

Jinekolojik Laparoskopik Cerrahide Ağrı Tedavisinde Flurbiprofen Kullanımı: Prospektif, Randomize, Çift Kör, Plasebo Kontrollü Bir Çalışma

Gürkan UNCU, Türkan ATAKAN, Hakan OZAN, Candan CENGİZ
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları Anabilim Dalı, Bursa

Özet

Amaç: Bu çalışmada preoperatif flurbiprofen kullanımının postoperatif ağrının azaltılmasında faydası olup olmadığının belirlenmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışma Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kadın Hastalıkları ve Doğum Anabilim Dalı'nda, prospektif, randomize, çift kör, plasebo kontrollü olarak planlanmış ve yürütülmüştür. Tüm hastalar ya 100 mg flurbiprofen alan (Grup F) ya da eşdeğeri plasebo alan (Grup P) gruba dahil edilmişlerdir. Flurbiprofen veya plasebo, operasyondan 2 saat önce ve operasyon sonrası 6. saatte oral olarak verilmiştir. Çalışmanın ilk yarısında; erken postoperatif dönemde 25 hastaya 25 mg meperidin HCL rutin olarak verilmiştir (Grup 1). Çalışmanın 2. kısmında ise postoperatif rutin analjezik verilmemiştir (Grup 2).

Bulgular: Plasebo grubu ile çalışma grubu arasındaki ağrı skorları karşılaştırılmıştır. Ağrı skorları ile CO₂ tüketimi, ameliyatın süresi, trokar sayısı ve ameliyat türü arasındaki ilişki incelenmiş ve 2. ve 12. saatlerdeki ortalama ağrı skorları flurbiprofen grubunda, Grup 2'deki plasebolardan istatistiksel olarak anlamlı düşük olarak bulunmuştur. Flurbiprofen grubunda %47 oranında postoperatif analjezik tedavisine ihtiyaç duyulurken, plasebo grubunda %75 oranında duyulduğu tespit edilmiştir. CO₂ tüketimi (litre) Grup F-1, P-1, F-2 ve P-2 için sırası ile 3.25±0.13, 3.24±0.19, 3.66±0.25 ve 3.83±0.13 idi. F-2 grubunda, 2. ve 12. saatlerde ağrı skoru ile CO₂ miktarı arasında negatif korelasyon, F-1 grubunda da 12. saatte pozitif korelasyon saptanmıştır. Ameliyatın ortalama devam süresi Grup F-1'de 41.00±7.84 dk, Grup P-1'de 35.45±4.97 dk, Grup F-2'de 45.41±7.91 dk ve Grup P-2'de ise 43.75±7.71 dk olarak bulunmuştur. Grup F-2'nin 2., 6. ve 12. saatlerde duyulan ağrı skoru ile kullanılan trokar sayısı arasında pozitif korelasyon tespit edilmiştir.

Sonuç: Bu çalışmada laparoskopik cerrahi öncesi flurbiprofen kullanımının, postoperatif ağrı ve opioid kullanımını azalttığı gösterilmiştir.

Anahtar sözcükler: Flurbiprofen, laparoskopi, ağrı

Endoskopik Laparoskopik & Minimal İnvaziv Cerrahi Dergisi 2004; 11(1): 35-41

Summary

Flurbiprofen for pain relief in gynecologic laparoscopic surgery: a prospective, randomized, double blind, placebo controlled study

Objective: The aim of this study was to estimate if preoperative flurbiprofen offered any benefit with respect to reduction of postoperative pain.

Materials and Methods: Each patient was allocated to one of the groups to receive either 100 mg flurbiprofen (Group F) or identical placebo (Group P). Flurbiprofen or placebo were given orally 2 hours preoperatively and 6. hour postoperatively. In the first half of the study; 25 patients were given meperidin HCl 25 mg routinely in early postoperative period (Group 1). In the second half of study; postoperative analgesics was not given routinely (Group 2).

Results: Pain scores between placebo and study groups were compared. The relations between pain score and CO₂ consumption, duration of surgery, number of trochars and type of surgery was evaluated. The mean pain score was statistically lower at 2. and 12. hours in flurbiprofen group than placebo in group 2.47% and 75% of patients needed pain relief in flurbiprofen and placebo groups, respectively. The amount of CO₂ (L) consumed 3.25±0.13, 3.24±0.19, 3.66±0.25, and 3.83±0.13 in Group F-1, P-1, F-2, and P-2, respectively. There was a negative correlation between the pain score and the amount of CO₂ at 2. and 12. hours in F-2 group and positive correlation at 12. hour in group F-1. The mean duration of surgery (m) was 41.00±7.84, 35.45±4.97, 45.41±7.91, 43.75±7.71 in Group F-1, P-1, F-2, and P-2, respectively. In group F-2, at 2., 6., and 12. hours postoperatively, there was a positive correlation between the pain scores and number of trochars used.

