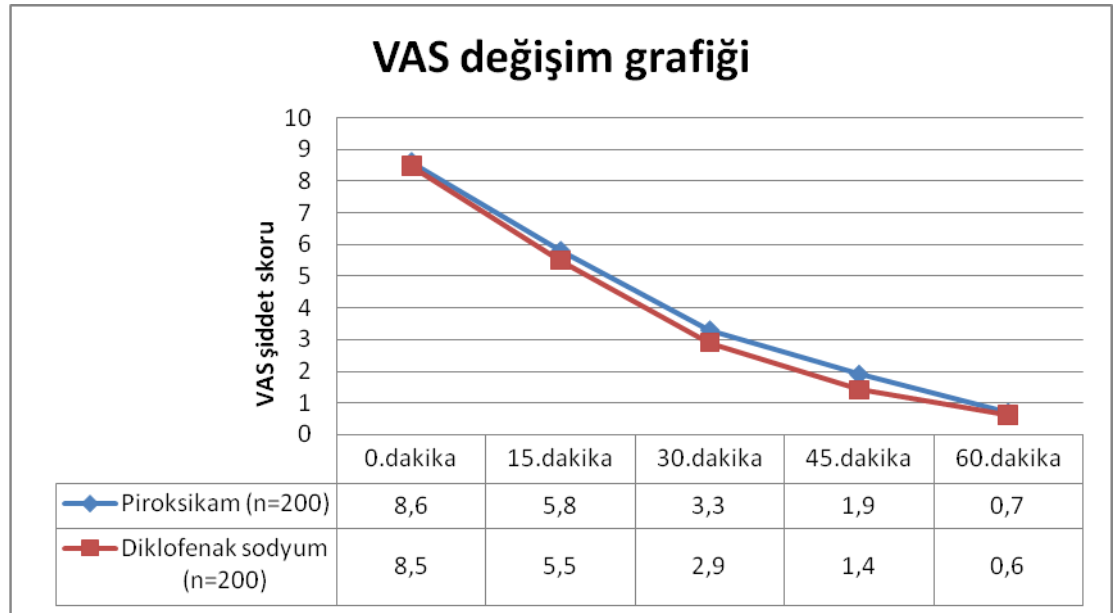
| Ek semptom | Piroksikam n(%) | Diklofenaksodyum n(%) | Toplam n(%) | p |
|--|----------------------------|----------------------------------|------------------------|----------|
| Gelişteki bulantı Var Yok | 133(66,5) 67(33,5) | 140(40,0) 60(30,0) | 273(68,3) 127(31,8) | 0,45 |
| Taburculuktaki bulantı Var Yok | 10(5,0) 190(95,0) | 10(5,0) 190(95,0) | 20(5,0) 380(95,0) | 1 |
| Gelişteki kusma Var Yok | 45(22,5) 155(77,5) | 45(22,5) 155(77,5) | 90(22,5) 310(77,5) | 1 |
| Taburculuktaki kusma Var Yok | 1(0,5) 199(99,5) | 1(0,5) 199(99,5) | 2(0,5) 398(99,5) | 1 |
| Gelişteki başağrısı Var Yok | 34(17,0) 166(83,0) | 38(19,0) 162(81,0) | 72(18,0) 328(82,0) | 0,603 |
| Taburculuktaki başağrısı Var Yok | 2(1,0) 198(99,0) | 4(2,0) 196(98,0) | 6(1,5) 394(98,5) | 0,411 |
| Gelişteki sersemlik Var Yok | 97(48,5) 103(51,5) | 96(48) 104(52) | 193(48,3) 207(51,8) | 0,920 |
| Taburculuktaki sersemlik Var Yok | 26(13) 174(87) | 25(12,5) 175(87,5) | 51(12,8) 349(87,3) | 0,881 |
| Gelişteki halsizlik Var Yok | 151(75,5) 49(24,5) | 161(80,5) 39(19,5) | 312(78) 88(22) | 0,227 |
| Taburculuktaki halsizlik Var Yok | 66(33,0) 134(67,0) | 77(38,5) 123(61,5) | 143(35,8) 257(64,3) | 0,251 |
| Gelişteki aşırı terleme Var Yok | 71(35,5) 129(64,5) | 85(42,5) 115(57,5) | 156(39,0) 244(61,0) | 0,151 |
| Taburculuk aşırı terleme Var Yok | 3(1,5) 197(98,5) | 9(4,5) 191(95,5) | 12(3,0) 188(97,0) | 0,079 |
| Gelişteki ishal Var Yok | 22(11,0) 178(89,0) | 37(18,5) 163(81,5) | 59(14,8) 341(85,3) | 0,034 |
| Gelişteki sinirlilik Var Yok | 103(51,5) 97(48,5) | 99(49,5) 101(50,5) | 202(50,5) 198(49,5) | 0,689 |
| Taburculuktaki sinirlilik Var Yok | 6(3,0) 194(97,0) | 6(3,0) 194(97,0) | 12(3,0) 388(97,0) | 1,0 |

Piroksikam ve diklofenak sodyum uygulaması; dismenore ağrı VAS skorlarını zamanla azaltmakta olup; zamana bağlı değişimleri grafikte benzerlik göstermektedir. Başlangıçtaki piroksikam grubunun dispeptik ağrı VAS skoru 8,6 iken, diklofenak sodyum grubunun 8,5 dur. 60.dakikada piroksikam grubunun 0,7 ye diklofenak sodyum grubunun 0,6'ya gerilemiştir. Grupların VAS değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. ($p=0,326$) (Tablo 4,Grafik 1).

Tablo 4. Gruplardaki Dismenore VAS skorlarının zamana bağlı değişimi

| Dismenore VAS (ort±SD) | Piroksikam (n=200) | Diklofenak sodyum (n=200) | p |
|---------------------------|-----------------------|------------------------------|-------|
| 0.dakika | 8,6±1,2 | 8,5±1,2 | 0,326 |
| 15.dakika | 5,8±2,1 | 5,5±2,2 | |
| 30.dakika | 3,3±2,8 | 2,9±2,6 | |
| 45.dakika | 1,9±2,5 | 1,4±2,2 | |
| 60.dakika | 0,7±1,5 | 0,6±1,3 | |

VAS: cm
p değeri tekrarlayan ANOVA'dan elde edilmiştir.



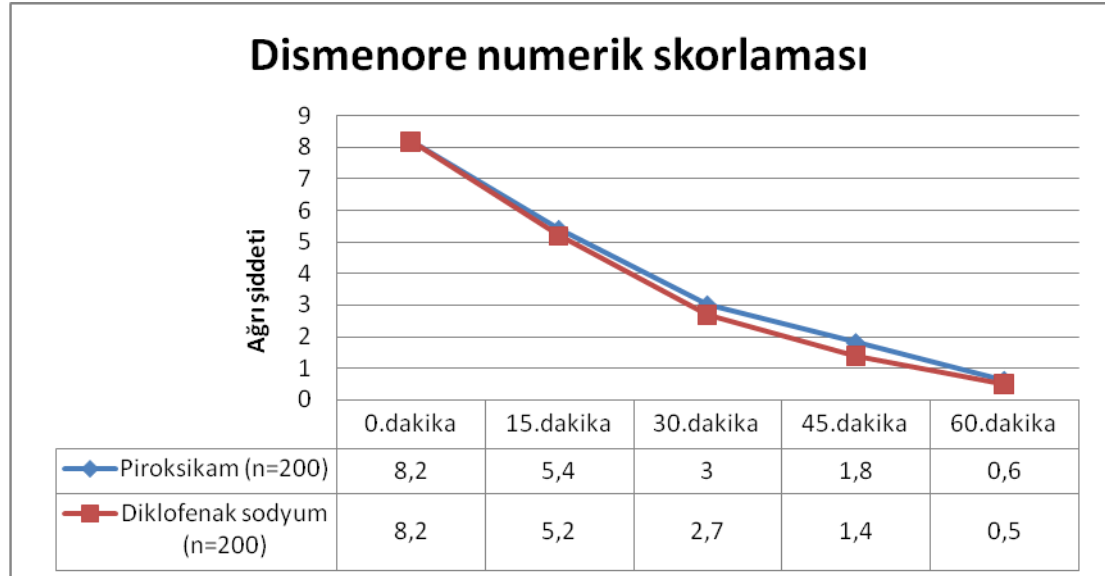
Grafik 1. Gruplardaki Dismenore VAS skorlarının zaman bağlı değişimi

Piroksikam ve diklofenak sodyum uygulaması; dismenore ağrı Numerik skorlarını zamanla azaltmakta olup; zamana bağlı değişimleri grafikte benzerlik göstermektedir. Başlangıçtaki piroksikam ve diklofenak sodyum grubunun dismenore ağrı Numerik skoru 8,2 iken, 60.dakikada piroksikam grubunun 0,6'ya diklofenak sodyum grubunun 0,5'e gerilemiştir. Grupların Numerik skor değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü. (p=0,188) (Tablo 5, Grafik 2).

