

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

**ACİL SERVİSE DİSMENORE İLE BAŞVURAN HASTALARDA**  
**AĞRI TEDAVİSİNDE İNTRAVENÖZ PARASETAMOL,**  
**DEKSKETOPROFEN TROMETAMOL VE İBUPROFENİN**  
**ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**  
**DR. SEÇKİN ÇİFTÇİOĞLU**

**DANIŞMAN**  
**PROF.DR. BÜLENT ERDUR**

**DENİZLİ**  
**2020**



## TEŞEKKÜR

Çalışma süresince düşünce ve önerileri ile bu tezin hazırlanmasına katkıda bulunan, bütün bilgi ve deneyimlerini bana aktarmaya çalışın, her konuda destek ve yardımlarını esirgemeyen, değerli hocam Sayın Prof. Dr. Bülent ERDUR'a,

Yine Acil Tıp ihtisasım boyunca bilgi ve tecrübelerini samimi ve içten duygularla paylaşın hocalarım ve Pamukkale Üniversitesi'nin tüm acil servis çalışanlarına,

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 paylaşın sevgili eşim Ali Rıza ÇİFTÇİOğLU'na TEŞEKKÜR EDERİM.

**Seçkin ÇİFTÇİOğLU**

## İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR .....	ii
İÇİNDEKİLER .....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	vi
TABLolar DİZİNİ.....	viii
GRAFİKLER DİZİNİ.....	viii
ÖZET.....	ix
SUMMARY.....	x
1. GİRİŞ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. DİSMENORE.....	4
2.2. EPİDEMİYOLOJİ.....	4
2.3 PATOFİZYOLOJİ .....	5
2.4. DİSMENOREYE YAKLAŞIM .....	6
2.4.1. Anamnez .....	6
2.4.2. Fizik muayene.....	7
2.4.3. Yardımcı Testler .....	8
2.4.4. Prognoz .....	8
2.5. TEDAVİ .....	9
2.6. İLAÇLAR.....	10
2.6.1. Parasetamol .....	10
2.6.2. Deksketoprofen Trometamol.....	12
2.6.3. İbuprofen .....	15
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	17
3.1. Çalışma Planı .....	17
3.2. Çalışma Evreni .....	17
3.3. Hasta Seçimi .....	17
3.4. Verilerin Toplanması .....	19
3.5. Verilerin Analizi .....	19
4. BULGULAR.....	22
5. TARTIŞMA .....	36
6. SONUÇLAR .....	43
7. KAYNAKLAR.....	44

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>AGEP</b>	: Akut Genelleştirilmiş Egzantamatöz Püstüloz
<b>AS</b>	: Acil Servis
<b>ANA</b>	:Antinükleer antikor
<b>ALT</b>	:Alanin aminotransferaz
<b>AST</b>	:Aspartat aminotransferaz
<b>BUN</b>	:Kan üre nitrojen
<b>CABG</b>	:Koroner Bypass Cerrahisi
<b>COX</b>	:Siklooksijenaz
<b>cm</b>	:Santimetre
<b>DB</b>	:Diyastolik Basınç
<b>EAA</b>	:Eğri altındaki alan
<b>HSG</b>	:Histerosalpingografi
<b>HT</b>	:Hipertansiyon
<b>GI</b>	:Gastrointestinal
<b>G6PDH</b>	:Glukoz 6 Fosfat Dehidrogenaz
<b>im</b>	:İntramusküler
<b>KCFT</b>	:Karaciğer fonksiyon testi
<b>LDH</b>	:Laktat Dehidrogenaz
<b>LT</b>	:Lökotrien
<b>NAC</b>	:N-Asetil Sistein
<b>NaHCO3</b>	:Sodyum Bikarbonat

<b>NAPQ</b>	:N-asetil-P-benzokinon imin
<b>NRS</b>	:Numeric rating scale
<b>NSAİİ</b>	:Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar
<b>OK</b>	:Oral Kontraseptif
<b>PAÜTF</b>	:Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
<b>PG</b>	:Prostaglandin
<b>PGF2a</b>	:Prostaglandin F2 alfa
<b>SB</b>	:Sistolik Basınç
<b>SGPT</b>	:Serum Glutamik-Piruvik Transaminaz
<b>SGOT</b>	:Serum Glutamik-Oksaloasetik Transaminaz
<b>SJS</b>	:Stevens-Johnson Sendromu
<b>SpO2</b>	:Oksijen Saturasyonu
<b>TA</b>	:Tansiyon arteriyel
<b>TEN</b>	:Toksik Epidermal Nekroliz
<b>USG</b>	:Ultrasonografi
<b>VAS</b>	:Visual Analog Scale
<b>WHO</b>	:Dünya Sağlık Örgütü

## ŞEKİLLER DİZİNİ

**Şekil 1.** Hasta akış şeması

**Şekil 2.** Hastaların acil servise geliş saatlerinin dağılımı

## TABLULAR 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 NSR skorlarının zamana bağlı değişimi
- Tablo 5.** Gruplardaki Dismenore VAS skorlarının zamana bağlı değişimi
- Tablo 6.** Gruplara göre tedavi sonuçları
- Tablo 7.** Gruplara göre başlangıç vital değerleri
- Tablo 8.** Gruplardaki TA Sistolik zamana bağlı değişimi
- Tablo 9.** Gruplardaki TA Diastolik zamana bağlı değişimi
- Tablo 10.** Gruplardaki Nabızın zamana bağlı değişimi
- Tablo 11.** Gruplardaki Solunum sayısının zamana bağlı değişimi
- Tablo 12.** Gruplardaki Ateşin zamana bağlı değişimi



## GRAFİKLER DİZİNİ

**Grafik 1** Gruplardaki Dismenore NSR skorlarının zaman bağlı değişimi

**Grafik 2** Gruplardaki Dismenore VAS skorlarının zaman bağlı değişimi

**Grafik 3** Gruplardaki TA Sistolik zamana bağlı değişimi

**Grafik 4** Gruplardaki TA Diastolik zamana bağlı değişimi

**Grafik 5** Gruplardaki nabzın zamana bağlı değişimi

**Grafik 6** Gruplarda solunum sayısının zamana bağlı değişimi

**Grafik 7** Gruplarda ateşin zamana bağlı değişimi

## ÖZET

### **Acil Servise Dismenore ile Başvuran Hastalarda Ağrı Tedavisinde İntravenöz Parasetamol, Deksketoprofen Trometamol ve İbuprofen Etkilerinin Karşılaştırılması**

Dr. Seçkin ÇİFTÇİOĞLU

Bu çalışmanın amacı primer dismenore tedavisinde parenteral tek doz parasetamol, deksketoprofen trometamol ve ibuprofenin analjezik etkinliğini karşılaştırmaktır.

Çalışma 2018 Nisan ile 2019 Nisan tarihleri arasında üçüncü basamak üniversite hastanesinde randomize, çift kör olarak tasarlandı. Dismenoresi olan hastalar parasetamol, deksketoprofen trometamol ve ibuprofen gruplarına randomize edildi. 100 mm'lik vizüel analog skala (VAS), numerik skala (NSR), ek semptomlar kaydedildi.

300 hasta çalışmayı tamamladı. Bu hastaların 100'ü (%33,3) parasetamol, 100'ü (%33,3) deksketoprofen trometamol ve 100'ü (%33,3) ibuprofen grubuna dahil edildi. Hastaların %91'i 18-25 yaş aralığında idi. VAS skorlarındaki ortalama düşüş parasetamolde  $5,78 \pm 2,36$  cm, deksketoprofen trometamolde  $5,87 \pm 2,22$  cm ve ibuprofende  $6,36 \pm 1,83$  olarak ölçüldü. Tüm tedaviler arasında ağrı azalması etkinliği tekrarlayan ANOVA testi ile karşılaştırıldı ( $p=0,023$ ). Kurtarıcı tedaviye parasetamol grubunda 15, deksketoprofen trometamol grubunda 9 ve ibuprofen grubunda 5 kişide ihtiyaç oldu ( $p=0,055$ ). Gruplar arasında kurtarıcı tedaviler açısından anlamlı fark görülmedi. Çalışmamızın sonucunda, primer dismenore tedavisinde parenteral tek doz uygulanan 1000 mg parasetamol, 50 mg deksketoprofen trometamol ve 400 mg ibuprofen analjezik etkinliği arasında fark görülmedi.

Anahtar kelimeler: Dismenore, Parasetamol, Deksketoprofen Trometamol, İbuprofen, Acil Servis.

## SUMMARY

### **Comparison of the Effects of Intravenous Paracetamol, Dexketoprofen Trometamol and Ibuprofen in the Treatment of Pain in Patients Presenting with Dysmenorrhea to the Emergency Department**

Dr. Seçkin ÇİFTÇİOĞLU

The aim of this study was to compare the analgesic efficacy of parenteral single dose paracetamol, dexketoprofen trometamol and ibuprofen in the treatment of primary dysmenorrhea.

This double-blind, randomized, study was conducted in the emergency department of an univercity tertiary-care hospital from April 2018 to April 2019. Patients with dysmenorrhea were randomized to paracetamol, dexketoprofen trometamol and ibuprofen groups. 100 mm visual analog scale (VAS), numerical scale (NSR) and additional symptoms were recorded.

300 patients completed the study. 100 (33.3%) of these patients were included in the paracetamol group, 100 (33.3%) of dexketoprofen trometamol and 100 (33.3%) of the patients were included in the ibuprofen group. 91% of the patients were between 18-25 years of age. The mean decrease in VAS scores was  $5.78 \pm 2.36$  cm in paracetamol,  $5.87 \pm 2.22$  cm in dexketoprofen trometamol, and  $6.36 \pm 1.83$  in ibuprofen. Among all treatments, the effectiveness of pain reduction was compared with the repeated ANOVA test ( $p=0.023$ ). Rescuer treatment was needed in 15 patients in the paracetamol group, 9 patients in the dexketoprofen trometamol group, and 5 patients in the ibuprofen group ( $p=0.055$ ). There was no significant difference between the groups in terms of salvage treatments. As a result of this study, 1000 mg paracetamol, 50 mg dexketoprofen trometamol and 400 mg ibuprofen analgesic efficacy were observed in the treatment of primary dysmenorrhea.

Key words: Dysmenorrhea, Paracetamol, Dexketoprofen Trometamol, Ibuprofen, Emergency Department.

## 1. GİRİŞ

Dismenore, menstrüasyonla ilişkili kronik, siklik pelvik ağrıdır ve bulantı kusma, ishal, baş ağrısı, yorgunluk, sırt ağrısı ve baş dönmesi ile ilişkili olabilir (1). Ağrı sıklıkla bele, bacağına, inguinal bölgeye ve nadiren perineal ve vezikal bölgeye yayılır. Üreme çağındaki kadınlar arasında en sık görülen jinekolojik durumdur (2).

Dismenore primer ve sekonder olmak üzere iki ana kategoride incelenir. Primer dismenore, karın bölgesinde menstrüasyon öncesi veya sırasında ayırt edilebilir makroskobik pelvik patolojilerin yokluğunda ağrılı, spazmodik kramp olarak tanımlanmaktadır. Primer dismenore başlangıcı genellikle ergenlik döneminde menarşta ya da kısa süre sonra ortaya çıkar. Ağrı tipik olarak 8-72 saat sürer, adetini birinci ve ikinci gününde en şiddetlidir (2). Sekonder dismenore ise endometriozis, myoma uteri veya pelvik adezyon gibi pelvik bir patolojiye bağlı olarak meydana gelen ağrılı menstrüasyondur (7).

Dismenore sık görülen bir jinekolojik şikayettir; ancak prevalans tahminleri oldukça değişkendir. Ulusal temsili bir örneklemede üreme çağındaki kadınların %72'sinde dismenore bildirilmiştir ve vakaların %15'inde şiddetli ağrıya sebep olmuştur. Diğer temsili örnekler de prevalansı %17 ila %81 arasında değişen oranlarda rapor etmektedir (3).

Dismenore menstrüel siklusun bitmesine yakın progesteronun geri çekilmesi sonucu gelişir. Bu geri çekilme Prostaglandin F<sub>2</sub> (PGF<sub>2</sub>) ve E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>) sentezinde artmaya sebep olur. Dolayısıyla prostaglandinler myometriyumda kontraksiyonlara ve kramplara neden olur (4). NSAİİ hem primer hem de sekonder dismenorenin tedavisinde en yaygın kullanılan ajanlardır. Menstrüel sıvıdaki PGF<sub>2a</sub> seviyelerini ve uterin basıncı azaltarak menstrüel ağrıyı azaltırlar (8). NSAİİ'ler siklooksijenaz enzimini inhibe ederler ve siklik endoperoksitlerin yapımını baskılayarak endometrial ve menstrüel sıvıda prostaglandin seviyelerini düşürerek semptomları azaltırlar. Yeterli miktarda ve gerekli sıklıkta alınırsa NSAİİ'ler ağrıyı rahatlatmakta oldukça başarılıdır (8).

Parasetamol analjezik ve antipiretik özelliklere sahip bir antiinflamatuvar ajandır. Etki mekanizması, tam olarak açık olmasa da primer etkisini prostaglandin sentezini inhibe ederek gösterdiği, bu inhibisyonun da analjezik etkiye yol açtığı ifade edilmektedir (4).

Deksketoprofen trometamol ketoprofenin aktif enantiomeridir. Analjezik, antiinflamatuvar etki gösterir (9). Bu etkisini organizmada prostaglandinlerin sentezini inhibe ederek oluşturur ve primer dismenore tedavisinde etkin olduğu gosterilmiştir (5).