Conclusion: This study has shown that flurbiprofen given preoperatively reduces postoperative pain and opioid requirement after laparoscopic surgery.

Key words: Flurbiprofen, laparoscopy, pain

Turkish Journal of Endoscopic-Laparoscopic & Minimally Invasive Surgery 2004; 11(1): 35-41

Giriş

Ameliyat sonrası ağrı majör problemlerden biridir. Laparoskopinin, laparotomiye bazı üstünlükleri vardır, ancak ağrı halen bir problem olarak görülmeye devam etmektedir. Gününbirlik cerrahi işlemler için ideal analjezik; etkin, etki süresi erken ortaya çıkan ve minimal yan etkili olmalıdır. Ağrı sıklıkla opioid analjezikler ile tedavi edilmektedir ancak opiyadlar bulantı ve kusmayı arttırarak hastaların hastanede kalış süresinin uzamasına neden olmaktadır.¹

Yapılan bir çalışmada, laparoskopiden sonra yapılan peritoneal biopside, abdomenin CO₂ ile şişirilmesi sonucu kapillerin yırtılması ve buna bağlı inflamasyon olduğu gösterilmiştir.² Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar peritoneal inflamasyonu azaltarak ağrının azalmasına neden olurlar.

Flurbiprofen 1.1'-biphenyl-4 acetic acid 2-fluoroalphanametyl'dir. Anti-inflamatuar etkili bir prostaglandin sentetaz inhibitörüdür.³ Bu analjezik gastrointestinal sisteme yan etkilerinin minimum olması nedeniyle, iyi tolere edilen bir ajandır.

Bu çalışma flurbiprofenin postoperatif ağrıyla azaltmadaki etkisini araştırmak üzere çift kör, randomize, plasebo kontrollü olarak planlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu prospektif, çift kör, plasebo kontrollü, randomize çalışma 01.04.1998-01.02.1999 tarihleri arasında laparoskopik ameliyat olan 50 hasta ile yürütülmüştür.

Birinci kısım: Tüm hastalar rastgele ve ardışık olarak ya 100 mg flurbiprofen (Majezik®, Sanovel, Türkiye) grubuna (Grup F) veya eşdeğeri plasebo grubuna (Grup P) dahil edilmişlerdir. Plasebolar firma tarafından hazırlanmış ve etiketlenmiş olup böylece hem hastaların hem de doktorların hazırlık aşamasında gerçekten kör olmaları sağlanmıştır. Rastgele hasta seçimi için tablolar kullanılmıştır. Flurbiprofen veya plasebo ameliyattan 2 saat önce ve ameliyat sonrası 6. saatte oral yoldan verilmiştir. Hastaların hiçbirisi ameliyat öncesi 24 saat süresince herhangi bir analjezik kullanmamışlardır.

Çalışmanın ilk yarısında; 25 hastaya (Grup 1) erken postoperatif dönemde rutin olarak 25 mg meperidin HCL verilmiştir.

İkinci kısım: Çalışmanın ikinci yarısında; postoperatif analjezik rutin olarak verilmemiştir (Grup 2). Hastanın analjezik ihtiyacı olduğunda hastanın

rahatlaması sağlanıncaya dek 25 mg meperidin HCL verilmiştir.

Rahatsızlık skoru 3'ün altı olarak kabul edilmiştir. Hasta taburcu edildikten sonra kullanılan toplam doz hesaplanmıştır.

Plasebo grubu ile çalışma grubunun ağrı skorları karşılaştırılmıştır. Ağrı skoru ile CO₂ tüketimi, ameliyatın süresi, kullanılan trokarların sayısı incelenmiştir.

Çalışma dışında bırakma kriterleri: Peptik ülser veya non-steroidlere karşı hipersensitivite anamnezi olan hastalar ve ciddi hepatik, renal veya kanama bozukluğu olan hastalar çalışmaya alınmamışlardır.