Tablo 5. Gruplardaki Dismenore NRS skorlarının zamana bağlı değişimi

| Dismenore NRS (ort. ±SD) | Piroksikam (n=200) | Diklofenak sodyum (n=200) | p |
|-----------------------------|--------------------|------------------------------|-------|
| 0.dakika | 8,2±1,4 | 8,2±1,4 | 0,188 |
| 15.dakika | 5,4±2,0 | 5,2±2,1 | |
| 30.dakika | 3,0±2,6 | 2,7±2,4 | |
| 45.dakika | 1,8±2,5 | 1,4±2,1 | |
| 60.dakika | 0,6±1,4 | 0,5±1,2 | |

p değeri tekrarlayan ANOVA'dan elde edilmiştir.



Grafik2. Gruplardaki Dismenore NRS skorlarının zaman bağlı değişimi

Tablo 6. Gruplara Göre Tedavi etkinlikleri

| Değişkenler | Tedavi Grupları | | |
|---|--------------------------------|--------------------------------------|-------|
| | Grup1 Piroksikam (n=200) | Grup2 Diklofenaksodyum (n=200) | p |
| 0-60.dk Dismenore VAS değişimi (ort.±SD) | 7,9±1,8 | 7,9±1,7 | 0,929 |
| 0-60.dk Dismenore Nümerik Skor değişimi (ort.±SD) | 7,5±1,9 | 7,7±1,7 | 0,877 |

p değeri Mann witney U'dan elde edilmiştir.

Verbal rating skala (VRS) incelendiğinde grupların 0-60. dakika VRS'leri düşüş eğilimindedir. Piroksikam ve diklofenak sodyumun 0. ve 60.dakika VRS'leri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır (P=0,704) (Tablo 7).

Tablo 7. Gruplardaki verbal rating skala(VRS)'nin zamana bağlı değişimi

| Değişkenler | Tedavi Grupları | | | | |
|---|-----------------|--------------------------------|--------------------------------------|-------------------|-------|
| | | Grup1 Piroksikam (n=200) | Grup2 Diklofenaksodyum (n=200) | Toplam (n=400) | p |
| 0.dk Verbal rating skala(VRS) | 1 | 160(80) | 163(81,5) | 323(80,8) | 0,704 |
| | 2 | 40(20) | 37(18,5) | 77(19,3) | |
| | 3 | 0 | 0 | 0 | |
| | 4 | 0 | 0 | 0 | |
| 60.dk Verbal rating skala(VRS) | 1 | 0 | 0 | 0 | 0,704 |
| | 2 | 5(2,5) | 3(1,5) | 8(2,0) | |
| | 3 | 38(19) | 35(17,5) | 73(18,3) | |
| | 4 | 157(78,5) | 162(81) | 319(79,8) | |

1:şiddetli 2:Orta 3:Hafif 4:Ağrı yok

p değeri Pearson Chi-square testi ile elde edilmiştir.

Grupların başvuru anında dismenore grade skoruna bakıldığında hastaların büyük çoğunluğu (n=258, %64,5) grade 3 olduğunda hastaneye başvurmuşlardır (Tablo 8).

Tablo 8. Grupların başvuru anında dismenore grade skoru açısından karşılaştırılması

| Dismenore grade skoru (başvuru anında) | Piroksikam n(%) | Diklofenaksodyum n(%) | Toplam n(%) | p* |
|--|-----------------|-----------------------|-------------|-------|
| 0 | 0 | 0 | 0 | 0,393 |
| 1 | 4(2,0) | 1(0,5) | 5(1,3) | |
| 2 | 69(34,5) | 68(34,0) | 137(34,3) | |
| 3 | 127(63,5) | 131(65,5) | 258(64,5) | |

* p değeri Pearson Chi-square testi ile elde edilmiştir.

Çalışma sırasında 45. Dakika VAS skoru >5 olması durumunda hastalara kurtarıcı tedavi uygulandı. Kurtarıcı tedavi sonrası hastalardaki semptomların gerilediği ve yapılan tedavinin faydalı olduğu görüldü. Piroksikam grubunda 25(%12,5) kişiye, diklofenak sodyum grubunda 11(%5,5) kişiye kurtarıcı tedavi verilmiştir. Piroksikam grubundaki hastalarda kurtarıcı tedaviye daha çok gereksinim duyulmuş olup bu fark istatistiksel olarak da anlamlıdır (p=0,014) (Tablo 9).

Bir saatlik çalışma süresi boyunca bulantı gibi ek şikâyetleri olan 2 hastaya ek ilaç verilmiştir. Piroksikam grubundan 1(%0,5) diklofenak sodyum grubundan 1(%0,5) hastaya ek ilaç kullanılmıştır (Tablo 9). Ek ilaç kullanımı açısından istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır (p=1,00).

Hastalar aranarak taburculuk sonrası 24 saat içerisinde tekrarlayan dismenoresinin olup olmadığı sorgulanmıştır. Piroksikam grubundan 30(%15), diklofenak sodyum grubundan 41(%20,5) hastada tekrarlayan dispeptik yakınma saptanmıştır. Taburculuk sonrası 24 saat içerisinde tekrarlayan dismenore değerleri farklılık içermesine rağmen istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır (p=0,150) (Tablo 9).

Gruplara tekrarlayan ağrı saatleri açısından bakıldığında piroksikam alanlarda ilk 6 saat (12, %40), diklofenak sodyum alanlarda 7-12 saatte (14, %34,1) tekrar ağrı gelişmiş fakat gruplar arası istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır (p=0,162) (Tablo 10).

Tablo 9. Gruplara göre tedavi sonuçları

| Değişkenler | Tedavi Grupları | | Toplam (n=286) | p |
|----------------------------|--------------------|---------------------------|-------------------|-------|
| | Piroksikam n(%) | Diklofenak sodyum n(%) | | |
| Kurtarıcı Tedavi | | | | |
| Uygulandı | 25 (12,5) | 11 (5,5) | 36 (9) | 0,014 |
| Uygulanmadı | 175 (87,5) | 189 (94,5) | 364 (91) | |
| Ek semptom tedavisi | | | | |
| Uygulandı | 1 (0,5) | 1 (0,5) | 2 (0,5) | 1 |
| Uygulanmadı | 199 (99,5) | 199 (99,5) | 398 (99,5) | |
| Tekrarlayan Ağrı | | | | |
| Var | 30 (15) | 41 (20,5) | 71 (17,8) | 0,150 |
| Yok | 170 (85) | 159 (79,5) | 329 (82,3) | |

p değeri Pearson Chi-square testi ile elde edilmiştir

Tablo 10.Hastaların tekrarlayan ağrı saatleri

| Tekrarlayan ağrı saatleri | Piroksikam n(%) | Diklofenaksodyum n(%) | p |
|---------------------------|-----------------|-----------------------|-------|
| 0-6.saat | 12(40) | 7(17,1) | 0,162 |
| 7-12.saat | 6(20) | 14(34,1) | |
| 13-18.saat | 5(16,7) | 10(24,4) | |
| 19-24.saat | 7(23,3) | 10(24,4) | |
| Toplam | 30(100) | 41(100) | |

Piroksikam grubunda başlangıç TA (tansiyon arteriyel) sistolik (\pm SD) 118,4 \pm (11,3); diklofenak sodyum grubunda 118,60 \pm (12,00) bulundu (p=0,811). Piroksikam grubunda başlangıç TA Diastolik (\pm SD) 69,6 \pm (10,1) iken; diklofenak sodyum grubunda 72,2 \pm (9,8) bulundu (p=0,009). Başlangıç nabız değerleri (\pm SD) piroksikam grubunda 84,6 \pm (16,1) iken; diklofenak sodyum grubunda 80,8 \pm (12,0) olduğu gözlemlendi (p=0,008). Ateşin (\pm SD) piroksikam grubunda 35,9 \pm (0,5); diklofenak sodyum grubunda 35,8 \pm (0,5) olduğu tespit edildi (p=0,360). Solunum sayısının (\pm SD) piroksikam grubunda 19,6 \pm (4,2) iken; diklofenak sodyum grubunda 19,0 \pm (3,9) olduğu görüldü (p=0,177) (tablo 11).

