T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Acil Tıp Anabilim Dalı

PRİMER DİSMENORE TEDAVİSİNDE DEKSKETOPROFEN VE HİYOSİN-N-BUTİLBROMÜRÜN ANALJEZİK ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Mustafa NARİN

UZMANLIK TEZİ

TEZ YÖNETİCİSİ
Prof. Dr. Atıf BAYRAMOĞLU

ERZURUM-2024

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Mustafa NARİN	**Sınav tarihi:** 05 / 04 / 2024
Anabilim Dalı : Acil Tıp Anabilim Dalı	
Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: Prof. Dr. Atıf BAYRAMOĞLU – 10.02.2022	
Tezin Konusu ve Başlığı : "Primer Dismenore Tedavisinde Deksketoprofen ve Hiyosin-N-Butilbromürün Analjezik Etkilerinin Karşılaştırılması" **Belirlenme Tarihi** : 11.04.2023	
Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi ☒ Klinik Çalışmalar (**X**) Prospektif ( ) Retrospektif ( ) Kesitsel ☐ Laboratuvar Çalışmaları ( ) Invitro (Cansız) Çalışmaları ( ) Hayvan Çalışmaları	
Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)	

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Başarılı

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof. Dr. Zeynep ÇAKIR	Acil Tıp	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Ana Bilim Dalı	
Jüri Üyesi	Doç. Dr. Ali GÜR	Acil Tıp	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Ana Bilim Dalı	
Jüri Üyesi	Dr. Öğr. Üyesi Fatma TORTUM	Acil Tıp	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Ana Bilim Dalı	

ONAY

*‘’*Primer Dismenore Tedavisinde Deksketoprofen ve Hiyosin-N-Butilbromürün Analjezik Etkilerinin Karşılaştırılması*’’* konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu’nun 06.07.2023 tarihli ve 5 No’lu oturumunun 9 No’lu kararı ile Prof. Dr. Atıf BAYRAMOĞLU denetiminde Araştırma Görevlisi Dr. Mustafa NARİN tarafından tez olarak çalışılması uygun görülmüş ve onay verilmiştir.

İÇİNDEKİLER

ONAY ..... **i**
İÇİNDEKİLER ..... **ii**
TABLOLARIN DİZİNİ ..... **iv**
ŞEKİLLERİN DİZİNİ ..... **v**
KISALTMALARIN DİZİNİ ..... **vi**
TEŞEKKÜR ..... **vii**
ÖZET ..... **viii**
ABSTRACT **1**
1. GİRİŞ ve AMAÇ **2**
2. GENEL BİLGİLER **4**
2.1. Menstruasyonun Tarihçesi 4
2.2. Menstuasyon Fizyolojisi 6
2.3. Menstrüel Problemler 8
2.3.1. Premenstrüel Sendrom 9
2.3.2. Amenore 10
2.3.3. Disfonksiyonel Uterin Kanama 10
2.4. Dismenore 11
2.4.1. Primer Dismenore 12
2.4.2. Sekonder Dismenore 13
2.5. Dismenore Epidemiyolojisi 14
2.6. Dismenorenin Patofizyolojisi 15
2.7. Dismenoreye Yaklaşım 16
2.7.1. Anamnez 16
2.7.2. Fizik Muayene 17
2.7.3. Yardımcı Testler 18
2.7.4. Prognoz 18
2.8. Ağrı 19
2.8.1. Dismenorede Ağrı Fizyolojisi 19
2.8.2. Ağrının Değerlendirilmesi 20
2.8.3. Vizuel Analog Skala (VAS) 20

2.9. Dismenoreyi Önleme ve Tedaviye Yönelik Uygulamalar 21
2.9.1. Dismenore Tedavisinde Farmakolojik Yöntemler 22
2.9.1.1. Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar 23
2.9.1.2. Kalsiyum Kanal Blokörleri 23
2.9.1.3. Oral Kontraseptifler 23
2.9.1.4. Transdermal Nitrogliserin 24
2.9.2. Dismenore Tedavisinde Non Farmakolojik Yöntemler 24
2.9.2.1. Gevseme tekniklerinin kullanılması 25
2.9.2.2. Masaj 25
2.9.2.3. Akupunktur 26
2.9.2.4. Egzersiz 26
2.9.2.5. Diyet 27
2.10. İlaçlar 27
2.10.1. Deskseketoprofen Trometamol 27
2.10.2. Hiyosin-N-butilbromür 29
3. MATERYAL METOD 33
3.1. Çalışma Dizaynı ve Hastalar 33
3.2. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi 34
3.3. Hastaların Değerlendirilmesi ve Veri Toplanması 34
3.4. İstatistiksel Analiz 35
4. BULGULAR 36
5. TARTIŞMA 51
6. SONUÇ ve ÖNERİLER 56
7. KAYNAKLAR 57

TABLOLARIN DİZİNİ

Tablo 4.1. Grupların yaş dağılımı.....36
Tablo 4.2. Çalışmadaki tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri 37
Tablo 4.3. Hastaların demografik ve klinik verilerinin gruplar arası karşılaştırılması 39
Tablo 4.4. Grupların başvuru ve taburculuk semptomları üzerindeki etkisi 41
Tablo 4.5. Grup D'nin 0. Dakika - 60. Dakika Vital Bulgularının ve VAS'ın karşılaştırılması 42
Tablo 4.6. Grup H-NB'nin 0. Dakika - 60. Dakika Vital Bulgularının ve VAS'ın karşılaştırılması.....43
Tablo 4.7. Sistolik basınç ölçümlerine göre grupların karşılaştırılması.....45
Tablo 4.8. Diyastolik basınç ölçümlerine göre grupların karşılaştırılması 46
Tablo 4.9. Solunum sayısı ölçümlerine göre grupların karşılaştırılması.....47
Tablo 4.10. Oksijen saturasyon yüzdelerine göre grupların karşılaştırılması 48
Tablo 4.11. Nabız ölçümlerine göre grupların karşılaştırılması.....48
Tablo 4.12. Ateş ölçümlerine göre grupların karşılaştırılması.....49
Tablo 4.13. VAS'a göre grupların karşılaştırılması 50

ŞEKİLLERİN DİZİNİ

Şekil 2.1. Vizüel analog skala.....21
Şekil 2.2. Deksketoprofen trometamolün kimyasal yapısı 28
Şekil 2.3. Hyosin-N-butilbromür"ün kimyasal yapısı 30
Şekil 4.1. Grupların 0. Dakika - 60. Dakika VAS karşılaştırılması.....44
Şekil 4.2. VAS skorlarına göre grupların karşılaştırılması.....50

KISALTMALARIN DİZİNİ

FSH : Folikül Stimüle Edici Hormon

GnRH : Gonadotropik Relasing Hormon

Grup D : Deksketoprofen Grubu

Grup H-NB : Hiyosin-N-Butilbromür Grubu

LH : Lüteinizan Hormon

LT : Lokotrienler

NSAII : Nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar

OK : Oral Kontraseptif

PGE2 : Prostaglandin E2

PGF2 : Prostaglandin F2

PID : Pelvik inflamatuvar Hastalık

PMS : Primer Menstrüal Siklüs

USG : Ultrasonografi

VAS : Vizuel Analog Skala

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve birikiminden yararlandığım değerli hocam Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanımız Sayın Prof. Dr. Zeynep ÇAKIR'a, tezimin her aşamasında düşünce ve önerileriyle benden desteğini esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. Atıf BAYRAMOĞLU'na, beraber çalışma imkanı bulduğum tüm hocalarıma, asistan arkadaşlarıma ve tüm Atatürk Üniversitesi acil servis çalışanlarına teşekkür ederim.

Dr. Mustafa NARİN

ÖZET

Primer Dismenore Tedavisinde Deksketoprofen ve Hiyosin-N-Butilbromürün Analjezik Etkilerinin Karşılaştırılması

Amaç: Dismenore, menstrüasyonla ilişkili kronik, siklik pelvik ağrıdır ve bulantı kusma, ishal, baş ağrısı, yorgunluk, sırt ağrısı ve baş dönmesi eşlik edebilir. Bu çalışmada primer dismenore tedavisinde kullanılan intravenöz deksketoprofen ve hiyosin-N-butilbromürün analjezik etkilerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Yöntem: Çalışmada hastalar Deksketoprofen tedavisi uygulanacak ve Hiyosin-N-butilbromür tedavisi uygulanacak hastalar diye iki gruba rastgele olacak şekilde ayrıldı. Hastaların VAS skoru sorgulandıktan sonra hastalara tedavi verildi. Tedavi başlangıcından sonraki 15., 30., 45., ve 60. Dakika VAS skorları da yine kayıt altına alındı. Elde edilen bulgular istatistiksel yöntemlerle analiz edildi.

Bulgular: Çalışmaya her grupta 54 olmak üzere toplam 108 hasta dahil edildi. Deksketoprofen grubundaki hastaların geliş VAS skoru 7,48±1,5 iken 60. Dakika VAS skoru 2,3±1,2 idi ve istatisiksel olarak anlamlıydı(p=0.000). Hiyosin-N-butilbromür grubundaki hastaların geliş VAS skoru 7,9±1,3 iken 60. Dakika VAS skoru 2,6±1,3 idi ve istatisiksel olarak anlamlıydı (p=0.000). Deksketoprofen ve Hiyosin-N-butilbromür'ün 0. Dk, ve 60. Dakikadaki VAS skorları arasında ise istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.133, p=0.174).

Sonuç: Dismenore sık görülen ağrılı bir jinekolojik problemdir. Acil servislerde dismenore tedavisinde Deksketoprofen veya hiyosin N-bütilbromür kullanılabilir. Acil servislerde Deksketoprofen veya Hiyosin N-bütilbromür'ün analjezi amaçlı birbirine üstünlüğü olmamakla birlikte kullanımı tamamen hekim tercihine bağlı olarak değişebilir.

Anahtar Kelimeler: Dismenore, Ağrı, Acil, Deksketoprofen, Hiyosin N-bütilbromür

ABSTRACT

Comparison of the Analgesic Effects of Deksketoprofen and Hyocine-N-Butylbromide in the Treatment of Primary Dysmenorhea

Objective: Dysmenorrhea is chronic, cyclic pelvic pain associated with menstruation and may be accompanied by nausea, vomiting, diarrhea, headache, fatigue, back pain, and dizziness. This study aimed to compare the analgesic effects of intravenous dexketoprofen and hyoscine-N-butylbromide used in the treatment of primary dysmenorrhea.

Methods: In the study, patients were randomly divided into two groups: patients to receive Dexketoprofen treatment and patients to receive Hyoscine-N-butylbromide treatment. After the patients' VAS scores were questioned, the treatment were given to the patients. VAS scores at the 15th, 30th, 45th, and 60th minutes after the start of treatment were also recorded. The findings obtained were analyzed using statistical methods.

Results: A total of 108 patients, 54 in each group, were included in the study. While the arrival VAS score of the patients in the dexketoprofen group was 7.48±1.5, the 60th minute VAS score was 2.3±1.2 and was statistically significant (p=0.000). While the arrival VAS score of the patients in the hyoscine-N-butylbromide group was 7.9±1.3, the 60th minute VAS score was 2.6±1.3 and was statistically significant (p=0.000). No statistically significant difference was detected between the VAS scores of Dexketoprofen and Hyoscine-N-butylbromide at the 0th minute and the 60th minute ($p = 0.133$, $p = 0.174$).

Conclusion: Dysmenorrhea is a common painful gynecological problem. Dexketoprofen or hyoscine N-butylbromide can be used in emergency departments to treat dysmenorrhea. Although Dexketoprofen or Hyoscine N-butylbromide have no superiority over each other for analgesia in emergency departments, their use may vary depending on physician preference.

Keywords: Dysmenorrhea, Pain, Emergency, Dexketoprofen, Hyoscine N-butylbromide.

1. GİRİŞ ve AMAÇ

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, 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 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, adetin 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 (3).

Dismenore sık görülen bir jinekolojik şikayettir; ancak prevelans tahminleri oldukça değişkendir. Ulusal temsili bir örneklemde üreme çağındaki kadınların %72'sinde dismenore bildirilmiştir ve vakaların %15'inde şiddetli ağrıya sebep olmuştur. Diğer temsili örnekler de prevelansı %17 ila %81 arasında değişen oranlarda rapor etmektedir (4).

Dismenore menstrüel siklusun bitmesine yakın progesteronun geri çekilmesi sonucu gelişir. Bu geri çekilme Prostaglandin F2 (PGF2) ve E2 (PGE2) sentezinde artmaya sebep olur. Dolayısıyla prostaglandinler myometriumda kontraksiyonlara ve kramplara neden olur (5). Nonsteroid antienflamatuvar ilaçlar (NSAII) hem primer hem de sekonder dismenorenin tedavisinde en yaygın kullanılan ajanlardır. Menstrüal sıvıdaki PGF2a seviyelerini ve uterin basıncı azaltarak menstrüel ağrıyı azaltırlar (6). NSAII'lar siklooksijenaz enzimini inhibe ederler ve siklik endoperoksitlerin yapımını baskılayarak endometrial ve menstrüel sıvıda prostaglandin seviyelerini düşürerek semptomları azaltırlar. Yeterli miktarda ve gerekli sıklıkta alınırsa NSAII'lar ağrıyı rahatlatmakta oldukça başarılıdır (6).

Deksketoprofen trometamol ketoprofenin aktif enantiomeridir. Analjezik, antiinflamatuar etki gösterir (9). Bu etkisini organizmada prostaglandinlerin sentezini inhibe ederek oluşturur ve primer dismenore tedavisinde etkin olduğu gösterilmiştir (7).

Hiyosin-N-butilbromür ise düz kas hücrelerindeki kalsiyum akışını engelleyerek uterus kontraksiyonlarını azaltır ve dismenore ağrısını hafifletir (8).

Bu tez çalışmasında primer dismenore tedavisinde kullanılan intravenöz deksketoprofen ve hiyosin-N-butilbromürün analjezik etkilerinin karşılaştırılması ve daha etkili tedavilerin geliştirilmesine yardımcı olması amaçlanmıştır. Primer dismenorenin patofizyolojisi ve ağrı mekanizmalarının daha iyi anlaşılması, bu ağrılı durumun tedavisinde kullanılan ilaçların daha da optimize edilmesine yardımcı olabilir ve hasta yaşam kalitesini artırabilir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Menstruasyonun Tarihçesi

Menstruasyon neredeyse tüm kadınlar tarafından deneyimlenen, evrensel bir olgu olmasına karsın, hala üzerinde açıkça konuşulmamaktadır (9,10).

Menstruasyon olayının algılanması kültürlere göre farklılık göstermektedir. Bazı toplumlarda menstruasyon esnasında kadının kirli kabul edilerek toplumdan uzaklaştırılması, bu dönemde yüzme, duş alma, diş tedavisi yaptırma, spor yapma gibi uygulamaların zararlı sayılması, kadınların sık ped değiştirmekle çok fazla kan kaybedileceğine inanılması gibi yanlış inanışlar bulunmaktadır (11,12).

Menstruasyon hakkında halkbilimde, diğer herhangi bir konudan daha çok şey yazılmıştır. İlkel dönemdeki insanlar kadının bu işlevini anlayamamıştır. Menstruasyon sadece kadınlarda görülmekte, gebelikte kaybolmakta, kadının yaşamının ortalarında son bulmaktadır. Vücuttan kanın akması yaralanmayla ilgilidir, dolayısıyla yaralanma olmaksızın vücuttan sızan kan ilkel dönemdeki insanın dikkatini çekmiştir. Menstruasyon kanamasının nasıl başladığına ve neden olduğuna ilişkin pek çok efsane (söylence) ve görüş bulunmaktadır. Örneğin; Menominec Kızılderilerine göre menstruasyon, Manabush'un yasadığı bir olay sonucudur. Efsaneye göre Manabush, büyükannesini yatakta bir ayı ile yakalamış ve ayıyı öldürmüştür. Büyükanne, öldürdüğü ayının kocası olduğunu söyleyerek etini yemeği reddetmiş ve bunun üzerine Manabush, büyükannesinin, karnına çarpan bir kan pıhtısı atmıştır. Fakat kızgın büyükanne, Manabush'u lanetlemiş; teyzelerinin her ay sıkıntı çekeceğini ve böyle pıhtılar doğuracağını söylemiştir. Böylece her ay kadın menstruasyon olmaya başlamıştır (13,14).

Mustitamus, 1793 yılında Kadınların Hastalıkları başlıklı yapıtında, Havva'nın yasak meyveyi tadarak cinsel arzusunun arttığı, Adem'in de bu afrodizyakı yemesi için aklını çelmesi ve böylece kayıtlardaki ilk cinsel ilişkinin yaşanmasından bahsetmektedir. Yine aynı eserde gelecek kuşakların bu ilk günahla lanetlendiğinden

ve ebedi bir gücün, uyarı olarak Havva'nın basına bu menstrüel akıntıyı bela ettiğinden söz etmektedir (13,14).

15. yüzyılda yasamıs olan ünlü Đsviçreli Doktor Paracelsus menstruasyonun arınmanın bir sekli olduğuna inanmıştır. Pliny ise bunun, bebek yapmak için giden bir madde olduğunu söylemistir. Erkeğin tohumunun maya gibi özellik gösterdiği, menstrüel kanı birleştirdiği; zamanla kanın canlı hale gelerek ve bedene dönüştüğüne inanmıştır. Benzer şekilde Aristo da, bebeğin manstruasyon kanı ve erkeğin sperminden oluştuğunu düşünmüştür. Pythagoras; bu kanama ile hastalıkların ve kötülüklerin atıldığını iddia ederken, Aristo bu yolla vücutta toplanan kanın fazlasından kurtulduğunu savunmuştur. Yüzyıllar sonra Averroes Aristo'nun bu teorisini desteklemiş ve Galen de benzer bir fikir ileri sürmüştür (13,14).

Menstruasyon insanlık tarihinin her döneminde merak uyandırmış ve çeşitli şekillerde açıklanmaya çalışılmıştır. Doğum ve menstruasyonun gizemleri, insanlığın ilk dönemlerinden beri kadının sahip olduğuna inanılan gücün doğal bir ifadesi olarak kabul edilmiştir. İnsanlık tarihinin ilk dönemlerinde, kadının sahip olduğuna inanılan büyüsel güç ve mucizelerin insan için üzerinde yasadığı kainat kadar şaşırtıcı olduğundan şüphe edilmemektedir. Bu durum kadına büyük bir güç vermekle birlikte, erkekler için ciddi bir endişe kaynağı olmuştur. Erkeklerin temel kaygısı, kadının sahip olduğu bu güçten kurtulmak, onu denetlemek ve kullanmak olmuştur. Bu endişeyle, kadınlar pek çok kültürde, genellikle çeşitli şekillerde aşağılanmakta ve dışlanmaktadır (13,14).

Yazılı tarih öncesi dünyada, kan yasam anlamına gelmektedir. "Kan doğum anında da vardır, çoğunlukla ölüm anında da". İlk insanlara göre kan içsel bir güce sahiptir ve canlandırıcı bir etki olarak görülmüştür; bu nedenlerle de çoğu büyü ayininde, ölü kültüründe, tanrı ve ruhlarla çok çeşitli ilişki de kan kullanılmıştır. Menstruasyon kanamasının biyolojik işlevi yakın zamana kadar anlaşılamamıştır. Tarih öncesinde tek bilinen, menstruasyon kanının gerçekten kan olduğu ve bu nedenle büyülü olduğuna inanılmış olmasıdır. Üstelik o dönem bilinen kurallara da aykırıdır. Çünkü kan kaybetmek, ölüme ya da acıya en azından güçten düşmeye neden olmaktadır. Oysa menstruasyon kanı hiçbir sebep olmaksızın akmakta ve günlerce

sürmektedir. Aristo ve diğerlerinin, vücuttaki fazla kanın atılması yolundaki açıklamaları bu nedenle anlaşılır görülmektedir. Ayrıca sadece kadınlarda, üstelik çocuk ve yaslılarda değil, yalnız genç olanlarda görülmektedir. Dolayısıyla adet kanaması bir çok açıdan açıklanamaz bir durumdur; bu nedenle, büyük bir korku yaratmıştır (13,14).

Menstruasyon ile ovulasyon arasındaki biyolojik ilişki oldukça yeni bir buluştur. Kadını, diğer memelilerden ayırmaktadır. Bir yüzyıldan daha az bir süre öncesine kadar, menstruasyon olan kadın cinsel istek (kızışma) dönemindeki hayvanlarla bir tutulmuştur. Cinsel istek dönemindeki hayvanlar yumurtlamaktadır ve bu onların doğurgan oldukları periyoddur. Ancak bugün kadında menstruasyon döneminde değil, ovulasyonun kızışma döneminde olduğu bilinmektedir. Doktor Edgar Allen ve Doktor Edward Daisey'in 1920'lerin baslarındaki çalışmaları, Corner, Bartelmez, Hartman ve Markee gibi öncülerin yaptıkları deneyler sonucunda menstrüel siklus hakkında pek çok şey anlaşılmıştır (13,14).