Anestezi işlemleri: Tüm hastalar standart anestezi ilaçları almışlardır. Premedikasyon uygulanmamıştır. Anestezi induksiyonu thiopental IV (5 mg/kg) ile yapılmış ve %1 isoflurone ve %50 nit-

Tablo 1
Yapılan ameliyatların dağılımı

Ameliyat tipleri	Flurbiprofen-1	Plasebo-1	Flurbiprofen-2	Plasebo-2	Toplam
Diagnostik Laparoskopi (n)	2	4	3	4	13
Tubal ligasyon (n)	5	2	7	5	19
Operatif laparoskopi (n)	6	6	2	3	17
Toplam	13	12	12	12	49

Tablo 2
Hastaların ortalama ağrı skorları
Ortalama ± standart sapma (CI %5 - %95)

Postperatif	Ağrı skorları			
	Flurbiprofen-1 n: 13	Plasebo-1 n: 12	Flurbiprofen-2 n: 12	Plasebo-2 n: 12
Aylıma odası	2.66±0.28 (2.0-3.2)	2.60±0.37 (1.7-3.4)	3.00±0.34 (2.2-3.7)	3.54±0.24(2.9-4.0)
2. saat	2.41±0.33 (1.6-3.1)	2.20±0.32 (1.4-2.9)	1.90±0.36 (1.0-2.7)*	2.91±1.16 (1.9-3.0)*
6. saat	2.08±0.28 (1.4-2.7)	1.60±0.22 (1.1-2.4)	2.58±0.90 (0.9-2.2)	2.54±1.03 (1.2-3.0)
12. saat	1.50±0.26 (0.8-2.2)	1.20±0.13 (0.8-1.5)	1.18±1.38 (0.8-1.3)**	1.97±0.80 (1.0-2.7)**
24. saat	1.33±0.22 (0.8-1.8)	1.10±0.10 (0.8-1.3)	1.16±0.30 (0.9-2.2)	1.54±0.31 (0.8-2.2)

Tablo 3
Ağrı skorları ve tüketilen CO₂ miktarı (litre) arasındaki ilişki
(r: regresyon katsayısı, p: anlamlılık katsayısı <0.05)

	CO ₂ tüketimi							
	Flurbiprofen-1 n: 13		Plasebo-1 n: 12		Flurbiprofen-2 n: 12		Plasebo-2 n: 12	
	r	p	r	P	r	p	r	P
Aylıma odası	0.367	0.241	0.424	0.194	0.017	0.959	0.386	0.270
2. saat	0.166	0.607	0.181	0.595	-0.646	0.023*	0.451	0.191
6. saat	0.174	0.588	0.246	0.466	0.380	0.223	0.323	0.363
12. saat	0.652	0.021*	0.240	0.477	-0.278	0.031	0.108	0.767
24. saat	0.457	0.136	0.297	0.376	0.360	0.250	0.215	0.551

rous oxide/O₂ ile devam edilmiştir. İşlem sonucunda nöromüsküler blokaj 1 mg neostigmine ile geri döndürülmüştür.

Cerrahi işlem: Diagnostik olanlarda rutin subumbilikal (10 mm) ve suprapubik (5 mm) insizyon ile, operatif olanlarda ikinci bir suprapubik insizyon (5 mm) ile standardize edilmiştir. Cerrahi işlem 13 hastada diagnostik, 19 hastada tubal ligasyon, 8 hastada endometriozis eksizyonu, 4 hastada adezyon lizisi, 2 hastada myomektomi, 2 hastada salpenjektomi ve 1 hastada ovaryen drilling idi (Tablo 2).

1 hastada evre 4 endometriozis nedeniyle laparotomiye geçilmiş ve bu vaka çalışma dışı bırakılmıştır. Ameliyatlar 30°C trendelenburg pozisyonunda yapılmıştır. Abdomen intraabdominal basınç 20 mmHg'ya ulaşıncaya dek CO₂ ile şişirilmiştir ve ameliyat esnasında 16 mmHg basınç korunmuştur. Ameliyat sonlandırılmadan önce karın içi CO₂ boşaltılmıştır. Tüm ameliyatlar ilk araştırmacı tarafından yapılmıştır.

Postoperatif ağrının değerlendirilmesi:

Hastaların ayılma odasında ve ameliyat sonrası 2., 6., 12. ve 24. saatlerde duydukları ağrının şiddetini Mc Gill ağrı değerlendirme ölçeğine göre yapmaları istenmiştir. Bu değerlendirme ölçeğine göre 0: hiç ağrı duymamak, 1: minimum, 2: orta derece, 3: şiddetli, 4: çok şiddetli, 5: hayal edilebilen en şiddetli ağrı olarak değerlendirilmektedir. Bu ölçeğe göre rahatsızlık sınırı 3'ün üstü olarak kabul edilmektedir. Ağrının değerlendirilmesi ve kayıt edilmesi 2. araştırmacı tarafından yapılmıştır.