Tablo11. Gruplara göre başlangıç vital değerleri

| Başlangıç Vital değerleri | Tedavi Grupları | | P |
|-------------------------------------|-----------------------|-----------------------------|-------|
| | Piroksikam (n=200) | Diklofenaksodyum (n=200) | |
| TA sistolik (ort.±SD) ¹ | 118,4±11,3 | 118,6±12,00 | 0,811 |
| TA diastolik (ort.±SD) ¹ | 69,6±10,1 | 72,2±9,8 | 0,009 |
| Nabız (ort.±SD) ² | 84,6±16,1 | 80,8±12,0 | 0,008 |
| Ateş (ort.±SD) ³ | 35,9±0,5 | 35,8±0,5 | 0,360 |
| Solunum sayısı(ort.±SD) | 19,6±4,2 | 19,0±3,9 | 0,177 |

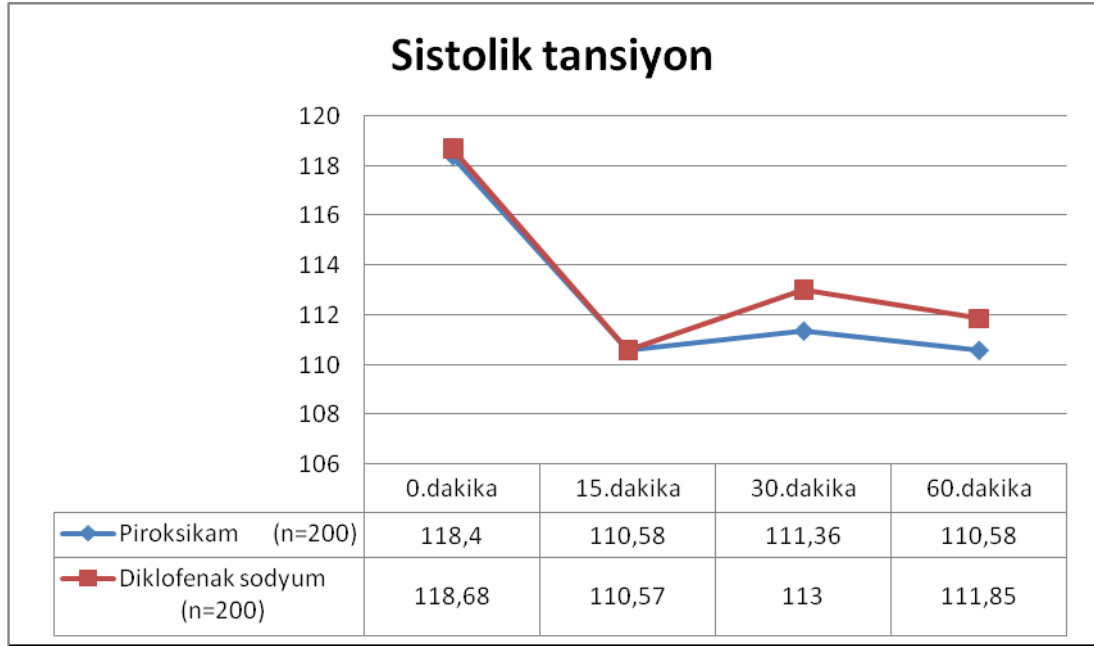
¹: mmHg, ²: atm/ dakika, ³: C° , ⁴: nefes/ dakika
P değeri t- testinden elde edilmiştir.

Piroksikam grubundaki hastaların ortalama TA sistolik başlangıç değeri 118,40 mmHg ve diklofenak sodyum grubunda 118,68 mmHg'dır. 15. dakikadaki TA sistolik değerleri sırasıyla 110,58 ve 110,57 mmHg'dır. 30. dakikadaki TA sistolik değerleri sırasıyla 111,36, 113 mmHg'dır. 60. dakikadaki TA sistolik değerleri sırasıyla 110,58 ve 111,85 mmHg'dır. Piroksikam ve diklofenak sodyum grubunun TA sistolik değerlerine etkisi (p<0,001; p<0,001) istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Grafik 3, Tablo 12).

Tablo12. Gruplardaki TA Sistolik zamana bağlı değişimi

| TA sistolik (ort. ±SD) | Piroksikam (n=200) | Diklofenak sodyum (n=200) | p* | p** |
|---------------------------|-----------------------|------------------------------|-------|-------|
| 0.dakika | 118,40±11,39 | 118,68±12,01 | 0,811 | 0,264 |
| 15.dakika | 110,58±10,63 | 110,57±10,75 | 0,993 | |
| 30.dakika | 111,36±9,93 | 113,00±11,39 | 0,125 | |
| 60.dakika | 110,58±10,21 | 111,85±11,23 | 0,238 | |
| p ** | P<0,001 | P<0,001 | ----- | ----- |

* p değeri t- testinden elde edilmiştir. ** p değeri tekrarlayan ANOVA'dan elde edilmiştir.
TA sistolik:mmHg



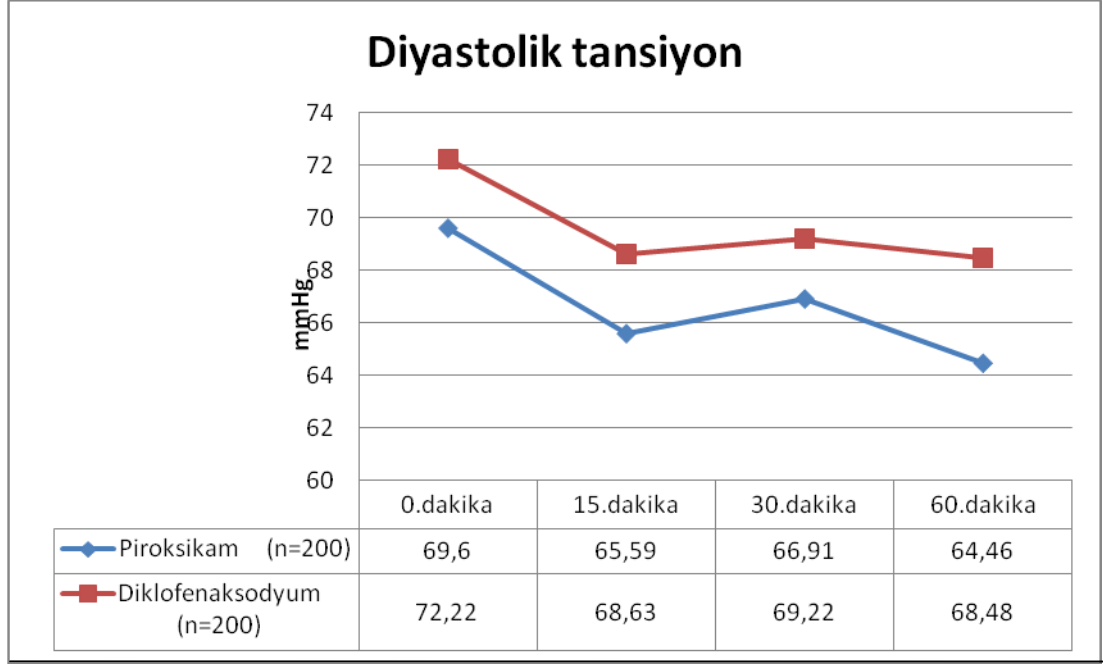
Grafik 3. Gruplardaki TA Sistolik zamana bağılı değişimi

Piroksikam grubundaki hastaların TA diyastolik başlangıç değeri 69,60 ve diklofenak sodyum gurubunda 72,22 mmHg'dır. 60. dakikadaki TA diyastolik değerleri sırasıyla 64,46 ve 68,48 mmHg'dır. Her iki grubunda TA diyastolik üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P < 0,001$; $p < 0,001$) (Grafik 4, Tablo 13).

Tablo13. Gruplardaki TA Diastolik zamana bağılı değişimi

| TA diastolik (ort. \pm SD) | Piroksikam (n=200) | Diklofenaksodyum (n=200) | p* | p** |
|------------------------------|--------------------|--------------------------|--------|--------|
| 0.dakika | 69,60 \pm 10,11 | 72,22 \pm 9,88 | 0,009 | <0,001 |
| 15.dakika | 65,59 \pm 11,27 | 68,63 \pm 8,34 | 0,002 | |
| 30.dakika | 66,91 \pm 8,90 | 69,22 \pm 8,73 | 0,009 | |
| 60.dakika | 64,46 \pm 11,67 | 68,48 \pm 8,08 | <0,001 | |
| p ** | <0,001 | <0,001 | ----- | ----- |

* p değeri t- testinden elde edilmiştir. ** p değeri tekrarlayan ANOVA'dan elde edilmiştir. TA diastolik:mmHg



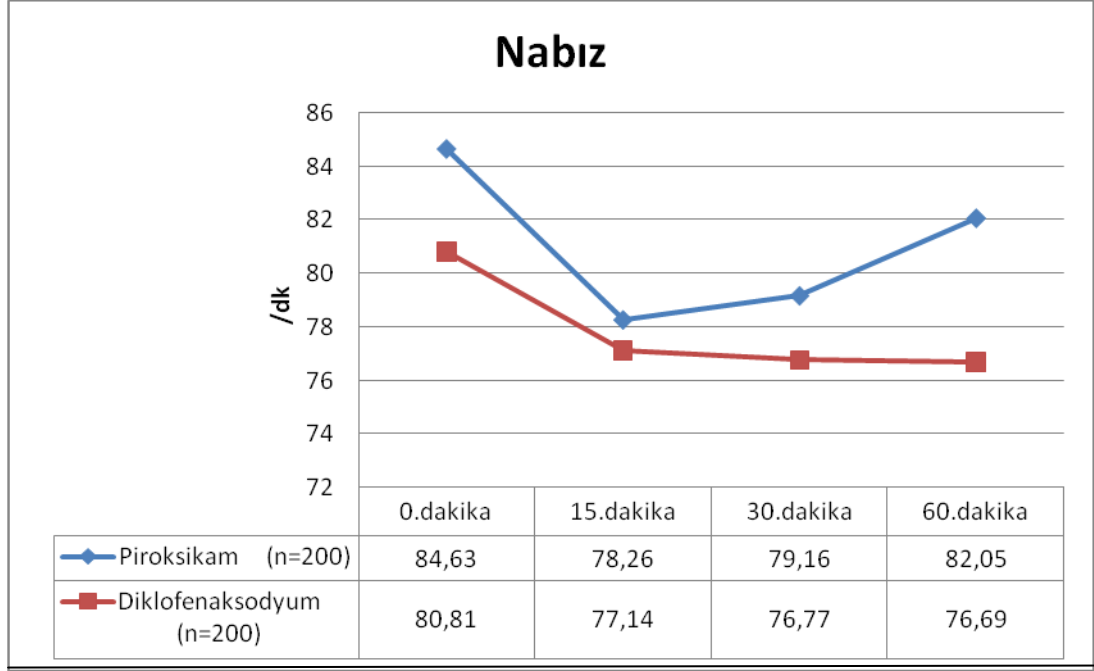
Grafik 4. Gruplardaki TA Diastolik zaman bağılı değişimi