İbuprofen propionik asitten elde edilen NSAİİ'dir ve propiyoniklerin ilki olarak kabul edilir. Analjezik, antipiretik, antiinflamatuvar, antiromatizmal etkinlik gösterir (10). Araşidonik asidi prostaglandine metabolize eden siklooksijenaz, COX-1 ve COX-2 yolaklarının enzimlerini inhibe ederek dismenore tedavisinde etkinlik gösterir (5).

NSAİİ'ler dismenore tedavisinde yaygın olarak kullanılan ajanlar olmakla beraber, dismenore tedavisinde hangi NSAİİ'in daha etkili güvenli olduğuna dair yeterli kanıt yoktur (3).

Çalışmamızda parenteral tek doz parasetamol, deksetoprofen trometamol ve ibuprofenin primer dismenore tedavisinde analjezik etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1 Dismenore

Dismenore menstruasyonla ilişkili kronik, siklik pelvik ağrıdır ve bulantı kusma, ishal, baş ağrısı, yorgunluk, sırt ağrısı ve baş dönmesiyle ilişkili olabilir (1). Ağrı sıklıkla bele, bacağa, inguinal bölgeye ve nadiren perineal ve vezikal bölgeye yayılır. Üreme çağındaki kadınlar arasında en sık görülen jinekolojik durumdur (2).

Dismenore primer ve sekonder olmak üzere iki kategoride incelenir. Primer dismenore, karın bölgesinde menstruasyon öncesi veya sırasında ayırt edilebilir makroskobik pelvik patolojilerin yokluğunda ağrılı, spazmodik kramp olarak tanımlanmaktadır. Adetin birinci ve ikinci gününde en şiddetlidir (2) ve tipik olarak menarştan sonraki ilk birkaç yılda oluşur (11). Postpubertal kadınların %17 ile %81 arasında değişen oranlarda etkilemektedir (3). Bunun yanında %90'a kadar yüksek oranlar da kaydedilmiştir (6).

Dismenore için risk faktörleri:

- Uzun mens periyotları,
- Fazla menstrüel kan akımı,
- Düzensiz adet döngüsü,
- 30 yaşından küçükler,
- Klinik olarak şüpheli pelvik inflamatuvar hastalık,
- Cinsel istismar,
- 12 yaşından önce menarş,
- Düşük vücut kitle indexi (6).

Bazı çalışmalarda obezite ve alkol tüketiminin de dismenore ile ilişkili olabileceği bulunmuştur (12-14). Fiziksel aktivite ve menstrüel döngünün süresi menstrüel ağrının artması ile ilişkili görünmemektedir (12). Dismenore hayatı tehtit 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 nedenlerindedir ve adölesanlar arasında okula gidememenin en yaygın nedenidir (15).

## 2.2. Epidemiyoloji

Dismenore, tüm menstrüel şikayetlerin, özellikle orta ve sonraki ergenlik döneminde en sık görülen semptom olarak kabul edilir. Prevelans oranları 17 ile 24 yaş arasındaki genç kadınlarda %67 ila %90 arasında değişmektedir. 2006 yılında WHO tarafından yapılan sistematik bir inceleme, üreme çağındaki kadınlarda adet ağrısının %17 ila %51 arasında olduğunu göstermiştir. Ancak bu inceleme, Birleşik Krallık'taki kadın örneklerinin yalnızca %12 ila %14'ünde ciddi dismenore rapor edildiğini ortaya çıkarmıştır (5). Semptomları iyileştiren oral kontraseptifler ve NSAII kullanımı prevelansın değerlendirilmesinde kesinliğe engel olmaktadır (8).

Primer dismenore geç adölesan döneminde ve yirmili yaşlarda pik yapmaktadır (16). Artan yaş ve artan parite ile birlikte insidans düşmektedir. Birçok çalışmada (12,17,18) doğum yapmış kadınlarda dismenorenin prevelansı ve ciddiyetinin daha az olduğu gösterilmiştir. Epidemiyolojik bir çalışmada multigravid kadınlarda gebeliği spontan ya da indüklenmiş abortusla biten kadınların arasında dismenore prevelansı ve şiddeti arasında anlamlı fark bulunmamıştır (12).

Dismenore %14 olguda sık sık okula gidememenin sebebi olmuştur. Siyahi adölesanlarda artmış dismenore oranları rapor edilmese de, okula gidememe oranları sosyoekonomik durumlara göre düzeltildiğinde bile beyazlara (%12,3) göre daha siktir (%23,6) (12,17,19-24).

Sınırlı sayıda çalışma, depresyon ve / veya somatizasyon ile dismenore arasında pozitif bir ilişki olduğunu da göstermektedir (5). Bunun için mekanizmanın yeterince anlaşılmadığı, ancak stresin foliküler gelişimde bozulma, progesteron sentezi, prostaglandin aktivitesi ve adrenalin ve kortizol salınımı gibi çeşitli nöroendokrin yanıtları bozabileceği tahmin edilmektedir (25).

İngiltere'den son zamanlarda yapılan bir meta-analiz, ırk ya da etnik kökene göre dismenore raporlarında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ve obezite, alkol ya da tütün kullanımı, eğitim ya da medeni durum için risk faktörü olarak tutarlı veri bildirememiştir (18).





prostaglandinlerin klinik olarak verilmesi uterusun büzülmesine neden olur ve sıklıkla mide bulantısı, kusma, ishal gibi dismenore ile birlikte ortaya çıkan sistemik semptomları da üretir. Birlikte ele alındığında bu bulgular, prostaglandin baskılanmasıyla dismenorenin ve ek semptomların etkili bir şekilde rahatlama sağlandığını gösteren birçok çalışma vardır (6,26,27).

Endometriumun luteal faz progesterona maruz kalmasının uterus prostaglandinlerinin artması için çok önemli olduğu göz önüne alındığında, dismenorenin sadece yumurtlamanın olduğu adet döngüsünde meydana geldiğine inanılmaktadır (6,28,29). Lökotrienlerin uterustaki sinir uçlarının ağrıya sensitivitesini artırdığı kabul edilmektedir. Prostaglandin antagonistlerine cevap vermeyen primer dismenoreli kadınların endometriumlarında önemli miktarda lökotrien gösterilmiştir (6,13,30-33). PG'lere ek olarak, vazopressin tutulumu tartışmalı kalmasına rağmen, primer dismenore etyolojisinde rol oynamaktadır. Bazı çalışmalarda menstrüasyon sırasında primer dismenoreli kadınlarda dolaşımdaki serum arginin vazopressin seviyelerinin arttığı gösterilmiştir. Aynı zamanda, bir vazopressin antagonistinin adet ağrısı, intrauterin basınç ve uterus kan akımı üzerine etkisi olmamıştır (6,15,33-35). NSAII'larla tedavinin dismenore tedavisinde ağrıda belirgin rahatlama sağlayarak etkin olduğu kanıtlanmıştır (26). PG sentezi siklooksijenaz enzim inhibisyonuyla önlenir (29).

## **2.4.Dismenoreye Yaklaşım**

### **2.4.1 Anamnez**

Öykü dismenorenin tanısında kritiktir ve ağrının başlangıcını, süresini, tipini ve şiddetini içermelidir. Menarş yaşını, siklus düzenini, siklus uzunluğunu, son 6 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 (36):

- 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 dismenore 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**

Olası bir sistemik veya genitoüriner olmayan bir nedene işaret etme olasılığına karşı eksiksiz bir fizik muayene yapılmalıdır. Seksüel olarak aktif olmayan genç adölesanlar için dikkatle yapılan bir abdominal muayene uygundur. Cinsel açıdan aktif ve şiddetli ağrı veya aktivite sınırlaması bildiren veya dismenore için birinci ve ikincil basamak tedavilere cevap vermeyen hastalar için pelvik muayene şarttır (5,8). Bu muayene aşağıdakileri içermelidir (37):

- Eksternal genitalerin 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 dismenoresi olan kadınlarda pelvik muayene bulguları normaldir. Alt abdominal ve uterusta hassasiyet bulunabilir (5,8). Sekonder dismenoresi olan kadınlarda pelvik patoloji olabilir ve muayene bulgularının normal olması bu durumu dışlamaz. Endometriozis nedeniyle dismenoresi olan kadınların %40'ında fizik muayene bulguları mevcut bulunmuştur (38,39). 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 (26,40).

Pelvik muayenede endometriozis için %76 duyarlılık, %74 özgüllük, %67 pozitif prediktif değer ve %81 negatif prediktif değer vardır (6,41). Sekonder dismenoreden şüphelenilen kadınlarda pelvik USG yapılmalıdır. GİS 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.

HSG'yi içeren daha invaziv testler gerekli olabilir. İleri araştırmalar histeroskopi ve laparoskopiyi içerir. Laparoskopi başlangıçtaki girişimler ağrıyı rahatlama başarısız olduğunda endikedir.

### **2.4.4 Prognoz**

NSAİİ kullanımı ile birlikte primer dismenorenin prognozu mükemmel olmuştur (42). Dismenorenin kendisi hayatı tehdit eden bir durum olmasa da, kadınların günlük hayatında negatif etkilere yol açabilir. İş ya da okula gidememenin 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) (43).

## 2.5. Tedavi

Dismenore tedavisinin genel amacı, bildirilen ağrının ve ilgili sistemik semptomların azaltılması ve ayrıca işten, okuldan veya ders dışı etkinliklerden kaybedilen günler gibi oluşan durumları ortadan kaldırmaktır.

Farmakolojik tedavi seçenekleri: Amaç menstrüel ağrı ve buna bağlı sistemik etkilerden sorumlu PG'lerin ve LT'lerin üretimini azaltmaktır. Böylece birinci basamak tedaviler, NSAII'lar ve hormonal kontraseptiflerin kullanımı yoluyla PG'lerin ve LT'lerin azaltılmasını amaçlar (5).

73 randomize kontrollü çalışmanın Cochraine incelemesi, primer dismenore ilk basamak tedavisi olarak NSAII'ların kullanımını desteklediğine dair güçlü kanıtlar olduğunu ve hastaların %80'ine cevap vereceğini bildirmiştir (3).

Hormonal ajanlar: Primer dismenore tedavisi için oral, intravajinal ve intrauterin gibi hormonal kontraseptiflerin etkinliğini destekleyen veriler sınırlıdır; ancak bu özellikle NSAII'larla ilk tedaviye yanıt vermeyen dismenore için yaygın klinik uygulamadır (44). OK'lerin menstrüel ağrının azaltılmasındaki etkinliğini değerlendiren yüksek kaliteli randomize klinik çalışmalarda eksiklik olsa da, daha küçük çalışmalarda cevap oranları %80 kadar yüksek bulunmuştur (45).

Davis ve meslektaşları (46) orta ve şiddetli dismenoresi olan hastaların, siklik reçete edilen düşük dozlu kombine OK ile ağrıyı azalttığı randomize bir klinik çalışmada gösterilmiştir.

Farmakolojik olmayan tedavi seçenekleri: Çeşitli çalışmalar primer dismenore tedavisinde tamamlayıcı alternatif ve farmakolojik olmayan tedavilerin rolünü değerlendirmiştir. Han ve meslektaşları (47) primer dismenore için birkaç sistematik derleme ve denemeyi incelemişler; aküpressür, davranışsal tedaviler, bitkisel ilaçlar, tiamin, transkütan elektriksel stimülasyonu, topikal ısı ve E vitamini gibi bu müdahalelerin çoğunun, etkinliğin bir kanıtı olmasına rağmen, bu etkinliğin gücünün çok zayıf olduğunu ve genel olarak çalışmaların kalitesinin zayıf olduğunu bulmuşlar ve bu alanda kaliteli araştırmaların gerekli olduğu sonucuna varmışlardır.

## **2.6. İlaçlar**

### **2.6.1. Parasetamol**

#### **İlaç Formülü**

100 ml flakon; 1000 mg parasetamol içerir.

Yardımcı maddeler: Mannitol, sistein hidroklorür monohidrat, disodyum fosfat dihidrat, sodyum hidroksit, hidroklorik asit, enjeksiyonluk su

#### **Endikasyonları**

Parasetamol analjezik ve antipiretik olarak adlandırılan ilaç grubuna dahildir.

Baş ağrısı, migren, adet sancıları, diş ağrısı, soğuk algınlığı ve gribal enfeksiyonlara bağlı ağrı, nevralji, nevrit, siyatik, lumbago, kas ve eklem ağrıları, orta kulak iltihabı, sinüzit ve cerrahi operasyonlara veya yaralanmalara bağlı ağrılarda kullanılır.

Asetilsalisilik asite duyarlılığı olan hastalarda alternatif ilaç olarak kullanılır.

Parasetamol ağrının ya da ateşin tedavisinde damar içine uygulamanın klinik olarak gerekli görüldüğü acil durumlarda ve/veya diğer uygulama yollarının mümkün olmadığı durumlarda (özellikle cerrahi girişimden sonra), orta şiddette ağrının ve ateşin kısa süreli tedavisinde kullanılır.

#### **Kontrendikasyonları**

Enjeksiyon: Parasetamol veya formülasyonun herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılık; şiddetli karaciğer yetmezliği veya şiddetli aktif karaciğer hastalığında kullanmayın.