Ameliyattan sonraki 24 saat boyunca hastalar NSAID'lerin tipik yan etkilerini takip edebilmek amacıyla epigastrik ağrı, bulantı, kusma, başağrısı ve vertigo açısından sorgulanmışlardır.

İstatistik: Veriler Spearman korelasyon analizi ile incelenmiş, Mann-Whitney test ve t-test ile anlamlılık araştırılmıştır. P<0.05 değeri anlamlı olarak kabul edilmiştir. Çalışmanın gücü NCSS programı ile hesaplanmıştır.

Bulgular

Çalışmanın gücü 0.99 olarak hesaplanmıştır.

Gruplar arasında hastaların yaşları arasında anlamlı fark yoktu. (Flurbiprofen-1: 33.5±1.70, Plase-

bo-1: 29.45±1.50, Flurbiprofen-2: 32.6±1.50, Plasebo-2: 35±1.50)

Cerrahi işlem; 13 vakada diagnostik, 19 bilateral tubal ligasyon, 8 over kist eksizyonu, 4 adezyolizis, 2 myomektomi, 2 salpinjektomi ve 1 ovaryen drilling idi (Tablo 1).

Ortalama ağrı skorları Tablo 2'de verilmiştir.

Grup 1'de rutin analjezik kullanıldığı için ortalama ağrı skoru 3'ün altında (rahatsızlık skoru) idi. Plasebo grubunun ayılma odasındaki ortalama ağrı skoru daha düşük olarak görülmekle birlikte istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır. Flurbiprofen grubunda 2. ve 12. saatlerdeki ortalama ağrı skoru grup 2'deki plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur.

Çalışmanın rutin analjezik kullanılmayan ikinci bölümünde flurbiprofen grubunda hastaların %47 oranında, plasebo grubunda ise %75 oranında analjezik ihtiyacı duyulmuştur.

CO₂ tüketimi (litre) grup F-1, P-1, F-2 ve P-2 için sırası ile 3.25±0.13, 3.24±0.19, 3.66±0.25 ve 3.83±0.13 olmuştur. F-2 grubunda 2. ve 12. saatlerde CO₂ tüketim miktarı ile ağrı skoru arasında negatif korelasyon ve F-1 grubunda 12. saatte pozitif korelasyon tespit edilmiştir. Plasebo gruplarında herhangi bir korelasyon tespit edilmemiştir (Tablo 3).

Ameliyatın ortalama süresi (dakika), grup F-1, P-1, F-2 ve P-2 için sırası ile 41.00±7.84, 35.45±4.97, 45.41±7.91 ve 43.75±7.71 idi. Gruplar arasında ameliyatın süresine bağlı herhangi bir korelasyon tespit edilmemiştir (Tablo 4).

Grup F-2'de 2., 6. ve 12. saatlerde ağrı skoru ile kullanılan trokar sayısı arasında pozitif bir korelasyon tespit edilmiştir (Tablo 5).

Çalışmamızda ilaca bağlı herhangi bir yan etkiye rastlanılmamıştır.

Tartışma

Postoperatif ağrı jinekolojik ameliyatlardan sonra karşılaşılan önemli sorunlardan birisidir. Gold ve ark., ağrı ve kusmanın laparoskopi sonrası hastanede kalış süresini arttıran en önemli sebeplerden olduğunu göstermişlerdir.¹

Laparoskopi sonrası ağrının gerçek nedeni belirsizdir. Travma veya iskemiye bağlı olarak pros-

taglandin yapımı uyarılmakta ve laparoskopik işlemler sonrası ağrının başlamasına prostaglandinler neden olabilmektedir. Postoperatif ağrı yalnızca giriş yerlerine bağlı oluşmamaktadır. Sık görülen omuz ağrılarının nedeni olarak, hastanın ameliyat masasında baş aşağı pozisyonda yatmasından veya insüflasyon için kullanılan CO₂ gazının daifragmada yarattığı gerilmeye veya irrigasyondan kaynaklanabileceği düşünülmektedir. Bir çalışmada laparoskopi sonrası yapılan peritoneal biopside, abdomenin şişirilmesi esnasında yırtılan kapillerlerden kaynaklanan peritoneal inflamasyon gösterilmiştir.² Laparoskopi sonrası ağrı peritoneal inflamasyona neden olan peritoneal boşluğun distansiyonundan kaynaklanıyor olması nedeniyle, NSAID'ler analjezik etkilerinin yanı sıra antiinflamatuvar özellikleriyle de etkili olurlar. NSAID'lerin yalnızca veya opiyatlarla birlikte postoperatif ağrıda kullanılmaları yeni değildir. Literatürde bir çok çalışmada laparoskopik cerrahi sonrası NSAID'lerin tek ajan

