

NAPROKSEN SODYUM VE PARASETAMOLÜN ANALJEZİK ETKİLERİNİN KLİNİK OLARAK ARAŞTIRILMASI

Necla Timoçin*, Ayşegül Apaydın**, Hakan Özyuvacı***

Yayın kuruluna teslim tarihi: 11. 4. 1989

ÖZET

Çift kör olarak gerçekleştirilen bu çalışma operasyon sonrası non-narkotik 2 ilacın (naproksen sodyum ve parasetamol) analjezik etkinlik açısından birbiri ile kıyaslanması amacıyla yapılmıştır. Çalışma 30 hastadan oluşuyordu. Hastalar standart yöntemlerle ilk gün 4 kez, daha sonraki 6 günde ise günde 1'er kez olmak üzere ağrıların şiddetini ve tedavinin etkinliğini değerlendirmişlerdir. İstatistiksel analizler Student-t testine göre yapılmıştır. Bulgularımız operasyon sonrası ortaya çıkan ağrının tedavisinde naproksen sodyumun daha üstün bir etkiye sahip olduğunu ortaya koymuştur.

Anahtar sözcükler: Naproksen sodyum, parasetamol, diş hekimliği cerrahisi.

GİRİŞ

Diş hekimliğinin çeşitli uygulama alanlarında ortaya çıkan ağrı, genellikle bir sorun oluşturmaktadır. Özellikle postoperatif ağrının kontrolünde aspirin ve parasetamol, uzun yıllar, periferik etkili nonnarkotik analjeziklerin iki örneği olarak kabul edilmişlerdir. Ancak günümüzde bu iki ilacın dışında daha başka ilaçlar da kullanıma sunulmuştur (12,13,14,16).

Periferik etkili analjezik maddeler etkilerini, arşidonik asit ve türevlerini metabolize eden siklooksijenaz enzim sistemini inhibe ederek gösterir. Diş hekimliğinde çok önemli olan ve oral yolla alınabilen bu analjezik maddeler terapötik dozda merkezi sinir sisteminde ya da solunum sisteminde depresyon oluşturmazlar (14,21).

İlk kez 1893 yılında sentezi yapılmış olan parase-

THE CLINICAL INVESTIGATION OF ANALGESIC EFFECTS OF NAPROXEN SODIUM AND PARACETAMOL

ABSTRACT

This double-blind study was carried out to compare the efficacy of two non-narcotic drugs, naproxen sodium and paracetamol, following operation. The study included 30 patients. Using standart methods, patients evaluated the severity of their pain and the efficacy of the medication at four times the first day and once daily there after for another six days. Statistical analyses were held according to student-t test. Our results showed that, naproxen sodium has a greater effect, in the treatment of post operative pain.

Key words: Naproxen sodium, paracetamol, oral surgery.

tamol (acetaminofen) bir anilin türevidir (11,14). 1956 yılında aspirine alternatif olarak önem kazanmış ve giderek kullanımı yaygınlaşmıştır. Parasetamol gastrointestinal sistemden çok çabuk emilir. Oral 1000 mg/lık doz uygulamasından sonra 1-2 saat içinde 109-20 mg/l kan düzeyine ulaşır. Yarılanma ömrü 1-4 saat arasındadır. % 80'i karaciğerde metabolize olur. Anti-enflamatuvar etkisi aspirine eşittir. Gastrik kanamaya neden olmaz (5,9,10,11,14,17,18,20).

Naproksen, anti-enflamatuvar etkisi 1970 yılında tanımlandıktan sonra kullanılmaya başlanmış olan, bir fenilpropionik asit türevidir. Hem serbest asit hem de, tuzu olarak çeşitli iltihabi hastalıklarda ve ağrı giderilmesinde etkindir. Sodyum tuzu-gastrointestinal sistem de daha çabuk emilmesi sebebiyle analjezi amacıyla daha fazla tercih edilir. Oral uygulanması takiben 2-4 saatte en yüksek plazma düzeyine ula-

* Prof. Dr. İ.Ü. Diş Hek. Fak. Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı

** Doç. Dr. İ.Ü. Diş Hek. Fak. Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı

*** Dr. Dt. İ.Ü. Diş Hek. Fak. Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı

şır. Yarılanma ömrü 13 saattir. Aspirin gibi kanama zamanını uzatabilir. Ancak onunla kıyaslandığında daha az bir gastrik etkiye ve daha uzun ve daha iyi bir analjezik etkiye sahip olduğu bildirilmektedir (4,7,11,14).

