

# Primer Dismenore Sağaltımında Etodolac'ın Etkinliği

Dr. Gülseren ERHAN (1), Dr. Tülay AYDIN (2), Doç. Dr. Serpil BOZKURT (3)

## ÖZET

Dismenore sağaltımında bir prostaglandin sentez inhibitörü olan etodolac'ın etkinliği plasebo kontrollü olarak araştırıldı. Etodolac verilen 20 olguda ağrı şiddetinde ve dismenoreye eşlik eden semptomların bazılarında istatistiksel anlamlı bir azalma saptanırken, plasebo verilen 10 olguda anlamlı bir farklılık gözlenmedi.

## SUMMARY

**The Efficacy of Etodolac in The Management of Primary Dysmenorrhea**

In this placebo controlled clinical trial, the efficacy of etodolac which is a prostaglandin synthesis inhibitor in the management of dysmenorrhea was investigated. In the 20 patients who were given etodolac, we observed a statistical improvement in the pain severity and some symptoms which were accompanying dysmenorrhea. In the placebo group we observed no statistical improvement.

**Anahtar Sözcükler:** Dismenore, etodolac

**Key Words:** Dysmenorrhea, etodolac

## GİRİŞ

Primer dismenore (ağrılı adet görme) çoğunlukla genç, doğurmamış kadınları etkileyen (puberte sonrası %30-50 sıklıkta), iş ve öğrenim yaşamında çeşitli sorunlar yaratan geniş kapsamlı jinekolojik bir durumdur (1,2). Spesifik bir hastalık veya bozukluğa bağlı (endometriozis, pelvik inflamatuvar hastalık, servikal darlık, polip..) dismenore ise sekonder olarak tanımlanmaktadır (3).

Kadınların %10'unda ayın bir ile üç günü dismenore yakınması bulunduğu, bunun kadının ruh sağlığını, aile ve eşler arasındaki ilişkileri etkilediği gibi, istatistiklere göre yılda milyonlara varan iş gücü kaybına yol açtığı bildirilmektedir (1,2).

Dismenore fizyopatolojisini araştıran çalışmalarda; aşırı lokal vazokonstriktör üretimi ve serbestleş-

mesi (prostaglandin, lökotrienler gibi) ve prostaglandin (PG) ile uyarılan myometrial aktivite artışının etyolojide rol oynadığı saptanmıştır (2,4).

PGE ve PGF'in endometriumdaki miktarının, özellikle siklusun geç luteal fazında oldukça arttığı ve dismenoreli kadınlarda menstrual kanda PGF oranının normale göre yüksek bulunduğu gösterilmiştir (5). PGE'nin yüksek konsantrasyonu; ağrı yaratıcı özelliği yanı sıra PGF ve PGF2a'nın düşük konsantrasyonlarında dahi, ağrı sinirlerini mekanik ve kimyasal uyarıcılara duyarlılaştırılmaktadır (5).

PG üretimi ve serbestleşmesi, uterus kasılmalarıyla iskemi, ağrı, kramp, oluşturmaya yanında, bulantı, kusma, ishal, baş ağrısı gibi eşlik eden semptomları da yaratmaktadır (4). Literatürde, primer dismenore tedavisinde çeşitli analjeziklerin kullanıldığı görülmektedir (3). Günümüzde modern tedavide birincil olarak, ağrı uyarıcı maddelerin adetle birlikte artışını azaltmak amacıyla prostaglandin sentez inhibitörleri önerilmektedir (2,4).

PG sentez inhibitörlerinden naproxen sodyum, ibuprofen, indomethacin, meclofenomate sodyum vb ile yapılmış bir çok çalışma bulunmaktadır (2,4,5,6).

Bu çalışmada ise yakın zamanlarda geliştirilip kullanıma sunulan yeni bir prostaglandin sentez inhibitörü olan etodolac'ın dismenore sağaltımında etkinliği araştırılmıştır.

SSK İstanbul Eğitim Hastanesi 2. Kadın Hastalıkları ve Doğum Kliniği (1) Uzmanı, (2) Asistanı, (3) Şefi

## MATERYAL VE METOD

Haziran - Eylül 1994 tarihleri arasında, Sosyal Sigortalar Kurumu, İstanbul Hastanesi, Jinekoloji Polikliniğine ağırlı adet görme yakınması ile başvuran sıklusları düzenli 30 olgu çalışma kapsamına alındı.

Olguların fizik ve jinekolojik muayenesinde primer dismenore ile karıştırılabilecek sekonder bir nedeni olanlar çalışma dışı tutuldu. Tüm olgular doğurmamış olup, kontrasepsiyon uygulamıyorlardı.

20 olguya Etodolac (tedavi grubu), 10 olguya plasebo (kontrol grubu) verildi. İlacın adetten 1-2 gün

önce başlanıp, adet süresince kullanılması ve adet bitiminde bırakılması istenildi (günde 2 kez 20 mg).