olarak kullanılabilecekleri gösterilmiştir.⁴⁻¹¹ Anestezi indüksiyonundan 60 dk önce verilen diklofenak sodyum,^{4,6,7} preoperatif kullanılan 500 mg naproksen sup.⁵, ketorolak ve piroksikam,^{7,9,12} rektal indometazin,¹⁰ 800 mg ibuprofenin oral olarak preoperatif kullanımlarının ağrı skorunu düşürdükleri gösterilmiştir. Bu çalışmalara karşı olan bazı çalışmalarda ise postoperatif ağrının önlenmesinde NSAID'lerin faydası gösterilememiştir.^{8,13-16} Yarı ömrü uzun bir NSAID olan tenoxicam,^{13,15,17} diklofenak,¹⁴ ketorolak ve naproksenin⁸ postoperatif dönemde analjezik etkileri gösterilememiştir.

Flurbiprofen; 1.1'-biphenyl-4acetic acid, 2-fluoro-alphametyl'dir.³ İyi tolere edilen bir ajandır ve analjezik etkisinin yanısıra anti-inflamatuvar etkisiyle postoperatif ağrıyı ve diğer analjeziklere ihtiyacı azaltırlar. Flurbiprofen oral yoldan alımından 2 saat sonra pik serum seviyesine ulaşmakta ve yaklaşık 6 saatte de denge seviyesine gelmektedir.

Tablo 4

Ağrı skorları ve ameliyat süresi (dakika) arasındaki ilişki
(r: regresyon katsayısı, p: anlamlılık katsayısı <0.05)

	Ameliyat süresi							
	Flurbiprofen-1 n: 13		Plasebo-1 n: 12		Flurbiprofen-2 n: 12		Plasebo-2 n: 12	
	r	p	r	P	r	p	r	P
Aylıma odası	0.248	0.437	0.233	0.490	0.556	0.060	0.111	0.760
2. saat	0.234	0.464	0.337	0.311	0.458	0.131	0.230	0.522
6. saat	0.252	0.429	0.124	0.716	0.559	0.059	0.364	0.301
12. saat	0.236	0.459	0.220	0.515	0.605	0.057	0.044	0.904
24. saat	0.236	0.459	0.000	1.000	0.510	0.090	0.059	0.872

Tablo 5

Ağrı skorları ve kullanılan trokar sayısı arasındaki ilişki
(r: regresyon katsayısı, p: anlamlılık katsayısı <0.05)

	Tekrar sayısı							
	Flurbiprofen-1 n: 13		Plasebo-1 n: 12		Flurbiprofen-2 n: 12		Plasebo-2 n: 12	
	r	p	r	P	r	p	r	P
Aylıma odası	-0.046	0.888	0.144	0.674	0.352	0.262	0.539	0.108
2. saat	0.090	0.780	0.459	0.156	0.580	0.048*	0.470	0.170
6. saat	0.208	0.516	0.515	0.105	0.604	0.038*	0.077	0.833
12. saat	0.135	0.780	0.487	0.129	0.583	0.046*	0.000	1.000
24. saat	0.135	0.676	0.059	1.863	0.506	0.093	0.333	0.347

Literatürde flurbiprofenin ağrının önlenmesinde kullanımına ilişkin 2 çalışma vardır. Nakayama ve ark. abdominal cerrahide, flurbiprofenin preoperatif intravenöz kullanımını incelemişlerdir. Anestezi esnasında flurbiprofenin alımının abdominal histerektomi sonrası analjezik ihtiyacını azalttığını göstermişlerdir. Cerrahi öncesi verildiğinde çok daha etkin olduğu gösterilmiştir.¹⁸

Diğer bir tek kör, randomize, prospektif çalışmada Tanaka ve ark., standart anestezi, preoperatif 50 mg flurbiprofen ve epidural analjezi ile kombine laparoskopik kolesistektomiye karşılaştırmışlar ve analjezik ihtiyacının flurbiprofen ile 22.7 saat sonra ortaya çıkarken, epidural analjezi grubunda 43.7 saat sonra ortaya çıktığını bulmuşlardır. Bu çalışmada ameliyat öncesi genel anesteziye flurbiprofen eklenmesinin postoperatif ağrıyı azalttığı gösterilmiştir.¹⁹