Gruplara göre nabızın zamana bağılı değişimi incelendiğinde, piroksikam grubunun başlangıçtaki dakika atım sayısı ortalama 84,63 iken; diklofenak sodyum grubunda 80,81 /dk'dır. 60. dakikadaki atım sayısı piroksikam grubunda ortalama 82,05 iken; diklofenak sodyum grubunda 76,69 /dk'dır. Piroksikam ve diklofenak sodyum grubunun nabızın zamana bağılı değişimi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0,001$; $p < 0,001$) (Grafik 5, Tablo 14).

Tablo14. Gruplardaki Nabızın zamana bağılı değişimi

| Nabız(ort.±SD) | Piroksikam (n=200) | Diklofenaksodyum (n=200) | p* | p** |
|------------------|--------------------|--------------------------|--------|--------|
| 0.dakika | 84,63±16,15 | 80,81±12,00 | 0,008 | <0,001 |
| 15.dakika | 78,26±10,71 | 77,14±11,06 | 0,304 | |
| 30.dakika | 79,16±10,54 | 76,77±10,39 | 0,023 | |
| 60.dakika | 82,05±11,81 | 76,69±8,81 | <0,001 | |
| p** | <0,001 | <0,001 | ----- | ----- |

* p değeri t- testinden elde edilmiştir. ** p değeri tekrarlayan ANOVA'dan elde edilmiştir.
Nabız:atım/dakika



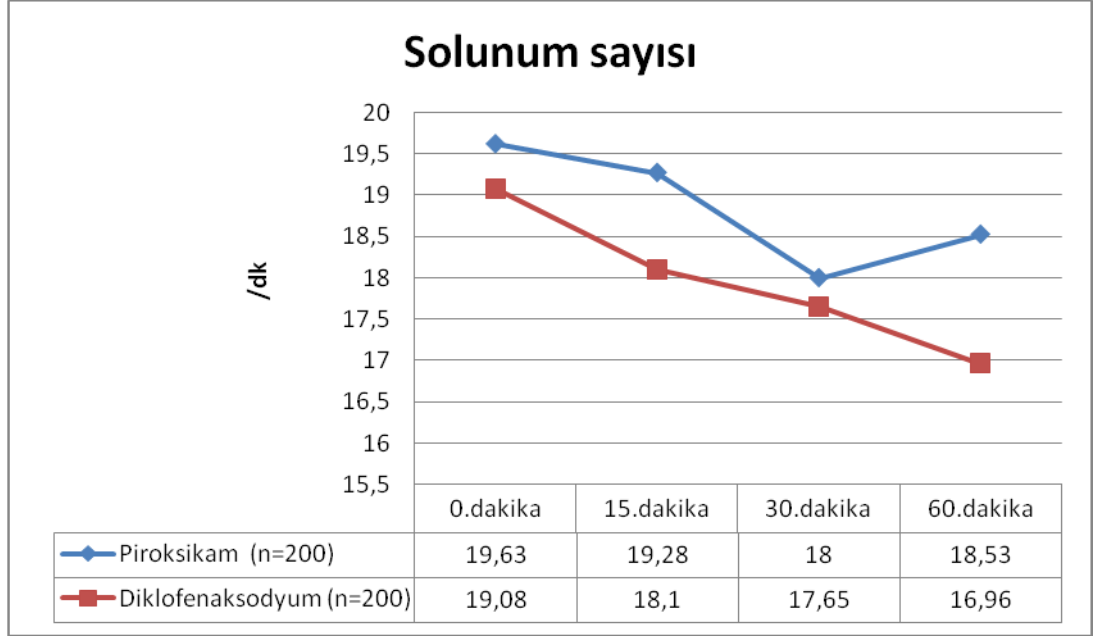
Grafik 5. Gruplardaki nabızın zamana bağlı değişimi

Gruplardaki hastaların dakikadaki solunum sayısının zaman bağlı değişimi incelendiğinde, piroksikam grubunda ortalama 19,63; diklofenak sodyum grubunda ortalama 19,08'dir. 60.dakikadaki solunum sayısı piroksikam grubunda 18,53; diklofenak sodyum grubunda 16,96 olduğu görüldü. Her iki grubunda solunum sayısı üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P<0,001$; $p<0,001$) (Grafik 6, Tablo 15).

Tablo15. Gruplardaki Solunum sayısının zamana bağlı değişimi

| Solunum sayısı (ort.±SD) | Piroksikam (n=200) | Diklofenaksodyum (n=200) | p* | p** |
|--------------------------|--------------------|--------------------------|--------|-------|
| 0.dakika | 19,63±4,21 | 19,08±3,99 | 0,177 | 0,032 |
| 15.dakika | 19,28±4,14 | 18,10±4,66 | 0,008 | |
| 30.dakika | 18,00±3,44 | 17,65±2,77 | 0,271 | |
| 60.dakika | 18,53±3,17 | 16,96±3,01 | <0,001 | |
| p** | <0,001 | <0,001 | ---- | ---- |

* p değeri t- testinden elde edilmiştir. ** p değeri tekrarlayan ANOVA'dan elde edilmiştir.
Solunum sayısı: nefes/dakika



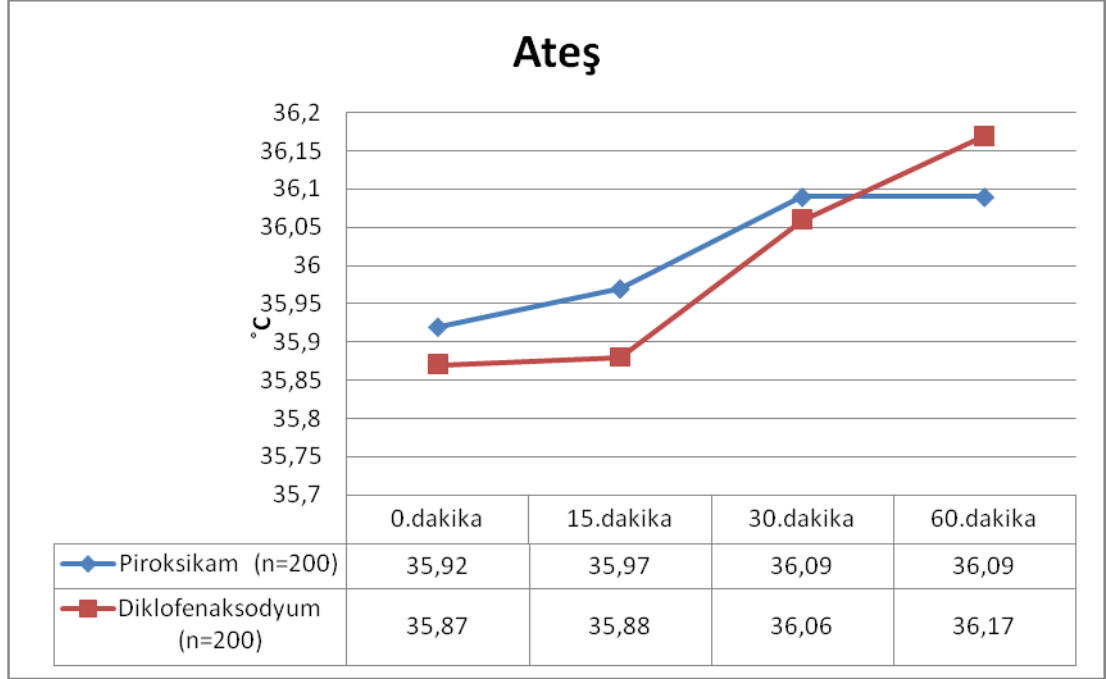
Grafik 6. Gruplardaki Solunum sayısının zamana bağlı değişimi

Gruplardaki Ateşin zamana bağlı değişimi incelendiğinde, piroksikam grubunda ortalama ısı 35,92 iken; diklofenak sodyum grubunda ortalama 35,87 °C'dir. 60. dakikadaki ölçülen ateş değerleri piroksikam grubunda 36,09 iken; diklofenak sodyum grubunda ise 36,17 °C'dir. Gruplar arasında ateşin zamana bağlı değişimi açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık olmadığı görüldü (P=0,603) (Grafik 7, Tablo 16).