Biz bu çalışmamızı non-narkotik analjezik maddelerden olan naproksen sodyum ve parasetamolün post operatif ağrıya olan etkilerini kıyaslamak amacı ile yaptık.

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmamızı, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Kliniklerinde rezeksiyon endikasyonu konmuş, yaşları 19-45 arasında değişen 18'i kadın, 30 hasta üzerinde yaptık. Deneklerimiz herhangi bir nedenle ilaç kullanmayan sağlıklı bireylerden oluşuyordu.

Operasyonlar aynı ekip tarafından ve aynı yöntem ile standart şartlar sağlanmaya çalışılarak gerçekleştirildi. Operasyondan sonra hastalara, etkilerini kıyaslamaya çalıştığımız iki ilaç rastlantısal ve çift kör yöntemine göre verildi. Bu ilaçlar birbirine benzeyen kutularda tabletler halinde hazırlanmış 275 mg naproksen Na ve 500 mg parasetamoldü. Daha sonra hastalara önceden hazırladığımız ve operasyonu izleyen günlerdeki ağrı skorlarını işaretleyecekleri değerlendirme formlarını nasıl dolduracakları anlatıldı. Formlarda ağrı şiddeti, 1 ile 4 arasında (1: Ağrı yok, 2: Hafif ağrı var, 3: Oldukça ağrıyor, 4: Çok şiddetli ağrıyor.) rakamlarla gösterilmişti.

İlacın etkinliği de benzer şekilde (1: Mükemmel, 2: Oldukça iyi, 3: İyi, 4: Etkisi zayıf) numaralar verilerek değerlendirilecekti.

Hastalardan operasyonu takiben, ilaç almadan önceki ağrı şiddetlerini, ilacı aldıktan 1/2, 2,4,6 saat sonraki ağrı şiddetlerini ve aynı sürelerde ilacın etkinliğini belirleyen numaraları kendi değerlendirmelerine göre işaretlemeleri istendi.

Aynı işlem operasyonu izleyen günlerde dikiş almaya gelinceye kadar, her gün bir kez, ilaç almadan önce ve aldıktan bir saat sonra olmak üzere tekrarlandı.

Hastalarımızın kendi bulgularına göre elde ettiğimiz ağrı skorlarının istatistiksel analizi eşlenmiş serilerde t testine göre yapıldı (22).

BULGULAR

Naproksen sodyum ve parasetamol kullanan hastalarımızın ağrı şiddetlerinin ortalamaları ve standart

Tablo I. Her iki gruptaki hastaların ilaç almadan önceki ve sonraki periyotlarda ağrı değerlerinin ortalamaları ve standart sapmaları

Zaman	Parasetamol		Naproksen Sodyum	
	m	SD	m	SD
İlaç almadan önce	2.8667	0.68	2.8000	0.83
İlaç aldıktan 1/2 saat sonra	2.6666	0.49	2.1333	0.74
2 saat sonra	2.0000	0.65	1.5333	0.64
4 saat sonra	1.8000	0.56	1.2667	0.59
6 saat sonra	2.0000	0.85	1.5333	0.78

Tablo II: Her iki gruptaki hastaların ilaç almadan önceki ve sonraki periyotlarda ağrı şiddetlerinin t ve p değerleri

Zaman	Parasetamol-Naproksen Sodyum	
	t	p
İlaç almadan önce	0.2405	A. B.*
İlaç aldıktan 1/2 saat sonra	2.3233	0.02 < p < 0.05
2 saat sonra	1.9743	0.05 < p < 0.10
4 saat sonra	2.5298	0.01 < p < 0.02
6 saat sonra	1.4506	A. B.*

sapmaları Tablo 1'de t ve p değerleri ise Tablo 2'de görülmektedir.

Hastaların ilaç almadan önceki ağrı şiddetleri kıyaslandığında değerler arasında anlamlı bir fark görülmedi. İlaç aldıktan sonraki dönemde ise 6 saate kadar olan periyotta naproksen sodyum lehine anlamlı farklılıklar saptandı. 6 saatte her iki ilacı kullanan hastaların ağrı şiddetleri arasında anlamlı bir fark oluşmamasına rağmen naproksen sodyum grubundaki hastaların ağrı şiddetlerinin ortalamaları parasetamol grubundan daha düşüktü.