#### **Uyarılar ve Önlemler**

- Hepatotoksisite: Enjeksiyon: Akut karaciğer yetmezliği ile ilişkilendirilmiştir, bazen karaciğer nakli ve ölümlerle sonuçlanmaktadır. Önerilen maksimum günlük dozu aşmayın (yetişkinlerde günlük > 4 g).
- Aşırı duyarlılık/anafilaktik reaksiyonlar: Aşırı duyarlılık ve anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir; alerjik veya aşırı duyarlılık reaksiyonları belirtileri ortaya çıkarsa derhal devam etmeyin.

- G6PD eksikliği, hipovolemi, kronik yetersiz beslenmesi olan hastalarda dikkatli kullanın.
- Böbrek yetmezliği: Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli kullanın; doz ayarlaması yapmayı düşünün.

### **İlaç Etkileşimleri**

Alkol (Etil), dasatinib, flucloxacillin, fosfenitoin-fenitoin, imatinib, izoniazid, barbitüratlar, karbamazepin ile birlikte kullanımı parastamolün hepatotoksik etkisini artırabilir.:

Busulfan, lamotrijin, fenilefrin, K vitamini antagonistleri ile birlikte kullanımı bu ilaçların serum konsantrasyonunu üzerine etki edebilir

Lokal Anestezikler, nitrik oksit, sodyum nitrit ile birlikte kullanımı spesifik olarak, methemoglobinemi riski artabilir.

### **Besin Etkileşimleri:**

Yemekle birlikte verildiğinde absorpsiyon oranı azaltılabilir.

Yönetim: Yiyeceklerden bağımsız olarak idare edin.

### **Gebelik ve Emzirme**

Parasetamol plasentayı geçer ve doğumdan hemen sonra kordon kanı, yenidoğan serumu ve idrarda tespit edilebilir. Maternal kullanımı sonrasında teratojenik etki riski artışı gözlenmemiştir.

Parasetamol anne sütüne geçer. Mevcut kılavuzlar emzirmeyen kadınlarda ağrının tedavisinde opioid olmayan analjeziklerin tercih edildiğine ve asetaminofenin tercih edilen nonopioid ajanlardan biri olduğuna dikkat çekmektedir. Emzirme döneminde kullanılabilir.

### **Doz Aşımı ve Tedavisi**

Akut tek doz alım: >200 mg/kg veya 10 gr üstünde alım (>6 yaş )

Tekrarlayan alımlar: >200 mg/kg veya 10 gr üstünde alım, 48 saatten uzun süre >100 mg/kg veya gr/gün (>6 yaş)

Tedavi üç grupta toplanabilir:

- 1) Destekleyici bakım,
- 2) Parasetamol absorpsiyonundan korunma,
- 3) Antidot verme ve ilaç eliminasyonunu artırma,

İlk 2 saat içinde başvurulara geniş lümenli orogastrik sonda ile mide yıkaması yapılabilir. Aktif kömür oral alımdan sonra 4 saat içinde verilmelidir (Doz:1 g/kg; maksimum doz: 50 g). 4 saat geçtikte sonra bir yararı gösterilmemiştir. Parasetamol alımından sonraki 12 saat içinde başvuran hastalarda 20 saatlik iv tedavi verilebilir.

Bu protokole göre:

-150 mg/kg NAC 200cc %5 dekstroz içinde 15 dakikada,

-50 mg/kg NAC 500cc %5dekstroz içinde 4 saatte,

-100 mg/kg NAC 1000cc %5dekstroz içinde 16 saatte olacak şekilde toplam 300 mg/kg NAC 20 saat içinde verilir (48).

## **2.6.2 Dexketoprofen Trometamol**

### **İlaç formülü**

50 mg / 2 ml enjeksiyonluk çözelti içeren ampul (im veya iv): 50 mg deksketopropene eşdeğer 73,8 mg deksketoprofen trometamol.

Yardımcı maddeler: Etanol (% 96), sodyum klorür, sodyum hidroksit (pH'nın ayarlanması için), enjeksiyonluk su.

### **Endikasyonları**

Tablet şeklinde ilaç alması mümkün olmayan hastalarda orta ile şiddetli derecedeki postoperatif ağrı, renal kolik, osteoartrit, romatoid artrit ve ankilozan spondilitin belirti ve bulgularının tedavisi ile bel ağrısı, sırt ağrısı gibi akut kas-iskelet sistemi ağrıları, akut gut artrit ağrıları, dismenore, baş ağrısı, diş ağrısının giderilmesinde kullanılır (49).

### **Kontrendikasyonları**

Eğer,

- Deksketoprofen trometamole veya içindeki yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık varsa;
- Asetilsalisilik asit veya diğer steroidal olmayan antiinflamatuvar ilaçlara karşı alerjiniz varsa;
- Astımınız varsa veya geçmişte asetilsalisilik asit veya diğer steroidal olmayan antiinflamatuvar ilaçlar kullandıktan sonra astım atağı, akut alerjik rinit, burun polipleri, ürtiker, alerji sonucu yüz ve boğazda şişme veya göğüste wheezing meydana geldiyse;
- Peptik ülseriniz varsa ya da daha önceden şikayetiniz olduysa;
- Steroidal olmayan antiinflamatuvar ilaçların (NSAII) önceki kullanımına bağlı olarak mide veya bağırsak kanaması veya delinmesi meydana gelmişse veya geçmişte böyle bir şikayetiniz olduysa;
- Süregelen sindirim sorunlarının (örneğin hazımsızlık, göğüste yanma gibi) veya süregelen iltihaplı bağırsak hastalığınız (crohn hastalığı veya ülseratif kolit) varsa;
- Ciddi kalp yetmezliğiniz, orta veya şiddetli böbrek sorunları veya ciddi karaciğer sorunlarınız varsa;
- Kanama bozukluğunuz veya kan pıhtılaşma bozukluğunuz varsa;
- Hamileliğinizin üçüncü üç aylık dönemindeyseniz veya emziriyorsanız.

### **Yan etkiler**

Tüm ilaçlar gibi, herkeste görülmesi de deksketoprofen trometamol yan etkilere sebep olabilir, ayrıca deksketoprofen trometamol'ün içeriğinde bulunan maddelere duyarlı olan kişilerde yan etkiler olabilir.

Yaygın 100 hastada 1'den fazla ve 10 hastada 1'den az.

Yaygın olmayan 1000 hastada 1'den fazla ve 100 hastada 1'den az.

Seyrek 10.000 hastada 1'den fazla ve 1.000 hastada 1'den az.

Çok seyrek izole edilmiş raporlar dahil 10.000 hastada 1'den az.



Yaygın yan etkiler: Mide bulantısı ve/veya kusma, enjeksiyon bölgesinde ağrı, enflamasyon, morarma ve kızarıklık (kanama) dahil enjeksiyon bölgesinde reaksiyon.

Yaygın olmayan yan etkiler: Kanlı kusma, düşük kan basıncı, ateş, bulanık görme, baş dönmesi, uyku hali, uyku düzensizlikleri, baş ağrısı, kansızlık, karın ağrısı, kabızlık, sindirim rahatsızlıkları, ishal, ağız kuruluğu, al basması, döküntü, dermatit, kaşıntı, aşırı terleme, yorgunluk, ağrı, üşüme.

Seyrek yan etkiler: Peptik ülser, peptik ülser kanaması veya peptik ülsere bağlı olarak mide veya bağırsağın delinmesi, yüksek kan basıncı, senkop, bradipne, yüzeysel tromboflebit, izole ekstrasistol, periferel ödem, duyualarda anormallik, üşüme, titreme, tinnitus, kaşıntılı döküntü, sarılık, akne, sırt ağrısı, sık idrara çıkma, adet düzensizlikleri, prostat sorunları, kas katılığı, eklem katılığı, kas krampı, anormal KCFT değerleri, hiperglisemi, hipoglisemi, hipertrigliseridemi, ketonüri, proteinüri.

Çok seyrek: Anafilaktik reaksiyon, anjiyonörotik ödem, nefes darlığı, pankreatit, hepatit, deri hassasiyet reaksiyonları ve ışığa karşı ciltte aşırı hassasiyet, böbrek hasarı, nötropeni, trombositopeni,

“Miyokardiyal enfarktüs” veya inme riskinde hafif bir artış ile ilişkilendirilebilir. Sistemik lupus eritematozus veya karışık bağ dokusu hastalığı olan hastalarda antiinflamatuvar ilaçlar, nadiren ateş, baş ağrısı ve boyunda sertliğe yol açabilirler.

### **İlaç etkileşimleri**

Oral antikoagulanlar, heparinler: Hemorajik etkilerinde artma riski vardır. Eğer kombinasyondan kaçınılamıyorsa, yakın klinik gözlem yapılmalı ve laboratuvar değerleri takip edilmelidir.

Lityum, metotreksat, hidantoin ve sülfonamidler: kan düzeylerini artırır ve toksik düzeylere ulaşmasına neden olabilirler.

### **Doz Aşımı ve Tedavi**

<100 mg/kg veya <400 mg/kg ve semptomatik olup olmadığına bakılmalıdır.

Tedavi:

- Stabilizasyon
- Gastrik dekontaminasyon (terapötik dozun 5-10 katı ise )

- Aktif kömür
- Antidot yok
- Metabolik asidoz varsa NaHCO<sub>3</sub> verilebilir (50).

### **2.6.3 İbuprofen**

#### **İlaç formülü**

400 mg / 4 ml i.v. infüzyon için çözelti içeren flakon: Her 4 ml konsantre çözelti 400 mg ibuprofen içerir.

Yardımcı maddeler: Arjinin, enjeksiyonluk su.

Steril, apirojen, analjezik, antienflamatuar.

#### **Endikasyonları**

Ankilozan spondilit, Kistik fibrozis, dismenore, ateş ve ağrı, gut ve osteoartrit, baş ağrısı ve migren, romatoid artrit, hafif-orta-ciddi düzeyli ağrılar.

#### **Kontrendikasyonlar**

İbuprofen veya formülasyonun herhangi bir bileşenine karşı aşırı duyarlılık, CABG cerrahisinde.

Preterm yenidoğan: Tedavi edilmeyen kanıtlanmış veya şüpheli bir enfeksiyon ile; konjenital kalp hastalığı (örneğin, pulmoner atrezi, aortun ciddi koarktasyonu, Fallot'un ciddi tetralojisi); kanama (özellikle aktif kafa içi kanaması veya GI kanaması olanlar); trombositopeni; pıhtılaşma kusurları; kanıtlanmış veya şüpheli nekrotizan enterokolit; veya önemli böbrek fonksiyon bozukluğu.

Serebrovasküler kanama veya diğer kanama bozuklukları.

#### **Yan etkiler**

Enjeksiyon;

>%10: Baş ağrısı, hipokalemi, kusma, şişkinlik, anemi, eozinofili, nötropeni, hipoproteinemi, KCFT artışı, bakteriyemi,

% 1 ila % 10: Hipertansiyon, hipotansiyon, periferik ödem, baş dönmesi, infüzyon bölgesinde ağrı, hipoalbuminemi, hipernatremi, LDH artışı, ishal, dispepsi, karın ağrısı, bulantı, üriner retansiyon, kanama, trombositopeni, üre artışı, pnömoni

<% 1: Karın ağrısı, deri döküntüsü, Stevens-Johnson Sendromu, Toksik Epidermal Nekroliz, anafilaksi, serebrovasküler kaza, özofagus perforasyonu, gastrointestinal kanama, gastrointestinal inflamasyon, gastrointestinal sistem perforasyonu, gastrointestinal ülser, hepatotoksisite , tromboz.

### **İlaç etkileşimleri**

NSAİİ'lar, 5-Aminosalisilik Asit Türevlerinin nefrotoksik etkisini artırabilir.

Alkol (Etil), anjiyotensin II reseptör blokerleri, kortikosteroidler (sistemik): NSAİİ'ların olumsuz/toksik etkisini artırabilir.

Beta-Blokerler: NSAİİ'lar, beta-blokerlerin antihipertansif etkisini azaltabilir. İstisnalar: Levobunolol; metipranololdur.

Loop Diüretikler: NSAİİ'lar Loop diüretiklerin diüretik etkisini azaltabilir. Loop diüretikler NSAİİ'ların nefrotoksik etkisini artırabilir.

K Vitamini Antagonistleri (örneğin, warfarin): NSAİİ'ların (Seçici değil), Vitamin K antagonistlerinin antikoagülan etkisini artırabilir.

Digoksin, lityum, metotreksat serum konsantrasyonunu artırabilir.

### **Gebelik Etkileri**

Bazı çalışmalarda utero NSAİİ maruziyetinde doğum kusurları gözlenmiştir; ancak; veriler çelişkilidir. NSAİİ'lar ductus arteriosus'un erken kapanmasına neden olduğundan, ibuprofen için özel olarak reçete bilgilerinin kullanımı, 30 haftalık gebelikten itibaren kullanılmasından kaçınılmalıdır.

### **Emzirme Konuları**

Genel olarak, NSAİİ'lar emzirmek isteyen doğum sonrası kadınlarda kullanılabilir ve doğum sonrası ağrı için gerekirse, tercih edilen ajan ibuprofendir.

### 3.GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Planı

Dismenore acil servislere sık başvuru nedenlerindedir. Tedavisinde genel olarak NSAİI'lar kullanılmaktadır. Bu çalışma, acil servise dismenore yakınmasıyla başvuran hastalarda intravenöz tek doz parasetamol, dexketoprofen trometamol ve ibuprofenin etkilerini karşılaştırması amacıyla; prospektif, randomize ve çift kör olarak yapıldı. Acil servise dismenore yakınmasıyla başvuran hastalar çalışmaya alındı. Çalışmadaki hastalar randomize edildikten sonra ilaçlar uygulandı.