Tablo 16. Gruplardaki Ateşin zamana bağlı değişimi

| Ateş(ort. ±SD) | Piroksikam (n=200) | Diklofenaksodyum (n=200) | p* | p** |
|------------------|--------------------|--------------------------|-------|-------|
| 0.dakika | 35,92±0,56 | 35,87±0,50 | 0,360 | 0,603 |
| 15.dakika | 35,97±0,55 | 35,88±0,52 | 0,114 | |
| 30.dakika | 36,09±0,45 | 36,06±0,39 | 0,481 | |
| 60.dakika | 36,09±0,52 | 36,17±0,39 | 0,072 | |
| p** | <0,001 | <0,001 | ---- | ---- |

* p değeri t- testinden elde edilmiştir. ** p değeri tekrarlayan ANOVA'dan elde edilmiştir.
Ateş: °C



Grafik 7. Gruplardaki Ateşi zamana bağlı değişimi

Grupların yan etki açısından karşılaştırılmasında piroksikam grubunda 2 (%1,0) (epigastrik ağrı), diklofenak sodyum grubunda 2 (%1,0) (epigastrik ağrı) hastada yan etki geliştiği gözlemlenmiştir. Tespit edilen yan etkide gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir (Tablo 17).

Tablo 17. Grupların yan etkiler açısından karşılaştırılması

| Epigastrik ağrı | Piroksikam (n=200) | Diklofenaksodyum (n=200) | Toplam | p |
|-----------------|--------------------|--------------------------|---------|---|
| Var | 2(1,0) | 2(1,0) | 4(1,0) | 1 |
| Yok | 198(99) | 198(99) | 396(99) | |

P değeri Chi-square testi ile elde edilmiştir.

5.TARTIŞMA

Çalışmamızda, acil servise dismenore yakınmasıyla başvuran 400 hastada piroksikam ve diklofenak sodyumun dismenore tedavisindeki etkinliklerini karşılaştırdık. Her bir tedavi grubunda VAS, numerik skala ve verbal skalasına göre yaptığımız değerlendirmelerde, ağrının istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde azaldığını tespit ettik ($p<0.001$). Aynı zamanda piroksikam ve diklofenak sodyum gruplarının tedavi etkinlikleri açısından yapılan değerlendirmede, gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark olmadığını bulduk (VAS $p=0,326$, numerik skala $p=0,188$ ve verbal skala $p=0,704$). Bununla beraber, piroksikam grubunda diklofenak sodyum grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde daha fazla kurtarıcı tedavi kullanımı ($p=0,014$) olduğunu tespit ettik. Tedavi sonrası ilk 24 saatte ağrının tekrarlama oranı açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark olmadığını gördük. Çalışma sonuçlarımız, NSAİİ'lerin dismenore tedavisinde ağrıyı azaltmada birbirlerine üstünlüğünün olmamasının (10,56,57) görülmesi yönünden literatürle benzer bulunmuştur.

Menstrüasyon sırasında görülen ağrılı uterus kasılmaları olan dismenore, primer ve sekonder olmak üzere başlıca iki ana kategoride incelenir (2). Primer dismenore herhangi bir makroskopik pelvik patoloji olmaksızın meydana gelen menstrüel ağrı olarak tanımlanır. Tipik olarak menarştan sonraki ilk birkaç yılda oluşur (3), prevalansı bazı bölgelerde %90'a kadar çıkabilen ve kadınlar arasında hayat kalitesini düşüren, okul ve iş hayatını olumsuz etkileyen en yaygın sebeplerden bir tanesi olarak bilinmektedir (2). Gerçekten de Unsal ve ark.nın (58) 623 kız öğrenci üzerinde yaptıkları bir araştırmada dismenorenin oldukça yaygın bir sağlık problemi olduğu ve üniversite öğrencileri arasında sağlıkla ilişkili hayat kalitesini negatif etkilediği belirtilmiştir. Biz de çalışmamıza primer dismenoresi olan hastaları aldık.

Patogenez ve mekanizması günümüzde nispeten oldukça iyi ortaya konulmaya başlayan ağrının şiddetinin kesin ölçümünü göstermek sağlık mensuplarının en sık yüz yüze kaldığı zorluklardan birisidir (59). Ağrının ortaya konulmasında basit tanımlayıcı ölçek, görsel kıyaslama ölçeği ve sayısal ölçekler gibi subjektif olarak tanımlanan ve ağrıyı objektif hale getirerek etkili ağrı

kontrolünü sağlamaya yönelik olarak uygulanan yöntemler bulunmaktadır. Bunlar içerisinde VAS sayısal olarak ölçülemeyen bazı değerleri sayısal hale çevirmek için kullanılır (60). VAS olarak bilinen ölçeğin çeşitli ağırların derecesini ortaya koymada kullanıldığı pek çok çalışmada gösterilmiştir. Bununla ilişkili olarak Lmoy'nin toplam 1387 dimenoreli kadın hastada yaptığı çalışmada hem VAS hem de numerik ağrı skalasının dismenore ağrısının tespitinde kullanışlı bir yöntem olduğu ortaya konulmuştur (59).

Ayan ve ark.nın (2) toplam 80 olgunun incelendiği diğer bir ileriye dönük çalışmada, primer dismenoreli hastalardaki VAS değerleri 0. dakikada parasetamol grubunda $8,6\pm 1,3$ diklofenak sodyum grubunda $7,6\pm 1,6$ şiddetinde, 30. dakikada ise parasetamol grubunda $0,7\pm 0,5$ diklofenak sodyum grubunda $2,6\pm 1,6$ şiddetinde saptanmıştır ve her iki grubunda VAS skorlarının zamana bağlı değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızda dismenore ağrısının tespitinde Lmoy'nin (59) çalışmasında olduğu gibi VAS ve numerik ağrı skalasını, farklı olarak verbal rating skalayı kullandık. Çalışmamızda VAS değerleri piroksikam grubunda 0. dakikada 8.6 ± 1.2 , diklofenak sodyum grubunda 8.5 ± 1.2 , 30.dakikada piroksikam grubunda 3.3 ± 2.8 , diklofenak sodyum grubunda 2.9 ± 2.6 , 60.dakikada piroksikam grubunda 0.7 ± 1.5 , diklofenak sodyum grubunda $0,6\pm 1.3$ bulunmuştur ve her bir tedavi grubunda VAS, numerik skala ve Verbal skalasına göre yaptığımız değerlendirmelerde, dispeptik ağrının istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde azaldığını tespit ettik ($p<0.001$). Ayan ve ark.'nın (2) çalışmasının acil serviste yapılması, semptom şiddetinin VAS ile değerlendirilmesi, diklofenaksodyum kullanılması, diklofenaksodyum uygulanan hastalarda çalışmanın 0. ve 30. dakikasında ölçülen VAS skorundaki azalma oranları bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Hasta takip süresi açısından incelendiğinde bizim çalışmamızla farklılık göstermektedir. Çalışmamızda görüldüğü gibi diklofenaksodyum uygulanan primer dismenoreli hastalardaki tama yakın rahatlamayı görmek için 60 dakikalık izlem süresi gerekmekte olup çalışmamızın bu bağlamda Ayan ve ark.'nın (2) çalışmasından üstün olduğunu düşünmekteyiz.

Letzel ve ark. (57) çok merkezli yaptıkları çalışmada dismenoreyi tedavi etmede aseklofenak'ın plasebo ve naproksene göre etkinliğini ve güvenilirliğini araştırmışlardır. Bizim çalışmamızda dismenore tedavisinde plasebo grubunun