Hastaların ilacın etkinliğine ilişkin değerlendirmelerinin ortalamaları ve standart sapmaları Tablo III'de, t ve p değerleri ise Tablo IV'de görülmektedir.

Bu değerlere göre 1/2 saat sonra her iki ilacın etkinliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu. İlaç aldıktan sonraki 2. saatten itibaren 3. güne kadar ilacın etkinliği açısından naproksen sodyum alan grupta anlamlı bir fark saptandı. 3. günden 6. güne kadar olan dönemde ise her iki ilacın da etkinliği açısından fark oluşmamıştı. Ancak bununla birlikte 3. gün, naproksen (1.) grubundaki hastaların % 46'sı,

Tablo III: Her iki grup hastalarda ilacın etkinliğine ilişkin değerlerinin ortalamaları ve standart sapmaları

Zaman	Parasetamol		Naproksen Sodyum	
	m	SD	m	SD
1/2 saat sonra	3.0667	0.88	2.5333	0.92
2 saat sonra	2.4667	0.74	1.7333	0.88
4 saat sonra	2.3333	0.62	1.3333	0.72
6 saat sonra	2.2000	0.94	1.4000	0.63
2. gün	1.5333	0.74	0.8000	0.94
3. gün	1.0000	0.93	1.7333	0.80
4. gün	0.7333	0.79	0.4000	0.63
5. gün	0.6000	0.83	0.3333	0.72
6. gün	0.2667	0.70	0.3333	0.72

parasetamol (2.) grubundakilerin % 41'i; 4. gün ilk gruptakilerin % 66'sı, ikinci gruptakiler % 46'sı; 5. gün, ilk gruptakilerin % 80'i, ikinci gruptakilerin % 75'i ilaç almamıştı. Özetleyecek olursak naproksen sodyum grubundaki hastaların % 68'i parasetamol grubundaki hastaların ise % 55'i ilaç almaya gereksinim duymamıştı.

Tüm bu değerlendirmeler gözönüne alındığında naproksen sodyum alan grupta daha iyi bir analjezik etki sağlandığı saptandı.

TARTIŞMA

Naproksen sodyum ve parasetamol'ün değişik kökenli ağrılar üzerindeki etkileri çeşitli yazarlar tarafından incelenmiştir (1,2,5,6,8,10,11,13,15,19).

Bloomfield ve arkadaşları doğum sonrası uterus ağrısı çeken hastalarda denedikleri naproksenin analjezik etkinliğinin aspirin ve kodein preparatları ile kıyaslandığında da üstün olduğunu belirtmişlerdir (2).

Or ve Bulat, 650 mg aspirin, 500 ml naproksen ve plasebo vererek inceledikleri hastalarda, post operatif dentoalveoler ağrı üzerinde naproksenin daha üstün bir analjezik etkisi olduğunu bildirmişlerdir (15).

Dolci, diş pulpası üzerinde termostimülasyon testi yaparak naproksen sodyumun pulpa ağrı eşliğini yükselttiğini saptamıştır (5).

Filtzer, 94 ortopedi hastasında naproksen sodyum, asetaminofen ve pentazosin'in postoperatif ağrı-

Tablo IV: Her iki gruptaki hastaların ilacın etkinliğine ilişkin değerlendirmelerinin t ve p değerleri

Zaman	Parasetamol-Naproksen Sodyum	
	t	p
1/2 saat sonra	1.6234	A. B.
2 saat sonra	2.4597	0.02 < p < 0.05
4 saat sonra	4.0717	p < 0.001
6 saat sonra	2.7325	0.01 < p < 0.02
2. gün	2.3684	0.02 < p < 0.05
3. gün	0.8446	A. B.
4. gün	1.2671	A. B.
5. gün	0.9391	A. B.
6. gün	0.25558	A. B.

ya olan etkilerini inceleyerek naproksen'in aynı değerlendirme periyodunda diğer iki ağrı kesiciye göre daha üstün etkisinin olduğunu göstermiştir (6).

