

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**POSTOPERATİF BOĞAZ AĞRISINA BENZİDAMİN HİDROKLORÜR  
VE DEKSPANTENOLÜN ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Halis CANPOLAT  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı**

**TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Nurçin GÜLHAŞ**

**MALATYA - 2006**

**T.C.  
İNÖNÜ ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**POSTOPERATİF BOĞAZ AĞRISINA BENZİDAMİN  
HİDROKLORÜR VE DEKSPANTENOLÜN ETKİSİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Halis CANPOLAT  
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı**

**TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç. Dr. Nurçin GÜLHAŞ**

# İÇİNDEKİLER

<b>1. Giriş ve Amaç</b>	6
<b>2. Genel Bilgiler</b>	8
2.1. Boğaz ağrısı	8
2.1.1. Trakeal entübasyonu takiben boğaz ağrısı	9
2.1.2. Boğaz ağrısı ve laringeal maske airway (LMA)	12
2.1.3. LMA ve trakeal tüp kullanımını takiben semptomların karşılaştırılması	14
2.1.4. Boğaz ağrısı ve Guedel airway	14
2.2. Postoperatif boğaz ağrısı tedavisi	14
2.3. Benzidamin Hidroklorür	15
2.3.1. Farmakolojik özellikleri	15
2.3.2. Kimyasal özellikleri	16
2.3.3. Farmakokinetik özellikleri	16
2.3.4. Metabolizma ve atılım	17
2.3.5. Antibakteriyel aktivite	17
2.3.6. İnflamasyona etkisi	18
2.3.7. İnflamatuar hücreler üzerine etkisi	18
2.3.8. Membran stabilizasyonu	19
2.3.9. Endikasyonları	19
2.3.10. Kontrendikasyonları	20
2.3.11. Uyarılar- Önlemler	20
2.3.12. Yan etkiler	21
2.3.13. Dozaj ve Kullanım Şekli	21

2.4.Dekspantenol	21
2.4.1. Pantotenik Asit Aktivitesinin Fizyolojik Temeli	22
2.4.2. Dermatolojik Etkileri	23
2.4.3. Emilim	24
2.4.4. Klinik Deneyler	25
2.4.5. Deri yaralanmaları	25
2.4.6. Diğer Endikasyonlar	25
2.4.7. Güvenliği	26
2.4.8. Kullanım ve Dozaj	26
<b>3. Materyal ve Metot</b>	<b>27</b>
<b>4. Bulgular</b>	<b>30</b>
<b>5. Tartışma</b>	<b>35</b>
<b>6. Sonuç</b>	<b>39</b>
<b>7. zet</b>	<b>40</b>
<b>8. Summary</b>	<b>42</b>
<b>9. Kaynaklar</b>	<b>44</b>

## ŞEKİL-TABLO-GRAFİK DİZİNİ

Şekil 1.	Benzidamin hidroklorürün yapısal formülü	16
Şekil 2.	Dekspantenolün yapısal formülü	21
Tablo 1.	Grupların demografik özellikleri	31
Tablo 2.	Grupların POBA insidansı	31
Tablo 3.	Grupların ses kısıklığı insidansı	32
Tablo 4.	Grupların öksürük insidansı	32
Tablo 5.	Grupların ağız kuruluğu ve bulantı kusma özellikleri	32
Grafik 1.	Boğaz ağrısı skorları	33
Grafik 2.	Ses kısıklığı skorları	33
Grafik 3.	Öksürük skorları	34

## 1.GİRİŞ ve AMAÇ

Trakeal entübasyonun neden olduğu postoperatif boğaz ağrısı insidansı hala % 21-65 olarak bildirilmiştir (1). Postoperatif dönemdeki boğaz ağrısı hasta konforunu ve taburculuk sonrası hasta aktivitesini etkileyebilir (2). Laringoskopi sonrası faringolarengeal mukoza hasarı boğaz ağrısının başlıca nedeni olup, sırasıyla mukozal kapiller perfüzyonun bozulması, tüpün kord vokal ve posterior faringeal duvarla olan temasına bağılı oluşan ödem veya lezyonlar diğere nedenleridir (3).

Postoperatif boğaz ağrısının önlenmesi ve tedavisinde daha küçük boyutlu endotrakeal tüplerin kullanımı, düşük kaf basıncı uygulaması, steroid kaplı endotrakeal tüp kullanımı, inhaler formda steroid kullanımı, topikal lidokain uygulaması gibi çeşitli tedavi yöntemleri uygulanmıştır. Lokal anestezi ve anti-inflamatuar özelliğı olan benzidamin hidrokloridin boğaz ağrısını önlemedeki etkinliğı gösterilmiştir (4). Ancak bu uygulama lokal hissizlik, lokal yanma hissi, bulantı, kusma, boğaz irritasyonu, öksürük, ağız kuruluğı, susama, baş dönmesi ve başağrısı gibi istenmeyen yan etkilere sahiptir.