etkinliği, etik kurul tarafından onay verilmediği için değerlendirilemedi. Çalışma; prospektif, randomize, çift kör, 3 aşamalı olarak dizayn edilmiş ve primer dismenoresi olan 99 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Bizim alışmamızda prospektif, randomize, çift kör bir çalışmadır. Hastalar r gruba ayrılmıştır. Çalışmada; 1. gruba aseklofenak 100 mg tablet, 2. gruba naproksen 500 mg tablet, 3. gruba plasebo oral yolla verilmiştir. Kurtarıcı ilaç olarak parasetamol 650 mg tablet kullanılmıştır. Ağrının değerlendirilmesi 10 puanlık VAS skoru üzerinden yapılmıştır. Çalışmaya VAS skoru 6 ve üzerinde olan, dahil olma kriterlerine uyan, primer dismenoresi olan, aydınlatılmış onam alınan hastalar alınmıştır. Çalışmada hastaların VAS skorlarına ilacı aldıktan 0.5, 1, 1.5, 2, 4, 6 ve 8 saat sonra bakılmıştır. Hastalar alışma ilacını aldıktan 2 saat sonra gerekli duydukları durumda kurtarıcı ilacı almışlardır. Aynı hasta ağrısının tedavi edilecek seviyeye ulaştığı 3 periyotta çalışmaya alınmıştır. Kayıtlar için elektronik hasta günlüğü kullanılmıştır. Çalışmada sonuç olarak; aseklofenak ve naproksenin plaseboya göre istatikselsel olarak anlamlı olacak şekilde ağrıyı geçirmede daha etkili olduğu bulunmuştur, ayrıca aseklofenak ve naproksen arasında ağrı skorları açısından istatikselsel olarak önemli bir fark bulunmamıştır. Aseklofenak ve naproksen alımı sonrasında kurtarıcı ilaca ihtiyaç duyan kadınların yüzdesi plasebo ile tedavi edilenlere göre istatikselsel olarak anlamlı derecede az, iki aktif ilaç grubu arasındaki karşılaştırmada istatikselsel olarak önemli bir fark bulunmamıştır. Çalışma süresi boyunca plasebo tedavisinde 6 yan etki, aseklofenak tedavisinde 10 yan etki, naproksen tedavisinde 15 yan etki yaşanmıştır. Tedavi grupları arasında yan etkileri karşılaştıran önemlilik testleri uygulanmamıştır nk yan etki yaşayanların sayısı çok azdır. Çalışmada en çok rapor edilen yan etki baş ağrısı (12 vaka) ve karın ağrısıdır (4 vaka, hepsi naproksen grubunda, olasılıkla naproksene bağlı olabileceğine karar verilmiştir). Bu çalışmadaki tedavi başarisının değerlendirilmesinde VAS leğinin kullanılması, iki ilaç (bizim çalışmamızda olduğu gibi her ikisi de NSAİİ grubunda) arasında ağrı skorları açısından istatikselsel olarak fark olmaması, yan etki yaşayanların sayısının az olması bizim çalışmamız ile olan benzerlikleridir. Fakat bu çalışma acil servis tedavisine yönelik olmayıp, farmakolojik ajanların oral formları kullanılarak hastaların uzun dönem takibiyle yapılmış çalışmadır. Acil serviste NSAİİ'lerin dismenore tedavisindeki katkısının daha net bir şekilde ortaya konabilmesi açısından acil servis kaynaklı daha fazla

prospektif, randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu çalışmada kurtarıcı ilaca ihtiyaç duyma açısından iki aktif ilaç grubu arasındaki karşılaştırmada istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır fakat bizim çalışmamızda çalışmaya alınan 400 hastadan piroksikam grubunda 25(%12,5) kişiye, diklofenak sodyum grubunda 11(%5,5) kişiye kurtarıcı tedavi verilmiştir. Piroksikam grubundaki hastalarda kurtarıcı tedaviye daha çok gereksinim duyulmuş olup bu fark istatistiksel olarak da anlamlı ($p=0,014$) bulunmuştur, iki çalışma arasındaki bu farklılığın kurtarıcı tedavi verme sürelerindeki (bizim çalışmamızda 45. dakika, bu çalışmada 2. saat) farklılıktan ya da kurtarıcı tedavi verme esnasındaki VAS skorlarındaki (bizim çalışmamızda >5 , bu çalışmada belirtilmemiş) farklılıktan kaynaklanıyor olabilir. Güvenilirlik açısından bakıldığında bizim çalışmamızda çok daha az yan etki gelişmiştir, bunun sebebi ilaç etken maddelerinin farklı oluşu ya da ilaçların uygulanış yollarının farklı oluşu olabilir fakat bizim çalışmamızda kullanılan ilaçların (tek doz im piroksikam 20mg ve tek doz im diklofenak sodyum 75 mg) , tek doz oral aseklofenak 100 mg ve tek doz oral naproksen 500mg dan daha güvenli olduğunu düşünüyoruz.

Mello ve ark. (56) yaptıkları çalışmada; dismenore şikayeti olan hastalara verilen tedavide 500 mg mefenamik asit, 7,5 mg meloksikam ve 15 mg meloksikamın etkinlik ve güvenlik açısından birbirine üstünlüklerini karşılaştırmıştır. Çalışma prospektif, randomize, çiftkör, çift plasebo, çok merkezli, çok uluslu olarak dizayn edilmiştir. 10 merkez bu çalışma için kurulmuştur (3'ü Meksika'da 7'si Brezilya'da). Her merkezin en az 10 hastası vardı. Meksika'daki 2 merkezdeki 337 deneğin 245'i çalışmaya alınmıştır. Çalışmaya katılan hastaların yaş ortalamasının 28,3 olduğu izlenmiştir. Değerlendirme ölçeği olarak 100 mm'lik VAS skalası kullanılmış, ağrının 0, 2, 4, 6, 8 ve 16. saatinde not edilen VAS skalası sonuçlarında ağrı değeri 35 mm üzerinde olan hastalar çalışmaya alınmıştır. Çalışmada hastalar 3 gruba ayrılmış, 1. gruba; günde bir kez bir tablet meloksikam 7,5 mg, 2. gruba; günde bir kez bir tablet meloksikam 15 mg, 3. gruba; günde üç kez 1 tablet mefenamik asit 500 mg verilmiş. 3 tedavi grubu göz önüne alındığında, denek ve araştırmacı açısından etkinliğin genel değerlendirilmesi paterninde herhangi bir farklılık tespit etmek mümkün değildi. Sonuçlar çalışılan ilaç verildikten 2 saat sonra hastaların büyük kısmında semptomlarda iyileşme olduğunu göstermiştir.

Deneklerde dismenore ile ilişkili en sık semptomlar yorgunluk (%87), sinirlilik (%85), baş ağrısı (%72) iken en seyrek semptom vakaların %26'sında gözlenen diyare idi. Ortalama insidans gözlenenler baş dönmesi (%57), terleme (%42), kusma (%38). Bu semptomların arasında dikkat çeken farklılıklar olsa da, bulgular arasında istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Tedavi edilen deneklerin demografik özellikleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Yan etki görülen hastaların yüzdesi en fazla 1500 mg mefenamik asit alan grupta idi. Yan etkilerin sayısı ile meloksikam dozu arasında belirli bir patern gözlenmemiştir. Üç tedavi kolunda da en yaygın rapor edilen yan etki gastrointestinal bozukluklar olmuştur. Çalışmada ilaçların VAS skorlarına olan etkisi sayısal olarak belirtilmemiştir fakat bizim çalışmamızda ve Letzel ve ark. çalışmasında olduğu gibi bu çalışmadada ilaçların etkinlikleri arasında bir fark saptanmamıştır. Dismenore ile ilişkili semptomlara bakıldığında çalışmamızda bu çalışmaya benzer şekilde en seyrek semptom diyare (%14), en sık semptom halsizlik (%78), sinirlilik (%50) ve ortalama insidans gözlenenler terleme (%39), kusma (%22), sersemlik (%48) olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda %18 baş ağrısı görülürken, bu çalışmada %72 hastada gelişte baş ağrısı saptanmıştır, bu farkın etnik farklılıktan ortaya çıktığı kanaatindeyiz. Her iki çalışmanın (çalışmamız ve bu çalışma) zayıf yönü plasebo grubunun olmamasıdır. Plasebo grubu olsaydı, tek tek ilaçlar ve plasebo arasında yeterli karşılaştırma mümkün olacaktı ve ilaç etkisinin başlamasından itibaren zaman aralıkları arasındaki farklılıklar belirlenebilecekti aynı zamanda dismenore ile ilgili semptomlardan hangisinin ilaç etkisiyle azaldığını, hangisinin spontan azaldığını analiz etme gücünde artmış olacaktı. Bu çalışma gastrointestinal yan etkilerin en çok saptanan yan etkiler olması bakımından çalışmamıza benzerdir. Çalışmamızda hastalardaki rahatlama 45 dakika sonra görülürken bu çalışmada 2 saat sonra görülmektedir. Acil servise gelen hastalar şiddetli ağrı ile geldikleri için tedavinin parenteral uygulanmasının daha konforlu, daha hızlı ve daha etkin olduğunu gözlemlemekteyiz. Çalışmada uzun süreli takip gerekmesi acil servis şartlarında zor olduğu ve ilaçların oral kullanılması yerine parenteral uygulamanın daha uygun olacağı görüşündeyiz.