Bizim çalışmamızda, preoperatif flurbiprofenin kullanımının laparoskopi sonrası 24. saatte opioidlere herhangi bir ilave etkisinin olmadığı görülmüştür. Postoperatif opioidlerin tek başlarına kullanımını ağrı skorunu rahatsızlık sınırının (<3) altına düşürmede etkilidirler. Opioidler rutin verilmediğinde, flurbiprofen ağrı skorunu ve postoperatif 2. ve 12. saatlerdeki analjezik ihtiyacını azaltmaktadır. Bu bulgu ile postoperatif 2. saatin çok ağrılı bir dönem olması nedeniyle flurbiprofenin, ağrının önlenmesinde kullanılabilir bir güçlü bir analjezik ajan olduğunu söyleyebiliriz. Çalışmamızda bir diğer bulgu ise, 6. saatteki ağrı skorları arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulmadığımızdır. Bunu laparoskopi sonrası 6. saatte ikinci flurbiprofen dozunu vermeme ile açıklayabiliriz ve cerrahi sonrası 12. saatte ortalama ağrı skoru flurbiprofen grubunda, plasebo grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı düşük bulunmuştur. Bu etkide flurbiprofenin analjezik etkisine ilave anti-inflamatuar etkisinin olmasının da rolü olduğunu kabul edebiliriz.

Çalışmanın ikinci kısmında flurbiprofen verilen hasta grubunda cerrahi sonrası 2. ve 12. saatlerde ağrı skoru ile CO₂ tüketimi arasında negatif bir korelasyon olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu da flurbiprofenin ağrıyı, CO₂'in peritoneal yüzeyde yaptığı inflamatuvar etkiyi engelleyerek azalttığını destekler bir bulgudur.

Sonuç

Flurbiprofenin preoperatif kullanımı, postoperatif opioid ihtiyacını ve 2. ve 12 saatte postoperatif ağrıyı azaltmaktadır.

Kaynaklar

1. Gold BS, Kitz DS, Lecky JH, Neuhaus JM. Unanticipated admission to the hospital following ambulatory surgery. *JAMA* 1989; 262: 3008-10.
2. Harper M, Coons LW, Radicke DA, Hodgson BJ, Valenzuela G. Role of prostaglandins in contractile activity in the ampulla of the rabbit oviduct. *Am J Physiol* 1980; 238: E157-66.
3. Kaiser DG, Brooks CD, Lomen PL. Pharmacokinetics of flurbiprofen. *Am J Med* 1986; 80: 10-5.
4. Gillberg LE, Harsten AS, Stahl LB. Preoperative diclofenac sodium reduces post-laparoscopy pain. *Can J Anaesth* 1993; 40: 406-8.
5. Van EE R, Hemrika DJ, van der Linden CT. Pain relief following day-case diagnostic hysteroscopy-laparoscopy for infertility: a double-blind randomized trial with preoperative naproxen versus placebo. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 951-4.
6. Hovorka J, Kallela H, Korttila K. Effect of intravenous diclofenac on pain and recovery profile after day-case laparoscopy. *Eur J Anaesthesiol* 1993; 10: 105-8.
7. O'Hanlon JJ, Beers H, Huss BK, Milligan KR. A comparison of the effect of intramuscular diclofenac, ketorolac or piroxicam on post-operative pain following laparoscopy. *Eur J Anaesthesiol* 1996; 13: 404-7.
8. Putland AJ, McCluskey A. The analgesic efficacy of tramadol versus ketorolac in day-case laparoscopic sterilisation. *Anaesthesia* 1999; 54: 382-5.
9. Colbert SA, McCrory C, O'Hanlon DM, Scully M, Tanner A, Doyle M. A prospective study comparing intravenous tenoxicam with rectal diclofenac for pain relief in day case surgery. *Eur J Anaesth* 1998; 15: 544-8.
10. Crocker S, Paech M. Preoperative rectal indomethacin for analgesia after laparoscopic sterilisation. *Anaesth Intensive Care* 1992; 20: 337-40.
11. Rosenblum M, Weller RS, Conard PL, Falvey EA, Gross JB. Ibuprofen provides longer lasting analgesia than fentanyl after laparoscopic surgery. *Anesth Analg* 1991; 73: 255-9.
12. Green CR, Pandit SK, Levy L, Kothary SP, Tait AR, Schork MA. Intraoperative ketorolac has an opioid-sparing effect in woman after diagnostic laparoscopy but after laparoscopic tubal ligation. *Anesth Analg* 1996; 82: 732-7.
13. Winsdor A, McDonald P, Mumtaz T, Millar JM. The analgesic efficacy of tenoxicam versus placebo in day case laparoscopy: a randomized parallel double-blind trial. *Anaesthesia* 1996; 51: 1066-9.
14. Edwards ND, Barclay K, Catling SJ, Martin DG, Morgan RH. Day case laparoscopy: a survey of postoperative pa-