2.2. Menstuasyon Fizyolojisi

Kadınların puberteden itibaren başlayıp menopaza kadar aylık düzenli döngülerle olması gereken fizyolojik süreç menstruasyon olarak adlandırılmaktadır. Doğal bir mens siklusu 21 günden az ve 35 günden fazla sürmemekle birlikte bir ortalama 28 günde bir tekrar eder. Mens döngüsü yaklaşık 5 ile 7 gün civarı sürer ve günlük ortalama 4-5 ped kirletecek kadar kanama meydana gelebilir. Mens siklusu süresince ortalama 10-84 ml civarı kan kaybı normal kabul edilebilecek sınırlar içerisindedir (15).

Menstrual döngünün gerçekleşebilmesi için gerekli olan 5 temel faktör şunlardır;

- Hipotalamustan salgılanan GnRH hipofizi uyarmalı
- Hipofiz bezinden GnRH salınımı ile gonodotropin salınmalı
- Gonodotropinlerin overlerde etkileyebileceği foliküller var olmalı

- Uterusun endometrium katmanı salgılanacak hormonlara yanıt verme kapasitesine sahip olmalı
- Menstruasyon sonucu meydana gelecek kan akışının sağlanabilmesi için genital traktus anatomik yapısının normal olması gerekmektedir.

Menstrual kanamanın ilk gününde hipotalamustan GnRH salınımı ile hipofiz bezinden FSH'ın kan dolaşımına karışması sağlanır. Kan dolaşımına karışan FSH'ın etkisiyle büyüyüp olgunlaşan foliküllerden östrojen hormonu salgılanır.

Foliküllerden yalnızca biri olgunlaşıp, gelişerek çatlamak üzere olan graff folikül adını alır. Uterusun endometriyum katmanı kalınlaşıp kanlanmasını artırarak implantasyon aşaması için uygun hale gelir (16).

Yumurtlama dönemi, mens döngüsünün yaklaşık olarak 12.-14. günlerinde meydana gelir. Ovulasyonu takiben LH etkisiyle graff folikül büzülürerek, içerisine kan ve lipit birikir. Meydana gelen bu yapı korpus luteum veya sarı cisim olarak adlandırılır.

Korpus luteumun devamlılığı fertilizasyonun meydana gelip gelmemesine bağlıdır. Fertilizasyon meydana gelmezse menstruasyondan iki veya dört gün önce östrojen ve progesteronun ani düşüşü ile korpus luteum bozulur (17). Endometriumun fonksiyonel tabakasındaki arterlerin büzüşmesi sonucu iskemi meydana gelir ve oluşan endometriyum hücreleri pıhtılaşmış olan kanla birlikte vücuttan atılır. Her ay tekrarlanan bu döngü menstrual kanama olarak adlandırılır (16).

Mens Döngüsü ilk yıllarda anovulasyon sebebiyle düzensiz seyredebilmektedir (18). Menstrual siklus ile birlikte meyana gelen kanama miktarı ortalama 25-35 ml kadardır. Menstruasyon esnasında uterustan kan, mukus ve endometrial doku vücuttan atılmaktadır (19).

Uterusun endometrium tabakası iki kısımdan oluşur: Myometriumun üzerinde seyreden "bazal tabaka" ve uterin kaviteye bakan "fonksiyonel tabaka".Mens döngüsü süresince endometriumun bazal tabakasında belirli değişiklik olmazken, fonksiyonel

tabaka ise mens kanaması sonrası endometriumun rejenerasyonunda önemli role sahiptir (20).

Endometriumdan salınan prostoglandinler seks hormonlarının kontrolü aldındadır. Sekretuar faz evresinde prostaglandinler endometriyum tabakasında birikip arteriollerde lokal vazokonstrüksiyona neden olarak menstrual kanamaya katkıda sağlarlar. Lokal vazokonstriksiyon sonucu arteriolerle endometriumun fonksiyonel tabakasına giden kan akımının azalmasına ve hipoksiye sebep olur. Neticede kan damarlarında nekroz meydana gelir (17).

Myometrial kasılmalar Prostaglandin F2a (PGF2a veya F2a) ile tetiklenir ve aynı zamanda endometrial dokunun vücuttan atılmasına katkı sağlar. Myometrum tabakasında meydana gelen bu kasılmalar bazı kadınlarda dismenore adı verilen tabloya sebep olur (21). Progesteron, hem asit hidrolazlar üzerine hem de prostaglandinler üzerine olan etkisinden dolayı mensturasyon sürecinin ortaya çıkmasında önemli rol oynar. Progesteronun ortamda olmadığı periyodik anovulatuar kanamalar, estrojenin düşmesi ilenormal mensturasyondan farklı olan proliferatif fazdaki endometriyumun yıkılması ile gerçekleşir (17).

Menstrual kanama, rüptüre olmuş kan damarlarının vazokonstrüksiyonu ve hasar görmüş damarlarda pıhtılaşmanın hızla şekillenmesi ile kontrol edilir. Siklusun ikinci gününde re-epitelizasyon gerçekleşir ve dökülmeyen tabakadan gelişen epitel yayılarak soyulan sahayı kaplar (22). Kadınların üreme döngüsü ovaryum siklusu ve menstrüel siksus adı verilen iki önemli döngüden meydana gelir. Ovaryum siklusu adı verilen dönem ovaryumların her ay bir ovum atılması, menstrüel siklus ise uterusun endometriumunun döllenmiş ovum ile implantasyonuna kendini hazırlama sürecini kapsar (23).

2.3. Menstrüel Problemler

Menstrüel problemler, dünyanın her yerinde sağlık ve toplum üzerine etkileri olan, yaklaşık olarak adolesan kızların % 75 gibi büyük bir çoğunluğunu etkileyen ve yaygın bir şekilde tıbbi tedavi aranmasına neden olan bir durumdur (24,25,26) .

En çok karşılaşılan menstrüel sorunlar dismenore, premenstrüel sendrom, amenore ve disfonksiyonel uterin kanamadır (25,26,27,28). Hong Kong'da Çin'li adolesan kızların menstrüel problemlerini belirlemek amacı ile yaptıkları çalışmada, dismenore %68.7, menstrüel semptomlar %37.7, menoraji %17.9 (29), Hindistan'da aynı amaçla yapılan çalışmada; dismenore %67.2, premenstrüel sendrom %63.1 oranında yaşandığı belirlenmiştir (30). Türkiye'de üniversitede okuyan öğrencilerin en çok yaşadığı menstrüel problemleri dismenore % 89.5, menstrüel düzensizlik %31.2, disfonksiyonel uterin kanama %5.3 oranındadır (18). Yapılan çalışmalarda en çok yaşanan problemin dismenore olduğu görülmüştür (18,29,30).

2.3.1. Premenstrüel Sendrom

Yıllarca premenstrüel dönemde ortaya çıkan bir çok semptom ifade edilse de, çoğunlukla bir psiko somatik durum diye algılanmıştır. İlk kez 1931 yılında Frank "premenstrüel gerilim" olarak isimlendirmiş olup 1953 yılında Greene ve Dalton bu durumu hem somatik hem de psikolojik ögeleri içeren "premenstrüel sendrom" adı altında tanımlamışlardır. Uzun yıllar geçmesine karsın halen bu sendromun epidemiyolojisi ve patolojisi çözümlenememiştir (27,31,32).

Yapılan çalışmalar sonucunda kadınların %30-40'ının bu sendromdan etkilendiği belirlenmiştir. İnsanlar arası iletişimi ve normal günlük aktiviteyi engelleyecek derecede davranış bozuklukları ile karsımıza çıkan, fiziksel ve psikolojik bulguları kapsayan ve her luteal fazda siklik olarak görülen bir sendromdur (32). Kadınların %80-90'ında premenstrüel dönemde kişiye rahatsızlık verecek boyutta bir veya birden fazla semptom olabilir. Buna "premenstrüel molimine" denir. PMS'de görülen bir çok semptom organik ve psikolojik hastalıklarda görülebilir. Bu nedenle şu özellikler mutlaka aranmalıdır:

1. Organik bir neden olmamalıdır.
2. Semptomlar siklik olmalı ve siklusun ikinci yarısında ortaya çıkmalıdır. Her siklusta bu belirtiler aynı şiddette görülmeyebilir.
3. Foliküler fazda en az yedi gün tamamen asemptomatik olmalıdır.
4. Menstruasyonun başlaması ile semptomlar kaybolabilir.

5. Siklik overyan aktivite ile ilgili değildir. Prepubertal, postmenopozal ve gebelik dönemlerinde görülmez.
6. Menstruasyon şart değildir. Histerektomi olmuş fakat overleri korunmuş kadınlarda da görülebilir.
7. Semptomlar hastanın yasamı ve is kalitesini etkileyecek düzeyde olmalıdır.

Bu sendrom başlığı altında incelenen 150 semptom ve bulgunun birinin ya da birkaçının görülmesi ve bu semptomların menstruasyondan sonra ortadan kalkması ile tanımlanmaktadır. Bu belirti ve bulgular PMS ile ilişkilendirilmiş ancak laboratuvar testleri ve PMS ile ilgileri doğrulanmamıştır. Bu sendromun en önemli özelliği semptomların siklik olarak ortaya çıkması ve semptomların başlama ve bitme sürelerinin menstrüel siklus ile paralellik göstermesidir (27,33).

2.3.2. Amenore

Üreme fonksiyonunun devam ettiği yıllarda menstruasyon kanamasının olmamasıdır. Bir hastalık değil bir semptomdur. Primer, sekonder ve fizyolojik olmak üzere 3'e ayrılır (34).

Primer amenore: Adolesan çağdaki bir kızın 16 yasına kadar menarş olmamasıdır.

Sekonder amenore: Menstrüel siklusu olan bir kadında, menstruasyonun üç aydan daha uzun bir süre olamamasıdır.

Fizyolojik amenore: Kadın yaşamının bazı dönemlerinde görülen amenore fizyolojiktir. Bu dönemler puberte öncesi, gebelik, laktasyon ve menapoz sonrası dönemi kapsar (34).

2.3.3. Disfonksiyonel Uterin Kanama

Lokal veya sistemik bir hastalık olmadığı durumlarda ortaya çıkan menstrüel düzensizlikleri tanımlamak için kullanılabilir (34). Siklus genellikle ovulasyonsuzdur

ve endometrium sürekli östrojen hormonu etkisiyle hiperplazik bir durumdadır. Hiperplazide, endometriumun yıkımı uzun ve zor olduğu için sürekli ve şiddetli kanama görülür (34).

2.4. Dismenore

Dysmenorrhea Yunanca da ‘dys’ zorlu ,ağrılı ‘meno’ ay ,’rrhea’ ise döküme, akıntı anlamı taşımaktadır (35). Dismenore vücutta alt kısımları etkileyen karın bölgesindeki ağrı ve pelvik ağrıyla birlikte belin alt kısmına ve bacak arkasına kadar geniş bölgeye yayılım gösteren ağrı ile kendini gösterir (36).

Ağrı genellikle, menstrüel kanama başlamadan kısa bir süre önce ya da kanamadan başladıktan sonra ortaya çıkar ve yoğun menstrüel kanamanın durması ile biter. İlk gün genellikle ağrı çok şiddetlidir. Menstrüel ağrı kategorize edilemeyen benzersiz bir ağrıdır. Çünkü çoğu kadın düzenli olarak ağrı yasar bu yüzden akut olarak sınıflandırılamaz. Diğer taraftan çoğu kadın içinde her ayın birkaç günü yaşanan bir ağrı olduğu içinde kronik olarak da tanımlanamaz. Menstrüel ağrı ve kronik ağrı birbirine benzer gibi görünmesine rağmen, menstrüel ağrının yapısı, süresi ve yeri önceden bilindiği için kronik ağrı olarak genellenemez (37).

Dismenore özellikle alt abdominal kadranda lokalize doğum ağrısına benzer şiddetli bir ağrıdır. Ağrı supra pubik bölge ya da alt abdomende olabildiği gibi bel, üst bacaklara yayılabilir. Yapısı pelvik bası, kramp, şiddetli veya hep hissedilen (künt) bir ağrı şeklinde tanımlanabilir (38-43). Kadınların üçte biri ile yarısı orta derece ya da şiddetli semptomlar yaşadıklarını ifade etmektedirler. Semptomlar okula, işe gitmeyi ve sosyal aktivitelere katılmayı engellemektedir (44-49). Semptomlar sık ve şiddetli (bulantı kusma, baş ağrısı, diyare, yorgunluk, irritabilite ve daha düşük oranda baş dönmesi ve bayılma) yaşanmasına rağmen çoğu kadın tıbbi yardım için başvurmamaktadır (44,46,47,49,50,51,52). Yaşanan ağrı ile birlikte görülen bu semptomlar kadının fiziksel konforunda da bir düşüşe neden olmaktadır. Birçok kadın, menstruasyon gördüğü dönemde çeşitli rahatsızlıklardan sıkça yakınmakta ve doktora başvurmaktayken, bu dönemi belirgin bir şikayeti olmadan geçiren kadınlar da vardır. Bu durumun nedeni kişisel, psikojenik, metabolik ve hormonal farklılıklardır (53-55).

Toplumsal, sosyal, ekonomik ve iş gücü kaybına neden olan bir hastalık olması dismenore yaşayan kadınları tedavi olmaya yöneltmektedir. Dismenore, oluşumuna neden olan faktörlere göre ikiye ayrılmaktadır. Bunlar; primer dismenore ve sekonder dismenoredir (56).

2.4.1. Primer Dismenore

Primer dismenore mens döngüdünde meydana gelen ağrının %90 nını oluşturur. Organlarda herhangi bir patoloji veya anomali olmadan mens kanaması sırasında ortaya çıkan ağrıya Primer Dismenore denmektedir.

Adölesan yaş grubundaki kızlarda genellikle ilk menstruel siklustan yaklaşık 1-2 sene sonra ortaya çıkıp ovulasyon döngüsü başlangıcı ile ilişkilendirilmektedir. Endometial tabakada artmış olan prostaglandin seviyesi ishal ve kusma gibi bazısemptomlarla birliktelik göstererek düz kaslarda kasılmaya neden olur. Artan prostaglandin seviyesi ile birlikte uterusta kasılmalar sıklaşarak kan akımında azalamaya ve ağrıya sebebiyet vermektedir (57).

Primer dismenorenin genellikle 20 li yaş ortasına kadar artış gösterirken ilk doğumla birlikte azaldığı saptanmıştır. Bu ağrı tipik olarak mens kanamasından 1-2 gün öncesinde ortaya çıkıp mens kanamasının ilk gününde en üst seviyesine ulaşıp kan kaybına bağlı artar ve semptomlar ertesi günde azalır. Suprapubik bölgede yoğunlaşan ağrı bel ve bacak kısmına yayılabilir. Aynı zamanda bel ve bacak ağrısı, karın ve sırt bölgesinde ağrı, midede bulantı semptomlarıyla birliktelik gösterebilir (58).

Prostoglandin sentezi progesteron hormonu kontrolü altındadır. Dismenorenin yalnızca ovulatuarsiklus dönemlerinde görülmesi menssiklus öncesinde progesteron düzeyinin azalmasına bağlı prostoglandin düzeyinin artmasıyla açıklanmaktadır (59). Primer dismenorenin tedavi aşamasında da genellikle bu kasılmalara sebep olan prostoglandin seviyesini azaltarak ağrıyı azaltan NSAII kullanılmaktadır (60).

Primer dismenore konjestif ve spazmodik dismenore olmak üzere iki gruba ayrılmaktadır. Konjestif dismenorede ağrı menstrüasyondan hemen önce abdomenin

alt kısmında görülürken spazmodik dismenorede ağrı mens siklusunun ilk gününde başlayıp abdomen alt kısmı bacaklar ve baldır içlerine uzayan tarzda görülür. Aynı zamanda göğüslerde şişkinlik, uykuya meyil hali, sinirlilik gibi premenstruel semptomlar da gözlenebilmektedir (61). Yapılan çalışmalarda; konjestif dismenore yaşayan kadınların, ağrı yaşama durumlarının menstrüel fazda da devam ettiği, hatta spazmodik dismenoresi olan kadınlardan daha fazla ağrı yaşadıkları belirlenmiştir (62).

Primer dismenore tanısında anamnez en önemli kriterdir. Adolesanlarda cinsel aktivite başlamadıysa pelvik muayene yapmaya gerek yoktur. Mensturasyona özgü dikkatle alınan anamnazle tanı koymak mümkündür (45,63-65). Primer dismenordeki tanı kriterleri:

- Dismenore menarştan kısa bir süre sonra (2 yıl içinde) baslar.
- Pelvik patoloji yoktur.
- Ağrı genellikle suprapubik bölgede olup kramp ve spazm seklindedir.
- Ağrı genellikle menstrüel kanama ile birlikte baslar ve 48-72 saat içinde
- sonlanır (66-68).

2.4.2. Sekonder Dismenore

Pelvik bir patoloji olmayan sekonder dismenore PID, endometriyozis, servikal stenoz, uterin miyom ve polipler, adenomiyozis, konjenital anomaliler ve intra-uterin araçların kullanımı sebebiyle olabilir (69). Pelvik ağrı çoğunlukla lezyon sebepli tıkanıklarla ortaya çıkar. Yirmi yaştan sonra tek bir bölgede yoğunlaşan tek taraflı ağrıda sekonder dismenore tanısından şüphelenilmelidir (69,70).

Sekonder dismenore ve ağrı ilişkisi:

- PID, var olan enfeksiyonun overlere, pelvik peritona, fallop tüplerine bağ dokusu ve venlere yayılması ile meydana gelir. PID sebepli dismenorede ani başlayan akut ağrıya disparoni de eşlik edebilir.

- Endometriyozis, hormonal uyaranlara yanıt veren endometriyuma ait dokunun uterin kavitenin dışında lokalize olmasıdır. Endometriyozis ile ilişkili ağrı çoğunlukla menstruasyon başladıktan sonra ortaya çıkar ve adet süresi boyunca devam eder. Periyod ilerledikçe ağrının sıklığı ve yoğunluğunda artış olur. Kesin tanı laporoskopiyle konmalıdır.
- Uterusun iyi huylu tümörleri olan uterin miyomlar ve polipler, fazla miktarda menstrual kanamaya ve ağrıya sebep olurlar. Ultrason ve pelvik muayene ile tanı konabilir (58,71).

Sekonder dismenore tanısı anamnez, detaylı fizik ve jinekolojik muayene ile konur. Anamnezde menstruasyona ilişkin öykü başta olmak üzere diğer sistemlere ilişkin bilgiler alınır. Cinsel yönden aktif olup olmama durumuna göre fizik muayene ve pelvik muayene yapılır. Tanıda özellikle enfeksiyonla ilgili bulgular varlığında laboratuvar değerlerine bakılır. Sedimentasyon ve tam kan sayımı yapılır. Pelvik bölgede miyom, konjenital anomali, kist gibi oluşumları gözlemleyebilmek için ultrasonografi yapılabilir (58,69,72).

2.5. Dismenore Epidemiyolojisi

Dismenore menstrüasyon gören kadınların %50'den fazlasını etkiler ve prevalansı değişken olarak rapor edilmiştir. 113 hastanın dahil edildiği bir çalışmada prevalans %29-34 gösterilmiştir (73). Ama rakamsal veriler 18-45 yaş arası kadınların %90'ında olduğunu göstermektedir (74). Semptomları iyileştiren oral kontraseptifler ve NSAII kullanımı prevalansın değerlendirilmesinde kesinliğe engel olmaktadır. Primer dismenore geç adolesan dönemde ve 20'li yaşlarda pik yapmaktadır (75). Artan yaş ve artan parite ile birlikte insidans düşmektedir. Birçok çalışmada 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. Adolesan poulasyonda yapılan epidemiyolojik bir çalışmada (yaş ortalaması 12-17) Kelin ve Litt dismenore prevalansının %59,7 olduğunu rapor etmiştir. 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. 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 (76).

2.6. Dismenorenin Patofizyolojisi

Prime dismenore, siklooksijenaz yoluyla artan prostanoid salgılanmasının bir sonucu olduğu düşünülür. Prostanoid sınıfı, prostaglandinleri, tromboksanları ve prostasiklinleri içerir. Ovulatuar fazda, progesteron seviyelerini hücresel lizozomları stabilize eder, ancak luteal fazın sonunda ise progesteron seviyeleri düştüğünde lizozomlar parçalanır ve prostglandin düzeyi yükselir (77).

Yükselen prostaglandin düzeyi, aşırı lokal vazokonstriktör üretimi ve serbestleşmesi ile uyarılan miyometriyal aktivite artışının etiyolojide rol oynadığı düşünülür. Prostoglandinler sistemik dolaşıma geçtiği takdirde gastrointestinal sistemi uyarır ve kusma, ishal, bulantı gibi semptomlar görülmesine sebep olabilir (78). Dismenore problemi olmayan kadınlarda uterus basal basıncı ortalama 10 mmHg'dan azdır ve 120 mmHg'yı geçmez. 10 dk içerisinde 3-4 kasılma vardır. Dismenoreli kadınlarda ise 150 - 180 mmHg'ya kadar yükselebilir. 10 dk içerisinde meydana gelen uterus kasılmaları 4-5 kasılmadan fazladır ve düzensizdir. Uterus basal basıncındaki bu artma uterusta iskemiye ve anaerobik metabolitlerin ortaya çıkmasını sağlar. Bu Anaerobik metabolitlerde C tipi ağrı liflerini uyararak ağrıya neden olur (77).