Iacovides ve ark. (61) yaptıkları çalışmada; diklofenak potasyum verilen primer dismenoresi olan hastalarda ağrının 24 saatlik seyrine bakmışlar. Çalışma; prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü olarak dizayn edilmiş olup 24 hasta

çalışmaya alınmıştır. Hastaların semptomlarının şiddeti; 10 puanlık VAS skalası ile (0=hiç ağrı hissetmiyorum, 10=hayatımdaki en kötü ağrı varlığı) değerlendirilmiş, VAS>60mm olanlar çalışmaya dahil edilmişlerdir. Çalışmanın ilaçları birebir aynı jelâtin kapsüllerde diklofenak potasyum (50 mg) ya da plasebo (çubuk şeker) idi. Çalışma iki menstruasyon boyunca yürütülmüş ve her bir menstruasyonda katılımcılar farklı grup ilaç kullanmışlardır. Tüm katılımcılar ağrının sabah uandıktan kısa süre sonra başladığını tariflemiştir (Sabah 8:00-10:00 arası). Ağrının 0, 2, 5, 7. saatinde, akşam yatmadan önce ve sabah kalkınca VAS'da ağrıyı işaretlemeleri istenmiştir. Hastalar çalışmanın başlangıcında, 5. saatinde ve akşam yatmada önce olmak üzere 3 kez çalışma ilacı almışlardır. Kurtarıcı ilaç olarak hastalar daha önce kullanıp fayda gördükleri dismenore ağrısını hafifleten ilacı kullanmışlardır. Sonuçta her iki grupta da ilaç almadan önce dismenore ağrı yoğunluğu bakımından belirgin bir fark saptanmamıştır (p=0,90). Plasebo grubunda 6 katılımcı kurtarıcı ilaç kullanmıştır. Diklofenak potasyum alan katılımcıların birinci kapsülü aldıktan sonra ağrıları belirgin şekilde azalmış ve çalışma süresince ilk ağrı seviyesinin altında kalmıştır (p<0,001). Ayrıca katılımcılar her kontrol noktasında ağrı yoğunluklarının diklofenak potasyum aldıkları dönemde, plasebo aldıkları döneme oranla daha düşük olduğunu ortaya koymuşlardır (p<0,001). Plasebo kullanan hastalarda 24 saatlik sürede ağrı yoğunluğu ilk kapsül alımından sonra ilk beş saatte azalmış daha sonra ise 60mm civarında kalmıştır. 50mg lik diklofenak potasyumun gün içerisinde 3 kez kullanılması plasebo kullanan gruba oranla menstrual ağrıyı 24 saat boyunca daha etkili bir şekilde azaltmıştır (p<0,001). Iacovides ve ark. yaptığı çalışmada primer dismenore tedavisinde NSAİİ kullanılması, tedaviye yanıtın VAS skoru ile değerlendirilmesi ve NSAİİ kullanılan grupta VAS skorunun zamanla azalması (p<0,001) yönünden bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir fakat hasta sayısının az olması, plasebo kullanılması ve hastaların uzun süreli takip gerektirmeksini yönüyle bizim çalışmamızdan farklıdır.

Marjoribanks ve ark. (10) 73 randomize kontrollü çalışmayı dahil ettikleri metaanalizde NSAİİ'lerin primer dismenore tedavisinde parasetamol ve plaseboya göre ağrıyı geçirmede daha etkili oldukları tespit edilmekle birlikte primer dismenore tedavisinde hangi NSAİİ'nin daha güvenli ve daha etkin olduğu konusunda yeterli kanıt olmadığı belirtilmiştir. Ayrıca yaptığımız literatür araştırmamızda,

dismenorenin acil servis tedavisiyle ilgili çalışmaların oldukça kısıtlı olduğunu gördük. Her iki anlamda da bizim çalışmamızın literatüre katkı sağlayacağı düşüncesindeyiz.

Çalışmamıza toplamda 400 hasta dahil edilmiştir. Acil serviste dismenore tedavisi üzerinde yapılan çalışmanın (2) hasta sayısı ile çalışmamızın hasta sayısı kıyaslandığı zaman, çalışmamıza dâhil edilen hasta sayısının yüksekliği dikkati çekmekte olup; bunun çalışmamızın gücü açısından önemli bir farklılık olduğunu düşünmekteyiz.

Verilerden edinilen bilgiye göre kadınların yaklaşık %54'ünün menstruasyonu sabah vakitlerinde, %32'si öğleden sonra ya da ikindi vakitlerinde. %14'ü ise gece başlamaktadır (62). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde %63 hasta saat 08:00-16:00 arasında, %30 hasta saat 16:01-23:59 arasında, %5 hasta saat 00:00-07:59 arasında acil servisimize dismenore yakınması ile müracaat etmiştir. Dismenore ağrı etyolojisindeki temel faktörler olarak bilinen prostaglandinler, vassopressin, uterus kan akımı, kasılabilirliğin hepsi diüurnal patern izlemektedir. Bu bakış açısı ile dismenore ağrısının diüurnal olduğu sonucuna varılabilir (63,64). Fakat dismenorenin diüurnal paterni olup olmadığını araştırmak için daha büyük gruplarla, gözlem süresi uzun olan, plasebo kontrollü çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla acil servislerdeki yoğunluk göz önüne alındığında uygulanabilirliğinin zor olduğu kanaatindeyiz.

Ayan ve ark.nın (2) yaptığı çalışmada diklofenak sodyum verilen grupta nabız değerleri 0. ve 30. dakikalarda kaydedilmiş olup ortalama değerleri sırasıyla 83.3 ve 79.9 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda benzer şekilde diklofenak sodyum grubunda 0. ve 30. dakikada ortalama 80.8 ve 76.77 bulunmuş olup azalma eğilimindedir.

Piroksikamın insanda plazma eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 50 saat diklofenak sodyumun ise 2,3 saattir (54,55). Çalışmamızda tedavi sonrası 24 saatlik zaman diliminde piroksikam grubunda %15, diklofenak sodyum grubunda %20,5 olguda tekrar analjezik gerektiren ağrısı olmuştur (p=0,150). Piroksikam grubunda tedavi sonrası 24 saatlik sürede analjezik ihtiyacının az olmasının sebebinin eliminasyon yarı ömründeki uzunluktan kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Primer dismenore geç adolesan dönemde ve 20'li yaşlarda pik yapmaktadır (22). Artan yaş ve artan parite ile birlikte insidans düşmektedir. Bir çok çalışmada

(17,23,24) doğum yapmış kadınlarda dismenorenin prevalansı ve ciddiyetinin daha az olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olacak şekilde hastaların yaş ortalaması 21,4 bulunmuştur.

6.SONUÇ

Çalışmamızda primer dismenore tedavisinde parenteral tek doz piroksikam ve diklofenak sodyumun analjezik etkinliğini karşılaştırdık. Çalışmamızın sonucunda, primer dismenore tedavisinde parenteral tek doz uygulanan 20 mg piroksikam ve 75 mg diklofenak sodyumun analjezik etkinliği arasında fark olmadığı; her iki ilacında dismenoreyi tedavi ettiği görüldü. Bununla birlikte; piroksikam grubunda, diklofenak sodyum grubuna oranla daha fazla kurtarıcı tedaviye ihtiyaç duyulduğu görüldü. Tedavi sonrası 24 saatlik zaman diliminde piroksikam grubunda %15, diklofenak sodyum grubunda %20,5 kişinin tekrar analjezik gerektiren ağrısı olduğu, ancak bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü.

KAYNAKLAR

1. Jamieson DJ, Steege JF. The prevalence of dysmenorrhea, dyspareunia, pelvic pain, and irritable bowel syndrome in primary care practices. *Obstet Gynecol.* Jan 1996;87(1):55-8.
2. Ayan M, Taş U, Söğüt E, Arıcı S, Karaman S, Esen M, Demirtürk F. Comparing efficiencies of diclofenac sodium and paracetamol in patients with primary dysmenorrhea pain by using Visual Analog Scale. *Ağrı* 2013;25(2):78-82
3. Koltz MM. Dysmenorrhea, endometriosis and pelvic pain. In: Lemeke DP, Pattison J, Marshall LA, Cowley DS, eds. *Primary Care of Women. Norwalk Conn.* Appleton & Lange: 1992:420-32.
4. Dawood MY. Dysmenorrhea and prostaglandins: pharmacological and therapeutic considerations. *Drugs* 1981; 22:42-56.
5. Sobczyk R, Braunstein ML, Solberg L, Schuman SH. A case control survey and dysmenorrhea in a family practice population: a proposed disability index. *J Fam Pract.* Aug 1978;7(2):285-90.
6. Chan WY, Fuchs F, Powell AM. Effects of naproxen sodium on menstrual prostaglandins and primary dysmenorrhoea. *Obstet Gynecol*1983;61:285–91.
7. Willman EA, Collins WP, Clayton SG. Studies in the involvement of prostaglandins in uterine symptomatology and pathology. *Br J Obstet Gynaecol.* May 1976;83(5):337-41.
8. Milsom I, Andersch B, Sundell G. The effect of flurbiprofen and naproxen sodium on intra-uterine pressure and menstrual pain in patients with primary dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1988;67(8):711-6.
9. Dawood MY, Khan-Dawood FS. Clinical efficacy and differential inhibition of menstrual fluid prostaglandin F2alpha in a randomized, double-blind, crossover treatment with placebo, acetaminophen, and ibuprofen in primary dysmenorrhea. *Am J Obstet Gynecol.* Jan 2007;196(1):35.e1-5.
10. Marjoribanks J, Proctor M, Farquar C, Derks RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Jan 20;(1):CD001751.