Tedavi grupları:

Birinci grup; 100 hasta, parasetamol 1000 mg (Parol 1000 mg flakon - Mefar ilaç - İstanbul) intravaskuler (iv) uygulanacak grup,

İkinci grup; 100 hasta deksetoprofen trometamol 50 mg (Arveles 50 mg ampul - Menarini ilaç – İstanbul ) intravasküler (iv) uygulanacak grup,

Üçüncü grup;100 hasta ibuprofen 400 mg (İntrafen 400 mg / 4 ml flakon -Gen ilaç- Ankara) intravaskuler (iv) uygulanacak grup olarak belirlendi.

Çalışmaya katılmayan bağımsız bir kişi tarafından ilaçlar randomizasyon şemasına göre önceden hazırlanıp numaralandırıldı. Uygulama şekline göre ilaçlar birer ampul / flakon şeklinde uygulandı. Hasta ve hekim çalışmaya kördü. Hastalar acil serviste 60 dakika boyunca gözlemlendi ve 60. dakikadaki VAS (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'ndan onay alındıktan sonra, Nisan 2018 ile Mart 2019 tarihleri arasındaki 11 aylık dönemde PAÜTF Acil Tıp Anabilim Dalı'nda yapıldı. Araştırmayı yaklaşık 146000 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

<b>Çalışmaya alma kriterleri</b>
18-45 yaş arasında olması
Primer dismenore olması
VAS skorunun 5'in üzerinde olması
<b>Çalışmaya almama kriterleri</b>
Ciddi karaciğer, böbrek ve kalp yetmezliğinin olması
Aspirin veya diğer NSAİ'lara karşı astım, nasal polip, anjioödem 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.

### **3.4. Verilerin Toplanması**

Ağrının derecesini skorlamak için 0-10 cm'lik VAS kullanılarak hastaların ağrı skorları kaydedildi. VAS; ölçülü yatay veya dikey bir çizgiden oluşup sıklıkla iki ucunda "semptom yok veya şiddetli semptom var" şeklinde tanımlar taşımaktaydı. Hastaya semptomun şiddetine uygun olarak çizgi üzerinde bir noktayı işaretlemesi söylendi. İşaretin yeri semptomun şiddetinin ölçümüne olanak sağlıyordu. 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.

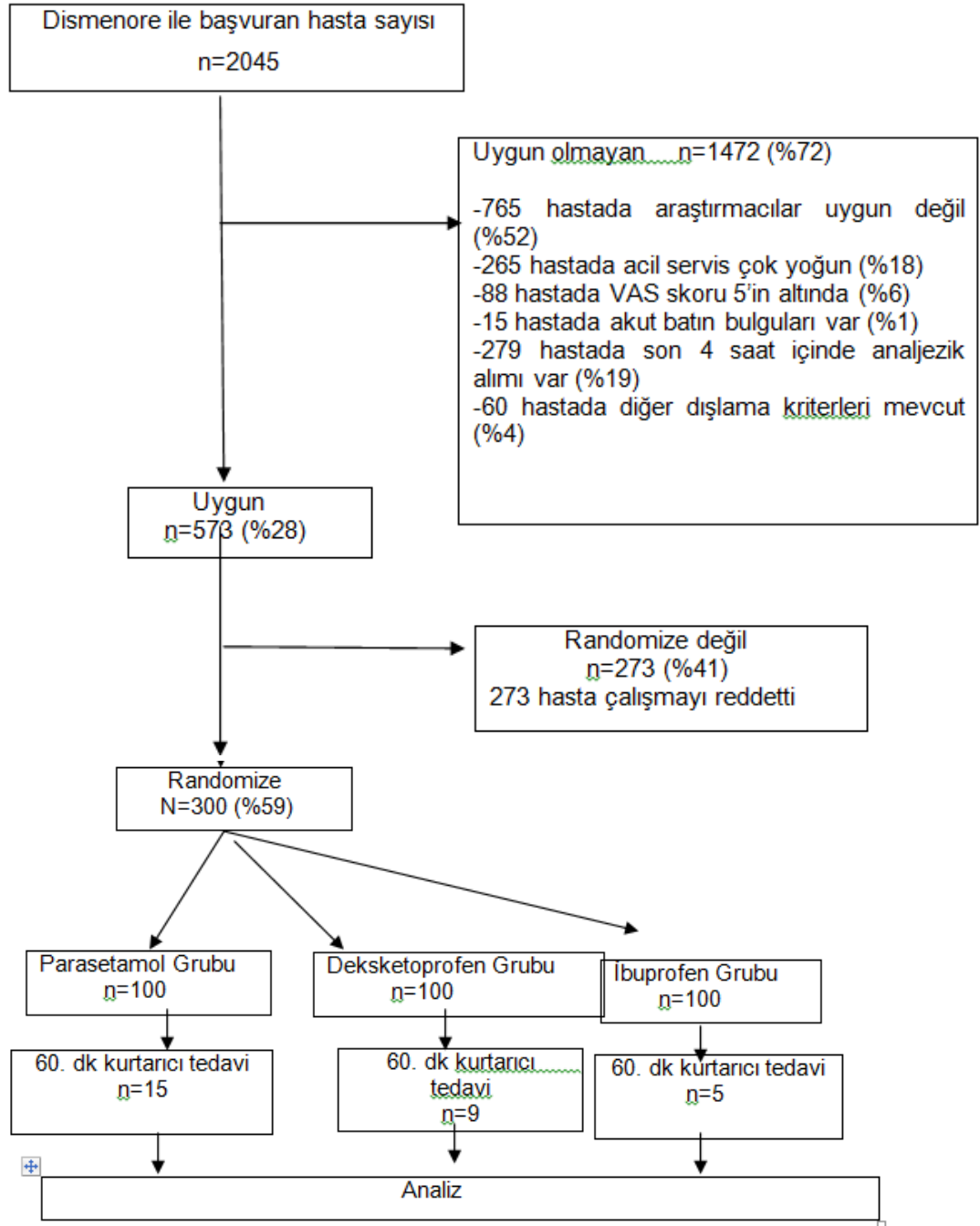
Ağrı skorları 0, 15, 30, 45 ve 60. dakikalarda değerlendirilerek kaydedildi. Ayrıca çalışma boyunca kalp hızı (atım/dakika), sistolik kan basıncı (mmHg), diastolik kan basıncı (mmHg), solunum sayısı (nefes/dakika) ve vücut ısısı (C°) 0, 15, 30, 60. dakikalarda kaydedildi. Ek semptomlar veri formuna kaydedildi.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

### **3.5. Verilerin Analizi**

Veriler SPSS 21.0 Windows ( SPPS Inc, Chicago IL, USA) ile kaydedildi Tanımlayıcı ölçütler; ortalama ve yüzde dağılımı olarak sunuldu.

Ortalamlar, "ortalama±standart sapma" şeklinde verildi. Ulaşılması gereken hasta sayısı % 95 güven ve  $\alpha=0.05$  yanılma düzeyi ile en az her bir grupta 100 kişi olarak hesaplandı. Analiz yöntemi olarak gruplar ki-kare, kruskal wallis kullanılarak karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak tekrarlayan ölçümler için (VAS ağrı skorları, tansiyon arteriyel, nabız, solunum sayısı, vücut ısı) ise tekrarlayan ölçüm ANOVA yöntemi kullanılarak gruplar karşılaştırıldı. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi  $p<0.05$  olarak kabul edildi.

Şekil 1. Hasta akış şeması





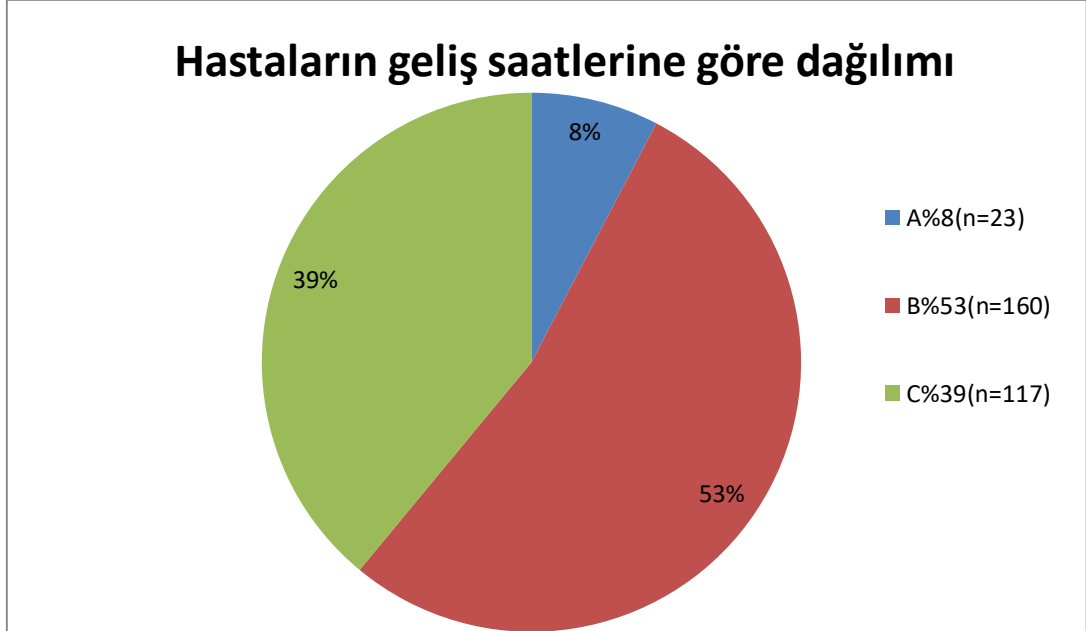
#### 4. BULGULAR

Çalışmanın yapıldığı 01.04.2018–08.03.2019 tarihleri arasındaki 11 aylık süre içerisinde PAÜTF Erişkin AS'ine toplam 116800 hasta başvurusu olmuştur.

Dismenore şikayeti ile toplam 2045 hasta (%1,7) AS'e başvurdu ve bu hastalardan çalışma kriterlerini taşıyan 300 (%0,25) hasta çalışmaya alındı ve hastalar 3 gruba ayrıldı. Parasetamol, deksketoprofen trometamol ve ibuprofen gruplarında 100'er hasta bulunmaktaydı.

Hastaların hastaneye başvuru saatleri değerlendirildiğinde; 08:00 ile 16:00 arası 160 (%53), 16:01 ile 23:59 arası 117 (%39), 00:00 ile 07:59 arası 23 (%8) hastanın başvurduğu görüldü (Şekil 2).

Şekil 2 Hastaların acil servise geliş saatlerinin dağılımı



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

Hastaların gruplara göre yaş ve kilo dağılımları Tablo 2'de verilmiştir. Parasetamol ,deksketoprofen trometamol ve ibuprofen grupları arasında kilo ( $p=0,676$ ) açısından istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmazken, yaş ( $p=0,049$ ) açısından anlamlı fark bulunmuştur. Dismenore şikayetiyle müracaat eden hastaların 272'si (%91)  $18 \leq \text{yaş} \leq 25$  aralığında tespit edilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2. Çalışma gruplarının sosyodemografik verileri

Değişkenler	Tedavi Grupları				p
	Parasetamol n(%)	Deksketoprofen Trometamol n(%)	İbuprofen n(%)	Toplam	
Yaş(%)					
18-25	85(85)	93(93)	94(94)	272(91)	0,049*
26-35	15(15)	5(5)	6(6)	26(8,7)	
36-45	0(0)	1(1)	0(0)	1(0,3)	
Kilo ( SD )	55,3±6,4	56,3±6,7	55,7±5,9	---	0,676**

\*p değeri Pearson Chi-square testinden elde edilmiştir. \*\*p değeri one-way ANOVA'dan elde edilmiştir.

Hastalar müracaat ek semptomlarına göre bakıldığında en sık semptomun bulantı (n=172, %57) olduğu bulunmuştur. Tedavi grupları arasında tüm ek semptomların tedavi öncesi ve sonrası seyrinde gruplar arası anlamlı fark bulunmadığı görülmüştür (Tablo 3).