Vazopressinin de aynı zamanda primer dismenoreye yol açabileceği belirtilmektedir. Vasopressin düzeyi arttığında, kas dokusunda kontraksiyonların da arttığı belirtilmektedir. Vasopressin, hormonunu baskılayan antogonist tedavisi sonucunda, dismenorede rahatlama sağlandığı bildirilmektedir (79).

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 (80-83). NSAII'larla tedavinin dismenore tedavisinde ağrıda belirgin rahatlama sağlayarak etkin olduğu kanıtlanmıştır (84). PG sentezi siklooksijenaz enzim inhibisyonuyla önlenir (85).

2.7. Dismenoreye Yaklaşım

2.7.1. 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 varlığı sekonder dismenoreyi işarettir: (86)

- Geçmişteki ağrısız menstrüel döngüler sonrası 20-30'lu yaşlarda başlayan dismenore,
- Menstrüel kan akımın 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),
- NSAIIve oral kontraseptiflere çok az cevap ya da cevapsızlık,
- İnfertilite,
- Disparoni,
- Vajinal akıntı.

2.7.2. 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 (87):

- 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 dismenoresi olan kadınlarda pelvik muayene bulguları normaldir. Alt abdomen ve uterusta hassasiyet bulunabilir. Servikal stenoz retrograd akıma yol açabilir.

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 (88-89). 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 dismenoreden şüphelenilen kadınlarda pelvik USG yapılmalıdır. Gastrointestinal ve üst üriner sistem patolojilerini dışlamak için abdominal ve sırtyan muayenesine önem verilmelidir.

2.7.3. 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 rahatlamada başarısız olduğunda endikedir.

2.7.4. Prognoz

NSAII kullanımı ile birlikte primer dismenorenin prognozu mükemmel olmuştur (d48). Dismenorenin kendisi hayatı tehdit eden bir durum olmasa da, kadınların günlük hayatında negatif etkilere yol açabilir. İş ya da 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) (90).

2.8. Ağrı

Normal fizyolojik durumdan sapma olarak görülen ağrının birçok tanımı vardır. Bir tanıma göre ağrı: dışarıdan veya içerden gelen uyarılara karşı vücudun gösterdiği savunma mekanizmasıdır. Başka bir tanıma göre ağrı; gerçekte var olan ya da vücudu tehdit eden incinmelerin duygusal olarak algılanmasıyla oluşan hoş olmayan bir duyumdur (58). Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği ise ağrıyı, gerçek veya olası bir doku hasarı ile birlikte vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, insanın deneyimleriyle ilgili hoş olmayan duyusal ve emosyonel bir davranış olarak tanımlamıştır (53,91). Ağrı, subjektif olduğundan değerlendirilme yapılırken hem fiziksel hem de fiziksel olmayan bileşenleri birlikte değerlendirilmelidir (92).

2.8.1. Dismenorede Ağrı Fizyolojisi

Primer dismenorenin etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte bazı teoriler neden olarak tanımlanmıştır. Hipokrat tarafından servikal bölgedeki tıkanıklık sonucu mens kanamasının durmasına ve buna bağlı ağrı oluşabileceği ileri sürülmüştür (93). Başka bir teoriye göre endometriyumdan kaynaklanan prostoglandinlerin etyolojide rol oynadığı savunulmuştur (94). Primer dismenore ile ilgili pekçok fizyolojik ve davranışsal teori öne sürülmüşse de ağrı ile ilgili mekanizma tam olarak anlaşılamamıştır (95).

Prostoglandin F2a (PGF2a) ve Prostoglandin E2 (PGE2) seviyesinin ağrı oluşum etyolojisinde etkili olduğu düşünülmektedir. Bu hormonlar uterusta ritmik olmayan kontraksiyonlara ve kas tonusu artışıyla uterus iskemisine sebep olurlar. Bu maddeler gastrointestinal sistemi uyararak bulantı, kusma, ishal gibi semptomlara neden olabilirler. Nonsteroid antiinflamatuar (prostoglandin sentez inhibitörleri) ilaçların kullanımı ile bu semptomların giderilmesi bu mekanizmayı doğrulamaktadır (96).

2.8.2. Ağrının Değerlendirilmesi

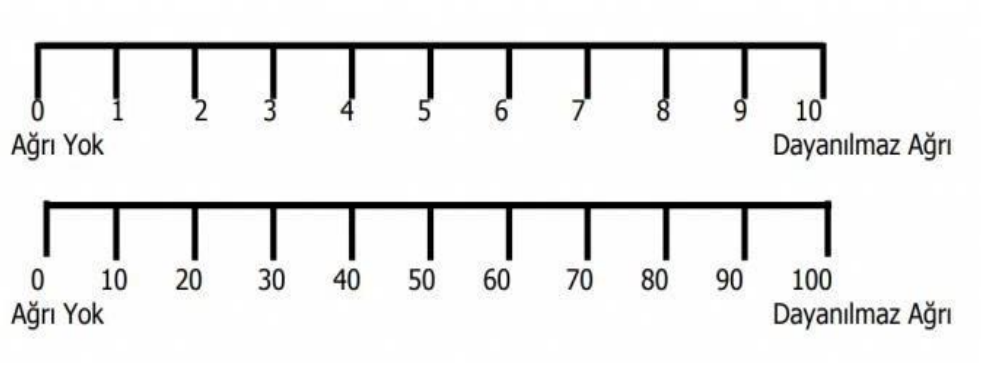
Ağrının tanı ve tedavisinde kullanılacak tekniklerin belirlenmesi için hastanın ağrısının doğru değerlendirilmesi gerekir. Ağrının başarılı ve doğru bir şekilde değerlendirilmesi ve kontrol edilmesi, hasta ve sağlık personeli arasındaki iletişimin güzel ve olumlu bir şekilde kurulmasına bağlıdır. Hastanın sağlık personeli tarafından dinlendiğini ve şikayetlerinin ciddiye alındığını bilmesi gerekir (97).

Ağrı değerlendirilmesindeki en basit yöntem hastaya ağrısının olup olmadığını sormaktır. Fakat doğru bir değerlendirme için sadece ağrının "var" veya "yok" olması yeterli olmamaktadır. Ciddi bir değerlendirmede ağrının tipinin, şiddetinin, lokalizasyonunun, özelliğinin, zamanla ilişkisinin, ağrıyı azaltan ve arttıran faktörlerin belirlenmesi gerekir (91,97).

Ağrı değerlendirilirken ölçek kullanılması; hastanın sayılarla veya kelimelerle ifade ettiği ağrı şiddetinin ve niteliğinin mümkün olduğunca objektif olmasını sağlar. Hasta ve hastanın bakımını yerine getiren sağlık personelleri arasında farklı yorumlar yapılmasının önüne geçer. Günümüzde ağrı ölçümünde hastanın ve ölçeği kullanacak hekim-hemşirenin özelliğine ve ağrının tipine göre tek ve çok boyutlu ölçekler kullanılmaktadır (98).

2.8.3. Vizuel Analog Skala (VAS)

Sadece ağrı semptomunun şiddetinin değerlendirildiği, yetişkin hasta grubunda sıkkullanılan ölçektir (99). İlk kez 1972 yılında Woodforde ve Merskey tarafından tanımlanılmıştır (100). Horizontal veya vertikal yerleşimli ve 10 cm (100 mm) uzunluğundaki bir ağrı değerlendirme aracıdır (Şekil 2.1). Ağrı şiddeti tarif edilerek derecelendirme yapılmaktadır. Puanlama 0 ile 10 veya 0 ile 100 puan arasında olmaktadır.Ağrının olmaması 0 puan iken, katlanılamaz ağrı olması 10 veya 100 puan olarak ifade edilir (101).



Şekil 2.1. Vizüel analog skala (101)

2.9. Dismenoreyi Önleme ve Tedaviye Yönelik Uygulamalar

Dismenore sadece kişinin sağlığını değil aynı zamanda çalışma saatlerinin kaybı ile birlikte ülke ekonomisini doğrudan etkileyebilir. Son zamanlarda araştırmacılar bütün menstrüel problemlerin yasam kalitesini, konforunu etkilediğini, tedavisinin önemli olduğunu fark etmişlerdir. Dismenoreyi tedavi edecek yöntemler geliştirmeye başlamışlardır (102).

Dismenore önlenebilir ve tedavi edilir bir durum olarak görülmektedir. Dismenoreyi önlemeye yönelik uygulamalar, myometrial tonüsün düzenlenmesi, ovulasyonun inhibasyonu, prostaglandinlerin üretimin azaltılması gibi hastalığın fizyopatolojisine yöneliktir. Tedavi seklinin seçimi, menstrüel siklusun özelliği, kontrasepsiyon gereksinimi, bireyin yası ve semptomların şiddeti ile ilişkilidir (28).

Brunett ve ark.'ının yaptığı çalışmada (2005) orta şiddette ağrı yasayanların %28'i, şiddetli ağrı yaşayanların yarısından fazlasının dismenore nedeni ile doktora başvurduklarını saptamışlardır (103). Çıtak'ın (2001) yaptığı çalışmada dismenoreyi gidermek için öğrencilerin çoğunluğunun yatarak dinlendiklerini, %71.7'sinin ağrıyı gidermek için analjezik kullandığı, %62.1'inin ağrı başladığında aldığı, %40.2'sinin ağrı kesici olarak non-steroid antienflamatuar ilaçları (NSAII) kullandıkları ve doktor önerisi ile ilaç kullananların oranının %32.6 olduğu belirlenmiştir (28). Campbell ve arkadaslarının (1997) yaptıkları çalışmada da dismenore şikayeti yasayan adolesanların %70'inin reçetesiz ilaç kullandığı saptanmıştır (104). Benzer bir şekilde

Brunett ve ark. (2005) yaptıkları çalışmada dismenore yasayan kadınların %77'si, şiddetli dismenore yasayanların %82'sinin reçetesiz ilaç kullandıkları reçeteli analjezik kullanma oranın %14 olduğu, %14'ünün oral kontraseptif kullandığı, %14'ünün bitki ve vitamin desteği aldığı, %40'ının sıcak su şişesi ya da ısı bandı, %14'ünün hiçbir şey kullanmadığını ifade etmişlerdir (103). Buna karsın 706 Latin Amerikalı adolesan ile yapılan başka bir çalışmada da dismenore yönetiminde dinlenme (%58), ilaç kullanımı (%52), ısı uygulaması (%26), egzersiz (%15), bitki

tedavisi (%7) gibi oranlarda kullanıldığı belirlenmiştir. Ayrıca doktora muayene olma (%14) ve semptomlarla bas etmek için okul hemşiresine başvurma (%49) oranlarının düşük olduğu belirlenmiştir (105).

2.9.1. Dismenore Tedavisinde Farmakolojik Yöntemler

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 seçeneklerinde 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 (7).

73 randomize kontrollü çalışmanın Cochraine incelemesi, primer dismenore ilk basamak tedavisi olarak NSAII'larin kullanımını desteklediğine dair güçlü kanıtlar olduğunu ve hastaların %80'ine cevap vereceğini bildirmiştir (4).

Primer dismenore tedavisi için oral, intravajinal ve intrauterin gibi hormonal kontraseptiflerin etkinliğini destekleyen veriler sınırlıdır; ancak bu özellikle NSAII'larle ilk tedaviye yanıt vermeyen dismenore için yaygın klinik uygulamadır (106). OK'lerin menstrüel ağrının azaltılmasındaki etkinliğini değerlendiren yüksek kaliteli randomize klinik çalışmalarda eksiklik olsa da, daha küçük çalışmalarda cevap oranları %80 kadar yüksek bulunmuştur (107).

Davis ve meslektaşları (50) orta ve şiddetli dismenoresi olan hastaların, siklik reçete edilen düşük dozlu kombine OK ile ağrıyı azalttığı randomize bir klinik çalışmada gösterilmiştir.

2.9.1.1. Non-Steroid Antiinflamatuvar İlaçlar

Dismenore tedavisinde birinci basamakta kullanılan farmakolojik tedavi şeklidir (108). En çok kullanılanları; metefenamik asit, naproxen, naproxen sodyum, ibuprofen sayılabilir. Herhangi bir NSAII'nin diğerinden üstün olduğuna dair net bir çalışma yoktur (109,110). Dismenorede semptomların yönetiminde kullanılan NSAII mekanizması şu şekildedir. Dismenorenin etyolojisinde uterusta yüksek prostglandin düzeyi olduğu bilinmektedir. Yüksek prostoglandin myometrial tabakada kasılmalara, vazokonstruksiyona ve iskemiye neden olarak dismenore semptomlarını ortaya çıkarır. NSAII tedavisi ile, prostaglandini aktive eden siklooksijenaz enzimi inaktif hale getirilerek semptomlarda azalma ya da tamamen ortadan kalkma sağlanır (108). Genellikle regl başlamadan 1-2 gün önce alınmaya başlanarak, regl başlangıcından itibaren 72 saat içerisinde kullanılmaktadırlar (111). Sağlıklı kadınlarda yan etkisi ile ilgili çalışmalara bakıldığında gastrointestinal semptomlar, nefrotoksisite, hematolojik anormallikler ve ödemi içerebilen yan etkiler seyrek de olsa görülebilir (109,110).

2.9.1.2. Kalsiyum Kanal Blokörleri

Uterus kasılmalarını azaltarak dismenore semptomlarında azalma meydana gelmiştir. Baş ağrısı, kalp atımında artma ve yüzde kızarma gibi yan etkilerinden dolayı uygun dozaj ve uygulama sıklığının belirlenmesi ve etkilerinin tam ortaya çıkması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır (112).

2.9.1.3. Oral Kontraseptifler

Hormonal kontraseptif preparatlar içerdikleri progesteron ve östrojen ile primer dismenorenin tedavi aşamasında öncelikli olarak tercih edilebilir (59). İçeriğindeki progesteron ve östrojenle ovulasyonu baskılayıp endometriumda incelme

ve prostoglandin salınımında azalmaya neden olurlar. Meydana gelen değişikliklere bağlı olarak kramplarda azalma kanama miktarında düşme meydana gelmektedir (59).

Randomize kontrollü bir çalışmada, oral kontraseptiflerin uzun vadede ve sürekli verilmesinin aylık olarak verilen tedavilere oranla dismenore semptomlarında daha fazla azalma sağladığı belirtilmiştir (113).

2.9.1.4. Transdermal Nitrogliserin

Transdermal nitrogliserin, düz kaslardaki vazokonstraksiyonu önleyerek, miyometriyumda dilatasyon ve kan akımında artma sağlar. Dolaşımını artırdığı ve myometriyum kontraksiyonları inhibe ettiği belirlenmiştir (114).

Facchinetti ve ark. (115)'nın transdermal nitrogliserin bandı ile Diklofenak©'ın primer dismenoreyi azaltmadaki etkisini araştırdıkları çalışmada her iki uygulamanın da menstrual ağrıyı ilk yarım saatte anlamlı derece azalttığı bulunmuştur. Ghazizadeh ve ark. (116) da lokal uygulanan transdermal nitrogliserin krem ile plasebo uygulamanın etkisini karşılaştırmışlardır. Çalışmada transdermal nitrogliserin kremin uygulamadan 30 dakika sonra menstrual ağrıyı plaseboya göre daha fazla düşürdüğü bulunmuştur.

2.9.2. Dismenore Tedavisinde Non Farmakolojik Yöntemler

Literatürde dismenoreyle baş etmede medikal tedavinin yanı sıra nonfarmakolojik yöntemlerin de etkili olduğu görülmüştür. Nonfarmakolojik yöntemlerde vücut terapilerinden masaj, akupunktur, akupresör, refleksoloji; zihin-beden tekniklerinden gevşeme egzersizleri, fiziksel egzersiz, yoga; bitkisel tedavilerden, rezene çayı, gül yağı, zencefil, yeşil çay, karanfil ve maydanoz; vitamin ve mineral desteğinden B vitamini, E vitamini, magnezyum, kalsiyum, balık yağı ve çinko yer alır. Bunların dışında literatürde lokal sıcak uygulama, ılık duş alma, yüzme, yürüyüş yapma, uykunun düzenlenmesi, dinlenme, vücut ısısının korunması, menstruasyona yönelik olumlu tutum geliştirme ve stresin azaltılmasının etkili olduğu belirtilmiştir (117).

2.9.2.1. Gevseme tekniklerinin kullanılması

Derin nefes alma, meditasyon, güzel bir şeyi hayal etme tekniklerinin kullanılması dikkati ağrı dışında başka şeylere yönelterek, bireylerin anksiyetelerini azaltmakta, ağrının daha az oranda yaşanmasını sağlanmaktadır (118).

Taylor (1999) yaptığı çalısmada, premenstrüel dönemde günde 5-20 dakika gevşeme tekniklerinden yaralanan kadınların çoğu semptomların azaldığını belirtmişlerdir (118).

2.9.2.2. Masaj

Masaj yapıldığı bölgede kanlanmayı arttırarak ağrının azaltılmasında etkilidir. Ağrıyan bölgenin üzerine ikinci bir basının (masaj) uygulanması ağrı eşiğini yükseltir. Efloraj ya da kasık bölgesinin sürekli, yumuşak, sirküler hareketlerle ovalanması ağrıda etkili olur (58). Literatürde dismenorenin nonfarmakolojik tedavi yöntemlerinden olan masaj uygulamasının etkinliğini inceleyen çalışmalar vardır. Süt ve Kahyaoğlu-Süt (119)'un metaanaliz derlemesinde masajın dismenoreye etkisini inceleyen altı çalışma incelenmiştir. Sonuçta uçucu yağlarla yapılan masajın dismenoreyi hafifletmede etkili olduğu belirtilmiştir.

Aromatik yağlar ile yapılan masajın dismenorede rahatlık sağlamada faydası vardır. Sadeghi ve ark. (120)'nın örnekleme 362 üniversite öğrencisinin dahil edildiği çalışmada aromatik abdominal masaj ile plasebo masaj uygulamasının dismenore semptomlarını hafifletmede etkisini karşılaştırılmıştır. Sonuçta aromatik masaj grubunda plasebo grubuna göre daha fazla rahatlama olduğu belirtilmiştir. Bakhtshirin ve ark. (121)'nın lavanta yağı masajı ile plasebo masajının etkinliğini değerlendirdikleri çalışmada 80 kız öğrenci deney ve plasebo gruplarına ayrılmıştır. Her iki gruba da iki menstrual siklus süresi boyunca menstruasyonun ilk iki gününde masaj yapılmış, sonuçta lavanta yağı ile yapılan masaj uygulamasında dismenore ağrı puanında anlamlı düşüş olduğu belirtilmiştir.

2.9.2.3. Akupunktur

Akupunktur kelime anlamı olarak acus (iğne) puncture (batırma) taşıyan bir tedavi yöntemidir. Akupunkturun felsefesi doğada var olan her şeyin bir uyum içinde olduğunu canlı ve cansız nesneler arasında enerji akışının bulunduğunu savunur. Bu enerji akışındaki engel vücutta dengede bozulamaya sebep olup hastalıklara zemin hazırlamaktadır (122).

Akupunktrun vücutta serotonin ve endorfin artışını sağladığı bilinmektedir. Dismenore tarifleyen hastaların tedavisinde akupunturun faydalı olduğu yapılan çalışmalarda dismenoreli hastalarda akupunkturun ağrıyı azaltmada etkili olduğu bulunmuştur (123).

Akupunktur hormonlar üzerine etkisi ile dismenore tedavisinde de etkili olmaktadır. Östradiol salınımını arttırarak dismenoreyi azaltmaktadır (54).

Helms, akupunktur, plasebo akupunktur, doktor ziyareti ve kontrol olmak üzere dört gruplu yaptığı çalışmada akupunktur grubu ile diğer gruplar arasında anlamlı derecede farklılıklar olduğunu, akupunktur grubunun ağrı skorunun oldukça düşük olduğunu belirtmişlerdir (124).

2.9.2.4. Egzersiz

Egzersiz sonucu vücuttaki endorfin salınımı ve pelvik bölgedeki kan akışı artarak dismenore ağrısının azaldığı saptanmıştır (125).

Bazı çalışmalarda 3 aylık egzersizin primerdismenoresemptolarında azalma sağladığı saptanmıştır (125). Üniversite öğrencileri ile yapılan bir çalışmada fiziksel egzersizin dismenore semptımlarını azalttığı aynı zamanda dismenore sebebiyle okul devamsızlığının azaldığı tespit edilmiş ve mens siklus süresince egzersiz yapanlarda yapmayanlara oranla dismenore semptomlarının daha hafif seyrettiği saptanmıştır (126).

2.9.2.5. Diyet

Dismenore yasayan kadınlara kafein içeren yiyecek ve içecek önerilmemektedir. Ayrıca hazır gıdalar, seker ya da günlük ürünler yerine taze sebze ve meyve ile proteine yer vermeleri gerektiğine dikkat çekiliyor (54).