11. Letzel H, Megard Y, Lamarca R, Raber A, Fortea J. The efficacy and safety of aceclofenac versus placebo and naproxen in women with primary dysmenorrhoea. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2006;129:162–168
12. Dawood MY. Dysmenorrhea. *J Reprod Med.* Mar 1985;30(3):154-67.
13. Dawood MY. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and changing attitudes toward dysmenorrhea. *Am J Med.* May 20 1988;84(5A):23-9.
14. Dawood MY. Dysmenorrhea. *J Reprod Med* 1985;30:154–67.
15. Ylikorkala O, Dawood MY. New concepts in dysmenorrhea. *Am J Obstet Gynecol* 1978; 130: 833–47.
16. Harlow SD, Park M. A longitudinal study of risk factors for the occurrence, duration and severity of menstrual cramps in a cohort of college women. *Br J Obstet Gynaecol.* Nov 1996;103(11):1134-42.
17. Andersch B, Milsom I. An epidemiologic study of young women with dysmenorrhea. *Am J Obstet Gynecol.* Nov 15 1982;144(6):655-60.
18. Sundell G, Milsom I, Andersch B. Factors influencing the prevalence and severity of dysmenorrhoea in young women. *Br J Obstet Gynaecol.* Jul 1990;97(7):588-94.
19. Parazzini F, Tozzi L, Mezzopane R, Luchini L, Marchini M, Fedele L. Cigarette smoking, alcohol consumption, and risk of primary dysmenorrhea. *Epidemiology.* Jul 1994;5(4):469-72.
20. Durain D. Primary dysmenorrhea: assessment and management update. *J Midwifery Womens Health.* Nov-Dec 2004;49(6):520-8.
21. Sobczyk R, Braunstein ML, Solberg L, Schuman SH. A case control survey and dysmenorrhea in a family practice population: a proposed disability index. *J Fam Pract.* Aug 1978;7(2):285-90.
22. Fraser IS. Prostaglandins, prostaglandin inhibitors and their roles in gynaecological disorders. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* Dec 1992;6(4):829-57.
23. Osuga Y, Hayashi K, Kobayashi Y, et al. Dysmenorrhea in Japanese women. *Int J Gynaecol Obstet.* Jan 2005;88(1):82-3.
24. Latthe P, Mignini L, Gray R, Hills R, Khan K. Factors predisposing women to chronic pelvic pain: systematic review. *BMJ.* Apr 1 2006;332(7544):749-55.
25. Klein JR, Litt IF. Epidemiology of adolescent dysmenorrhea. *Pediatrics.* Nov 1981;68(5):661-4.

26. Ohde S, Tokuda Y, Takahashi O, Yanai H, Hinohara S, Fukui T. Dysmenorrhea among Japanese women. *Int J Gynaecol Obstet*. Jan 2008;100(1):13-7.
27. Sharma P, Malhotra C, Taneja DK, Saha R. Problems related to menstruation amongst adolescent girls. *Indian J Pediatr*. Feb 2008;75(2):125-9.
28. Lee LK, Chen PC, Lee KK, Kaur J. Menstruation among adolescent girls in Malaysia: a cross-sectional school survey. *Singapore Med J*. Oct 2006;47(10):869-74.
29. El-Gilany AH, Badawi K, El-Fedawy S. Epidemiology of dysmenorrhoea among adolescent students in Mansoura, Egypt. *East Mediterr Health J*. Jan-Mar 2005;11(1-2):155-63.
30. Cakir M, Mungan I, Karakas T, Giriskan I, Okten A. Menstrual pattern and common menstrual disorders among university students in Turkey. *Pediatr Int*. Dec 2007;49(6):938-42.
31. Burnett MA, Antao V, Black A, et al. Prevalence of primary dysmenorrhea in Canada. *J Obstet Gynaecol Can*. Aug 2005;27(8):765-70.
32. Grandi G, Ferrari S, Xholli A, Cannoletta M, Palma F, Romani C, et al. Prevalence of menstrual pain in young women: what is dysmenorrhea?. *J Pain Res*. 2012;5:169-74.
33. Proctor ML, Murphy PA, Pattison HM, Suckling J, Farquhar CM. Behavioural interventions for primary and secondary dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. Jul 18 2007;CD002248.
34. Evens PE. Nonrheumatologic uses of NSAIDs. *Drug Intell Clin Pharm*1994;18:52-5.
35. Speroff L. Postmenopausal hormone therapy into the 21st century. *Int J Gynaecol Obstet*. Oct 1997;59 Suppl 1:S3-10.
36. Dawood MY. Dysmenorrhea. *Clin Obstet Gynecol*. Mar 1990;33(1):168-78.
37. Demers LM, Hahn DW, McGuire JL. Newer concepts in dysmenorrhea research: leukotrienes and calcium channel blockers. In: Dawood MY, McGuire JL, Demers LM, eds. *Premenstrual Syndrome and Dysmenorrhea*. London: Pitman; 1984:205-13.

38. Chegini N, Rao CV. The presence of leukotriene C4- and prostacyclin-binding sites in nonpregnant human uterine tissue. *J Clin Endocrinol Metab.* Jan 1988;66(1):76-87.
39. Nigam S, Benedetto C, Zonca M, Leo-Rossberg I, Lubbert H, Hammerstein J. Increased concentrations of eicosanoids and platelet-activating factor in menstrual blood from women with primary dysmenorrhea. *Eicosanoids.* 1991;4(3):137-41.
40. Nigam S, Benedetto C, Zonca M, Leo-Rossberg I, Lubbert H, Hammerstein J. Increased concentrations of eicosanoids and platelet-activating factor in menstrual blood from women with primary dysmenorrhea. *Eicosanoids.* 1991;4(3):137-41.
41. Akerlund M, Strömberg P, Forsling ML. Primary dysmenorrhoea and vasopressin. *Br J Obstet Gynaecol.* Jun 1979;86(6):484-7.
42. Akerlund M. Pathophysiology of dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl.* 1979;87:27-32.
43. French L. Dysmenorrhea. *Am Fam Physician.* Jan 15 2005;71(2):285-91.
44. Smith RP. *Gynecology in Primary Care.* Baltimore. Williams & Wilkins; 1997:389-404.
45. Baines PA, Allen GM. Pelvic pain and menstrual related illnesses. *Emerg Med Clin North Am.* Aug 2001;19(3):763-80.
46. Propst AM, Storti K, Barbieri RL. Lateral cervical displacement is associated with endometriosis. *Fertil Steril.* Sep 1998;70(3):568-70.
47. Barbieri RL, Propst AM. Physical examination findings in women with endometriosis: uterosacral ligament abnormalities, lateral cervical displacement and cervical stenosis. *J Gynecol Tech.* 1999;135:102.
48. Levy BS, Apgar BS, Surrey ES, Wysocki S. Diagnosis and management: chronic pelvic pain and endometriosis. *OBG Management.* 2007/03;supp:S3-S13.
49. Dawood MY. Ibuprofen and dysmenorrhea. *Am J Med.* Jul 13 1984;77(1A):87-94.
50. Granot M, Yarnitsky D, Itskovitz-Eldor J, Granovsky Y, Peer E, Zimmer EZ. Pain perception in women with dysmenorrhoea. *Obstet Gynecol* 2001;98(3):407-11

51. Proctor ML, Roberts H, Farquhar CM. Combined oral contraceptive pill (OCP) as treatment for primary dysmenorrhoea (Cochrane review). *Cochrane Database Syst Rev* 2001;4:CD002120.
52. Hendrix SL, Alexander NJ. Primary dysmenorrhea treatment with a desogestrel-containing low-dose oral contraceptive. *Contraception* 2002;66(December (6)):393–9.
53. Callejo J, Diaz J, Ruiz A, Garcia RM. Effect of a low-dose oral contraceptive containing 20 microg ethinylestradiol and 150 microg desogestrel on dysmenorrhea. *Contraception* 2003;68(September (3)):183–8.
54. RxMediaPharma 2014 diklofenak sodyum
55. RxMediaPharma 2014 piroksikam
56. Mello N, Baracat E, Tomaz G, Bedone A, Camargos A. Double-blind study to evaluate efficacy and safety of meloxicam 7.5mg and 15mg versus mefenamic acid 1500mg in the treatment of primary dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 667–673.
57. Letzel H, Me'gard Y, Lamarca R, Raber A, Fortea J. The efficacy and safety of aceclofenac versus placebo and naproxen in women with primary dysmenorrhoea. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 129 (2006) 162–168
58. Unsal A, Ayranci U, Tozun M, Arslan G, Calik E. Prevalence of dysmenorrhea and its effect on quality of life among a group of female university students. *Ups J Med Sci* 2010;115(2):138-45
59. Larroy C. Comparing visual-analog and numeric scales for assessing menstrual pain. *Behav Med* 2002;27(4):179-81.
60. Downie WW, Leatham PA, Rhind VM, Wright V, Branco JA, Anderson JA. Studies with pain rating scales. *Ann Rheum Dis*1978;37(4):378-81.
61. Iacovides S, Fiona C, Avidon I. The 24-h progression of menstrual pain in women with primary dysmenorrhea when given diclofenac potassium: a randomized, double-blinded, placebo-controlled crossover study. *Arch Gynecol ObstetDOI* 10.1007/s00404-013-3073-8

62. Malek J, Gleich J, Maly V (1962) Characteristics of the daily rhythm of menstruation and labor. *Ann N Y Acad Sci* 98:1042–1055
63. Zaidi J, Jurkovic D, Campbell S, Pittrof R, McGregor A, Tan SL (1995) Description of circadian rhythm in uterine artery blood flow during the peri-ovulatory period. *Hum Reprod (Oxf, Engl)* 10(7):1642–1646
64. Lundstrom V, Eneroth P, Swahn ML (1984) Diurnal variation of uterine contractility. *Br J Obstet Gynaecol* 91(2): 155–159