Dekspanthenol epitelizan ve skatrizan bir ajan olup, son yapılan çalışmalarda anti-inflamatuar özelliği de bildirilmiştir (5). Yan etkisi olmayan, dermatoloji, kulak-burun-boğaz, göz kliniklerince yaygın olarak kullanılan dekspanthenoln postoperatif boğaz ağrısına olan etkinliği yeterince araştırılmamıştır.

Çalışmamızda postoperatif boğaz ağrısının önlenmesinde dekspantenol pastil ile benzidamin hidrokloridin etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. BOĞAZ AĞRISI**

Postoperatif boğaz ağrısı (POBA), endotrakeal entübasyon sonrası yaygın bir komplikasyon olup tedavisi gerekir (6-20). Bu komplikasyonun etyolojisi multifaktöryeldir (2,3,8,11,15,16,19,20,21). Trakeal entübasyon sonrası boğaz ağrısı sıklığı % 6-100 arasında (2,3,6,8,13,15,18,19,22,23,24,25,26,27,28,29), laringeal maske airway (LMA) yerleştirilmesinden sonra ise % 0-50 arasında (2,14,24,26,30,31,32,33,34) değişen sıklıkta görülür. Bu kadar değişik sonuçlar, muhtemelen anesteziistler arasında kullanılan teknik (10,30,31,32) ve yetenek farklılıklarına (17) ve boğaz ağrısının tanımlanmasında, hastalar (6) ve anesteziistler arasındaki bireysel farklılıklara bağlıdır (2,10,12,35). Boğaz ağrısı sıklığını araştırmada soru sorma metodu da önemlidir (13,18,20,22,32,33). 129 hastaya indirekt soru sonrası sadece 2 hasta boğaz ağrısından şikayet etmiş. Halbuki 113 hastanın direkt sorgulamasında ise 28 hasta boğaz ağrısından yakınmıştır. Bu fark hastaların operasyon alanı ile direkt ilişkili semptomlar üzerine konsantre olmasına bağlı olabilir.



### 2.1.1. Trakeal entübasyonu takiben boğaz ağrısı

Endotrakeal tüp yerleştirilmesinden sonra laringeal travma gelişebilir ve bu travma daha çok krikoid üzerinde posterioerde ve aritenoidlerin vokal proçesleri üzerinde yer alır. Hasar uzun süre entübe kalan hastalarda daha fazladır (36). Mikroskopik olarak ise submukoza hasarı ile epitelyal kayıp mevcuttur. Olgular 1 saat gibi kısa bir süre için entübe edilse bile fokal veya komplet mukoza epitel kaybı görülür ve tüp yerinde olduğu sürece stroma ve epitelin tamiri de anlamlı değildir (12).Yine elektif cerrahi için entübe edilen olgularda sol kordda daha fazla olmak üzere glottik hematolar gelişebilir (36). Laringoskopi sonrası faringolarengeal mukoza hasarı boğaz ağrısının başlıca nedeni olup, sırasıyla mukozal kapiller perfüzyonun bozulması, tüpün kord vokal ve posterior faringeal duvarla olan temasına bağlı oluşan ödem ve diğer lezyonlar diğer nedenleridir (3).

Boğaz ağrısının yüksek sıklığı ve diğer airway ile ilişkili semptomlar trakeal entübasyon yapılan hastalarda görülme eğilimindedir (3,9,12,13,15,19,20,21,22,25,27,37,38,39,40). 1325 hastalık bir seride boğaz ağrısı sıklığı % 14,4 bulunmuştur (19). Kadınlarda POBA sıklığı, erkeklerden anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (2,6,19,20,27,41). Tiroid cerrahisi (trakeada kafın ve tüpün hareketi nedeniyle) (19,22) ve nazogastik tüp varlığı (3,22,42) semptomları arttıran diğer faktörlerdir. şaşırtıcı bir şekilde entübasyon için birden fazla deneme, boğaz ağrısı sıklığını değiştirmemiştir (19,20,43). Hastaların % 50'sinde ses kısıklığı (36), % 18,5'inde öksürük ve % 70,5'nde boğazda kuruluk gözlenmiştir (19).

Küçük tüp kullanımında, muhtemelen tüpün mukoza yüzeyine yaptığı basıncın azalmış olması nedeniyle, boğaz ağrısı sıklığının azaldığı açıkça gösterilmiştir (3,12,19,20,44).