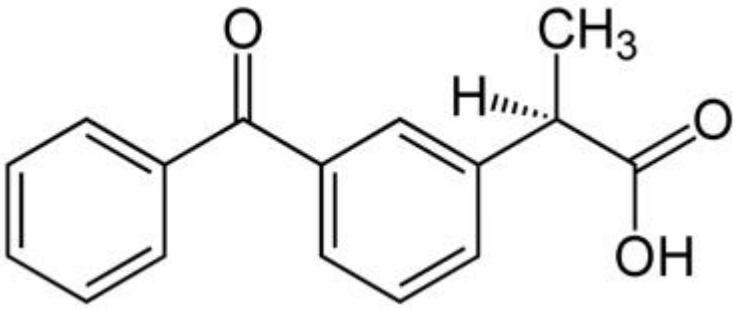
Bazı araştırmacılar alkolün dismenoreye neden olduğunu ileri sürmüşlerdir. Alkolün depolanmış besinleri tüketmesi ve kas spazmına neden olan karbonhidrat metabolizmasında değişikliğe neden olması olarak belirtilmektedir. Ayrıca alkol karaciğerin fonksiyonlarında bozukluğa neden olabilir, östrojen seviyesi artabilir, dokuların sıvı ve sodyum tutulumunda artış gözlenebilir. Buna bağlı olarak da menstrüel akıntı daha ağır olabilir (54).

Yağ azaltılmış vejateryan diyet, özellikle diyet döneminde menstüel ağrıda azalma gösterir (45). Nagata ve ark'nın lifli gıda tüketimi ile menstrüel ağrı arasında anlamlı bir fark olduğunu saptamışlardır. Bazı kaynaklarda, isoflavin gibi fito östrojenlerin prostaglandin üretimini ve siklooksijenaz aktivitesini inhibe ettiği belirtilmektedir (127).

2.10. İlaçlar

2.10.1. Desksketoprofen Trometamol

Deksketoprofen trometamol, analjezik, antiinflamatuar ve antipiretik etkinliğe sahip rasemik ketoprofenin, aktif S-enantiomeri olan aril-proprionikasit grubundan non selektif bir ilaçtır. Kimyasal yapısı (S)- ketoprofen trometamol; 2-amino, 2 (hidroksimetil), 1,3- propandiol (s), 3-benzil-alfa metil benzenasetat'dır (Şekil2.2). Deksketoprofen trometamol, hafif-orta postoperatif ve posttravmatik ağrıda yaygın olarak kullanılmaktadır.



Şekil 2.2. Deksketoprofen trometamolün kimyasal yapısı

Ketoprofene göre daha lipofilik bir ajan olan deksketoprofenin maksimum plazma konsantrasyona ulaşma süresi 25-75 dk arasındadır. Deksketoprofene trometamol tuzunun eklenmesi, serbest asit formuna göre çözünürlüğünü artırmış, oral emiliminin daha hızlı olmasını sağlamıştır (128). Oral uygulamadan yaklaşık 30 dk sonra Cmax'a ulaşır ve eliminasyonunun oldukça hızlı olması nedeni ile tekrarlanan uygulamalarda birikime neden olmaz (128). Deksketoprofenin plazma peak konsantrasyonu (Cmax) çok yüksektir. En yüksek plazma konsantrasyonuna en kısa sürede ulaşır bu da bize akut ağrıda neden deksketoprofenin kullanıldığını açıklar. Etkisinin daha hızlı başlaması, daha potent olması ve GİS yan etkilerinin daha az olması ketoprofene avantajıdır (128). Deksketoprofenin tek başına uygulanması çift doz ketoprofen ile eşit düzeyde analjezi sağlar (129). Deksketoprofen genellikle oral uygulanmakla birlikte rektal, im, iv ve topikal de uygulanabilir. Parenteral kullanımın, oral kullanımına göre daha hızlı etki göstermesi avantaj sağlamaktadır (130). NSAII ilaçların parenteral formlarının geliştirilmesi postoperatif dönemde ağrı tedavisinde daha yaygın kullanılmalarına yol açmıştır. Plazma proteinlerine yüksek düzeyde bağlanan (%99) diğer ilaçlarda olduğu gibi, dağılım hacminin ortalama değeri 0.25 L/kg'dan düşüktür. Eliminasyon yarı ömrü 1- 2.7saat arasında değişmektedir. Deksketoprofen trometamol karaciğerde metabolize edilir. Majör metabolik yol en az iki sitokrom P450 enzimi içerir. Eliminasyon esas olarak renal yolladır. (12 saatte %70- 80'i atılır.) Deksketoprofen metabolitleri hızlı ve tam olarak elimine edilirler. Karaciğer, renal yetmezlik ve geriatrik hastalarda doz azaltılmalıdır (131).

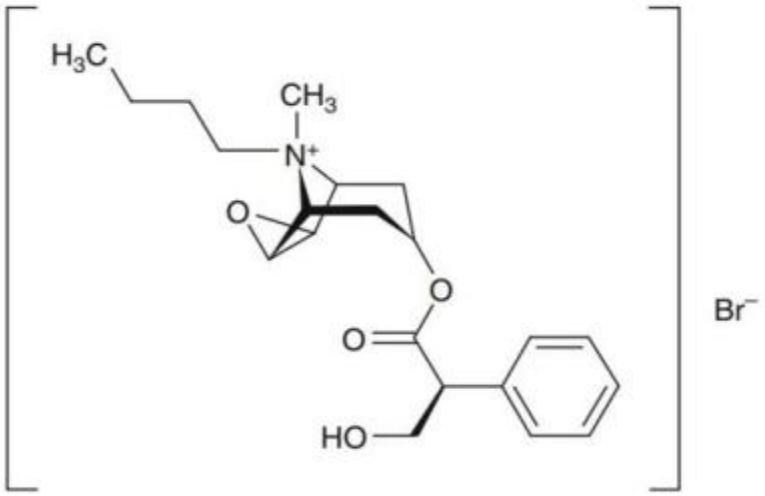
Deksketoprofen trometamol, hızlı etki başlangıcı ve düşük gastrointestinal yan etki profili ile beraber kanama komplikasyonları üzerine olan etkisinin çok düşük olması nedeniyle tercih edilebilecek bir nonselektif NSAII ajandır (128).

Kullanımı: Deksketoprofenin 25 mg'lık tablet formu ve 50 mg /2ml parenteral formu mevcuttur. Postoperatif ağrı tedavisinde önerilen ampul formu her 8-12 saatte bir 50 mg im veya iv olarak kullanılabilir. Günlük maksimum doz olan 150 mg'ı aşmamak şartı ile 6 saat ara ile kullanılabilir. İntravenöz uygulaması infüzyon şeklinde veya 15 saniyeden uzun bir sürede yavaş iv bolus ile verilebilmektedir.

Kontrendikasyonları: Deksketoprofene, diğer NSAII'lere veya üründeki herhangi bir yardımcı maddeye duyarlılığı olan hastalar, benzer etkili bileşiklerin astım, bronkospazm, akut rinit krizine yol açtığı veya nazal polipler, ürtiker veya anjionörotik ödeme neden olduğu hastalar, kanama bozukluğu olan hastalar, şiddetli kalp yetmezliği, orta veya şiddetli böbrek bozukluğu olan hastalar, gebelik ve laktasyon dönemidir.

2.10.2. Hiyosin-N-butilbromür

Hyosin-N-butilbromür, aynı zamanda skopolamin-N-butilbromür veya butilskopolamin bromür olarak da adlandırılan, yarı sentetik bir kuarterner amonyum türevidir. Moleküler formülü C21H30BrNO4'tür ve moleküler ağırlığı 440,37 g/mol'dür (132). Hyosin-N-butilbromürün kimyasal yapısı Şekil 2.3'te gösterilmiştir (133).



Şekil 2.3. Hyosin-N-butilbromür"ün kimyasal yapısı

Hyosin-N-butilbromür oldukça polar yapıda olup, amonyum (NH4 +) ve diğer benzer bileşiklerin aksine, etrafındaki pH değerine bakılmaksızın polar yapısını korur. Bu nedenle, oral alımdan sonra sadece ufak bir kısmı emilir (%8) ve sistemik biyoyararlanımı %1'den azdır. İntravenöz uygulamadan sonra dokulara hızla dağılır (t½ = 29 dakika). Kan-beyin bariyerini geçmez ve plazma proteinlerine bağlanması düşüktür. İlacın büyük kısmı karaciğerde metabolize edilir ve terminal eliminasyon fazının yarılanma ömrü yaklaşık 5 saattir. Metabolitlerin yaklaşık yarısı idrarla atılır (132,134).

Parasempatik sinir sistemi, nörotransmitter olarak neredeyse sadece asetilkolini kullanır. Asetilkolin, muskarinik ve nikotinik kolinerjik reseptörler olmak üzere iki tip reseptöre etki eder. İletimlerin çoğu iki aşamada gerçekleşir: Uyarıldığında, preganglionik sinirden postganglionik nöronların nikotinik reseptörlerine etki eden asetilkolin salgılanır. Postganglionik sinir daha sonra hedef organın muskarinik reseptörlerini uyarmak için asetilkolin salgılar (132).

Muskarinik reseptör türleri şunlardır:

1. Sinir sisteminde bulunan M1 muskarinik reseptörleri
2. Kalpte bulunan M2 muskarinik reseptörleri. Bunlar sinoatriyal ve atriyoventriküler düğümlerin iletim hızını azaltır.

3. Vücudun pek çok yerinde bulunan M3 muskarinik reseptörleri, özellikle kan damarlarının düz kası, pulmoner bronşlar, gastrointestinal sistem ve solunum ve gastrointestinal sistemlerle ilişkili çeşitli bezlerde bulunur. Bu reseptörlerin uyarılması dolaylı olarak vazodilatasyona (nitrik oksit üretimi yoluyla), bronkokonstriksiyona ve intestinal motilite ve glandüler sekresyonlarda bir artışa yol açar. M3 reseptörleri ayrıca gözde pupiller kaslarda ve silier cisimde bulunur ve pupil boyutunun kontrolüne yardımcı olurlar (132).

Hem M2 hem de M3 reseptörleri aynı zamanda ürogenital sistem organlarında bulunur. M4 ve M5 reseptörleri de mevcuttur, M4 reseptörleri esas olarak merkezi sinir sisteminde bulunur (135).

Visseral düz kaslarda gangliyon bloker etki göstererek ve asetilkolinin muskarinik etkisini inhibe ederek periferik antikolinerjik ve parasempatolitik etki gösterir. Hyosin-N-butilbromürün, in vitro çalışmalarda nikotinik reseptörleri güçlü bir şekilde non-kompetitif olarak bloke ettiği gösterilmiştir. Bu eylemin in vivo olarak meydana gelmesi, spazmolitik aktivite için ek bir etki mekanizması oluşturur (135).

Hyosin-N-butilbromür, düz kaslardaki parasempatik bölgelerde ve salgı bezlerinde asetilkolinin etkisini bloke eder. Hem birincil terapötik etkileri hem de yan etkileri buna dayanmaktadır (135).

Gastrointestinal sistemde ve ürogenital sistemlerde motilitenin azalmasına neden olur ve gastroenterit, kolit, inflamatuar barsak hastalığı, divertikülit, biliyer kolik, sistit, üreterik kolikte ve primer dismenorede, bu bölgelerdeki spazmların tedavisinde faydalıdır. Ayrıca endoskopik retrograd kolanjiyopankreatografi (ERCP) ve kolonoskopi gibi radyolojik ve tanısal prosedürlerden önce gastrointestinal sistemdeki spazmları önlemek için kullanılır (136).

Renal kolik, genellikle üretere (veya daha az yaygın olarak mesaneye) yerleşen bir taş sonucu ortaya çıkar; kanaldaki tıkanıklığı gidermek için meydana gelen aralıklı spazmodik kasılmaların sonucunda yoğun, kolik tarzında ağrı hissedilir. Üriner

sistemdeki bu spazmları azaltma kabiliyetine sahip olan hiyosin-N-butilbromür analjezik etki gösterir (137).

İlacın etkisine bağlı olarak beklenebileceği gibi, potansiyel yan etkiler / advers etkiler çok sayıdadır ve hemen hemen tüm organ sistemlerinde görülebilir. En yaygın olanları:

- Oküler: Bulanık görme, fotofobi, artan göz içi basıncı
- Solunum: Burun kuruluğu, bronkospazm (ara sıra)
- Kardiyovasküler: taşikardi, çarpıntı
- Gastrointestinal: Kabızlık, kserostomi (ağız kuruluğu), boğaz kuruluğu
- Böbrek: Üriner retansiyon Merkezi sinir sistemi yan etkileri de tanımlanmıştır (örn. baş ağrısı), ancak ilaç kan-beyin bariyerini geçmediğinden, bu etkilerin ilacın direkt etkisi olmadığı, dolaylı etkiler (örn. düşük kan basıncı) sonucu ortaya çıktığı tahmin edilmektedir (132).

Ek olarak, yan etkilerin tipi ve ciddiyetinin, uygulama yöntemi ile oldukça yakından bağlantılı olduğu unutulmamalıdır. Oral absorpsiyon ve sonraki sistemik biyoyararlanım çok düşük olduğundan (sırasıyla %8 ve %1), bu uygulama yönteminden kaynaklanan yan etkiler, standart dozlarda, parenteral olarak verilen eşdeğer doza göre çok daha azdır (132).

En yaygın yan etkiler genellikle hafiftir ve ilaç vücuttan temizlendiğinde kendiliğinden düzelir. Bir kuarterner amonyum türevi olarak hiyosin-N-butilbromürün merkezi sinir sistemine geçmemesi önemlidir. Bu nedenle merkezi sinir sisteminde antikolinerjik yan etkiler meydana gelmez. Periferik antikolinerjik etkiler, visseral duvardaki gangliyon bloke edici etkiden ve ayrıca anti-muskarinik aktiviteden kaynaklanır. Hiyosin-N-butilbromür, myastenia gravis ve megakolon / Hirschsprung hastalığında kontrendikedir. Ayrıca tedavi edilmemiş dar açılı glokom, taşikardi, idrar retansiyonu olan prostat hipertrofisi ve gastrointestinal sistemin mekanik darlıklarında parenteral olarak uygulanmamalıdır (132).

3. MATERYAL METOD

3.1. Çalışma Dizaynı ve Hastalar

Çalışmamız prospektif, randomize tek kör bir çalışmadır. Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Hastanesi'nde 01.06.2023-01.12.2023 yılları arasında Üniversitemiz Acil Tıp Anabilim Dalı'nda etik kurul onayı (Tarih:06.07.2023 karar no: 9) alındıktan sonra yapılmıştır. Çalışma protokolü Helsinki Bildirgesi'ne uygun yürütülüp, çalışma prospektif olarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya toplam da 108 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya dahil edilen hastalardan bilgilendirilmiş yazılı onam alındı.

Çalışmaya 18-45 yaş arası olan, primer dismenore tanısı almış olan ve VAS skoru en az 5 olan hastalar dahil edildi. Ciddi karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalar, NSAII'lara ve Hiyosin-n-butilbromüre karşı anjioödem ve ürtiker görülen hastalar, Aktif peptik ülseri, kanaması veya perforasyonu olan hastalar, Üst gastrointestinal hastalığı olan hastalar, Fenilketonüri hastası olan hastalar, Ağır kardiyovasküler yetmezliği olan hastalar, Gebelik ve laktasyon döneminde olan hastalar, Astım hastaları, Son 3-4 saat içinde analjezik almış olan hastalar, Digoksin, lityum, furosemid ve diğer diüretikler, asetilsalisilik asit ve kumarin grubu antikoagülan kullanan hastalar, okuma yazma bilmeyen hastalar ve fizik muayenede akut batın şüphesi veya periton irritasyon bulguları bulunan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya katılan hastalarda, intravenöz yoldan çalışma ilaçları uygulanmadan önce bel ağrısı şiddetinin ölçümünde standart, güvenirliliği kanıtlanmış olan 10 cm'lik VAS değerlendirmeleri istendi. Gönüllü hastalara VAS detaylıca anlatıldı ve hiç ağrı yokluğunda 0, en şiddetli ağrı varlığına 10 cm olacak şekilde 0 ile 10 arasında öz değerlendirme yapmaları istendi.

3.2. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi

Hastalar Deksketoprofen tedavisi uygulanacak ve Hiyosin-N-butilbromür tedavisi uygulanacak hastalar diye iki gruba rastgele olacak şekilde ayrıldı. Hangi hastaya hangi ilacın uygulanacağı https://www.randomizer.org/#randomize isimli internet sitesinden hazırlanan hasta skalasına göre uygulandı. Bu skalaya göre hasta sırasına göre Deksketoprofen veya Hiyosin-N-butilbromür ilacın hangisi uygulanacağı belirlendi. Hangi numaralı kutu içerisinde hangi ilacın olduğunu sadece hazırlayan kişi biliyordu. Bu çalışmadaki birincil çıktımız VAS skoruna göre Deksketoprofen ve Hiyosin-N-butilbromür'ün etkinliğini karşılaştırmaktı.

Hastaların VAS skoru sorgulandıktan sonra hastalar Grup D (Deksketoprofen) ve Grup H-NB (Hiyosin-N-Butilbromür) olacak şekilde randomizasyona göre iki gruba ayrıldı. Grup D'de 54 hastaya deksetoprofen trometamol 50 mg (Arveles 50 mg ampul -Menarini ilaç – İstanbul) intravasküler (iv) uygulanacak grup olarak Grup H-NB'de ise 54 hastaya Hiyosin-N-Butilbromür 20 mg (Buscopan 20 mg ampul - Opella Healthcare İlaç – İstanbul) olacak şekilde belirlendi.

3.3. Hastaların Değerlendirilmesi ve Veri Toplanması

Acil servise başvuran dismeneroli hastaların ayrıntılı anamnezleri acil servis hekimi tarafından alındı. Hastalara sistemik fizik muayene yapıldı. 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. Adet kanamasının hemen öncesinde veya başlamasıyla birlikte tekrarlayan, orta hat pelvik ağrı yaşayan ve sonrasında 12 ila 72 saat içinde kademeli olarak azalan bir semptomatoloji olan hastalar primer dismenore kabul edilip çalışmaya dahil edildi.

Hastalara ait daha önceden hazırlanmış çalışma formlarına hastaların demografik bilgileri ve klinik özellikleri kayıt altına alındı. Klinik bilgilerde hastaların

bulantısının olup olmadığı, kusmasının olup olmadığı, terlemesinin olup olmadığı, ishalinin olup olmadığı, baş ağrısının olup olmadığı, halsizliğinin olup olmadığı, sinirliğinin olup olmadığı, epigastrik ağrısının olup olmadığı sorgulandı. Bu semptomların olup olmadığı taburculuk durumunda da tekrardan sorgulanıp hasta formlarına kaydedildi. Hastalara kurtarıcı tedavi uygulanıp uygulanmadığı, ek tedavi ihtiyacının olup olmadığı ve tedavi sonrası komplikasyonların olup olmadığı yine hasta formlarına kaydedildi.

Hastaların acil servise geldikleri 0. Dakikada, 15. Dakikada, 30. Dakikada, 45. Dakikada ve 60. Dakikada olmak üzere Vital bulgularından Sistolik kan basıncı değeri, Diyastolik kan basıncı değeri, Solunum sayısı, oksijen saturasyonu, nabız değeri ve ateşi ölçülüp kayıt altına alındı. Hastaların acil servise geldiğinde tedaviye başlamadan önce ölçülen VAS skorunu 0. Dakika VAS skoru olarak kabul edildi. Tedavi başlangıcından sonraki 15., 30., 45., ve 60. Dakika VAS skorları da yine kayıt altına alındı.