Tablo 3. Grupların ek semptomlar açısından karşılaştırılması

Ek semptom	Parasetamol n(%)	Deksketoprofen n(%)	İbuprofen n(%)	Toplam	p
Gelişteki bulantı Var Yok	58(%58) 42(%42)	53(%53) 47(%47)	61(%61) 39(%39)	172(%57) 128(%43)	0,51 0
Taburculuktaki bulantı	5(%5) 95(%95)	5(%5) 95(%95)	7(%7) 93(%93)	22(%7,3) 278(%93,7)	0,06 4
Gelişteki kusma Var Yok	5(%5) 95(%95)	4(%4) 96(%96)	6(%6) 94(%94)	15(%5) 285(%95)	0,06 0
Taburculuktaki kusma Var Yok	3(%3) 97(%97)	2(%2) 98(%98)	2(%2) 98(%98)	7(%2) 293(%98)	0,07 6
Gelişteki baş ağrısı Var Yok	1(%1) 99(%99)	1(%1) 99(%99)	2(%2) 98(%98)	4(%1,3) 296(%98,7)	0,77 6

Taburculuktaki baş ağrısı Var Yok	1(%1) 99(%99)	0(%0) 100(%100)	1(%1) 99(%99)	2(%0,67) 298(%99,3)	1
Gelişteki ishal Var Yok	6(%6) 94(%94)	2(%2) 98(%98)	7(%7) 93(%93)	15(%5) 285(%95)	0,10 4
Gelişteki halsizlik Var Yok	11(%11) 89(%89)	9(%9) 91(%91)	17(%17) 83(%83)	37(%12,3) 263(%87,7)	0,20 1
Taburculuktaki halsizlik Var Yok	8(%8) 92(%92)	5(%5) 95(%95)	13(%13) 87(%87)	26(%8,6) 274(%91,4)	1
Gelişteki aşırı terleme Var Yok	26(%26) 74(%74)	14(%14) 86(%86)	22(%22) 78(%78)	62(%20,7) 238(%79,3)	0,103
Taburculuktaki aşırı terleme Var Yok	18(%18) 82(%82)	10(%10) 90(%90)	17(%17) 83(%83)	45(%15) 255(%85)	1
Gelişteki sinirlilik Var Yok	28(%28) 72(%72)	26(%26) 74(%74)	26(%26) 74(%74)	80(%26,7) 220(%73,3)	0,934
Taburculuktaki sinirlilik Var Yok	6(%6) 94(%94)	5(%5) 95(%95)	4(%4) 96(%96)	15(%5) 285(%95)	0,761

Parasetamol, deksketoprofen trometamol ve ibuprofen uygulaması; dismenore NRS'yi zamanla azaltmakta olup; parasetamol, deksketoprofen trometamol ve ibuprofen grubunun NRS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,038). Post Hoc testler yapıldığında;

- Parasetamol-dexketoprofen karşılaştırmasında p<0,001,
- Parasetamol-ibuprofen karşılaştırmasında p<0,001,
- Deksketoprofen-ibuprofen karşılaştırmasında p=0,809 bulduk

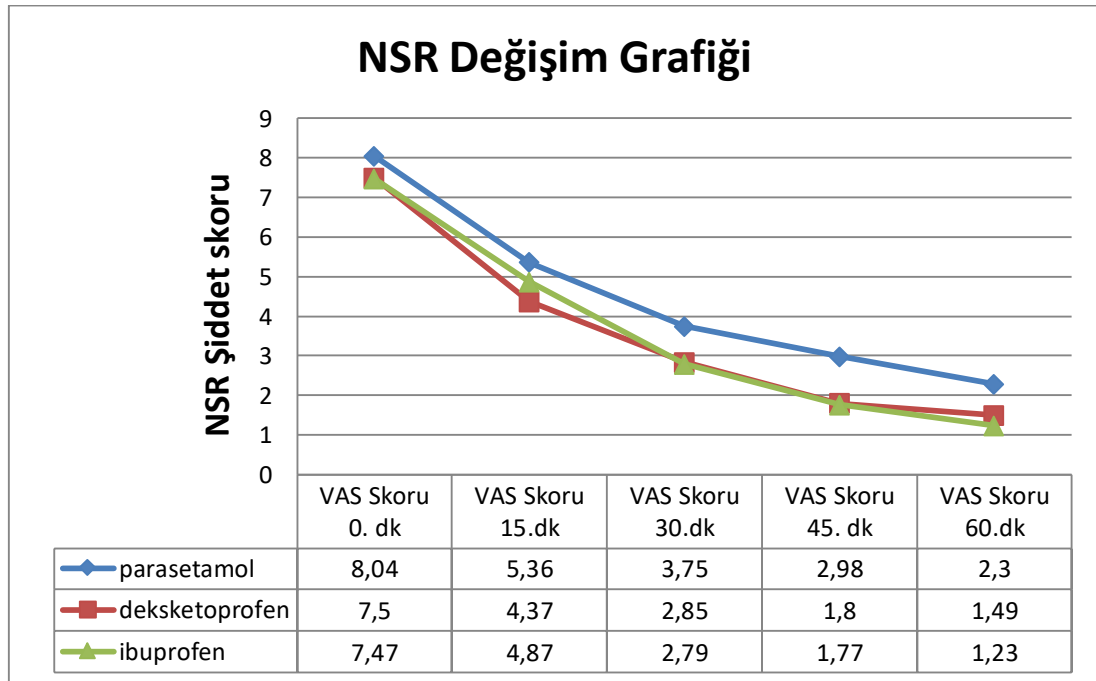
Tablo 4 ve Grafik 1 de görüldüğü gibi parasetamol grubunun başlangıç ağrı skorları raslantısal olarak diğer iki gruptan yüksektir; bununla birlikte deksketoprofen ve ibuprofen arasında ağrı tedavisinde anlamlı fark görülmezken parasetamol tüm zaman aralıklarında ağrıyı azaltmada istatistiksel olarak iki ilacın gerisinde kalmaktadır.

Tablo 4. Gruplardaki Dismenore NSR skorlarının zamana bağlı değişimi

Dismenore NSR (ort±SD)	Parasetamol (n=100)	Deksketoprofen (n=100)	İbuprofen (n=100)	p*	p**
0.dakika	8,04±1,37	7,50±1,31	7,47±1,48		
15.dakika	5,36±2,30	4,37±1,86	4,87±2,08	0,010	0,038
30.dakika	3,75±2,34	2,85±2,10	2,79±2,07	0,003	
45.dakika	2,98±2,29	1,80±1,82	1,77±1,79	<0,001	
60.dakika	2,30±2,30	1,49±1,78	1,23±1,56	0,001	

NSR cm, p değeri tekrarlayan ANOVA'dan elde edilmiştir.

Grafik 1. Gruplardaki Dismenore NSR skorlarının zaman bağlı değişimi



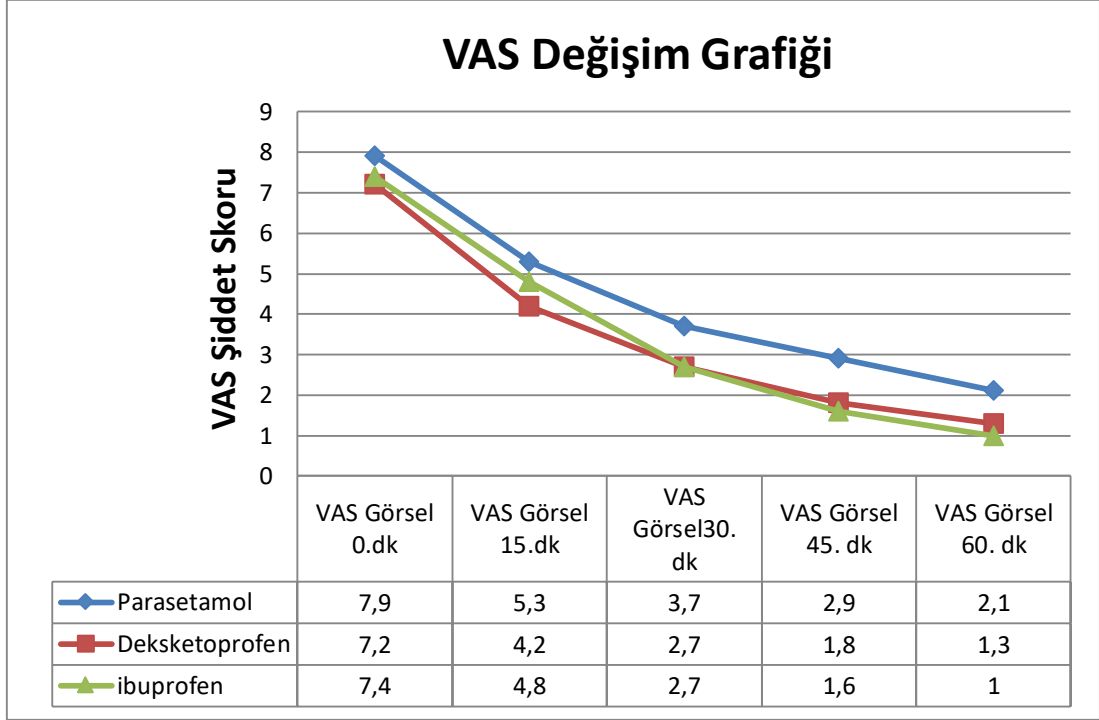
Parasetamol, deksketoprofen trometamol ve ibuprofen uygulaması; dismenore ağrı VAS skorlarını zamanla azaltmakta olup; zamana bağlı değişimleri grafikte benzerlik gösterse de parasetamol, deksketoprofen trometamol ve ibuprofen VAS skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (p=0,023). Tablo 5 ve Grafik 2 de görüldüğü gibi parasetamol grubunun başlangıç ağrı skorları raslantısal olarak diğer iki gruptan yüksektir; bununla birlikte deksketoprofen ve ibuprofen arasında ağrı tedavisi etkinliğinde anlamlı fark görülmezken parasetamol tüm zaman aralıklarında ağrıyı azaltmada istatistiksel olarak iki ilacın gerisinde kalmaktadır.

Tablo 5. Gruplardaki Dismenore VAS Görsel skorlarının zamana bağlı değişimi

Dismenore VAS (ort±SD)	Parasetamol (n=100)	Deksketoprofen (n=100)	İbuprofen (n=100)	p*	P**
0.dakika	7,93±1,34	7,26±1,41	7,43±1,49		0,023
15.dakika	5,30±2,30	4,26±1,77	4,83±2,14	0,005	
30.dakika	3,74±2,35	2,73±2,04	2,72±2,09	0,001	
45.dakika	2,91±2,26	1,80±1,87	1,67±1,80	<0,001	
60.dakika	2,15±2,23	1,39±1,79	1,07±1,51	<0,001	

VAS: cm, p\* ve p\*\* değeri tekrarlayan ANOVA'dan elde edilmiştir.

Grafik 2. Gruplardaki Dismenore VAS Görsel skorlarının zaman bağılı değişimi



Çalışma sırasında 60. Dakika VAS skoru >5 olması durumunda hastalara kurtarıcı tedavi uygulandı. Kurtarıcı tedavi sonrası hastalardaki semptomların gerilediği ve yapılan 25 tedavinin faydalı olduğu görüldü. Parasetamol grubunda 15 (%15) kişiye, deksketoprofen trometamol grubunda 9 (%9) kişiye ve ibuprofen grubunda 5 (%5) kişiye kurtarıcı tedavi verilmiştir. Parasetamol grubundaki hastalarda kurtarıcı tedaviye daha çok gereksinim duyulmuştur ancak; bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,055$ ) (Tablo 6).

Tablo 6. Gruplara göre tedavi sonuçları

Değişkenler	TEDAVİ GRUPLARI			Toplam	p
	Parasetamol	Deksketoprofen	İbuprofen		
Kurtarıcı tedavi Uygulandı	15(%15)	9(%9)	5(%5)	29(%9,7)	0,055
Uygulanmadı	85(%85)	91(%91)	95(%95)	271(%90,3)	

p değeri Pearson Chi-square testi ile elde edilmiştir.

Parasetamol grubunda başlangıç TA (tansiyon arteriyel) sistolik ( $\pm$ SD)  $110,2\pm(10,24)$ ; deksketoprofen trometamol grubunda  $110,7\pm(11,03)$ ; ibuprofen grubunda  $110,1\pm(9,79)$  bulundu ( $p=0,51$ ). Parasetamol grubunda başlangıç TA Diastolik ( $\pm$ SD)  $73,0\pm(6,25)$  iken; deksketoprofen trometamol grubunda  $71,7\pm(7,27)$ ; ibuprofen grubunda  $71,5\pm 7,34$  bulundu ( $p=0,267$ ). Başlangıç nabız değerleri ( $\pm$ SD) parasetamol grubunda  $76,0\pm(7,93)$  iken; deksketoprofen trometamol grubunda  $78,3\pm(13,38)$ ; ibuprofen grubunda  $77,2\pm 10,03$  olduğu gözlemlendi ( $p=0,294$ ). Ateşin ( $\pm$ SD) parasetamol grubunda  $36,2\pm(0,62)$ ; deksketoprofen trometamol grubunda  $36,3\pm(0,7)$ ; ibuprofen grubunda  $36,2\pm 0,47$  olduğu tespit edildi ( $p=0,369$ ). Solunum sayısının ( $\pm$ SD) parasetamol grubunda  $16,2\pm(2,96)$  iken; deksketoprofen trometamol grubunda  $16,9\pm(3,74)$ ; ibuprofen grubunda  $16,3\pm 3,15$  olduğu görüldü ( $p=0,760$ ) (tablo 7).

Tablo 7. Gruplara göre başlangıç vital değerleri

Başlangıç vital değerleri	Tedavi grupları			p
	Parasetamol (n=100)	Deksketoprofen (n=100)	İbuprofen (n=100)	
TA sistolik (ort $\pm$ SD)	$110,2\pm 10,24$	$110,7\pm 11,03$	$110,1\pm 9,79$	0,510
TA diastolik (ort $\pm$ SD)	$73,0\pm 6,25$	$71,7\pm 7,27$	$71,5\pm 7,34$	0,267
Nabız (ort $\pm$ SD)	$76,0\pm 7,93$	$78,3\pm 13,38$	$77,2\pm 10,03$	0,294
Ateş (ort $\pm$ SD)	$36,2\pm 0,62$	$36,3\pm 0,70$	$36,2\pm 0,47$	0,369
Solunum sayısı (ort $\pm$ SD)	$16,2\pm 2,96$	$16,9\pm 3,74$	$16,3\pm 3,15$	0,760

<sup>1</sup>: mmHg, <sup>2</sup>: atım/ dakika, <sup>3</sup>: C<sup>o</sup>, <sup>4</sup>: nefes/ dakika; p değeri one-way ANOVA dan elde edilmiştir.