Trakeal tüp kafı, uzun süreli entübasyonu takiben ciddi sekele neden olur (40). Red –rubber tüp, düşük rezidüel volüm, yüksek kaf basıncına sahiptir ve trakea mukozasında bu yüksek basınç varlığının hasara yol açtığı düşünülür. Tavşan trakeal mukozasında yapılan kan akımı çalışmasında (12), yüksek basınç ve düşük volüm kafı > 30 mmHg (39 cmH<sub>2</sub>O) ile

şişirildiğinde trakea kartilajında iskemi geliştiği gösterilmiştir (9,27). Bu iskemi, trakeal stenoz ve trakeomalazi gibi durumların görülmesine katkıda bulunur. İnce duvarlı, düşük basınçlı yüksek volümlü kaflar kullanıldığı zaman, kan akımının kaf içi basıncın 80-120 mmHg'ya kadar çıksa da azalmadığı bildirilmiştir. Bunun, mukoza üzerine basıncın dağılımına bağlı olduğu açıklanmıştır. Bu yüksek volümlü kaflar 30 mmHg'den fazla basınçlarda kartilajı kaplayan mukozanın perfüzyonuna izin vermiş olsa bile önerilen kaf içi basıncının < 20 mmHg (26 cmH<sub>2</sub>O) olmasıdır.

Yüksek volümlü, düşük basınçlı kafların yerleştirilmesinden sonra, Loeser ve arkadaşları geniş bir şekilde boğaz ağrısı sıklığı üzerine farklı kaf şekilli trakeal tüplerin kullanımının etkilerini araştırıp ve yüksek volüm kaflarının, kaf- trakea temasının daha geniş alan olması nedeniyle boğaz ağrısının beklenenin tersine daha yüksek olabileceğini bildirmiştir (9,11,12,13,25). Ancak yüksek volümlü kaflar trakea mukozasında daha büyük alanda hasara yol açmasına rağmen bu hasar, yüksek basınç kaflarının neden olduğundan daha yüzeyseldir (12,25). Yüksek volüm kafları ile ilişkili bir başka problem onların çapları trakeanınkinden büyükse, gereğinden fazla materyal kırıştır. Bu kırışıklıklar derin mukozal yarıklara yol açabilir. Önerilen ideal kaf çapının, trakeanınkinden daha az çapa sahip olması gerektiğidir.

Yüksek volüm, düşük basınçlı kaflar, trakea entübasyonunu takiben fazla şişirilirse trakea mukozası üzerine yüksek basınç uygulayacaktır (9,16,25,27,42). Yüksek ve düşük volümlü kafların her ikisi hava ile şişirildiğinde N<sub>2</sub>O difüzyonu için basınç ve volümde benzer değişiklikler görülmüştür (9,16,25). Fakat bu değişiklikler kaf anestezi gaz karışımı ile şişirildiğinde görülmemiştir (12,16,42). Bir hayvan çalışmasında, hem salin hem de hava ile kaf şişirilmesi arasında bir karşılaştırma yapıldığında (12), hava ile şişirilen grupta basınç 120. dakikada, salinle şişirilen gruptakine göre anlamlı olarak daha yüksek çıkmıştır (9).

Trakea mukozasına yüksek basınç uygulanması POBA görülmesine katkıda bulunabilir (6,7,9,13,16,18,25,45,42). Brandt anestezi tüpü, 25 mmHg (33 cmH<sub>2</sub>O)'den fazla artmış kaf

içi basıncını önlemek için tasarlanmıştır (9,25). Bu yeni tüple entübe edilen hastalarda POBA sıklığı (% 15), standart Mallinckrodt tüple entübe edilenlerden (% 60) anlamlı olarak daha düşük bulunmuş. Her iki tüpte de benzer şekilde yüksek volüm, düşük basınç kafları mevcuttur. Kaf basınç sınırlaması POBA sıklığını azaltabilir (7,9,16,17,25,27,42). Fazla şişirilmesi, kaf-trakea temas alanını arttırarak POBA sıklığını arttırabilir (9,16,25,42). Bu problemlerden sakınmak için; trakeal entübasyon sonrası kaf dikkatlice şişirilmeli ve aralıklarla ölçülmelidir (9,25,27).