3.4. İstatistiksel Analiz

Elde edilen veriler bilgisayar ortamına aktarılarak SPSS 25.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL) paket programı yardımıyla analiz edildi. Hastalar Deksketoprofen (Grup D) ve Hiyosin-N-Butilbromür (Grup H-NB) olarak iki gruba ayrıldı. Veriler ortalama, standart sapma, medyan, minimum, maksimum, yüzde ve sayı olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılımına örneklem büyüklüğü < 50 olduğu durumda Shapiro Wilk-W testi ile örneklem büyüklüğü ≥ 50 olduğu durumda Kolmogorov Simirnov testi ile bakıldı. İki bağımsız grup arasındaki kıyaslamalarda normal dağılım şartı sağlandığı durumda İndependent Samples T testi, sağlanmadığı durumda Mann Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki 2x2'lik kıyaslamalarda beklenen değer (> 5) ise Pearson Ki-kare testi, beklenen değer (3-5) arasında ise Ki-Kare yates testi ve beklenen değer (< 3) ise Fisher's Exact testi kullanılarak yapıldı. Bağımlı kategorik değişkenlerin kıyaslanmasında McNemar Testi kullanıldı. Bağımlı değişkenlerin kıyaslanmasında ise normal dağılıma uyan gruplarda Paired Samples T Testi kullanılırken normal dağılıma uymayanlarda Wilcoxon testi kullanıldı. İstatistiksel analiz testlerin tümünde $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmamıza Deksketoprofen grubunda (Grup D) 54 ve Hiyosin-N-Butilbromür (Grup H-NB) grubunda ise 54 olmak üzere toplam 108 kişi dahil edildi. Çalışmamıza dahil edilen hastaların hepsi dismenoreden dolayı kadın hastaydı. Çalışmamıza dahil edilen hastaların yaşlarına baktığımızda Grup D'nin yaş ortalaması 21.98±5.7 yıl ve median yaş 20 idi. En küçük hasta yaşı 18 iken en yaşlı hastamızın yaşı ise 45 idi. Grup H-NB'nin yaş ortalaması 21.87±4.3yıl ve median yaş 21 idi. En küçük hasta yaşı 18 iken en yaşlı hastamızın yaşı ise Grup H-NB'de 45 idi. Gruplar arasında yaşlar kıyaslandığında grupların yaşları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi (p=0.4325) (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Grupların yaş dağılımı

	Grup D		**Grup H-NB**		**p**
	Ort±Std	Median (Min-Max)	Ort±Std	Median(mİn-Max)	
Yaş/yıl	21.98±5.7	20(18-45)	21.87±4.3	21(18-41)	0.435

Veriler Student- T testi ile elde edildi, Ortalama±Standart Sapma ve Median (Minimum-Maksimum) şeklinde verilmiştir. Grup D:Deksketoprofen, Grup H-NB: Hiyosin-N-Butilbromür).

Çalışmamıza katılan hastaların demografik ve klinik özellikleri değerlendirildiğinde 61(%58.5) hastanın gelişte bulantısı var iken, 7 (%6.5) hastanın taburcu edilirken halen bulantısı mevcuttu. 15 (%13.9) hastanın gelişte kusması varken, 1 (%0.9) hastanın taburcu edilirken halen kusması mevcuttu. 41 (%38.0) hastanın gelişte terlemesi varken, 6 (%5.6) hastanın taburcu edilirken halen terlemesi mevcuttu. 14 (%13.0) hastanın gelişte ishali varken, 7 (%6.5) hastanın taburcu edilirken halen ishali mevcuttu. 44 (%40.7) hastanın gelişte baş ağrısı varken, 10 (%9.3) hastanın taburcu edilirken halen baş ağrısı mevcuttu. 80 (%74.1) hastanın gelişte halsizliği varken, 31 (%28.7) hastanın taburcu edilirken halen halsizliği mevcuttu. 52 (%48.1) hastanın gelişte sinirliliği varken, 16 (%14.8) hastanın taburcu edilirken halen sinirliliği mevcuttu. 43 (%39.8) hastanın gelişte epigastrik ağrısı varken, 7 (%6.5) hastanın taburcu edilirken halen epigastrik ağrısı mevcuttu. 12 (%11.1) hastaya kurtarıcı tedavi uygulanırken, 1(%0.9) hastanın ek tedavi ihtiyacı oldu. Hiç bir hastada komplikasyon gelişmedi. Hastaların ayrıntılı klinik ve demografik bilgileri Tablo 4.2 de belirtilmiştir.

Tablo 4.2. Çalışmadaki tüm hastaların demografik ve klinik özellikleri

		N(Sayı)	%(100)
Gelişte Bulantısı	Var	61	58.5
	Yok	47	43.5
Tabucu Bulantısı	Var	7	6.5
	Yok	101	93.5
Gelişte Kusması	Var	15	13.9
	Yok	93	86.1
Taburcu Kusması	Var	1	0.9
	Yok	107	99.1
Gelişte Terlemesi	Var	41	38.0
	Yok	67	62.0
Taburcu Terlemesi	Var	6	5.6
	Yok	102	94.4
Gelişte İshali	Var	14	13.0
	Yok	94	87.0
Taburcu İshali	Var	7	6.5
	Yok	101	93.5
Gelişte Baş ağrısı	Var	44	40.7
	Yok	64	59.3
Tabucu Baş ağrısı	Var	10	9.3
	Yok	98	90.7
Gelişte Halsizliği	Var	80	74.1
	Yok	28	25.9
Tabucu Halsizliği	Var	31	28.7
	Yok	77	71.3
Gelişte Sinirliliği	Var	52	48.1
	Yok	56	51.9
Tabucu Sinirliliği	Var	16	14.8
	Yok	92	85.2
Gelişte Epigastrik Ağrısı	Var	43	39.8
	Yok	65	60.2
Taburcu Epigastrik Ağrısı	Var	7	6.5
	Yok	101	93.5
Kurtarıcı tedavi	Evet	12	11.1
	Hayır	96	88.9
Ek Tedavi ihtiyacı	Evet	1	0.9
	Hayır	107	99.1
Komplikasyon	Evet	0	0
	Hayır	108	100

(Veriler yüzde, frekans analizi ile elde edildi. n=sayı, %= yüzde.)

Hastaların demografik ve klinik bulguları gruplara göre karşılaştırıldığında Grup D' de 29(%53.7) hastanın gelişte bulantısı varken, Grup H-NB'de 32 (%59.3) hastanın bulantısı vardı. Ancak istatistiksel olarak hastaların geliş bulantıları arasında fark yoktu (p=0.560). Grup D' de 2 (%3.7) hastanın taburcu olurken bulantısı varken, Grup H-NB'de 5 (%9.3) hastanın bulantısı vardı. Ancak istatistiksel olarak hastaların taburcu olurken ki bulantıları arasında fark yoktu (p=0.241). Grup D' de 3 (%5.6) hastanın gelişte kusması varken, Grup H-NB'de 12 (%22.2) hastanın kusması vardı. Gruplar arası hastaların geliş kusmaları arasında anlamlı fark tespit edildi (p=0.012). Grup H-NB deki hastaların gelişte kusması daha fazla idi. Grup H-NB'de 1 (%1.9) hastanın taburcu olurken kusması vardı. Ancak istatistiksel olarak hastaların taburcu olurken ki kusmaları arasında fark yoktu (p=0.315). Grup D' de 21 (%38.9) hastanın gelişte terlemesi varken, Grup H-NB'de 20 (%37.0) hastanın terlemesi vardı. Ancak istatistiksel olarak hastaların geliş terlemeleri arasında fark yoktu (p=0.843). Grup D' de 3 (%5.6) hastanın taburcu olurken terlemesi varken, Grup H-NB'de 3 (%5.6) hastanın terlemesi vardı. Ancak istatistiksel olarak hastaların taburcu olurken ki terlemeleri arasında fark yoktu (p=1.000). Grup D' de 8 (%14.8) hastanın gelişte ishali varken, Grup H-NB'de 6 (%11.1) hastanın ishali vardı. Ancak istatistiksel olarak hastaların geliş ishalleri arasında fark yoktu (p=0.567). Grup D' de 4 (%7.4) hastanın taburcu olurken ishali varken, Grup H-NB'de 3 (%5.6) hastanın ishali vardı. Ancak istatistiksel olarak hastaların taburcu olurken ki ishalleri arasında fark yoktu (p=0.696). Grup D' de 21 (%38.9) hastanın gelişte baş ağrısı varken, Grup H-NB'de 23 (%42.6) hastanın baş ağrısı vardı. Ancak istatistiksel olarak hastaların geliş baş ağrıları arasında fark yoktu (p=0.695). Grup D' de 5 (%9.3) hastanın taburcu olurken baş ağrısı varken, Grup H-NB'de 5 (%9.3) hastanın baş ağrısı vardı. Ancak istatistiksel olarak hastaların taburcu olurken ki baş ağrıları arasında fark yoktu (p=1.000). Grup D' de34 (%63.0) hastanın gelişte halsizliği varken, Grup H-NB'de 46 (%85.2) hastanın halsizliği vardı. Gruplar arası hastaların geliş halsizlikleri arasında anlamlı fark tespit edildi (p=0.008). Grup H-NB deki hastaların gelişte halsizliği daha fazla idi. Grup D' de 12 (%922.2) hastanın taburcu olurken halsizliği varken, Grup H-NB'de 19 (%35.2) hastanın halsizliği vardı. Ancak istatistiksel olarak hastaların taburcu olurken ki halsizlikleri arasında fark yoktu (p=0.136). Grup D' de 26 (%48.1) hastanın gelişte sinirliliği varken, Grup H-NB'de 26 (%48.1) hastanın sinirliliği vardı. Ancak istatistiksel olarak

hastaların geliş sinirlilikleri arasında fark yoktu (p=1.000). Hastaların taburcu olurken ki sinirlilikleri arasında da fark yoktu (p=1.000). Grup D ve Grup H-NB hastalarının geliş epigastrik ağrılarında, taburcu olurken ki epigastrik ağrılarında, kurtarıcı tedavi de ve ek tedavi ihtiyacı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. P değerleri ise sırasıyla p=0.326, p=0.241, p=0.221 ve p=0.315 idi. Grupların klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılmasının detayları ise Tablo 4.3'de belirtilmiştir.

Tablo 4.3. Hastaların demografik ve klinik verilerinin gruplar arası karşılaştırılması

		Grup D		**Grup H-NB**		p
		n(54)	%(100)	n(54)	%100	
Gelişte Bulantısı	Var	29	53.7	32	59.3	0.560
	Yok	25	46.3	22	40.7	
Tabucu Bulantısı	Var	2	3.7	5	9.3	0.241
	Yok	52	96.3	49	90.7	
Gelişte Kusması	Var	3	5.6	12	22.2	0.012
	Yok	51	94.4	42	77.8	
Taburcu Kusması	Var	0	0	1	1.9	0.315
	Yok	54	100	53	98.1	
Gelişte Terlemesi	Var	21	38.9	20	37.0	0.843
	Yok	33	61.1	34	63.0	
Taburcu Terlemesi	Var	3	5.6	3	5.6	1.000
	Yok	51	94.4	51	94.4	
Gelişte İshali	Var	8	14.8	6	11.1	0.567
	Yok	46	85.2	48	88.3	
Taburcu İshali	Var	4	7.4	3	5.6	0.696
	Yok	50	92.6	51	94.4	
Gelişte Baş ağrısı	Var	21	38.9	23	42.6	0.695
	Yok	33	61.1	31	57.4	
Tabucu Baş ağrısı	Var	5	9.3	5	9.3	1.000
	Yok	49	90.7	49	90.7	
Gelişte Halsizliği	Var	34	63.0	46	85.2	0.008
	Yok	20	37.0	8	14.8	
Tabucu Halsizliği	Var	12	22.2	19	35.2	0.136
	Yok	42	77.8	35	64.8	
Gelişte Sinirliliği	Var	26	48.1	26	48.1	1.000
	Yok	28	51.9	28	51.9	
Tabucu Sinirliliği	Var	8	14.8	8	14.8	1.000
	Yok	46	85.2	46	85.2	

Tablo 4.3. (Devamı)

Gelişte Epigastrik Ağrısı	Var	19	35.2	24	44.4	0.326
	Yok	35	64.8	30	55.6	
Taburcu Epigastrik Ağrısı	Var	2	3.7	5	9.3	0.241
	Yok	52	96.3	49	90.7	
Kurtarıcı tedavi	Evet	4	7.4	8	14.8	0.221
	Hayır	50	92.6	46	85.2	
Ek Tedavi ihtiyacı	Evet	0	0	1	1.9	0.315
	Hayır	54	100	53	98.1	
Komplikasyon	Evet	0	0	0	0	-
	Hayır	54	100	54	100	

(Veriler Ki-kare testi ile elde edildi, n=sayı, %=yüzde, Grup D:Deksketoprofen, Grup H-NB: Hiyosin-N-Butilbromür)

Grupların başvuru anındaki ve taburcu oldukları semptomlar üzerindeki etkisi değerlendirildiğinde Grup D'de gelişte 29 hastanın bulantısı varken, tedavi sonrası sadece 2 hastada bulantı mevcuttu ve istatistiksel olarak anlamlılık tespit edildi (p=0.000). Grup H-NB'de 32 hastanın bulantısı varken, tedavi sonrası 5 hastada bulantı mevcuttu ve istatistiksel olarak anlamlılık tespit edildi (p=0.000). Grup D'de gelişte 3 hastanın kusması varken, tedavi sonrası hiçbir hastanın bulantısı kalmamıştı ancak istatistiksel olarak bu fark anlamlı değildi (p=0.250). Grup H-NB'de 12 hastanın kusması varken, tedavi sonrası 1 hastanın kusması mevcuttu ve istatistiksel olarak anlamlılık tespit edildi (p=0.001). Grup D'de gelişte 21 hastanın terlemesi varken, tedavi sonrası sadece 3 hastada terleme mevcuttu ve istatistiksel olarak anlamlılık tespit edildi (p=0.000). Grup H-NB'de 20 hastanın terlemesi varken, tedavi sonrası 3 hastanın terlemesi mevcuttu ve istatistiksel olarak anlamlılık tespit edildi (p=0.000). Grup D'de gelişte 8 hastanın ishali varken, tedavi sonrası sadece 4 hastada ishal mevcuttu ancak istatistiksel olarak bu fark anlamlı değildi (p=0.125). Grup H-NB'de 6 hastanın ishali varken, tedavi sonrası 2 hastanın ishali mevcuttu ancak istatistiksel olarak bu fark anlamlı değildi (p=0.453). Hem Grup D'de hem de Grup H-BN 'de tedavi öncesi ve sonrası baş ağrısında, halsizlikte, sinirlilikte ve epigastrik ağrıda istatistiksel olarak anlamlı gerileme gözlendi. p değerleri hepsinde de p=0.000 tespit edildi (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Grupların başvuru ve taburculuk semptomları üzerindeki etkisi

Geliş semptomları		**Grup D (n:54)** Tabucu Semptomları		**p**	**Grup H-NB (n:54)** Tabucu Semptomları		**p**
		Var	Yok		Var	Yok	
Bulantı	Var	2	27	**0.000**	4	28	**0.000**
	Yok	0	25		1	21	
Kusma	Var	0	3	0.250	1	11	**0.001**
	Yok	0	51		0	42	
Terleme	Var	3	18	**0.000**	3	17	**0.000**
	Yok	0	33		0	34	
İshal	Var	4	4	0.125	1	5	0.453
	Yok	0	46		2	46	
Baş ağrısı	Var	4	17	**0.000**	4	19	**0.000**
	Yok	1	32		1	30	
Halsizlik	Var	11	23	**0.000**	19	27	**0.000**
	Yok	1	19		0	8	
Sinirlilik	Var	8	18	**0.000**	8	18	**0.000**
	Yok	0	28		0	28	
Epigastrik Ağrı	Var	2	17	**0.000**	4	20	**0.000**
	Yok	0	35		1	29	

(Veriler McNemar Testi ile elde edildi, n=sayı, Grup D:Deksketoprofen, Grup H-NB: Hiyosin-N-Butilbromür)

Grup D'nin geliş ve taburculukları sırasındaki vital bulguları değerlendirildiğinde hastaların 0. Dakika sistolik kan basıncı ortalama 119,7±11,3 mmHg iken, 60. Dakikada ise ortalama 117,5±11,6 mmHg tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.095). 0. Dakika diyastolik kan basıncı ortalama 75,3±8.7 mmHg iken, 60. Dakikada ise ortalama 73,9±7.8 mmHg tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.100). Hastaların 0. Dakika solunum sayısı ortalama 14,9±2,6/ dk iken, 60. Dakikada ise ortalama 14,3±2,0 /dk tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p=0.003). 0. Dakika oksijen saturasyonu ortalama % 96,4±1,7 iken, 60. Dakikada ise ortalama % 95,9±1,4 tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p=0.045). Hastaların 0. Dakika nabız sayısı ortalama 87,4±14,0 /dk iken, 60. Dakikada ise ortalama 84,6±10,3 /dk tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p=0.034). Hastaların 0.

Dakika ateşi ortalama 36,4±0,2 ºC iken, 60. Dakikada ise ortalama 36,4±0,1 ºC tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.389) (Tablo 5).

Grup D'de hastaların başvuru anındaki 0. Dakika VAS skoru ortalama 7,48±1,5 iken taburcu olduğu zaman 60. Dakika VAS skoru ise 2,3±1,2 tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p=0.000) (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. Grup D'nin 0. Dakika - 60. Dakika Vital Bulgularının ve VAS'ın karşılaştırılması

	0. Dakika		**60. Dakika**		**p**
	Ort±Std	Median (Min-Maks)	Ort±Std	Median (Min- Maks)	
Sistolik basınç ölçümleri (mmHg)	119,7±11,3	119(91-142)	117,5±11,6	118(88-153)	0.095
Diyastolik basınç Ölçümleri (mmHg)	75,3±8.7	75(56-103)	73,9±7.8	73(50-95)	0.100
Solunum Sayısı (soluk/dk)	14,9±2,6	14(10-22)	14,3±2,0	14(11-20)	0.003
Oksijen saturasyonu (%)	96,4±1,7	95(93-100)	95,9±1,4	96(91-99)	0.045
Nabız (atım/dk)	87,4±14,0	87(56-120)	84,6±10,3	84(63-108)	0.034
Ateş (ºC)	36,4±0,2	36,5(36,1-37,0)	36,4±0,1	36,4(36,1-36,8)	0.389
VAS*	7,48±1,5	7(5-10)	2,3±1,2	2(1-5)	**0.000**

(Veriler Paired Samples T Testi ile elde edildi, *:Wilcoxon Testi. Ortalama±Standart Sapma ve Median (Minimum-Maksimum) şeklinde verilmiştir. Grup D:Deksketoprofen, Grup H-NB: Hiyosin-N-Butilbromür)

Grup H-NB'nin geliş ve taburculukları sırasındaki vital bulguları değerlendirildiğinde hastaların 0. Dakika sistolik kan basıncı ortalama 121,8±12,2 mmHg iken, 60. Dakikada ise ortalama 117,3±17,8mmHg tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.295). 0. Dakika diyastolik kan basıncı ortalama 77,0±8,5 mmHg iken, 60. Dakikada ise ortalama 76,4±6,6 mmHg tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.521). Hastaların 0. Dakika solunum sayısı ortalama 14,2±2,7 /dk iken, 60. Dakikada ise ortalama 13,8±2,1 /dk tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p=0.010). 0. Dakika oksijen saturasyonu ortalama % 96,1±2,0 iken, 60. Dakikada ise ortalama % 95,8±1,3 tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.189). Hastaların 0. Dakika

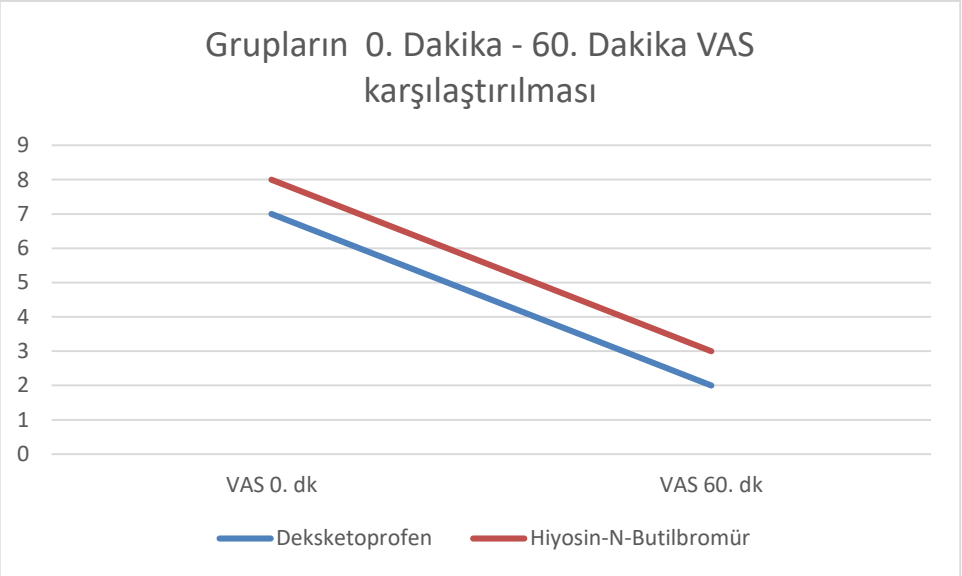
nabız sayısı ortalama 83,8±14,3 /dk iken, 60. Dakikada ise ortalama 82,6±10,9 /dk tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.251). Hastaların 0. Dakika ateşi ortalama 36,4±0,2 ^{o}C iken, 60. Dakikada ise ortalama 36,4±0,1 ^{o}C tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi (p=0.652) (Tablo 4.6).

Grup H-NB'de hastaların başvuru anındaki 0. Dakika VAS skoru ortalama 7,9±1,3 iken taburcu olduğu zaman 60. Dakika VAS skoru ise 2,6±1,3 tespit edildi. İstatistiksel olarak anlamlı fark tespit edildi (p=0.000) (Tablo 4.6) (Şekil 4.1).