Parasetamol grubundaki hastaların ortalama TA sistolik başlangıç değeri 114,2 mmHg, deksketoprofen trometamol grubunda 110,7 mmHg, ibuprofen grubunda 110,1'dir. 15. Dakikadaki TA sistolik değerleri sırasıyla 114,5, 112,2 ve 107,1 mmHg'dir. 30. dakikadaki TA sistolik değerleri sırasıyla 114,6, 112,7 ve 108,7 mmHg'dir. 60. dakikadaki TA sistolik değerleri sırasıyla 112,9, 113,3 ve 108,5 mmHg'dir. Parasetamol, deksketoprofen trometamol ve ibuprofen grubunun TA sistolik değerlerine etkisi ( $p=0,132$ ;  $p=0,550$ ;  $p=0,940$ ) istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (Grafik 3, Tablo 8)

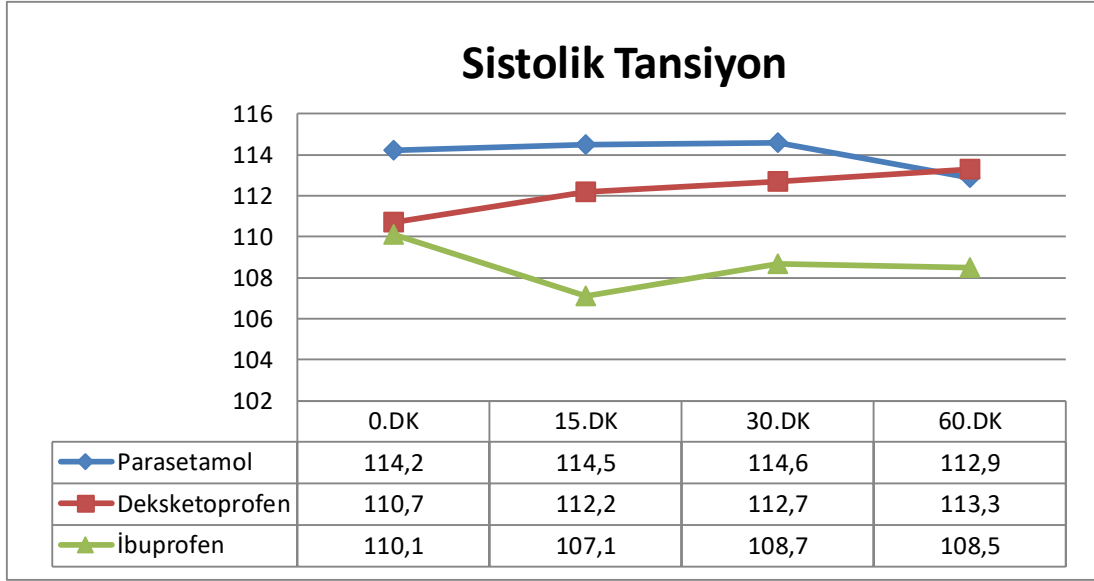
Tablo 8. Gruplardaki TA Sistolik zamana bağlı değişimi

TA sistolik (ort±SD)	Parasetamol (n=100)	Deksketoprofen (n=100)	İbuprofen (n=100)	P*	P**
0.dakika	114,2±10,2	110,7±11,0	110,1±9,7	0,510	0,12
15.dakika	114,5±9,8	112,2±10,3	107,1±10,3	0,670	
30.dakika	114,6±9,7	112,7±9,7	108,7±10,7	0,300	
60.dakika	112,5±9,8	113,3±9,6	108,5±10,1	0,150	
p**	0,132	0,550	0,940	--	--

\* Kruskal Wallis Testi uygulanmıştır. \*\* Tekrarlayan ANOVA testi kullanılmıştır.



Grafik 3 Grublardaki TA Sistolik zamana bağlı değişimi



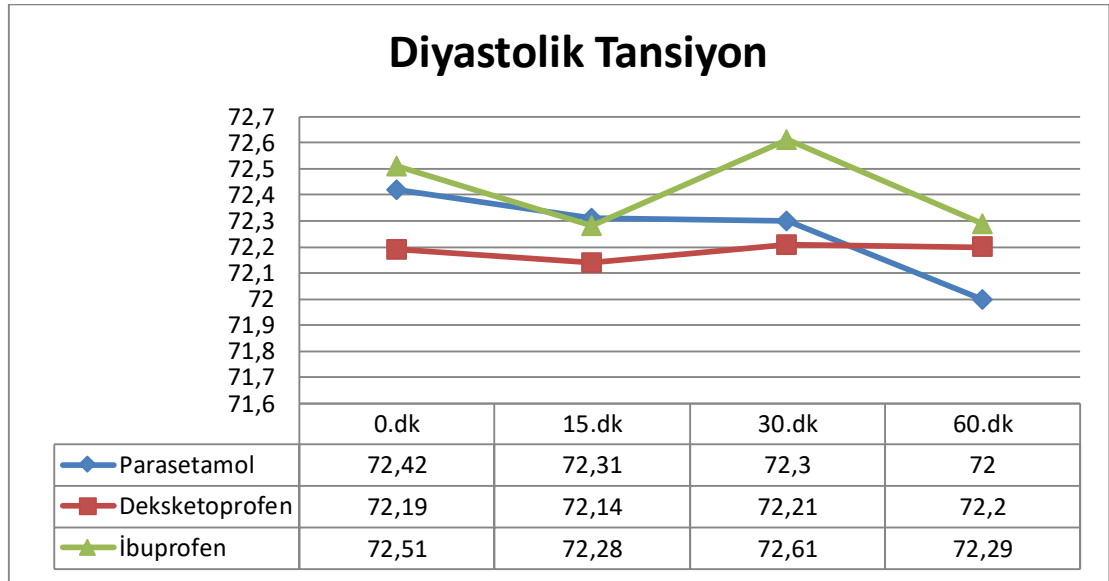
Parasetamol grubundaki hastaların TA diyastolik başlangıç değeri 72,42, deksketoprofen trometamol grubunda 72,19 ve ibuprofen grubunda 72,51 mmHg'dır. 60. dakikadaki TA diyastolik değerleri sırasıyla 72, 00; 72,20 ve 72,29 mmHg'dır. Her iki grubunda TA diyastolik üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,356$ ,  $p=0,684$ ,  $p=0,950$ ) (Grafik 4, Tablo 9).

Tablo 9. Grublardaki TA Diyastolik zamana bağlı değişimi

TA diyastolik (ort±SD)	Parasetamol (n=100)	Deksketoprofen (n=100)	İbuprofen (n=100)	p*	p**
0.dakika	72,42±6,25	72,19±7,27	72,51±7,35	0,264	0,512
15.dakika	72,31±5,92	72,14±7,26	72,28±6,97	0,209	
30.dakika	72,30±6,08	72,21±6,85	72,61±6,56	0,105	
60.dakika	73,00±6,01	72,20±6,57	72,29±6,81	0,108	
p**	0,356	0,684	0,950	-----	

\* Kruskal Wallis Testi uygulanmıştır. \*\* Tekrarlayan ANOVA testi kullanılmıştır.

Grafik 4 Gruplardaki TA diyastolik zamana bağlı değişimi



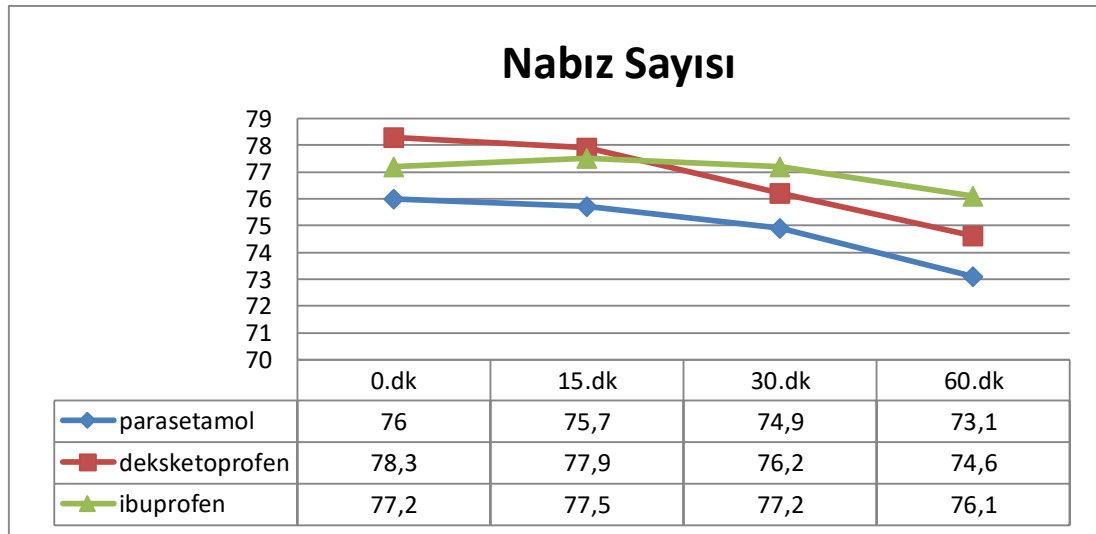
Gruplara göre nabzın zamana bağlı değişimi incelendiğinde, parasetamol grubunun başlangıçtaki dakika atım sayısı ortalama 76,0 iken; deksketoprofen trometamol grubunda 78,37, ibuprofen grubunda 77,28 dk'dır. 60. dakikadaki atım sayısı parasetamol grubunda ortalama 73,14, deksketoprofen trometamol grubunda 74,68, ibuprofen grubunda 76,16 dk'dır. Parasetamol, deksketoprofen trometamol ve ibuprofen grubunun nabzın zamana bağlı değişimi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ( $p=0,097$ ,  $p=0,704$ ,  $p=0,803$ ) (Grafik 5, Tablo 10).

Tablo10. Gruplardaki nabzın zamana bağlı değişimi

Nabız (ort±SD)	Parasetamol (n=100)	Deksketoprofen (n=100)	İbuprofen (n=100)	P*	P**
0.dakika	76,00±7,94	78,37±13,39	77,28±10,04	0,930	0,143
15.dakika	75,72±6,26	77,98±11,04	77,57±9,41	0,747	
30.dakika	74,95±5,91	76,29±10,37	77,27±8,67	0,319	
60.dakika	73,14±9,33	74,68±9,16	76,16±10,25	0,520	
P**	0,097	0,704	0,803	----	

\* Kruskal Wallis Testi uygulanmıştır. \*\* Tekrarlayan ANOVA testi kullanılmıştır.

Grafik 5. Gruplardaki nabzın zamana bağlı değişimi



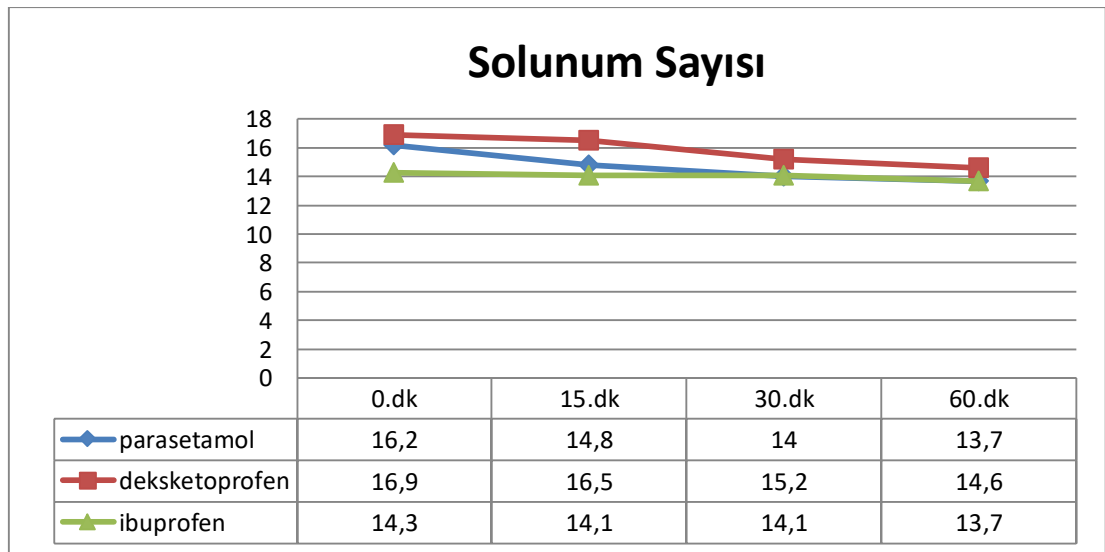
Gruplara göre solunum sayısının zamana bağlı değişimi incelendiğinde, parasetamol grubunun başlangıçtaki solunum sayısı ortalama 16,22 iken; deksketoprofen trometamol grubunda 16,98, ibuprofen grubunda 14,3 dk'dır. 60. dakikadaki solunum sayısı parasetamol grubunda ortalama 13,79, deksketoprofen trometamol grubunda 14,63, ibuprofen grubunda 13,77 dk'dır. Parasetamol, deksketoprofen trometamol ve ibuprofen grubunun solunum sayısının zamana bağlı değişimi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,830, p=0,679, p=0,673) (Grafik 6, Tablo 11).

Tablo11. Gruplardaki solunum sayısının zamana bağlı değişimi

Solunum sayısı (ort±SD)	Parasetamol (n=100)	Deksketoprofen (n=100)	İbuprofen (n=100)	p*	p**
0.dakika	16,22±2,97	16,98±3,75	14,30±2,46	0,120	
15.dakika	14,84±2,58	16,54±3,25	14,15±2,41	0,320	
30.dakika	14,04±2,39	15,24±3,20	14,16±2,42	0,502	
60.dakika	13,79±2,99	14,63±2,77	13,77±2,40	0,240	
P**	0,830	0,679	0,673	----	

\* Kruskal Wallis Testi uygulanmıştır. \*\* Tekrarlayan ANOVA testi kullanılmıştır.