Üç siklus tedavi edilen olgular her kür sonrası görülerek ağrının şiddeti, günlük alınan doz, ağrının ilaca yanıtı, yan etkiler ve gereksinim duyulan ek tedavi (ilave analjezik türü, dozu) yönlerinden araştırıldı. Tablo 1'de görülen kart sistemi her hastaya uygulandı. Ağrı; şiddetine göre (hafif (1), orta (2), ağır (3) tedavi öncesi ve sonrasında puanlandı.

İstatistiksel değerlendirme için ki-kare testi uygulandı.

**Tablo 1. Dismenore olgularında doldurulan kart örneği görülmektedir.**

1- İlaç alımından önce ağrı şiddeti	Hafif <input type="checkbox"/>	Orta <input type="checkbox"/>	Ağır <input type="checkbox"/>
2- Günlük ilaç dozu	1tb <input type="checkbox"/>	2tb <input type="checkbox"/>	3tb <input type="checkbox"/>
3- Tedavi sonrası ağrıya yanıt	Yok <input type="checkbox"/>	Hafif <input type="checkbox"/>	İyi <input type="checkbox"/>
	Çok iyi <input type="checkbox"/>		
4- Günlük yaşam fonksiyonlarınızı yerine getirebiliyor musunuz?			
	Tedavi öncesi		Tedavi sonrası
	Evet <input type="checkbox"/>		Evet <input type="checkbox"/>
	Hayır <input type="checkbox"/>		Hayır <input type="checkbox"/>
5- Yan etki	Var <input type="checkbox"/>	Örneğin;	
	Yok <input type="checkbox"/>		
6- Ek tedavi	Var <input type="checkbox"/>		
	Yok <input type="checkbox"/>		

## BULGULAR

Olguların yaş dağılımı 13-30 arasında (ortalama 21), adet intervalleri 24-32 gün (ortalama 28) idi. Adet süresi 3-8 gün (ortalama 5) arasında değişmekteydi.

Etodolac kullanılan 20 olgunun 18'inde (%90) ağrı yakınmasında azalma gözlenirken plasebo verilen 10 olgunun 3'ünde (%30) ağrıda azalma bildirildi.

Tedavi ve kontrol grubunun toplam ağrı puanları ve istatistiksel değerlendirilmesi Tablo 2'de görülmektedir. Etodolac verilen olgularda ağrı skorunda azalma istatistiksel anlamlı bulundu ( $p<0.05$ ). Bu azalma plasebo kullanan olgularda istatistiksel anlamlı değildi ( $p>0.05$ ). Tablo 3'de ise dismenoreye

bağlı ve eşlik eden yakınmaları bulunan olguların tedavi sonrası sayısı ve istatistiksel analizi gösterilmiştir. Primer dismenoreye eşlik eden diğer semptomları bulunan olgularda halsizlik ve bulantı şikayetlerinde tedavi sonrası istatistiksel anlamlı bir azalma saptandı ( $p<0.05$ ). Baş ağrısı, vücutta şişkinlik hissi, ishal gibi yakınmaları da olduğunu bildiren olguların sayısında bu yakınmalar yönünden azalma olmakla birlikte bu, istatistiksel anlamlı bulunmadı.

Etodolac yan etkisi olarak dispeptik yakınması olan 9 olgunun 6'sında daha önce de benzeri yakınmalar olduğu öğrenildi. Tedaviye antiasit eklenip ilacı tok iken alması önerildi.

**Tablo 2. Etodolac ve plasebo verilen olguların ağrı şiddetinin tedavi öncesi ve sonrasında istatistiksel değerlendirilmesi.**

GRUP				Tedavi öncesi			Tedavi sonrası (3 siklus)	P
	Ağrı şiddeti	Ağrı puanı	Olgu sayısı	Ağrı skoru (Olgu sayısı X ağrı puanı)	Olgu sayısı	Ağrı skoru		
ETODOLAC	Hafif	1	0	0	1	1		
	Orta	2	18	36	1	2		
	Ağır	3	2	6	0	0		
	Toplam		20	42	2	3	<0.01	
PLASEBO	Hafif	1	0	0	3	3		
	Orta	2	8	16	7	14		
	Ağır	3	2	6	0	0		
	Toplam		10	22	10	17	>0.01	

**Tablo 3. Disenoreyle birlikte olan yakınmalarda tedavi etkinliğinin istatistiksel değerlendirilmesi**

YAKINMA	Tedavi öncesi OLGU	Tedavi sonrası SAYISI	P
Bulantı	9	3	<0.05
Kusma	4	1	>0.05
İshal	7	4	>0.05
Baş ağrısı	15	8	>0.05
Halsizlik	15	6	<0.05
Vücutta şişme	9	5	>0.05

### TARTIŞMA

Disenore sağaltımında servikal dilatasyon, pre-sakral nörektomi gibi cerrahi yöntemlerin yanı sıra tokolitik ilaçlar, multipl analjezikler gibi medikal tedaviler geçmişte kullanılmıştır (3). Günümüzde kabul edilen uygulama ise PG sentez inhibitörleri ve oral kontraseptiflerdir (2,3). Oral kontraseptiflerin etkisi ovulasyon inhibisyonu iledir. Ovulasyonsuz sikluslarda PG düzeyleri ovulasyonlu siklusa göre düşüktür. Ve siklik artış görülmez. Kontrendikasyon yoksa ve hasta kontrasepsiyon amaçlıyorsa oral kontraseptif kullanılabilir.