Tablo 4.6. Grup H-NB'nin 0. Dakika - 60. Dakika Vital Bulgularının ve VAS'ın karşılaştırılması

	0. Dakika		**60. Dakika**		p
	Ort±Std	Median (Min-Maks)	Ort±Std	Median (Min- Maks)	
Sistolik basınç ölçümleri (mmHg)	121,8±12,2	121(92-159)	117,3±17,8	119(100-145)	0.295
Diyastolik basınç ölçümleri (mmHg)	77,0±8,5	77(54-98)	76,4±6,6	76862-101)	0.521
Solunum Sayısı soluk/dk)	14,2±2,7	13(12-22)	13,8±2,1	13(11-21)	0.010
Oksijen saturasyonu (%)	96,1±2,0	96(90-100)	95,8±1,3	96(93-99)	0.189
Nabız (atım/dk)	83,8±14,3	80(59-122)	82,6±10,9	81(63-110)	0.251
Ateş (^{o}C)	36,4±0,2	36,4(36,1-36,8)	36,4±0,1	36,4(36,1-36,8)	0.652
VAS*	7,9±1,3	8(5-10)	2,6±1,3	3(1-6)	**0.000**

(Veriler Paired Samples T Testi ile elde edildi, *:Wilcoxon Testi. Ortalama±Standart Sapma ve Median (Minimum-Maksimum) şeklinde verilmiştir. Grup D:Deksketoprofen, Grup H-NB: Hiyosin-N-Butilbromür)



Şekil 4.1. Grupların 0. Dakika - 60. Dakika VAS karşılaştırılması

Gruplar sistolik kan basınçlarına göre değerlendirildiğinde Grup D'nin 0. Dakika da ortalama sistolik basıncı 119,7±11,3 mmHg iken, Grup H-NB'nin ortalama sistolik basıncı 121,8±12,2 mmHg idi ve istatistiksel olarak anlamdı değildi (p=0.359). Grup D'nin 15. Dakika da ortalama sistolik basıncı 119,3±9,4 mmHg iken, Grup H-NB'nin ortalama sistolik basıncı 121,0±10,9 mmHg idi ve istatistiksel olarak anlamdı değildi (p=0.398). Grup D'nin 30. Dakika da ortalama sistolik basıncı 118,3±9,7 mmHg iken, Grup H-NB'nin ortalama sistolik basıncı 119,9±10,1 mmHg idi ve istatistiksel olarak anlamdı değildi (p=0.412). Grup D'nin 45. Dakika da ortalama sistolik basıncı 117,3±10,4 mmHg iken, Grup H-NB'nin ortalama sistolik basıncı 119,6±9,7 mmHg idi ve istatistiksel olarak anlamdı değildi (p=0.243). Grup D'nin 60. Dakika da ortalama sistolik basıncı 117,5±11,6 mmHg iken, Grup H-NB'nin ortalama sistolik basıncı 117,3±17,8 mmHg idi ve istatistiksel olarak anlamdı değildi (p=0.934) (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Sistolik basınç ölçümlerine göre grupların karşılaştırılması

	Grup D		Grup H-NB		p
Sistolik basınç ölçümleri (mmHg)	Ort±Std	Median (Min-Maks)	Ort±Std	Median (Min- Maks)	
0.Dakika	119,7±11,3	119(96-140)	121,8±12,2	120(93-155)	0.359
15. Dakika	119,3±9,4	119(96-140)	121,0±10,9	120(93-155)	0.398
30. Dakika	118,3±9,7	118(95-140)	119,9±10,1	120(94-154)	0.412
45. Dakika	117,3±10,4	118(90-140)	119,6±9,7	119(94-150)	0.243
60. Dakika	117,5±11,6	118(88-153)	117,3±17,8	119(100-145)	0.934

(Veriler Student T Testi ile elde edildi, Ortalama±Standart Sapma ve Median(Minimum-Maksimum) şeklinde verilmiştir. Grup D:Deksketoprofen, Grup H-NB: Hiyosin-N-Butilbromür)

Gruplar diyastolik kan basınçlarına göre değerlendirildiğinde Grup D'nin 0. Dakika da ortalama diyastolik basıncı 75,3±8,7 mmHg iken, Grup H-NB'nin ortalama diyastolik basıncı 77,0±8,5 mmHg idi ve istatistiksel olarak anlamdı değildi (p=0.335). Grup D'nin 15. Dakika da ortalama diyastolik basıncı 75,6±7,5 mmHg iken, Grup H-NB'nin ortalama diyastolik basıncı 77,1±7,1 mmHg idi ve istatistiksel olarak anlamdı değildi (p=0.399). Grup D'nin 30. Dakika da ortalama diyastolik basıncı 75,7±7,2 mmHg iken, Grup H-NB'nin ortalama diyastolik basıncı 77,2±6,2 mmHg idi ve istatistiksel olarak anlamdı değildi (p=0.276). Grup D'nin 45. Dakika da ortalama diyastolik basıncı 74,8±6,6 mmHg iken, Grup H-NB'nin ortalama diyastolik basıncı 76,3±6,3 mmHg idi ve istatistiksel olarak anlamdı değildi (p=0.233). Grup D'nin 60. Dakika da ortalama diyastolik basıncı 73,9±7,8 mmHg iken, Grup H-NB'nin ortalama diyastolik basıncı 76,4±6,6 mmHg idi ve istatistiksel olarak anlamdı değildi (p=0.077) (Tablo 4.8).

Tablo 4.8. Diyastolik basınç ölçümlerine göre grupların karşılaştırılması

	Grup D		Grup H-NB		p
Diyastolik basınç ölçümleri (mmHg)	Ort±Std	Median (Min-Maks)	Ort±Std	Median (Min- Maks)	
0.Dakika	75,3±8,7	75(56-103)	77,0±8,5	77(54-98)	0.335
15. Dakika	75,6±7,5	75(62-100)	77,1±7,1	77(56-97)	0.395
30. Dakika	75,7±7,2	75(60-95)	77,2±6,2	77(63-97)	0.276
45. Dakika	74,8±6,6	73(58-93)	76,3±6,3	77(60-95)	0.233
60. Dakika	73,9±7,8	73(50-95)	76,4±6,6	76(62-101)	0.077

(Veriler Student T Testi ile elde edildi, Ortalama±Standart Sapma ve Median (Minimum-Maksimum) şeklinde verilmiştir. Grup D:Deksketoprofen, Grup H-NB: Hiyosin-N-Butilbromür)

Gruplar solunum sayılarına göre değerlendirildiğinde Grup D'nin 0. Dakika da ortalama solunum sayısı 14,9±2,6/ dk iken, Grup H-NB'nin ortalama solunum sayısı 14,2±2,7/dk idi ve istatistiksel olarak anlamdı değildi (p=0.178). Grup D'nin 15. Dakika da ortalama solunum sayısı 14,7±2,1/dk iken, Grup H-NB'nin ortalama solunum sayısı 14,2±2,1/dk idi ve istatistiksel olarak anlamdı değildi (p=0.205). Grup D'nin 30. Dakika da ortalama solunum sayısı 14,6±2,0/dk iken, Grup H-NB'nin ortalama solunum sayısı 14,1±2,2/dk idi ve istatistiksel olarak anlamdı değildi (p=0.265). Grup D'nin 45. Dakika da ortalama solunum sayısı 14,4±2,1/dk iken, Grup H-NB'nin ortalama solunum sayısı 14,0±2,1/dk idi ve istatistiksel olarak anlamdı değildi (p=0.340). Grup D'nin 60. Dakika da ortalama solunum sayısı 14,3±2,0/dk iken, Grup H-NB'nin ortalama solunum sayısı 13,8±2,1/dk idi ve istatistiksel olarak anlamdı değildi (p=0.202) (Tablo 4.9).

Tablo 4.9. Solunum sayısı ölçümlerine göre grupların karşılaştırılması

	Grup D		Grup H-NB		p
Solunum Sayısı (soluk/dk)	Ort±Std	Median (Min-Maks)	Ort±Std	Median (Min- Maks)	
0.Dakika	14,9±2,6	14(10-22)	14,2±2,7	13(12-22)	0.178
15. Dakika	14,7±2,1	15(11-21)	14,2±2,1	13(12-21)	0.205
30. Dakika	14,6±2,0	14(11-21)	14,1±2,2	13(11-21)	0.265
45. Dakika	14,4±2,1	14(10-20)	14,0±2,1	14(11-20)	0.340
60. Dakika	14,3±2,0	14(11-20)	13,8±2,1	13(11-21)	0.202

(Veriler Student T Testi ile elde edildi, Ortalama±Standart Sapma ve Median(Minimum-Maksimum) şeklinde verilmiştir. Grup D:Deksketoprofen, Grup H-NB: Hiyosin-N-Butilbromür)

Gruplar oksijen saturasyon yüzdelerine göre değerlendirildiğinde Grup D'nin 0. Dakika da ortalama oksijen saturasyonu % 96,4±1,7 iken, Grup H-NB'nin ortalama oksijen saturasyonu %96,1±2,0 idi ve istatistiksel olarak anlamdı değildi (p=0.454). Grup D'nin 15. Dakika da ortalama oksijen saturasyonu %95,3±1,2 iken, Grup H-NB'nin ortalama oksijen saturasyonu 1%95,5±1,4 idi ve istatistiksel olarak anlamdı değildi (p=0.392). Grup D'nin 30. Dakika da ortalama oksijen saturasyonu %95,0±1,0 iken, Grup H-NB'nin ortalama oksijen saturasyonu %95,3±1,1 idi ve istatistiksel olarak anlamdı değildi (p=0.199). Grup D'nin 45. Dakika da ortalama oksijen saturasyonu %95,2±0,9 iken, Grup H-NB'nin ortalama oksijen saturasyonu %95,3±1,3 idi ve istatistiksel olarak anlamdı değildi (p=0.559). Grup D'nin 60. Dakika da ortalama oksijen saturasyonu 1%95,9±1,4 iken, Grup H-NB'nin ortalama oksijen saturasyonu %95,8±1,3 idi ve istatistiksel olarak anlamdı değildi (p=0.786) (Tablo 4.10).

Tablo 4.10. Oksijen saturasyon yüzdelerine göre grupların karşılaştırılması

	Grup D		Grup H-NB		p
Oksijen saturasyonu (%)	Ort±Std	Median (Min-Maks)	Ort±Std	Median (Min- Maks)	
0. Dakika	96,4±1,7	96(90-100)	96,1±2,0	96(90-100)	0.454
15. Dakika	95,3±1,2	95(93-100)	95,5±1,4	95(93-100)	0.392
30. Dakika	95,0±1,0	95(93-98)	95,3±1,1	95(92-98)	0.199
45. Dakika	95,2±0,9	95(93-98)	95,3±1,3	96(93-98)	0.559
60. Dakika	95,9±1,4	96(91-99)	95,8±1,3	96(93-99)	0.786

(Veriler Student T Testi ile elde edildi, Ortalama±Standart Sapma ve Median (Minimum-Maksimum) şeklinde verilmiştir. Grup D:Deksketoprofen, Grup H-NB: Hiyosin-N-Butilbromür)

Gruplar nabız sayılarına göre değerlendirildiğinde Grup D'nin 0. Dakika da ortalama nabız sayısı 87,4±14,0 /dk iken, Grup H-NB'nin ortalama nabız sayısı 83,8±14,3/dk idi ve istatistiksel olarak anlamdı değildi (p=0.196). Grup D'nin 15. Dakika da ortalama nabız sayısı 85,6±11,9/dk iken, Grup H-NB'nin ortalama nabız sayısı 82,9±11,8/dk idi ve istatistiksel olarak anlamdı değildi (p=0.248). Grup D'nin 30. Dakika da ortalama nabız sayısı 84,5±11,0/dk iken, Grup H-NB'nin ortalama nabız sayısı 82,3±10,2/dk idi ve istatistiksel olarak anlamdı değildi (p=0.285). Grup D'nin 45. Dakika da ortalama nabız sayısı 84,5±10,5/dk iken, Grup H-NB'nin ortalama nabız sayısı 81,8±10,1/dk idi ve istatistiksel olarak anlamdı değildi (p=0.183). Grup D'nin 60. Dakika da ortalama nabız sayısı 84,6±10,3/dk iken, Grup H-NB'nin ortalama nabız sayısı 82,6±10,9/dk idi ve istatistiksel olarak anlamdı değildi (p=0.319) (Tablo 4.11).

Tablo 4.11. Nabız ölçümlerine göre grupların karşılaştırılması

	Grup D		Grup H-NB		p
Nabız (atım/dk)	Ort±Std	Median (Min-Maks)	Ort±Std	Median (Min- Maks)	
0.Dakika	87,4±14,0	87(56-120)	83,8±14,3	80(59-122)	0.196
15. Dakika	85,6±11,9	86(58-110)	82,9±11,8	83(62-110)	0.248
30. Dakika	84,5±11,0	85(58-109)	82,3±10,2	82(66-107)	0.285
45. Dakika	84,5±10,5	84(56-107)	81,8±10,1	83(65-107)	0.183
60. Dakika	84,6±10,3	84(63-108)	82,6±10,9	82(63-110)	0.318

(Veriler Student T Testi ile elde edildi, Ortalama±Standart Sapma ve Median (Minimum-Maksimum) şeklinde verilmiştir. Grup D:Deksketoprofen, Grup H-NB: Hiyosin-N-Butilbromür)

Gruplar ateş ölçümlerine göre değerlendirildiğinde Grup D'nin 0. Dakika da ortalama ateşi 36,4±0,2 ºC iken, Grup H-NB'nin ortalama ateşi 36,4±0,2 ºC idi ve istatistiksel olarak anlamdı değildi (p=0.806). Grup D'nin 15. Dakika da ortalama ateşi 36,4±0,2 ºC iken, Grup H-NB'nin ortalama ateşi 36,4±0,1 ºC idi ve istatistiksel olarak anlamdı değildi (p=1.000). Grup D'nin 30. Dakika da ortalama ateşi 36,4±0,1 ºC iken, Grup H-NB'nin ortalama ateşi 36,4±0,1 ºC idi ve istatistiksel olarak anlamdı değildi (p=0.797). Grup D'nin 45. Dakika da ortalama ateşi 36,4±0,1 ºC iken, Grup H-NB'nin ortalama ateşi 36,4±0,1 ºC idi ve istatistiksel olarak anlamdı değildi (p=0.438). Grup D'nin 60. Dakika da ortalama ateşi 36,4±0,1 ºC iken, Grup H-NB'nin ortalama ateşi 36,4±0,1 ºC idi ve istatistiksel olarak anlamdı değildi (p=0.199) (Tablo 4.12).

Tablo 4.12. Ateş ölçümlerine göre grupların karşılaştırılması

	Grup D		Grup H-NB		p
Ateş (ºC)	Ort±Std	Median (Min-Maks)	Ort±Std	Median (Min- Maks)	
0.Dakika	36,4±0,2	36,5(36,1-37,0)	36,4±0,2	36,4(36,1-36,9)	0.806
15. Dakika	36,4±0,2	36,4(36,1-36,9)	36,4±0,1	36,4(36,1-36,8)	1.000
30. Dakika	36,4±0,1	36,4(36,1-36,9)	36,4±0,1	36,4(36,1-36,8)	0.797
45. Dakika	36,4±0,1	36,4(36,1-36,9)	36,4±0,1	36,4(36,1-36,8)	0.438
60. Dakika	36,4±0,1	36,4(36,1-36,8)	36,4±0,1	36,4(36,1-36,8)	0.199

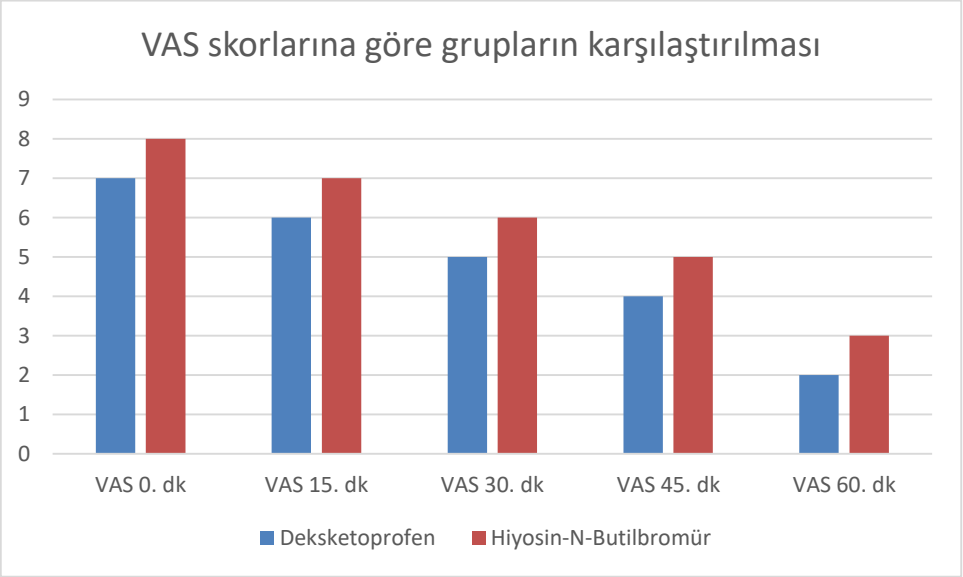
(Veriler Student T Testi ile elde edildi, Ortalama±Standart Sapma ve Median (Minimum-Maksimum) şeklinde verilmiştir. Grup D:Deksketoprofen, Grup H-NB: Hiyosin-N-Butilbromür)

Gruplar VAS skorlarına göre değerlendirildiğinde Grup D'nin 0. Dakika da ortalama VAS skoru 7,48±1,5 iken, Grup H-NB'nin ortalama VAS skoru 7,9±1,3 idi ve istatistiksel olarak anlamdı değildi (p=0.133). Grup D'nin 15. Dakika da ortalama VAS skoru 6,28±1,4 iken, Grup H-NB'nin ortalama VAS skoru 6,9±1,1 idi ve istatistiksel olarak anlamdı idi (p=0.012). Grup D'nin 30. Dakika da ortalama VAS skoru 5,2±1,5 iken, Grup H-NB'nin ortalama VAS skoru 5,6±1,1 idi ve istatistiksel olarak anlamdı değildi (p=0.090). Grup D'nin 45. Dakika da ortalama VAS skoru 4,1±1,2 iken, Grup H-NB'nin ortalama VAS skoru 4,6±1,1 idi ve istatistiksel olarak anlamlı idi (p=0.041). Grup D'nin 60. Dakika da ortalama VAS skoru 2,3±1,2 iken, Grup H-NB'nin ortalama VAS skoru 2,6±1,3 idi ve istatistiksel olarak anlamdı değildi (p=0.174) (Tablo 4.13) (Şekil 4.2).

Tablo 4.13. VAS'a göre grupların karşılaştırılması

	Grup D		Grup H-NB		p
VAS	Ort±Std	Median (Min-Maks)	Ort±Std	Median (Min- Maks)	
0.Dakika	7,48±1,5	7(5-10)	7,9±1,3	8(5-10)	0.133
15. Dakika	6,28±1,4	6(2-9)	6,9±1,1	7(5-9)	0.012
30. Dakika	5,2±1,5	5(2-8)	5,6±1,1	6(3-9)	0.090
45. Dakika	4,1±1,2	4(1-6)	4,6±1,1	5(1-7)	0.041
60. Dakika	2,3±1,2	2(1-5)	2,6±1,3	3(1-6)	0.174

(Veriler Mann-Whitney U Testi ile elde edildi, Ortalama±Standart Sapma ve Median (Minimum-Maksimum) şeklinde verilmiştir. Grup D:Deksketoprofen, Grup H-NB: Hiyosin-N-Butilbromür)



Şekil 4.2. VAS skorlarına göre grupların karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

Acil servise dismenore şikayeti ile başvuran 108 hasta çalışmamızda tedavi edildi. 54 hasta deksketoprofen ile tedavi edildi. 54 hasta ise Hiyosin-N-Butilbromür ile tedavi edildi. Deksketoprofen ile tedavi edilen hastaların geliş VAS skorları ile taburcu olurken VAS skoru arasında anlamlı bir düşüş gözlendi ve tedavi başarısı elde edildi (Tablo 4.5). Hiyosin-N-Butilbromür ile tedavi edilen hastalarında geliş VAS skorları ile taburcu oldukları VAS skorları arasında anlamlı bir düşüş gözlendi ve tedavi başarısı elde edildi (Tablo 4.6). Ancak deksketoprofen ile Hiyosin-N-Butilbromür'ün tedavideki etkinlikleri birbiri ile kıyaslandığında birbirine herhangi bir üstünlüğünün olmadığı gözlendi (Tablo 4.13). Bu nedenle acil servise primer dismenore şikayeti ile başvuran hastalarda hekim tercihine göre deksketoprofen veya Hiyosin-N-Butilbromür'den herhangi biri kullanılabilir.

Yapılan çalışmalarda primer dismenore tedavisinde kullanılan NSAII'ların birbirine üstünlüklerinin olmadığı belirtilmiştir (68,138,139). Ancak bazı çalışmalarda NSAII arasında ağrıyı azaltmada birbirinden farklı sonuçların olduğu da literatürde bildirilmiştir. Yapılan bir çalışmada ketoprofen ibuprofene üstün bulunmuştur (140). Başka bir çalışmada ise ibuprofen parasetamole üstün bulunmuştur (141). Bizim çalışmamızda ise dismenore tedavisinde deksketoprofen'in Hiyosin-N-Butilbromür'e herhangi bir üstünlüğü tespit edilmedi.