- in and an assessment of the value of diclofenac. *Anaesthesia* 1991; 46: 1077-80.
15. Salman MA, Yücebaş ME, Coşkun F, Aypar U. Day case laparoscopy: a comparison of prophylactic opioid, NSAID or local anesthesia for postoperative analgesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 536-42.
 16. Limb RI, Miller GM, Dufy BL. Naproxen premedication for laparoscopic sterilization. *Anaesth Intensive Care* 1995; 23: 405.
 17. Brooks CD, Linet OI, Schellenberg D, et al. Clinical safety of flurbiprofen. *J Clin Pharmacol* 1990; 30: 342.
 18. Nakayama M, Ichinose H, Yamamoto S, Nakabayashi K, Satoh O, Namiki A. Perioperative intravenous flurbiprofen reduces postoperative pain after abdominal hysterectomy. *Can J Anaesth* 2001; 48: 234-7.
 19. Tanaka S, Sonoda H, Nakabayashi K, Namiki A. Preoperative flurbiprofen provides pain relief after laparoscopic cholecystectomy. *Masui* 1997; 46: 679-83.

IM/IV, IM Lidokainli
Sulperazon[®] Pfizer
sulbaktam/sefoperazon

Güvenilir Tedavi için Güçlü ve Etkin Yardımcınız¹



Beta-laktamaz direncine çözüm^{4,5,7,8}
Geniş etki spektrumu^{2,3,5}
Monoterapi avantajı^{7,8}
Empirik tedavi avantajı^{7,8}
Kullanım kolaylığı (Günde 2 doz IV-IM)⁶

Referanslar:

1. Kunii O. Clinical evaluation of sulbactam/cefoperazone in the field of internal medicine. Proceedings of a workshop held at the 14th international congress of chemotherapy, Kyoto, Beta-lactamase blocking agent 1988:61-68. 2. Yokota T. Bacteriologic studies of sulbactam/cefoperazone. Beta-lactamase Blocking Agent. Proceedings of a workshop held at the 14th international Congress of Chemotherapy, 1985:35-42. 3. Jones R.N., Barry A.J., et al. The cefoperazone-sulbactam combination. In vitro qualities including beta-lactamase stability, antimicrobial activity, and interpretive criteria for disk diffusion tests. 1985;84: 496-504. 4. No H.C., Ueda Y., Opening remarks. Beta-lactamase Blocking Agents. Proceedings of a workshop held at the 14th international Congress of Chemotherapy, 1985:3-4. 5. Williams J.D., Beta-lactamase inhibition and in vitro activity of sulbactam and sulbactam/cefoperazone. Clin Infect Dis 1997; 24: 494-97. 6. Sulperazon ürün bilgi prospektüsü. 7. Özsüt H. Sefoperazon/sulbaktam. İlaç Tedavi Dergisi 1994; 7(1): S3-S15. 8. Akov M. Sulbaktam-sefoperazon: Mikrobiyolojik, Farmakolojik Özellikleri ve Klinik Kullanımı. Flora 2000; 5: Ek 4.

Prospektüs Özeti:

Bir flakon SULPERAZON[®] 1 g'de 1 g + 1 g sulbaktam ve sefoperazon bulunur. **Endikasyonları:** Duyarlı organizmaların meydana getirdiği üst ve alt solunum yolu, üst ve alt idrar yolu enfeksiyonları, peritonit, kolelisit, kolanjit ve diğer karın boşluğu enfeksiyonları, sepsis, menenjit, cilt, yumuşak doku, kemik ve eklemler enfeksiyonları, enflamatuvar pelvik hastalık, endometrit, gonore ve diğer genital yol enfeksiyonları. **Kontraindikasyonları:** Sefalosporin veya penisilin sınıfı antibiyotiklere alerjisi olduğu bilinen hastalar. **Uyarılar:** Karaciğer hastalığı ve/veya biliyer obstrüksiyonu olan hastalarda üriner itrahi artmış, serum yarı-ömrü genellikle uzamıştır. Şiddetli biliyer obstrüksiyon, şiddetli karaciğer hastalığı veya bunlarla birlikte renal disfonksiyon mevcutsa doz modifikasyonu gerekebilir. Bu vakalarda, serum konsantrasyonları yakından takip edilmeyorsa, günlük sefoperazon dozu 2 g'ı aşmamalıdır. Hemodiyaliz sırasında dozlar, diyaliz süresini takip edecek şekilde ayarlanmalıdır (Diğer antibiyotiklerde olduğu gibi). Sefoperazon ile tedavi edilen hastaların bir kısmında Vitamin K eksikliği görülmüştür. Yeterli beslenemeyen, malabsorbsiyonu olanlarda veya uzun süreli intravenöz beslenmede olanlarda protrombin zamanı kontrol edilecek şekilde ayarlanmalıdır (Diğer antibiyotiklerde olduğu gibi). Sefoperazon ile birlikte kullanılacaksa, tedavi süresince renal fonksiyonlar kontrol edilmelidir. Sefoperazon tedavisi süresince ve 5 gün sonrasına kadar alkol alanlarda antabus benzeri bir reaksiyon bildirilmiş olduğundan, hastalar alkolü içki almamalı, suni beslenme gerekenlerde etanol içeren solüsyonlar kullanılmamalıdır. Uzun süreli tedaviler sonrasında organ sistem disfonksiyonu için periyodik kontroller yapılması tavsiye edilir. Bu bilhassa yeni doğanlar, özellikle prematürel ve diğer bebeklerde önemlidir. Hamile döneminde bu ilaç yalnız kesinlikle ihtiyacı varsa kullanılmalıdır. Emziren annelerin sütüne çok az miktar geçerse de, süt veren annelerde ihtiyatla kullanılmalıdır. Sefoperazon puberte öncesi çıkan testislerinde advers etkiler meydana getirmiştir, ancak bulguları insanlarla olan ilgili bilinmemektedir. Ortalama yetişkin dozunun 10 mislini aşan dozlarda, yavru köpeklerde bu bulgulara rastlanmamıştır. Prematüre bebek ve yeni doğanlarda yoğun bir şekilde incelenmediğinden bu bebeklerin tedavisinde muhtemelen yararlı ve potansiyel riskler iyice tartılarak karar verilmelidir. **Yan Etkiler:** En sık gözlenen yan etkiler ishal, bulantı ve kusmadır. **Geçimsizlikler:** SULPERAZON[®] IM/IV ve aminoglikozid kombinasyon tedavisi düşünülmüyorsa, bu ayrı bir intravenöz tüp kullanılarak birbirini takiben aralıklı intravenöz infüzyon ile sağlanır. Fakat tüp, dozlar arasında uygun mayi ile yıkanmalıdır. Aralarında fiziksel çöçimsizlik olduğu için, SULPERAZON[®] IM/IV Lidokainli ve aminoglikozid solüsyonları doğrudan karıştırılmamalıdır. **Gün İçin SULPERAZON[®] IM Lidokainli uygulamalarının, aminoglikozid uygulamalarından mümkün olduğu kadar uzak tutulmaları da tavsiye edilir. Doz ve Uygulama:** SULPERAZON[®] un mutaz yetişkin günlük dozu 1 ile 2 g sefoperazon aktivitesidir. SULPERAZON[®] IM/IV 1 g, 12 saatlik aralarla eşit bölünmüş dozlarda intravenöz veya intramusküler uygulanır. SULPERAZON[®] IM Lidokainli ise 12 saatlik aralarla, eşit bölünmüş dozlarda sadece intramusküler uygulanır. SULPERAZON[®] un çocuklarda mutaz dozu 2 veya eşit doza bölünmüş olarak 20-40 mg/kg/gündür. Maksimum günlük doz 80 mg/kg/gün'ü geçmemelidir. Yeni doğan bebeklerde hayatlarının ilk haftasında ilaç 12 saatte bir uygulanmalıdır. **Takdim Şekli ve Ambalaj Muhtevası:** SULPERAZON[®] IM/IV, 1 g'lık flakonlarda bulunur. SULPERAZON[®] IM Lidokainli, 1 g'lık flakon + 5 ml sterili su + % 2 lidokain eriticiyle bir arada bulunur. **Satış Fiyatı:** SULPERAZON[®] (sulbaktam/sefoperazon) 1 g IM/IV 25.358.000 TL, 1 g IM Lidokainli 25.358.000 TL. (1 Mart 2004 tarihindeki perakende satış fiyatları esas alınmıştır.) Reçete ile satılır. Daha geniş bilgi için firmamıza başvurunuz.

Pfizer İlaçları Ltd. Şti. 34347 Ortaköy/İstanbul • Tel: 212-258 30 10/8 hat • <http://www.pfizer.com.tr>