Grafik 6. Gruplardaki solunum sayısının zamana bağlı değişimi



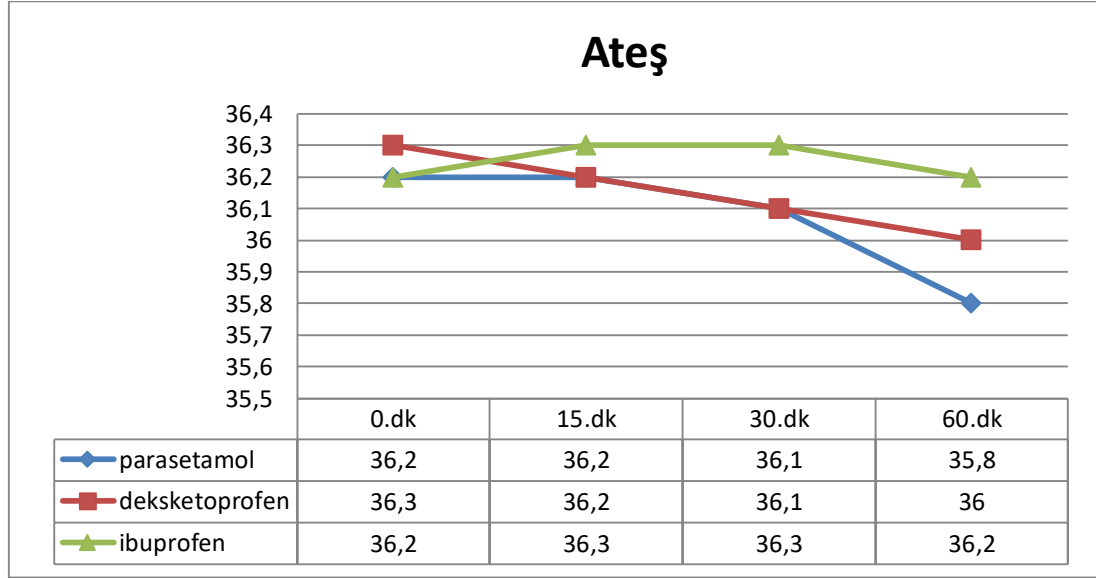
Gruplara göre ateşin zamana bağlı değişimi incelendiğinde, parasetamol grubunun başlangıçtaki ateş ortalaması 36,27 iken; deksketoprofen trometamol grubunda 36,38, ibuprofen grubunda 36,28 dk'dır. 60. dakikadaki solunum sayısı parasetamol grubunda ortalama 35,81, deksketoprofen trometamol grubunda 36,08, ibuprofen grubunda 36,27 dk'dır. Parasetamol, deksketoprofen trometamol ve ibuprofen grubunun solunum sayısının zamana bağlı değişimi üzerine etkisi istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,277, p=0,051, p=0,526) (Grafik 7, Tablo 12).

Tablo 12. Gruplardaki ateşin zamana bağlı değişimi

Ateş (ort±SD)	Parasetamol (n=100)	Deksketoprofen (n=100)	İbuprofen (n=100)	P*	P**
0.dakika	36,27±0,62	36,38±0,70	36,28±0,47	0,375	0,200
15.dakika	36,22±0,50	36,28±0,57	36,30±0,44	0,250	
30.dakika	36,13±0,37	36,18±0,43	36,30±0,43	0,501	
60.dakika	35,81±0,97	36,08±0,37	36,27±0,37	0,460	
P**	0,277	0,051	0,526	----	

\* Kruskal Wallis Testi uygulanmıştır. \*\* Tekrarlayan ANOVA testi kullanılmıştır.

Grafik 7. Gruplardaki Ateşi zamana bağılı değişimi



## 5.TARTIŞMA

Çalışmamızda, acil servise dismenore yakınmasıyla başvuran 300 hastada parasetamol, deksketoprofen trometamol ve ibuprofenin dismenore tedavisindeki etkinliklerini karşılaştırdık. Her bir tedavi grubunda VAS ve NRS'ye göre yaptığımız değerlendirmelerde, ağrının istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde azaldığını tespit ettik ( $p<0.001$ ). Parasetamol, deksketoprofen trometamol ve ibuprofen gruplarının tedavi etkinlikleri açısından daha hassas bir ölçüm olan tekrarlayan ANOVA yapıldığında, gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark bulduk ( numerik skala  $p=0,038$  ve görsel skala  $p=0,023$ ) (tablo 4 ve 5). Post Hoc testler de yapıldığında bu farkın parasetamol grubunun diğer iki ilaca göre daha geride kaldığını saptadık bunun yanında grafik 1 ve 2'de de görüldüğü gibi parasetamol grubunun raslantısal olarak daha yüksek ağrı skoru olan hastalardan oluşmaktadır. Gruplar arasında kurtarıcı tedavi kullanımı açısından ise anlamlı bir istatistiksel fark bulmadık ( $p=0,055$ ).

Çalışma sonuçlarımız, NSAI'ların dismenore tedavisinde ağrıyı azaltmada birbirlerine üstünlüğünün olmamasının (10,53,54) görülmesi yönünden literatürden farklı bulunmuştur; ancak literatür tarandığında NSAI'lar arasında ağrıyı azaltmada üstün görülen ilaçlar olduğu da görülmüştür. Bunlardan birinde ketoprofen ibuprofene üstün bulunmuştur (60), başka bir çalışmada da ibuprofen parasetamole üstün olduğu saptanmıştır (61,62).

Menstrüasyon sırasında görülen ağrılı uterus kasılmaları olan dismenore, primer ve sekonder olmak üzere başlıca iki ana kategoride incelenir (4). Primer dismenore herhangi bir makroskopik pelvik patoloji olmaksızın meydana gelen menstrüel ağrı olarak tanımlanır. Tipik olarak menarştan sonraki ilk birkaç yılda oluşur (11), 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 (4). Gerçekten de Unsal ve ark.nın (51) 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 (52). Ağrının ortaya konulmasında basit tanımlayıcı ölçek, görsel kıyaslama ölçeği ve sayısal ölçekler gibi subjektif olarak

tanımlanan ve ağrıyı objektif hale getirerek etkili ağrının kontrolünü sağlamaya yönelik olarak uygulanan yöntemler bulunmaktadır. Bunlar içerisinde VAS sayısal olarak ölçülemeyen bazı değerleri sayısal hale çevirmek için kullanılır (53). VAS olarak bilinen ölçeğin çeşitli ağrıların 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 (52).

Ayan ve ark.nın (4) toplam 80 olgunun, Çamlıbel ve ark. nın (8) toplam 400 olgunun incelendiği diğer bir ileriye dönük çalışmada, VAS skorlarının zamana bağlı değişimi istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.

Çalışmamızda dismenore ağrısının tespitinde Larroy'un (52) çalışmasında olduğu gibi VAS ve NRS kullandık. Çalışmamızda VAS değerleri parasetamol grubunda 0. dakikada  $8.04 \pm 1.37$ , deksketoprofen trometamol grubunda  $7.50 \pm 1.31$ , ibuprofen grubunda  $7.47 \pm 1.48$ , 15. dakikada parasetamol grubunda  $5.36 \pm 2.30$ , deksketoprofen trometamol grubunda  $4.37 \pm 1.86$ , ibuprofen grubunda  $4.87 \pm 2.08$ , 30. dakikada parasetamol grubunda  $3.75 \pm 2.34$ , deksketoprofen trometamol grubunda  $2.85 \pm 2.10$ , ibuprofen grubunda  $2.79 \pm 2.07$ , 45. dakikada parasetamol grubunda  $2.98 \pm 2.29$ , deksketoprofen trometamol grubunda  $1.80 \pm 1.82$ , ibuprofen grubunda  $1.77 \pm 1.79$ , 60.dakikada parasetamol grubunda  $2.30 \pm 2.30$ , deksketoprofen trometamol grubunda  $1.49 \pm 1.78$ , ibuprofen grubunda  $1.20 \pm 1.56$  bulunmuştur ve her bir tedavi grubunda VAS, NRS'ye göre yaptığımız değerlendirmelerde, dismenoreik ağrının istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde azaldığını tespit ettik ( $p < 0.001$ ). Mehpare ve ark.'nın (8) çalışmasının acil serviste yapılması, semptom şiddetinin VAS ile değerlendirilmesi, hasta takip süreleri bizim çalışmamızla benzerlik göstermektedir. Ancak çalışmamız 3 farklı NSAII'ı karşılaştırmamız açısından bu çalışmayla farklılık göstermektedir. Serinken ve ark. (64) prospektif, randomize , çift kör bir çalışmada 18 yaş üstü hastalar alınmış primer dismenorede 50 hastaya 1 gr parasetamol ve 49 hastaya 50 mg deksketoprofen verilmiş ve 30 dk boyunca takip edilmişler.Sonuç olarak iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmamış. Yine bizim çalışmamız hastaları daha uzun süre takip etmiş olmamız, daha büyük hasta grubuna sahip olmamız ve 3 farklı NSAII karşılaştırmamız açısından bu çalışmayla farklılık göstermektedir.

Letzel ve ark. (54) çok merkezli yaptıkları çalışmada dismenoreyi tedavi etmede aseklofenakin 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 dismenore si olan 99 hasta çalışmaya dahil edilmiştir (Bizim alışmamızda prospektif, randomize, çift kör bir çalışmadır). Bu çalışmada hastalar üç 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 üzerinden yapılmıştır. Çalışmaya VAS 6 ve üzerinde olan, dahil olma kriterlerine uyan, primer dismenore si olan, aydınlatılmış onam alınan hastalar alınmıştır. Çalışmada hastaların VAS'na 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. Sonuç olarak; aseklofenak ve naproksenin plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde ağrıyı geçirmeye daha etkili olduğu bulunmuştur; ayrıca aseklofenak ve naproksen arasında ağrı skorları açısından istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmamıştır. Aseklofenak ve naproksen alımı sonrasında kurtarıcı ilaca ihtiyaç duyan kadınların yüzdesi plasebo ile tedavi edilenlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede az bulunmuş, iki aktif ilaç grubu arasındaki karşılaştırmada istatistiksel 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; çünkü 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 başarısının değerlendirilmesinde VAS leğinin kullanılması, kurtarıcı ilaca ihtiyaç duyma açısından iki aktif ilaç grubu arasındaki karşılaştırmada istatistiksel olarak önemli bir fark bulunmaması 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 NSAII'lerin dismenore tedavisindeki katkısının daha net bir şekilde ortaya konabilmesi açısından acil servis kaynaklı daha fazla prospektif, randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır

Mello ve ark. (55) 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 vardır. 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 kullanılmış, ağrının 0, 2, 4, 6, 8 ve 16. saatinde not edilen VAS 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 verilmiştir. 3 tedavi grubu göz önüne alındığında, denek ve araştırmacı açısından etkinliğin genel değerlendirilmesi paterninde herhangi bir farklılık tespit etmek mümkün değildir. 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. Çalışmada ilaçların VAS'na olan etkisi sayısal olarak belirtilmemiştir. Dismenore ile ilişkili semptomlara bakıldığında çalışmamızda bu çalışmadan farklı şekilde en seyrek semptom baş ağrısı (%4), en sık semptom bulantı(%57), sinirlilik (%26,7) olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda %4 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.

Çalışmamızda hastalardaki rahatlama 15-30 dakika arasında 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.

Milsom ve ark.nın (62) 12 kadınla yaptığı dismenore çalışmasında ibuprofen 400 mg, naproksen sodyum 250 mg ve parasetamol 500 mg kullanmış 4 saat boyunca da gözlemlenmiştir, bu çalışmanın sonucunda ilaçların etkinlikleri açısından ibuprofen daha etkin bulunmuştur. Bizim çalışmamız küçük bir hasta grubuyla yapılan bu çalışmayla ibuprofenin parasetamole üstün bulunması açısından benzerlik göstermektedir.

Iacovides ve ark. (56) yaptıkları çalışmada; diklofenak potasyum verilen primer dismenoresi olan hastalarda ağrının 24 saatlik seyrine bakılmıştır. Çalışma; prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü olarak dizayn edilmiş olup 24 hasta çalışmaya alınmıştır. Hastaların semptomlarının şiddeti; 10 puanlık VAS 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 uyandıktan 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 60 mm civarında kalmıştır. 50 mg 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. (56) yaptığı çalışmada primer dismenore tedavisinde NSAII kullanılması, tedaviye yanıtın VAS ile değerlendirilmesi ve NSAII kullanılan grupta VAS'nun zamanla azalması (p<0,001) yönünden bizim çalışmamızla benzerlik

göstermektedir fakat hasta sayısının az olması, plasebo kullanılması, hastaların uzun süreli takip gerektirmesi ve hastaların evde bir nevi tedavilerini kendilerinin yapıyor olmasıyla bizim çalışmamızdan farklıdır.