Mello ve arkadaşlarının yaptığı prospektif, çift kör bir çalışmada (142) 245 dismenore hastasında mefenamik asit ve meloksikam etkinliği karşılaştırılmış. Çalışmadaki hastalarda dismenore ile ilişkili en sık semptomların yorgunluk (%87), sinirlilik (%85), baş ağrısı (%72) iken en seyrek semptomun ise diyare (%26) olduğu bildirilmiş. Başka bir çalışmada ise en seyrek semptomun baş ağrısı (%4), en sık semptomlar ise bulantı (%57) ve sinirlilik (%26,7) olduğu gözlenmiştir (143). Bizim çalışmamızda ise dismenore ile birlikte en sık eşlik semptom halsizlik (%74.1), bulantı (%58.5) ve baş ağrısı (40.7) idi. En seyrek eşlik eden semptom ise litereatür ile benzer olarak bizde de ishal (%13.0) idi.

Patogenez ve mekanizması günümüzde nispeten oldukça iyi ortaya konulmaya başlayan ağrının şiddetinin kesin ölçümünü göstermek sağlık mensuplarının en sık yüz yüze kaldığı zorluklardan birisidir (144). 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 (145). VAS olarak bilinen ölçeğin çeşitli ağrıların derecesini ortaya koymada kullanıldığı pek çok çalışmada gösterilmiştir. Bununla ilişkili olarak Lorry'nin toplam 1387 dimenoreli kadın hastada yaptığı çalışmada hem VAS hem de numerik ağrı skalasının dismenore ağrısının tespitinde kullanışlı bir yöntem olduğu ortaya konulmuştur (144). Bizde çalışmamızda primer dismenoresi olan hastaları değerlendirdik. Hastaların mevcut ağrılarındaki azalmayı değerlendirmek içinde literatürde ağrı takibi için kullanılan VAS skalasını hastalarımıza uygulayarak ilaçların etkinliğini karşılaştırdık.

Hyosin-N-butilbromür gastrointestinal sistemin düz kas hücrelerindeki parasempatik muskarinik reseptörlerine yüksek afinite gösteren antikolinerjik bir ilaçtır. Anti-spazmolitik etkisi nedeniyle abdominal spazm, safra kesesi spazmları, abdominal ağrı ve üretral koliğin ve dismenorenin semptomatik tedavisinde tercih edilmektedir (146). Ek olarak hyosin-N-butilbromür kullanımının post-operatif ağrı üzerinde etkin olduğu gösterilmiştir, bu nedenle multimodal analjezi içerisinde tercih edilmektedir (147). Bu nedenle bizim çalışmamızda da primer dismenore tedavisinde NSAII ile dismonere tedavisinde kullanılan hyosin-N-butilbromür etkinliği karşılaştırılmıştır.

Primer dismenore geç adolesan dönemde ve 20'li yaşlarda pik yapmaktadır (148). Birçok çalışmada (148-150) doğum yapmış kadınlarda dismenorenin prevalansı ve ciddiyetinin daha az olduğu gösterilmiştir. 20-35 yaş arası 120 öğrencinin alındığı çalışmada öğrencilerin %84.9'inde primer dismenore belirlenmiştir (151). Başka çalışmada ise, 18-25 yaş arası 370 öğrenciden %85,7'sinde primer dismenore bulunmuştur (152). İspanya'da yaş ortalaması 20,63±3.32 olan öğrencilerde yapılan çalışmada primer dismenore prevelansı %74 olarak belirlenmiştir (153). Bizim çalışmamızda da literatür ile uyumlu olacak şekilde yaş ortalamamız deksketoprofen

grubunda ortalama 21.98±5.7 /yıl iken, hyosin-N-butilbromür grubunda ise 21.87±4.3 / yıl idi.

Çitçioğlu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada primer dismenore tedavisinde deksketoprofen trometamol ile parasetamol'un etkinliği karşılaştırılmış. Deksketoprofen trometamol'un 0. Dakikadaki VAS skoru 7.50±1.31, 15. Dakikadaki VAS skoru 4.37±1.86, 45. Dakikadaki VAS skoru 1.80±1.82 ve 60. Dakikadaki VAS skoru ise 1.49±1.78 olarak değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak etkisi anlamlı bulunmuş (143). Serinken ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (154) ise yine dismenorede deksketoprofen trometamol ile parasetamol'un etkinliği karşılaştırılmış. Deksketoprofen'in 15. Dakikada VAS skoru median 4.2 (3-5.3), 30. Dakika VAS skoru ise median 1(0.6-1.7) olarak tespit edilmiş. Deksketoprofen'in dismenoredeki etkinliği mevcut iken parasetamol den farklı olmadığı bildirilmiş. Bizim çalışmamızda da deksketoprofen'in 0. Dakikadaki VAS'ı ortalama 7.9±1.3, 15. Dakikadaki VAS'ı 6.28±1.4, 30. Dakika VAS'ı 5.2±1.5, 45. Dakika VAS'ı 4.1±1.2 ve 60. Dakika VAS'ı ise 2.3±1.2 olarak tespit edildi. Yani etkinliği literatür ile benzer bulundu.

Feng ve arkadaşlarının yaptığı bir meta analiz çalışmasında 72 çalışma incelenmiş. Bu çalışmada dekstketoprofen dahil toplam 13 ilacın analzejik etkisi değerlendirilmiş. Ağrıları VAS skoruna göre değerlendirilmiş. Bu çalışmaya göre en iyi analjezi fluribrofen iken en kötü analjezi ise aspirin bulunmuş. Bu çalışmanın bir çok kısıtlılığı olmasına rağmen deksketoprofen ve ibuprofenin birbirine herhangi bir üstünlüğünün olmadığı tespit edilmiş (140). Bizim çalışmamızda da analjezi amaçlı kullanılan dekstketoprofen ve hyosin-N-butilbromürün analjezik etkinliklerinin olmasına rağmen birbirine herhangi bir üstünlüklerinin olmadığı tespit edildi.

Ayan ve arkadaşlarının (5) yaptığı çalışmada dismenore tedavisinde diklofenak sodyum ile parasetamolun etkinliği karşılaştırılmış. Bu çalışmada dismenoresi olan hastaların ortalama arteriyal basınçları 0,15 ve 30. Dakikada karşılaştırılmış ve gruplar arasında herhangi bir fark tespit edilmemiş. Yine aynı çalışmada (5) hastaların nabız basınçları 0, 15. Ve 30. Dakikada karşılaştırılmış ve yine herhangi bir fark tespit edilmemiş. Çifçioğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da dismenore tedavisinde deksketoprofen trometamol ile parasetamol'un etkinliği

karşılaştırılmış (143). Bu çalışmada da hastaların sistolik kan basınçları, diyastolik kan basınçları, solunum sayısı ve ateş değerleri kıyaslanmış. Her iki gruptada vital bulgular arasında herhangi bir istatistiksel fark saptanmamış. Bizim yaptığımız çalışmada da NSAII verilen hastalar ile hyosin-N-butilbromür verilen hastaların sistolik kan basınçları, diyastolik kan basınçları, solunum sayısı ve ateş değerleri arasında herhangi bir fark yoktu ve bu sonuç literatür ile benzerdi.

Hyosin-N-butilbromür antikolinerjik özelliklere sahip olan bir kuaterner amonyum bileşiğidir. Nikotinik ve muskarinik reseptörler üzerinden etkisini gösterir (155). Gastrointestinal sistem, safra ve boşaltım sistemlerine ait düz kasları gevşetir. Böylece oluşmuş olan spazmları düzeltir. Ayrıca uterus düz kaslarını da gevşettiği için dismenorede kullanılabilir (156). Bizim çalışmamızda da dismenore tedavisinde kullanılmak üzere ikinci grup olarak Hyosin-N-butilbromür ile tedavi edilen grubu çalışmamıza dahil ettik.

Karatekin ve arkadaşlarının (147) tarafından yapılan çalışmada laparoskopik sleeve gastrektomi uygulanan 134 hastada hyosin-N-butilbromürün ağrı, postoperatif hasta memnuniyeti ve opioid tüketimi üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmada hastalar dört gruba ayrılmıştır. Birinci gruba parasetamol, ikinci gruba deksketoprofen trometamol, üçüncü gruba parasetamol ve hyosin-N-butilbromürün, dördüncü gruba deksketoprofen trometamol ve hyosin-N-butilbromür kullanılmış. Tüm gruplarda hasta kontrollü analjezi şeklinde tramadol kullanılmıştır. Çalışmada hyosin-N-butilbromürün olduğu gruplarda ağrıyı değerlendiren VAS skorunun daha düşük olduğu görülmüştür (147). Bizim çalışmamızda da dismenore tedavisinde deksketoprofen ve hyosin-N-butilbromürün analjezik etkisi arasında herhangi fark tespit edilmemiştir. Ancak karatekinin yaptığı çalışmada hyosin-N-butilbromür intraoperatif değil, operasyonun hemen bitiminde kullanılmış olması bizim çalışmamızdan farklı olarak daha etkin olmuş olabileceğini düşünmekteyiz.

Santoz ve arkadaşlarının yaptığı prospektif, randomize, çift kör, çapraz bir çalışmada primer dismenoresi olan 125 hasta incelenmiş. Hastalara, her biri 1 tabletlik sabit doz planına göre lizin kloniksinat 125 mg + propinoks 10 mg veya parasetamol 500 mg + hiyosin N-butilbromid 10 mg veya plasebo tedavisi verilmiş. Adet ağrısının

yoğunluğu ve süresindeki değişiklikler ve eşlik eden semptomlar her değerlendirilmiş. 5. günde hastaların, her iki aktif tedaviyle kıyasla ağrı yoğunluğunda önemli bir azalma gösterdiği tespit edilmiş. Hasların ağrılarında parasetamol+hiyosin N-bütilbromür de VAS skoru 1,45 den 0,87 ye gerilediği tespit edilmiş (157). Bueno ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 30 dismenoreli hastada Lizin kloniksinat ile hiyosin N-butilbromid'in etkinliği araştırılmış. Bu çalışmada spazmolitik analjeziğin (Lizin kloniksinat ve hiyosinbutilbromid bromür)'ün primer veya sekonder dismenore tedavisinde kullanılması, menstruasyon ağrısını (kolik) ve diğer ilişkili belirtileri de azalttığı tespit edilmiş (158). Bizim çalışmamızda da literatüre benzer olarak hyosin-N-butilbromür dismenore tedavisinde kullanıldığında ağrıyı istatistiksel olarak azalttığı gözlemlendi.

Hyosin-N-butilbromür'ün ikinci trimesterda gebelik terminasyonu vakalarındaki analjezik etkinliğini değerlendiren prospektif bir çalışmada 60 gebe kadın çalışmaya dahil edilmiş. Bu hastalarda asetaminofen, diklofenak ve Hyosin-N-butilbromür karşılaştırılmış. Hastaların ağrıları VAS skorlamasına göre değerlendirilmiş. Çalışmanın sonucunda ikinci trimester gebelik sonlandırma olgularında ağrı algısı açısından ajanları arasında bir farklılık olmadığı gözlemlenmiş (159). Bu çalışmanın bizim çalışmamızdan farkı gebe hastalar üzerinde yapılmış olmasıdır. Bizim çalışmamızda ise Hyosin-N-butilbromür'ün primer dismenore de analjezik etkisi mevcuttu.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Dismenore sık görülen ağrılı bir jinekolojik problemdir. Acil servislerde hasta konforu için ağrının azaltılması gerekir. Bunun için acil serviste analjezi amaçlı Deksketoprofen veya hiyosin N-bütilbromür kullanılabilir. Deksketopreofen hastaların ağrısını azaltmada başarılı bir etkiye sahiptir. Hiyosin N-bütilbromür de primer dismenorenin tedavisinde analjezi amaçlı başarılı olarak kullanılabilecek bir ajandır. Acil servislerde Deksketoprofen veya Hiyosin N-bütilbromür'ün analjezi amaçlı birbirine üstünlüğü olmamakla birlikte kullanımı tamamen hekim tercihine bağlı olarak değişebilir.

7. KAYNAKLAR

1. Ortiz MI, Murguía-Cánovas G, Vargas-López LC, Silva R, González-de la Parra M. Medwave. Naproxen, paracetamol and pamabrom versus paracetamol, pyrilamine and pamabrom in primary dysmenorrhea: A randomized, double-blind clinical trial. 2016 Oct 24; 16 (9): e6587.
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.
3. Dawood MY. Dysmenorrhea and prostaglandins: Pharmacological and therapeutic considerations. Drugs 1981; 22: 42-56.
4. Marjoribanks J, Proctor M, Farquar C, Derks RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev. 2010 Jan 20; (1): CD001751.
5. Ayan M1, 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. Agri. 2013;25(2):78-82
6. Osayande AS1, Mehulic S1. Diagnosis and initial management of dysmenorrhea. Am Fam Physician. 2014 Mar 1; 89 (5): 341-6.
7. Ryan SA1. The Treatment of Dysmenorrhea. Pediatr Clin North Am. 2017 Apr; 64 (2): 331-342.
8. Atkinson, H. C., & Stanescu, I.). Hyoscine butylbromide: A review of its use in the treatment of abdominal cramping and pain. Drugs. 2018 78(7), 761-772.
9. Kulakaç Ö, Öncel S, Fırat MZ, Akcan A. (2008). Menstruasyon tutum ölçeği: Geçerlilik güvenirlik çalısması. Türkiye Klinikleri J Gynecol Obst, 18(6):347-56
10. McPherson EM, Korfine L. (2004). Menstruation across time: Menarche, menstrual attitudes, experience, and behaviours. Women's Health Issues, 14(6):193-200
11. Karadağ N, Dinç G, Özcan C. (1999). Bir Grup Üniversite Öğrencisinin Mensturasyon Hijyeni Konusundaki Bilgi, Tutum ve Davranıs Düzeylerinin Saptanması. Hemsire ve Ebeler için Hemsire Dergisi, 49 (1-2-3):37-40.

12. Turan T, Ceylan SS. (2007). 11-14 yas grubu ilköğretim öğrencilerinin menstruasyona yönelik bilgileri ve uygulamaları. Fırat Sağlık Hizmetleri Dergisi, 2(6):41-54
13. Özarslan AD. (2004). Kırmızı Kar. Toplumsal ve Kültürel Açıdan Ay Hali. Bağlam Yayınları, İstanbul, s.21-25.
14. Magic and Medicine in Menstruation http://www.mum.org/scher1.htm. erisim tarihi 18.01.2024
15. Soykurt Çukurovalı, S. (2016). 20-45 Yaş Arası Kadınlarda Menstrüal Siklusun Her Üç Döneminde (Menstrüal Dönem Öncesi, Menstrüal Dönem ve Menstrüal Dönem Sonrası) Beslenme Alışkanlıklarının Belirlenmesi. Yüksek Lisans Tezi. Ankara: Başkent Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Beslenme ve Diyetetik Anabilim Dalı.
16. Şahin NH. Üreme Organ Anatomisi / Fizyolojisi: Kadın Sağlığı ve Hastalıkları.. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2017, s:77–80.
17. Taşkın L; Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği; 10. Baskı; 2011; Ankara
18. Cakır M, Mungan I, Karakas T, Girisken İ, Okten A. Menstrual Pattern and Common Menstrual Disorders Among University Students İn Turkey. Pediatr Int. 2007;49(6):938–42
19. Dueholm M, Jensen ML, Laursen H. Can The Endometrial Thickness As Measured by Transvaginal Sonography. Acta Obstet Gynecol Scand 2001;80:645-51
20. Schorge JO, Schaffer JI, Halvorsan LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham FG, Üreme endokrinolojisi, Williams Jinekoloji, Hadımköy-İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2010.p. 330–361.
21. Schorge JO, Schaffer JI, Halvorsan LM, Hoffman BL, Bradshaw KD, Cunningham FG, Üreme endokrinolojisi, Williams Jinekoloji, Hadımköy-İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2010.p. 330–361.
22. Köylü H: Üreme Fizyolojisi. İçinde: Köylü H, Editör. Tıbbi Fizyoloji- Klinik Anlatımlı. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri Tic. Ltd. Şti.. p: 475-513, 2014.
23. Wijesiri HS, Suresh TS; Knowledge and attitudes towards dysmenorrhea among adolescent girls in an urban school in Sri Lanka; Nursing and Health Sciences; 2013; 15(1); 58-64

24. Dorn LD, Negriff S, Huang B, Pabst S, Hillman J, et all.. Menstrual symptoms in adolescent girls: Association with smoking, depressive symptoms and anxiety. Journal of Adolescent Health. 2009; 44(3):237-43
25. Houston MA, Abraham A, Huang Z, D'Angelo LJ. (2006). Knowledge, attitudes, and consequences of menstrual health in urban adolescent females. J Pediatr Gynecol, 19(4):271-5
26. Slap GB. (2003). Menstrual disorders in adolescence. Best Practice & Research Clinical Obstetrics& Gynaecology, 17(1):75-92
27. Gökçe G. (2006). Bir Grup Çalısan Kadında Premenstrual Semptom Görülme Sıklığı ve Etkileyen Faktörler. M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yayınlanmamış Yüksek Lisans Tezi., Mersin,
28. Çıtak N. (2001). Abant Đzzet Baysal Üniversitesinde Öğrenim Gören Kız Öğrencilerin Dismenoreye İlişkin Bilgi ve Uygulamalarının Belirlenmesi. H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilim Uzmanlığı Tezi, Ankara.
29. Chan SS, Yiu KW, Yuen PM, Sahota DS, Chung TK. (2009). Menstrual problems and health-seeking behaviour in Hong Kong Chinese girls. Hong Kong Med J.,15(1):18-23
30. Sharma P, Malthotra C, Taneja DK, Saha R. (2008). Problems related to menstruation amongst adolescent girls. Indian Journal of Pediatrics, 75(2):125-129
31. Baysal B. (2004). Premenstrüel Sendrom ve Dismenore. Đçinde: *Jinekoloji*. D.Ü Tıp Fakültesi Temel ve Klinik Bilimler Ders Kitapları. Edi: Berkman S, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd Şti., Đstanbul, s. 41-50
32. Derman O, Kanbu NÖ, Tokur TE, Kutluk T. (2004) Premenstrual syndrome and associated symptoms in adolescent girls. European Journal of Obstetrics &Gynecology and Reproductive Biology., 116(2):201-6
33. Günalp S., Tuncer SZ. (Eds), (2004). Kadın Hastalıkları ve Doğum Tanı ve Tedavi. Pelikan Tıp ve Teknik Kitapçılık Ltd Sti, s.390-391
34. Can HÖ. (2008). Menstruel Siklus Bozuklukları. Đçinde: *Kadın Sağlığı*. .Eds. Sirin A, Kavlak O, Bedray Basın Yayıncılık Ltd Sti., Đstanbul, s.148-174
35. Raine Fenning N; Dysmenorrhoea; Obstetrics Gynaecology and Reproductive Medicine; 2005;15(6); 394-401

36. Tran M, Odle T.G, Frey R.J; Dysmenorrhea; Gale Encyclopedia of Medicine; Ed: IL. J. Funkukian; Detroit, Michigan: Gale; 2011;1429-1433
37. Walsh MT, LeBlanc L, McGrath PJ (2003). Menstrual pain intensty, coping, and disability: the role of pain catastrophizing. Pain Medicine, 4 (4):352-361
38. Çepni D. (2005) Dismenore. Içinde: *Adolesan Sağlığı*. Ed: Ercan O, Alikasifoğlu M, Ercan G. D.Ü.Cerrahpasa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum Dizisi (43), s.151-157
39. El-Gilany AH, Badawi K, El-Feawy S. (2005). Epidemiology of dysmenorrhoea among adolescent in Moansoura Egypt. Eastern Mediterranean Health Journal, 11(1/2): 155-63
40. Fogel CI. (2004). Reproductive System Cocern. Đçinde: *Maternity&Women's Health Care*. Eds: Lowdermilk DL, Perry SE, 8. Edition, Mosby Inc, USA, p.155-161
41. Gupta M., Duckitt K. (2005). Dysmenorrhea. Women's Health Medicine,2(3):10-13
42. Join JA, Raplein A. (2002). Pelvic Pain and Dysmenorrhea. Içinde: Novak's Gynecology Ed: Jonathan S. Berek 13th Edition Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia USA, p.421-452
43. Tangchai K, Titapant V, Boriboonhirunsarn D. (2004). Dysmenorrhea Thai adolescent: Prevelance, impact and knowledge of treatment. Journal MedicalAssocitaiom Thai, 87(3):69-73
44. Carlo Balbi MD, Musone R, Menditto A, Di Prisco L, Cassese E, D'Ajello M, Ambrosio D, Cardone1 A. (2002). Influence of menstrual factors and dietary habits on menstural pain in adolescence age. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol., 91(2):143-8.
45. Durain D. (2004). Primary dysmenorrhea: Assesment and managment update. American College of Nurse-Midwives, 49(6):520-8
46. Granot M, Yarnitsky D, Eldor-Itskovitz J, Granosky Y, Peer E, Zimmer EZ. (2001). Pain perception in women with dysmenorrhea. Obstetrics & Gynecology. 98(3):407-411

47. Jun EM, Chang S, Kang DH, Kim S. (2007). Effects of acupressure on dysmenorrhea and skin tempature changes in college students: a non-randomized controlled trial. International Journal of Nursing Studies, 44(6):973-981
48. Khorshidi N, Ostad SN, Mosaddegh M, Soodi M. (2003). Clinical effects of fennel essetial oil on primary dysmenorrhea. Iranian Journal of Pharmaceutical Research, 2 :89-93
49. Lefebvre G, Pinsonneault O, Antao V, Black A, Burnett M, Feldman K, Lea R, Robert M. (2005). Primary dysmenorrhea consensus guidline. JOGC., 27(12):1117-1146
50. Davis A, Westhoff CL. (2001). Primary dysmenorrhea in adolescent girls and treatment with oral contraseptives. J Pediatr Adolesc Gynecol., 14(1):3-8
51. Hudson T. (2007). Using nutrition to relieve primary dysmenorrhea. Alternative and Complementary Therapie,13(3):125-128
52. Kamacı M, Önder Y, Akman N. (1997). Adolesanlardaki primer dismenorenin vücut kitle indeksi ile iliskisi. Van Tıp Dergisi, 4 (3) :154-157
53. Bernardi M, Lazzeri L, Perelli F, Reis FM, Petraglia F. Dysmenorrhea and related disorders. *F1000Research* 2017, 6: 1-7.
54. Kaba H. Enterferansiyel Akım ve Mobilizasyonun Primer Dismenore Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Programı. Yüksek Lisans tezi, Ankara: Hacettepe Üniversitesi, 2007.
55. Abadi Bavil D, Dolatin M, Mahmoodi Z, Akbarzadeh Baghban A. Comparison of lifestyles of young women with and without primary dysmenorrhea. *Electronic Physician* 2015, 8(3): 2107-14.
56. Latthe PM, Champaneira R. Dysmenorrhoea. Clin Evid .813, 2014. 57. Allen LM, Lam ACN; Premenstrual Syndrome and Dysmenorrhea in Adolescents; Adolescent Medicine: State of the Art Reviews, Adolescent Gynecology; Ed: Fisher M.M, Lara- Torre E; American Academy of Pediatrics; 2012; 23(1)
58. Taşkın L. Üreme Siklusu Anomalileri: Doğum ve Kadın Sağlığı Hemşireliği. Reaksiyon Matbaacılık. İstanbul, 2016, s: 633-637.
59. Akduman A T, Budur O Ç. (2016). Primer dismenorede tedavi yaklaşımları. Anadolu Kliniği, 21(3), (s. 235-240).