Bizim saptadığımız sonuçlarda bu yazarların sonuçları ile uygunluk göstermektedir.

Hanson ve arkadaşları, primer dismenoreli 65 kadında naproksen sodyumun, hastaların günlük aktivitelerini sürdürmelerine yardımcı olduğunu belirtmiştir (8).

Levick ve arkadaşları, kanser metastazı nedeniyle oluşan kemik ağrılarında naproksen sodyumun parasetamol ve pentozocin ile kıyaslandığında daha fazla bir analjezik etki (% 80) oluşturduğunu belirtmişlerdir (10).

Milson ve arkadaşları menstürel ağrısı olan 12 kadında 40 mg ibuprofen, 250 mg naproksen sodyum ve 500 mg asetaminofenin analjezik etkilerinin istatistiksel olarak anlamlı farklar oluşturmadığını belirtmişlerdir (13).

Wade ve Ward., meptazinol ve parasetamolün etkilerinin akut ve kronik muskuloskeletal ağrısı olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı farklılıklar oluşturmadığını belirtmişlerdir (23).

Scoren ve arkadaşları, periodontal cerrahi sonrasında postoperatif ağrı kontrolü için naproksen sodyum ve iki kodein kombinasyonunu (aspirin ve asetaminofen) kıyaslayarak naproksen sodyumun analjezik etkileri kodein ile takviye edilmiş preparatlar kadar etkili olduğunu ve onlarda daha iyi tolere edildiğini belirtmişlerdir (18).

Skjelbred ve arkadaşları, gömük akıl dişlerini çıkardıkları ve asetilsalisilik asit ve parasetamol verdikleri 32 hastanın ağrı skorları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı farklar saptamamışlardır (19).

Bently ve arkadaşları, acetaminofenin analjezik etkisinin gömük akıl dişlerin cerrahi çekiminden sonra uyguladıkları hastalarda kodein ile kombine edildiğinde daha iyi olduğunu belirtmişlerdir (1).

Cooper ve arkadaşları, Indoprofenin analjezik etkilerini; 650 mg acetaminofen, 650 mg acetaminofen + 60 mg Codein, 650 mg acetaminofen+100 mg d-proxyphene N ile kıyaslamışlar; kombine preparatları, yalnızca asetaminofenden ve diğer üç preparattan, Indoprofenin daha etkili olduğunu belirtmişlerdir (3).

Rosen ve arkadaşları, genel anestezi ile yaptıkları gömük akıl diş operasyonlarından sonra karşılaştı-

dıkları ağrı kesicilerden suprofen ve parasetamolün analjezik etkilerinin benzer olduğunu göstermişlerdir (17).

Bizim çalışmamızda hastaların ağrı şiddetleri açısından incelendiğinde naproksen sodyum alan grupta, parasetamol alanlara oranla, 1/2 saat ile 6. saat arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar saptandı. İlaçların etkinliği açısından incelendiğinde de yine özellikle 4 saatte naproksen sodyum lehine ileri derecede anlamlı sonuçlar elde edildi.