Disenore olgularımızda kontrasepsiyon isteği yoktu; bu nedenle ilk seçenek olarak PG sentez inhibitörleri kullanıldı. Etodolac tedavisine ya-

nit alınmayan 2 olgunun birine başka bir PG sentez inhibitörü (naproxen sodyum 550 mg) 3 siklus denendi, diğer olgu ise çeşitli analjezik kombinasyonlarını tercih etti. Her iki olgu da yakınmaların azalmakla birlikte devam ettiğini belirttiler. Etiyolojinin açıklanması için laparoskopi önerildi fakat olgular medikal tedaviye devam edeceklerini, operasyon istemediklerini bildirdiler. Primer disenore en sık endometriozis ve pelvik inflamatuvar hastalık ile karıştırılabilir (3).

Endometriozise bağlı sekonder disenore olgularında ağrı; adetten 1-2 hafta önce başlayıp adetten önceki 1-2 günde pik yapıp adet kanaması ile son bulmakla birlikte bazı durumlarda ağrı karakteri tipik olmayabilir. İlişki sonrası ağrı, adneksiyal duyarlılık,

douglasta nodüler kitle palpe edilebilir. Kaupilla ve arkadaşları (6) endometriozise bağlı sekonder dismenore olgularında bir PG sentez inhibitörü olan naproxen sodyum ile %83 oranında ağrıda azalma olduğunu yayınlamışlardır. 20 olgumuzun 18'inde görüldüğü gibi primer dismenorede sağaltımında kontrendikasyon yoksa PG sentez inhibitörleri ile olumlu sonuçlar alınmaktadır. Preklinik çalışmalarda Etodolac'ın PG sentez inhibisyonuna bağlı olarak gastrik hasara yol açtığı yayınlanmıştır (7).

Klinikte çalışmalarda, Lanza ve arkadaşları (8) ise endoskopik olarak bu etkinin minimal olduğunu göstermişlerdir. Gastrik iritasyon olan olgularda tedaviye antiasit eklenmesinin Etodolac'ın absorpsiyon hızını etkilemediği bildirilmiştir (9).

Dispeptik yakınmaları olan 9 olgumuzda tedaviye antiasit eklendi ve ilaç kullanımına devam sağlandı.

Primer dismenore sağaltımında ağrıyı azaltması, yan etkisinin az, toleransının iyi olması nedeniyle yeni bir prostaglandin sentez inhibitörü olan etodolac'ın da diğer PG sentez inhibitörleri gibi kullanılabileceği sonucuna varıldı.

---

## KAYNAKLAR

- 1- **Larkin R, Orden D, Poulson A, Scott J. R :** Dysmenorrhea: treatment with an antiprostaglandin. *Obstet Gynecol* 1979; 54 (4): 450-9.
  - 2- **Benassi L, Bertani D, Avazoni A:** An attempt at real prophylaxis of dysmenorrhea comparison between meclofenomate sodium and naproxen sodium. *Clin Exp Obstet Gynecol* 1993; 20(2):102-7.
  - 3- **Gerbie M D :** Complication of menstruation; abnormal uterin bleeding. In: Pernoll M L, editör. *Current Obstetrics & treatment*. Prentice-Hall International Inc, 1991; 659-660.
  - 4- **Chan WY, Dawood M. Y :** Relief of dysmenorrhea with the prostaglandin synthetase inhibitor ibuprofen: effect on prostaglandin levels in menstrual fluid. *Am J Obstet* 1979; 135: 102-7.
  - 5- **Elder MG, Kapadis L :** Indomethacin in the treatment of primary dysmenorrhea. *Br J Obstet Gynaecol* 1979; 86: 645-7.
  - 6- **Kaupilla A, Rönnberg L :** Naproxen sodium in dysmenorrhea secondary to endometriosis. *Obstet Gynecol* 1985; 65: 379-382.
  - 7- **Spongler R. S. :** Gastrointestinal damage demonstrated with nabumetone on etodolac in preclinical studies. *Am J Med* 1993; 95 (2A) : 35-9.
  - 8- **Lanza F, Panagides J, Salom İL :** Etodolac compared with aspirin: an endoscopic study of the gastrointestinal tracts of normal volunteers. *J Rheumatol* 1986; 13(2): 299-303.
  - 9- **Troy S, Sanda M, Dresslet D, Chrong S :** The effect of food and antacid on etodolac bioavailability. *Abs 16547. Clin Pharmacol Therap* 1990; 47: 192.
-