Feng ve ark. (63) randomize , çift kör , kontrollü bir çalışmada 72 çalışma taranmış 5723 hasta ve içerisinde , deksketoprofen trometamol ve ibuprofenin de olduğu 13 ilaç dahil edilmiş. Ağrı skorlamasında VAS kullanılmış, Meta-analiz sonucunda fluribrofen ağrıyı rahatlatmada ilk sırada yer almış, aspirin ise en kötü analjezik olarak belirtilmiş. NSAII doz ve frekanslarının göz ardı edilmesi, birçok çalışmada hasta gruplarının <100 olmasının da çalışmanın kısıtlılıkları olduğu belirtilmiş. Aspirin dışı tüm ilaçlar plaseboya üstün bulunurken birbirine üstünlükleri olmadığı görülmüş. Bu çalışma deksketoprofen ve ibuprofenin birbirine üstün olmaması açısından çalışmamızla benzerlik göstermektedir.

Marjoribanks ve ark. (3) 73 randomize kontrollü çalışmayı dahil ettikleri meta-analizde içlerinde bizim kullandığımız 3 ilacın da dahil olduğu 20 farklı NSAII karşılaştırılmış. Az sayıda çalışmada VAS kullanılırken çoğu çalışmada hastalar ağrılarının azalma düzeyini yüzde olarak değerlendirmiş. Sonuçta NSAII'ların primer dismenore tedavisinde parasetamol ve plaseboya göre ağrıyı geçirmede daha etkili oldukları tespit edilmekle birlikte primer dismenore tedavisinde hangi NSAII'nın daha güvenli ve daha etkin olduğu konusunda yeterli kanıt olmadığı belirtilmiştir. Hastaların bir kısmının ilacı evde kendilerinin almış olması , çoğu çalışmanın tek kör yapıldığı ve kimin kör olduğunun belirsiz olması, 73 çalışmanın yaklaşık yarısının ilaç firmaları tarafından desteklenmiş olmasının çalışmanın kısıtlılıkları olduğundan da bahsedilmiş. Bizim çalışmamız da da benzer olarak parasetamol diğer iki ilaçtan geride kalması yönünden bu çalışmayla paralellik göstermektedir.

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

Verilerden edinilen bilgiye göre kadınların yaklaşık %54'ünün menstruasyonu sabah vakitlerinde, %32'si öğleden sonra ya da ikinci vakitlerinde, %14'ü ise gece başlamaktadır (57). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde %53 hasta saat 08:00-16:00 arasında, %39 hasta saat 16:01-23:59 arasında, %8 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 ağrısında diüurnal olduğu sonucuna varılabilir (58-59). 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 (4) ve Çamlıbel ve ark.nın (8) yaptığı çalışmada NSAİI verilen hastalarda nabız değerleri 0. ve 30. dakikalarda kaydedilmiş olup ortalama değerleri azalma eğilimindeyken bizim çalışmamızda SB, DB, nabız, solunum sayısı ve ateş takiplerinde istatikselsel olarak anlamlı bir değişim saptanmamıştır.

Primer dismenore geç adolesan dönemde ve 20'li yaşlarda pik yapmaktadır (16). Artan yaş ve artan parite ile birlikte insidans düşmektedir. Bir çok çalışmada (12,16,17) doğum yapmış kadınlarda dismenorenin prevalansı ve ciddiyetinin daha az olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda literatürle uyumlu olacak şekilde hastaların %91'i 18-25 yaş aralığında bulunmuştur.

## 6.SONUÇ

Çalışmamızda primer dismenore tedavisinde parenteral tek doz parasetamol, deksketoprofen trometamol ve ibuprofenin analjezik etkinliğini karşılaştırdık. Çalışmamızın sonucunda, primer dismenore tedavisinde parenteral tek doz uygulanan 1000 gr parasetamol, 50 mg deksketoprofen trometamol ve 400 mg ibuprofenin analjezik etkinliği arasında fark gördük. Bu fark parasetamolün tedavi etkinliğinde daha geride kalmasından kaynaklanmaktadır. Tüm ilaçlar dismenoreyi tedavi etmekte idi. Parasetamol grubunda, diğer gruplara oranla daha fazla kurtarıcı tedaviye ihtiyaç duyulduğu görüldü; ancak istatistiksel olarak 3 grup arasında anlamlı fark yoktu.

## KAYNAKLAR

1. Ortiz MI, Murguía-Cánovas G, Vargas-López LC, Silva R, González-de la Parra M. Medwave. Naproxen, paracetamol and pamabrom versus paracetamol, pyrillamine and pamabrom in primary dysmenorrhea: A randomized, double-blind clinical trial. 2016 Oct 24; 16 (9): e6587. Doi: 10.5867 / medwave. 2016. 09. 6587. Spanish, English.
2. Iacovides S, Avidon I, Baker FC. What we know about primary dysmenorrhea today: A critical review. Hum Reprod Update. 2015 Nov-Dec; 21 (6): 762-78. doi: 10.1093 / humupd / dmv039. Epub 2015 Sep 7. Review.
3. Marjoribanks J, Proctor M, Farquar C, Derks RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20; (1): CD001751.
4. Ayan M<sup>1</sup>, 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 [Article in Turkish].
5. Ryan SA<sup>1</sup>. The Treatment of Dysmenorrhea. Pediatr Clin North Am. 2017 Apr; 64 (2): 331-342. doi: 10.1016 / j.pcl.2016.11.004.
6. Osayande AS<sup>1</sup>, Mehulic S<sup>1</sup>. Diagnosis and initial management of dysmenorrhea. Am Fam Physician. 2014 Mar 1; 89 (5): 341-6.
7. Dawood MY. Dysmenorrhea and prostaglandins: Pharmacological and therapeutic considerations. Drugs 1981; 22: 42-56.
8. Çamlıbel M, Erdur B, Yılmaz A, Özen M, Uyanık A. Comparison of the effects of Piroxicam and Diclofenac Sodium as Treatments for Primary Dysmenorrhea. 2019 Jan 6; 25: 157- 164.
9. Tuncer S<sup>1</sup>, Tavlan A, Köstekçi H, Reislı R, Otelcioğlu Sv. Dexketoprofen for Postoperative Pain Relief. Agri. 2006 Jul; 18 (3): 30-5.

10. Day RO<sup>1</sup>, Graham GG. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *BMJ*. 2013 Jun 11; 346: f3195. doi: 10.1136 / bmj.f3195.
11. 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.
12. Andersch B, Milsom I. An epidemiologic study of young women with dysmenorrhea. *Am J Obstet Gynecol*. Nov 15 1982; 144 (6): 655-60.
13. 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.
14. 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.
15. Durain D. Primary dysmenorrhea: assessment and management update. *J Midwifery Womens Health*. Nov-Dec 2004; 49 (6): 520-8.
16. Fraser IS. Prostaglandins, prostaglandin inhibitors and their roles in gynaecological disorders. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. Dec 1992; 6 (4): 829-57.
17. Osuga Y, Hayashi K, Kobayashi Y, et al. Dysmenorrhea in Japanese women. *Int JGynaecol Obstet*. Jan 2005; 88 (1): 82-3.
18. 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.
19. 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.
20. Sharma P, Malhotra C, Taneja DK, Saha R. Problems related to menstruation amongst adolescent girls. *Indian J Pediatr*. Feb 2008; 75 (2): 125-9.
21. 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.



22. 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.
23. 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.
24. Burnett MA, Antao V, Black A, et al. Prevalence of primary dysmenorrhea in Canada. *J Obstet Gynaecol Can.* Aug 2005; 27 (8): 765-70.
25. Wang L., Wang X., Wang W., vd: Stress and dysmenorrhoea: A population based prospective study. *Occup Environmental Med* 2004; 61: pp.1021-1026.
26. Chan WY, Fuchs F, Powell AM. Effects of naproxen sodium on menstrual prostaglandins and primary dysmenorrhoea. *Obstet Gynecol* 1983; 61: 285–91.
27. 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.
28. Speroff L. Postmenopausal hormone therapy into the 21st century. *Int J Gynaecol Obstet.* Oct 1997; 59 Suppl 1: S3-10.
29. Dawood MY. Dysmenorrhea. *Clin Obstet Gynecol.* Mar 1990; 33 (1): 168-78.
30. 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
31. 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.
32. 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.
33. Akerlung M, Strömberg P, Forsling ML. Primary dysmenorrhea and vasopressin. *Br J Obstet Gynaecol.* Jun 1979; 86 (6): 484-7.

34. Akerlund M. Pathophysiology of dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand Suppl.* 1979; 87: 27-32.
35. French L. Dysmenorrhea. *Am Fam Physician.* Jan 15 2005; 71 (2): 285-91.
36. Smith RP. *Gynecology in Primary Care.* Baltimore. Williams & Wilkins; 1997: 389-404.
37. Baines PA, Allen GM. Pelvic pain and menstrual related illnesses. *Emerg Med Clin North Am.* Aug 2001; 19 (3): 763-80.
38. Propst AM, Storti K, Barbieri RL. Lateral cervical displacement is associated with endometriosis. *Fertil Steril.* Sep 1998; 70 (3): 568-70.
39. 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.
40. 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.
41. Fall M, Baranowski AP, Fowler CJ, et al.; European Association of Urology. EAU guidelines on chronic pelvic pain. *Eur Urol.* 2004; 46 (6): 681–689
42. Levy BS, Apgar BS, Surrey ES, Wysocki S. Diagnosis and management: chronic pelvic pain and endometriosis. *OBG Management.* 2007/03; supp: S3-S13.
43. Dawood MY. Ibuprofen and dysmenorrhea. *Am J Med.* Jul 13 1984; 77 (1A): 87-94.
44. Wong C.L., Farquhar C., Roberts H., et al: Oral contraceptive pill for primary dysmenorrhea. *Cochrane Database Syst Rev* 2009 ; undefined.
45. American Collage of Obstetricians and Gynecologists: ACOG practice bulletin no. 110: noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. *Obstet Gynecol.* 2010; 115: pp: 206-218.

46. Davis AR, Westhoff C., O'Connell K., Gallagher N. Oral contraceptives for dysmenorrhea in adolescent girls: a randomized trial. *Obstet Gynecol.* 2005 Jul; 106 (1): 97-104.
47. Khan K., Champaneria R., and Latthe P.: How effective are non-drug, non-surgical treatments for primary dysmenorrhea. *BMJ* 2012; 344: pp.e3011.
48. Koppen A<sup>1</sup>, van Riel AJHP, Nugteren-van Lonkhuyzen A, de Vries I. Treatment of paracetamol intoxication: taking into consideration dosage, route of administration, and risk factors. *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2017; 161: D1644.
49. Rossi P<sup>1</sup>, Paoli P<sup>1</sup>, Ienco A<sup>2</sup>, Biagi D<sup>3</sup>, Valleri M<sup>4</sup>, Conti L<sup>3</sup>. A new crystal form of the NSAID dexketoprofen. *Acta Crystallogr C Struct Chem.* 2019 Jun 1; 75 (Pt 6): 783-792. doi: 10.1107 / S2053229619006533. Epub 2019 May 28.
50. Bowers D<sup>1</sup>, Mason M, Clinkscales M. Managing Acute Salicylate Toxicity in the Emergency Department. *Adv Emerg Nurs J.* 2019 Jan/Mar; 41 (1): 76-85. doi: 10.1097 / TME. 000000000000227.
51. 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
52. Larroy C. Comparing visual-analog and numeric scales for assessing menstrual pain. *Behav Med* 2002; 27 (4): 179-81.
53. 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.
54. 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).

55. Mello N, Baracat E, Tomaz G, Bedone A, Camargos A. Double-blind study to evaluate efficacy and safety of meloxicam 7.5 mg and 15 mg versus mefenamic acid 1500 mg in the treatment of primary dysmenorrhea. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 667–673.
56. Iacovides S, Fiona C, Avidon I. The 24-h progression of menstrual pain in women with primary dysmenorrhea when given diclofenac potassium: a randomized, doubleblinded, placebo-controlled crossover study. *Arch Gynecol Obstet*. Doi 10.1007/s00404-013-3073-8.
57. Malek J, Gleich J, Maly V (1962) Characteristics of the daily rhythm of menstruation and labor. *Ann N Y Acad Sci* 98: 1042–1055.
58. 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.
59. Lundstrom V, Eneroth P, Swahn ML (1984) Diurnal variation of uterine contractility. *Br J Obstet Gynaecol* 91 (2): 155–159.
60. Xuan Feng<sup>1,2</sup> and Xiaoyun Wang<sup>3</sup>. Comparison of the efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs for patients with primary dysmenorrhea: A network meta-analysis. *Mol Pain*. 2018; 14: 1744806918770320. Published online 2018 Mar 27. doi: 10.1177/1744806918770320.
61. Dawood MY<sup>1</sup>, Khan-Dawood FS. Clinical efficacy and differential inhibition of menstrual fluid prostaglandin F<sub>2</sub>alpha in a randomized, double-blind, crossover treatment with placebo, acetaminophen, and ibuprofen in primary dysmenorrhea. *Am J Obstet Gynecol*. 2007 Jan; 196 (1): 35.e1-5.
62. Milsom I, Andersch B. Effect of ibuprofen, naproxen sodium and paracetamol on intrauterine pressure and menstrual pain in dysmenorrhoea. *Br J Obstet Gynaecol*. 1984 Nov; 91 (11): 1129-35.
63. Xuan Feng and Xiaoyun Wang. Comparison of the efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs for patients with primary dysmenorrhea: A network

meta-analysis. *Mol Pain*. 2018; 14: 1744806918770320. Published online 2018 Mar 27.

64. Mustafa Serinken , Cenker Eken , Özgür Karcıoğlu. Intravenous Dexketoprofen versus Intravenous Paracetamol for Dysmenorrhea: A Randomized Controlled Trial. *Balkan Med J* 2018 Jul 24; 35(4).