Bulgularımız postoperatif ağrılarda naproksen sodyumun parasetamole oranla daha iyi analjezik etki oluşturduğunu ve bu ilacın diş hekimliği cerrahisinde güvenle kullanılabileceğini belirtmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bentley, K.C., Head, W.: The additive analgesic efficacy of Acetaminophen, 1000 mg and Codeine 60 mg. in dental pain; *Clin. Pharmacol. Tehr.*, 1987 42: 634.
2. Bloomfield, S.S., Barden, P.T., Mitchell, J.: Naproxen, Aspirin and Codeine in Postpartum Uterine Pain. *J. Clin. Pharm. Ther.*, 1977 21:414.
3. Cooper, A.S., Newark, Breen, F.J., Giulian, L.R., Chase, C.: The relative efficacy of Indoprofen compared with opioid analgesic-combinations. *J.Oral.Surg.*, 1981 39:23.
4. Cronberg, S., Wallmark, E., Söderberg, I.: Effect on platelet aggregation of oral administration of 10 nonsteroidal analgesics to humans. *Scan. J. Heamatol* 1984 33:155.
5. Dolci, G.: Actions of Naproxen sodium on pulpal pain, XV. In. Congr. Rheumatol., Paris 1983.
6. Filtzer, S.H.: A Double, Blind Randomized comparison of Naproxen Sodium, Acetaminophen and Pentanocaine in postoperative pain: *Cur. Ther. Res.*, 1980 27(2): 293.
7. Gilman, G.a., Goodman, S.L., Rall, W.T., Murad, F.: The Pharmacological Basis of Therapeutics, Macmillan Publishing Company, New York 1985.
8. Hanson, W.F., Izu, A.F., Henzl, R.M.: Naproxen Sodium in Dysmenorrhea. *Obstet. Gynec.* 1978 52 (5): 583.
9. Holrayd, V.S., Goodson, M.J.: Nonnarcotic Analgesics. Clin. Pharmacology in dental practice, Second ed. The C.V. Mosby Com. St. Louis 1978.
10. Levick, S., Jacobs, C., Laukas, F.D., Gordon, D.H., Myskens, L.F., Uhm, K.: Naproxen sodium in treatment of bone pain due to metastatic cancer. *Pain* 1988 35: 253.
11. Meredith, T.J., Goulding, R.: Paracetamol, *Postgrad.Med.J.* 1980 56: 459.
12. Messer, J.E., Keller, J.J.: The use of intra oral Dexamethasone after extraction of mandibular third molars. *Oral Surg.* 1975 40 (5): 594.
13. Milsom, I., Andesch, B.: Effect of İbuprofen, Naproxen Sodium and Paracetamol on intrauterine pressure and menstrual pain in dysmenorrhoe. *Brit. Obstet. Gynec.* 1984 9: 1129.
14. Neidle, E.A., Kroeger, C.D., Yagiela, A.J.: Pharmacology and Therapeutics for dentistry. Mosby Comp. St. Louis, 1975.
15. Or, S., Bulat, F.: Naproxenin post operatif dentoalveolar ağrıya olan analjezik etkisinin klinik olarak araştırılması. *A.Ü. Diş Hek. Fak. Dergisi*, 1987 14(2): 179-186.
16. Pennington, W.G., Alvey, T.N., O'Neil, T.C.A.: Analgesics: Dental Pharmacology, Third ed. Chap. 9. Billing and Sons limited Guilford, London and Worcester 1977.
17. Rosen, M., Absi, G.E., Webster, A.J.: Suprofen compared to dextropropoxyphene hydrochloride and Paracetamol (Cosalgesic) after extraction of wisdom teeth under general anaesthesia. *Anaesthesia* 1985 40: 639.
18. Scoren, D.R., Corn, H., Rhodes, P., Schwarz, M., Segal, L.P., Mark, H.M.: Pain following periodontal surgery: Treatment with a nonnarcotic analgesic compared with two codeine combinations. *Cur. Ther. Res.* 1987 42: (3): 123.
19. Skjelbred, P., Album, B., Lokken, P.: Acetylsalicylic acid vs. Paracetamol Effects on post-operative course. *Europ. J. Clin. Pharmac.* 1977 12: 257.

20. Sugihara, j., Furuuchi, S., Makano, K., Harigaya, S.: Studies on intestinal lymphatic absorption of drugs. I. Lymphatic Absorption of alkyl ester derivatives and monoglyceride derivatives of drugs. *I. Pharmacopia. Dyn.* 1988 *11*:369.

21. Tomlinson, V.R., Ringold, H.J., Qureshi, C.M., Forchelli, E.: Relationship between inhibition of prostaglandin synthesis and drug efficacy support for the current theory of mode of acti-

on of aspirin like drugs. *Biochem. Biophys Res. Com.* 1972 *46*(2): 225.

22. Velicangil, S.: Biyoloji Tıp Eczacılık Bilimlerinde İstatistik Metodları, 2. Baskı, Formül Matbaası, İstanbul 1979.

23. Wade, A.G., Ward, P.J.: A double blind comparison of meptanizol versus paracetamol and placebo in acute and chronic painful conditions presenting to the general practitioner. *Cur. Med. Res. Opin.*, 1982 *8*(3): 172.

Yazışma adresi

Prof. Dr. Necla Timoçin

İ.Ü. Diş Hek. Fak.

Ağız, Diş, Çene Hast. ve

Cerrahisi Anabilim Dalı

34390 Çapa - İstanbul