60. Marjoribanks J, Proctor M, Farquhar C, Derks RS; Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea; Cochrane Database of Systematic Reviews; 2010; 20(1)
61. Johnson, N. (2006). Management of dysmenorrhoea. Reviews in Gynaecological and Perinatal Practice 6, (s. 57–62).
62. Çıtak N. (2001). Abant Đzzet Baysal Üniversitesinde Öğrenim Gören Kız Öğrencilerin Dismenoreye İlişkin Bilgi ve Uygulamalarının Belirlenmesi. H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Bilim Uzmanlığı Tezi, Ankara,
63. Çakır M, Mungan Đ, Karakas T, Girisken Đ, Ökten A. (2007). Menstrual pattern and common menstrual disorders among university students in Turkey. Pediatr Int., 49(6):938-42
64. Lefebvre G, Pinsonneault O, Antao V, Black A, Burnett M, Feldman K, Lea R, Robert M. (2005). Primary dysmenorrhea consensus guidline. JOGC., 27(12):1117-1146
65. Twigg J. (2002). Dysmenorrhea. Current Obtetrics Gynaecology, 12:341-345
66. Join JA, Raplein A. (2002). Pelvic Pain and Dysmenorrhea. Içinde: Novak's Gynecology Ed: Jonathan S. Berek 13th Edition Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia USA, p.421-452
67. Küçüksahin N. (2009). Kırsal Bölgedeki 15-24 Yas Grubu Kızlarda Üreme Sağlığı, Sorunları ve Gereksinimleri. M. Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Yüksek Lisans Tezi, İstanbul.
68. Letzel H, Megard Y, Lamarca R, Raber A, Fortea J. (2006). The efficacy safety of aceclofenac versus placebo and naproxen in women with primary dysmnorrhoea. European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology, 129:162-168
69. Coşkun, A. (2016). Üreme sistem yapı ve fonksiyonu. İçinde A. Coşkun (Ed.), *Kadın Sağlığı ve Hastalıkları Hemşireliği El Kitabı*. İstanbul: Koç Üniversitesi Yayınları; 40-69.
70. Beckmann, R.B. (2014). Obstetrics and Gynecology. İçinde S. Rhyner (Ed.), *Dysmenorrhea and Chronic Pelvic Pain.* China: American College of Obstetricians and Gynecologists; 295-300.
71. Bernardi, M., Lazzeri, L., Perelli, F., Petraglia, F. ve Reis, F.M. (2017). Dysmenorrhea and related disorders. *Referee Status, 6*, 1–7.

72. Çepni İ. (2005). Dismenore. *Adölesan Sağlığı Sempozyum Dizisi*. İstanbul: İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitim Etkinlikleri; 151-157.
73. 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.
74. 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.
75. Fraser IS. Prostaglandins, prostaglandin inhibitors and their roles in gynaecological disorders. Baillieres Clin Obstet Gynaecol. Dec 1992;6(4):829-57.
76. 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.
77. Dawood MY. Primary dysmenorrhea: Advances in pathogenesis and management. Obstet Gynecol. 108(2):428–41,2006
78. Altunyurt S, Göl M, Altunyurt S, Sezer O, Demir N. Primary dysmenorrhea and uterine blood flow: A color Doppler study. J Reprod Med Obstet Gynecol. 50(4):251–5,2005.
79. Akerlund M. Can primary dysmenorrhea be alleviated by a vasopressen antagonist? Acta Obstet Gynecol Scand. 66(5):459–61,1987
80. Osayande AS1, Mehulic S1. Diagnosis and initial management of dysmenorrhea. Am Fam Physician. 2014 Mar 1; 89 (5): 341-6.
81. Durain D. Primary dysmenorrhea: assessment and management update. J Midwifery Womens Health. Nov-Dec 2004; 49 (6): 520-8.
82. Akerlung M, Strömberg P, Forsling ML. Primary dysmenorrhea and vasopressin. Br J Obstet Gynaecol. Jun 1979; 86 (6): 484-7.
83. Akerlund M. Pathophysiology of dysmenorrhea. Acta Obstet Gynecol Scand Suppl. 1979; 87: 27-32.
84. Chan WY, Fuchs F, Powell AM. Effects of naproxen sodium onmenstrual prostaglandins and primary dysmenorrhoea. Obstet Gynecol 1983; 61: 285–91
85. Dawood MY. Dysmenorrhea. Clin Obstet Gynecol. Mar 1990; 33 (1): 168-78

86. Smith RP. *Gynecology in Primary Care. Baltimore*. Williams & Wilkins; 1997:389-404.
87. Baines PA, Allen GM. Pelvic pain and menstrual related illnesses. *Emerg Med Clin North Am*. Aug 2001;19(3):763-80.
88. Propst AM, Storti K, Barbieri RL. Lateral cervical displacement is associated with endometriosis. *Fertil Steril*. Sep 1998;70(3):568-70.
89. 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.
90. Dawood MY. Ibuprofen and dysmenorrhea. *Am J Med*. Jul 13 1984;77(1A):87-94.
91. Çöçelli Pirbudak L, Bacaksı DB, Ovayolu N. Ağrı Tedavisinde Hemşirenin Rolü. *Gaziantep Tıp Dergisi* 2008, 14: 53–8.
92. Hatipoğlu Z. Bel Ağrısında Pulse ve Konvansiyonel Radyofrekans Termokoagülasyon Uygulamaları. Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bilim Dalı. Uzmanlık tezi, Adana: Çukurova Üniversitesi, 2009
93. E, Yosmaoğlu HB: Dismenoresi Olan Kadınlarda Menstruasyona Yönelik Tutum ve Stres Algısı DeğiĢiklikleri. Türk Fizyoterapi ve Rehabilitasyon Dergisi, 25(2), 56-62, 2014.
94. Topçu Akduman A, Çimen Budur O: Treatment Modalities in Primary Dysmenorrhea. Anatolian Clinic the Journal of Medical Sciences, 21 (3), 235-240, 2016.
95. Doğan H: Primer Dismenorede Kinezyo Bantlama ve Yaşam Stili Değişikliklerinin Ağrı, Vücut Farkındalığı ve Yaşam Kalitesi Üzerine Etkisi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Doktora Tezi, 2019.
96. Oral E, Usta, T: Kronik Pelvik Ağrı, Ankara: Ayrıntı Basım Yayın Matbaacılık, 2016.
97. Arıoğlu B. Göğüs Tüpü Çıkarma Öncesi Uygulanan Progresif Kas Gevşeme Egzersizinin Ağrı Üzerine Etkisi. Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Hemşirelik Anabilim Dalı. Yüksek Lisans tezi, Adana: Çukurova Üniversitesi, 2012
98. Karataş S. Erişkin Türk Hasta Popülasyonunda Ağrı Tedavisinde Sıkça Kullanılan Dört Farklı Ağrı Ölçeğinin Karşılaştırılması. Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Bilim Dalı. Uzmanlık Tezi, Manisa: Celal Bayar Üniversitesi, 2010.

99. McCormack HM, Horne DJ, Sheather S. Clinical applications of visual analogue scales: a critical review. Psychological medicine. 1988;18(4):1007-19

100. Woodforde JM, Merskey H. Some relationships between subjective measures of pain. Journal of psychosomatic research. 1972;16(3):173-8.

101. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP). Arthritis care & research. 2011;63 Suppl 11:S240-52.

102. Irono V, Burani R, Bianchini B, Minelli E, Martinelli F, Ciatto S. (2008). Acupuncture treatment of dysmenorrhea resistant to conventional medical treatment. eCAM, 5(2):227-230

103. Burnett MA, Antoa V, Black A, Feldman K, Grenville A, Lea R, Lefebvre G, Pinsonneault O, Robert M. (2005). Prevalence of primary dysmenorrhea in Canada. Journal Obstetric Gynaecol Canada, 27(8):765-770

104. Campbell MA, McGratth PJ. (1997). Use of medication by adolescent for the management of menstrual discomfort. Arc. Pediatr. Adolesc. Med., 151(9):905-913

105. Banikarim C., Choacko MR., Kelder SH. (2000). Prevalence and impact of dysmenorrhea on hispanic female adolescents. Arc Pediatr Adolescent Med, 154(12):1226-9

106. Wong C.L., Farquhar C., Roberts H., et al: Oral contraceptive pill for primary dysmenorrheaa. Cochrane Database Syst Rev 2009 ; undefined.

107. American Collage of Obstetricians and Gynecologists: ACOG practice bulletin no. 110: noncontraceptive uses of hormonal contraceptives. Obstet Gynecol. 2010; 115: pp: 206-218.

108. Morrow C, Naumburg EH. Dysmenorrhea. Prim Care - Clin Off Pract. 36(1):19–32, 2009.

109. Feng X, Wang X. Comparison of the efficacy and safety of non-steroidal antiinflammatory drugs for patients with primary dysmenorrhea: A network metaanalysis. Molecular Pain ,Vol. 14,2018

110. Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Nonsteroidal antiinflammatory drugs for dysmenorrhoea. Cochrane Database Syst Rev. 2015(7)2015

111. Gerancher KR. ACOG Committee Opinion #327. Obstet Gynecol. 107(1):213,2006.

112. Anderson K -E, Ulmsten U. Effects of Nifedipine on Myometrial Activity and Lower Abdominal Pain in Women With Primary Dysmenorrhoea. BJOG An Int J Obstet Gynaecol. 85(2):142–8,1978

113. Smith RP, Kaunitz AM. Treatment of primary dysmenorrhea in adult women. http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-primary-dysmenorrhea-in-adult-women. 2014;

114. Lefebvre, G., Pinsonneault, O., Antao, V., Black, A., Burnett, M., Feldman, K. ve Robert, M. (2005). Primary dysmenorrhea consensus guideline. *J Obstet Gynaecol Can*, 27(12), 1117-46.

115. Facchinetti, F., Sgarbi, L., Piccinini, F. ve Volpe, A. (2002). A comparison of glyceryl trinitrate with diclofenac for the treatment of primary dysmenorrhea: An open, randomized, cross-over trial. *Gynecological Endocrinology*, 16(1), 39-43.

116. Ghazizadeh, S., Dadkhah, T. ve Modarres, M. (2002). Local application of glyceril trinitrate ointment for primary dysmenorrhea. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 79(1), 43-44.

117. Kavaklı, A. (2010). Akupunktur. *Fırat Tıp Dergisi*, 15(1), 1-4.

118. Taylor D. (1999). Effectiveness of professional-peer group treatment: Symptom management for women with PMS. Research in Nursing and Health, 22(6): 496-511.

119. Sut, N. ve Kahyaoglu-Sut, H. (2017). Effect of aromatherapy massage on pain in primary dysmenorrhea: A meta-analysis. *Complementary Therapies in Clinical Practice*, *27*, 5-10.

120. Sadeghi Aval Shahr, H., Saadat, M., Kheirkhah, M. ve Saadat, E. (2015). The effect of self-aromatherapy massage of the abdomen on the primary dysmenorrhoea. *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 35(4), 382-385.

121. Bakhtshirin, F., Abedi, S., YusefiZoj, P. ve Razmjooee, D. (2015). The effect of

aromatherapy massage with lavender oil on severity of primary dysmenorrhea in Arsanjan students. *Iranian Journal of Nursing and Midwifery Research*, 20(1), 156.

122. Horasanlı, E., Usta, B., Yeşilay, A. (2008). Medikal Akupunktur. Yeni Tıp Dergisi, 5, (s. 70-75).

123. Liu, C. Z., Xie, J. P., Wang, L. P., Liu, Y. Q., Song, J. S., Chen, Y. Y., …Liu J. P. (2014). A randomize controlled trial of point acupuncture in primary dysmenorrhea. Pain Medicine, 1, (s. 910-920).

124. Helms JM. (1987). Acupuncture for the management of primary dysmenorrhea. Obstet Gynecol., 69(1):51-6.

125. Onur, Ö., Gümüş, İ., Derbent, A., Kaygusuz, İ., Simavlı, S., Ürün, E., Çakırbay, H. (2012).Impact of home-based exercise on quality of woman wıth primary dysmenorrhoea. South African Journal of Obstetrics and Gynaecology, 18(1), (s. 15-18).

126. Abbaspour Z, Rostami M, Najjar S. The effect of exercise on primary dysmenorrhea. J Res Health Sci 2006;6(1):26-31.

127. Nagata V, Hirokawa K, Shimizu N, Shimizu H. (2005). Associations of menstrual pain with intakes of soy, fat and dietary fiber in Japanese women. European Journal of Clinical Nutrition, 59(1):88-92

128. Barbanoj M-J, Antonijoan R-M, Gich I. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. Clinical pharmacokinetics 2001;40(4):245-62.

129. Moore RA, Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. BMC clinical pharmacology 2008;8(1):11.

130. Valles J, Artigas R, Crea A, Muller F, Paredes I, Zapata A, et al. Clinical pharmacokinetics of parenteral dexketoprofen trometamol in healthy subjects. Methods and findings in experimental and clinical pharmacology 2006;28(Suppl A):7-12.

131. Sweetman BJ. Development and use of the quick acting chiral NSAID dexketoprofen trometamol (keral). Acute Pain 2003;4(3-4):109-15.

132. Samuels LA. Pharmacotherapy Update: Hyoscine Butylbromide in the Treatment of Abdominal Spasms. Clinical Medicine Therapeutics. 2009:1; 647–655

133. Tytgat GN. Hyoscine butylbromide: a review of its use in the treatment of

abdominal cramping and pain. Drugs. 2007;67(9):1343-1357.

134. Evangelista S. Quaternary ammonium derivatives as spasmolytics for irritable bowel syndrome. Curr Pharm Des. 2004:10(28);3561-8.

135. Radhakrishnan R, Feild C. Cholinergic Antagonists. In: Whalen K, Feild C, Radhakrishnan R. Lippincott® Illustrated Reviews: Pharmacology, 7th Ed. Philadelphia, Wolters Kluwer. 2019; 181-209

136. Krueger D, Michel K, Allam S, et al. Effect of hyoscine butylbromide (Buscopan®) on cholinergic pathways in the human intestine. Neurogastroenterology & Motility. 2013:25(8); 530-539.

137. Golzari SE, Soleimanpour H, Rahmani F, et al. Therapeutic approaches for renal colic in the emergency department: a review article. Anesth Pain Med. 2014;4(1):e16222.

138. Day RO1, Graham GG. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). BMJ. 2013 Jun 11; 346: f3195.

139. Downie WW, Leatham PA, Rhind VM, Wright V, Branco JA, Anderson JA. Studies with pain rating scales. Ann Rheum Dis1978; 37 (4): 378-81.

140. Xuan Feng1,2 and Xiaoyun Wang3. Comparison of the efficacy and safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs for patients with primary dysmenorrhea: A network meta-analysis. Mol Pain. 2018; 14:27

141. Dawood MY1, 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. 2007 Jan; 196 (1): 35.e1-5.

142. 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.

143. Çiftçioğlu S. Acil Servise Dismenore İle Başvuran Hastalarda Ağrı Tedavisinde İntravenöz Parasetamol, Deksketoprofen Trometamol Ve İbuprofenin Etkinliklerinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi 2020. Denizli.

144. Larroy C. Comparing visual-analog and numeric scales for assessing menstrual pain. Behav Med 2002;27(4):179-81.

145. Downie WW, Leatham PA, Rhind VM, Wright V, Branco JA, Anderson JA. Studies with pain rating scales. Ann Rheum Dis1978;37(4):378-81.

146. Tytgat GN. Hyoscine butylbromide: a review of its use in the treatment of abdominal cramping and pain. Drugs. 2007;67(9):1343-1357.

147. Ünal Kantekin Ç, Sipahi M, Adali I, Talih G. Effect of Hyoscine-n-Butylbromide on Multimodal Analgesia for Laparoscopic Sleeve Gastrectomy: A Retrospective Case–Control Study. Bariatr Surg Pract Patient Care [Internet]. 2019 Sep 26;15(3):169–73

148. Fraser IS. Prostaglandins, prostaglandin inhibitors and their roles in gynaecological disorders. Baillieres Clin Obstet Gynaecol. Dec 1992; 6 (4): 829-57.

149. Osuga Y, Hayashi K, Kobayashi Y, et al. Dysmenorrhea in Japanese women. Int JGynaecol Obstet. Jan 2005; 88 (1): 82-3.

150. Andersch B, Milsom I. An epidemiologic study of young women with dysmenorrhea. Am J Obstet Gynecol. Nov 15 1982; 144 (6): 655-60.

151. Yacubovich Y, Cohen N, Tene L, Kalichman L. The prevalence of primary dysmenorrhea among students and its association with musculoskeletal and myofascial pain. J Bodyw Mov Ther. 23(4):785–91,2019.

152. Rafique N, Al-Sheikh MH. Prevalence of primary dysmenorrhea and its relationship with body mass index. J Obstet Gynaecol Res. 44(9):1773–8,2018

153. Fernández-Martínez E, Onieva-Zafra MD, Laura Parra-Fernández M. Lifestyle and prevalence of dysmenorrhea among Spanish female university students. PLoS One. 13(8):1–11,2018

154. 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).

155. Bourdoumis A, Stasinou T, Papadopoulos G, and Buchholz N. (2014). The evidence for using hyoscine N-butylbromide (Buscopan) in ureteric obstruction, Int J Clin Pract. 68(9), 1174.

156. Sayiner ZA and Ozturk ZA. (2014) Acute kidney injury with medazepam-hyoscine buthylbromide, Wien Klin Wochenschr. 126(9-10), 291-3.

157. De los Santos AR, Zmijanovich R, Pérez Macri S, Martí ML, Di Girolamo G. Antispasmodic/analgesic associations in primary dysmenorrhea double-blind crossover placebo-controlled clinical trial. Int J Clin Pharmacol Res. 2001;21(1):21-9.

158. Hernández Bueno JA, de la Jara Díaz J, Sedeño Cruz F, Llorens Torres F. Analgesic-antispasmodic effect and safety of lysine clonixinate and L-hyoscinbutylbromide in the treatment of dysmenorrhea]. Ginecol Obstet Mex. 1998 Jan;66:35-9

159.Melih Velipasaoglu, Reyhan Ayaz, Metin Senturk, Samet Arslan & HuseyinMet e Tanir Analgesic effects of acetaminophen, diclofenac and hyoscine N-butylbromide in second trimester pregnancy termination: a prospective randomized study, The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine, 2016; 29:23, 3838-3.