Şaşırtıcı bir şekilde; Loeser ve arkadaşları (12,18), kafsız tüp kullanılmasının kafli tüp kullanılmasından daha fazla POBA sıklığını arttırdığını bulmuşlardır (hastalar ısıtılmış ve nemlendirilmiş gazla solutulduğunda bile). Kafli tüpler lidokain kremle işleme tabi tutulduğunda, suda çözünen jel veya herhangi bir kayganlaştırıcı kullanmayanlara göre POBA sıklığı daha yüksektir (12). Fakat kafsız tüpler % 4 lidokain jel ile işleme tabi tutulduğunda insidans % 90 kadar yüksek ve boğaz ağrısı şiddeti bu hastalarda anlamlı olarak daha yüksektir. Tersine, kuru tüplerle entübasyon veya % 1 cinchocaine içeren jel ile tüpün kayganlaştırılması arasındaki karşılaştırmada lokal anestezi içeren kayganlaştırıcıların kullanılması faydalı olabilir (12). 248 hastalık çalışmada, kuru tüple entübe edilenlerin % 39'u postoperatif 1. günde boğaz ağrısından şikayet etmiş, tüpe kayganlaştırıcı sürülenlerin ise % 24'ünde boğaz ağrısı olmuştur. Bu da anlamlı olarak farklı bulunmuştur.

POBA üzerine laringotrakeal lidokain sprej uygulamasının etkisi araştırıldığında lidokain sprej uygulanması rutin kullanım için tavsiye edilmemiştir (6,12,22,23,38). Ancak lidokainin intravenöz yoldan verilmesi ile boğaz ağrısını azaltmıştır (22,23).

% 1 hidrokortizon'lu kayganlaştırıcı; KY jel ile karşılaştırıldığında boğaz ağrısı sıklığını % 50'den % 90'a arttırdığı bulunmuştur (13). Betametazon içeren jelin endotrakeal tüpün farinks, larinks ve trakea ile temas eden kısımlarına sürülerek entübe edilen hastalarda POBA (22), ses kısıklığı ve öksürük sıklığının azaldığı gösterilmiştir (39). Lokal anestezi içeren

kayganlaştırıcıların kullanılmasının trakeal entübasyon sonrası POBA'nın azalmasında faydalı olduğunu gösteren çalışma henüz yoktur.

POBA'nda suksametonyumun rolü belirgin değildir (19). Postoperatif iskelet kas ağrısına neden olduğu bilinen suksametonyum, faringeal kaslarda ağrıya yol açabilir ve boğaz ağrısına (2,11,13,15,20) neden olabilir. Hem infüzyon hem de bolus olarak suksametonyum verilen hastalarda postoperatif 24-30 saatde kas ağrısı, boğaz ağrısı ve ses kısıklığı sıklığı anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (12).Ancak bazı çalışmalarda ise suksametonyum POBA'nın sıklığını arttırmadığı bildirilmiştir (12). Standart PVC tüp kullanıldığında lezyonlar sıklıkla aritenoidler arası ve subglottik alanda görülmüştür. Bunun muhtemelen, PVC tüpün elastik geri çekilmesine bağlı olabileceği rapor edilmiştir. Standart PVC grubunda daha fazla hastada laringeal irritasyon, boğaz ağrısı, öksürmede güçlük şikayeti olmuştur (40).

### **2.1.2. Boğaz ağrısı ve laringeal maske airway (LMA)**

LMA yerleştirilmesi sonucu gelişen komplikasyonlar: Faringeal eritem, sinir felçleri (rekürrent laringeal, hipoglossal, lingual), aritenoid dislokasyon, epiglottitis, uvular hasar olarak sıralanabilir. Bu nedenlerin tümü POBA' na neden olabilir.

Vokal fonksiyonlar üzerine trakeal tüp ve LMA'nın etkilerini karşılaştıran ufak bir çalışmada (12), hastalara postoperatif 18-24 saatte indirekt laringoskopi yapılmış. LMA uygulanan 11 hastanın 7'sinde patolojik değişiklikler görülmediği halde geri kalan 4 hastada en yaygın değişiklik faringeal eritem gözlemlenmiştir. Trakeal tüp grubunda anlamlı şekilde daha fazla hastada (LMA grubuna göre) boğaz ve ses parametrelerinde bozulma görülmüştür (12,32).

Yerleştirme tekniğindeki, kullanılan kayganlaştırıcılardaki ve kaf basıncındaki farklılıklar (46,47) nedeniyle trakeal tüpte olduğu gibi, LMA uygulaması sonrası boğaz ağrısı sıklığında da artış rapor edilmiştir (31).

Üreticiler tarafından tavsiye edilen LMA'nın standart yerleştirme tekniği (12) ile yerleştirilmesidir. Bu teknikte, yerleştirmeden önce laringeal maske düz bir zeminde

söndürülmedir. Maskenin sırt kısmına yerleştirmeden önce kayganlaştırıcı sürülmelidir. Uygun kayganlaştırıcılar salin, su ve su bazlı jellerdir. Fakat lokal anestetik içeren jeller de kullanılır. Bu standart teknik diğer 3 metodla karşılaştırılmış; yarı inmiş kafla yerleştirme, tamamen inmiş kafla yerleştirme, kaf tamamen inmiş iken önden arkaya yerleştirme (standart teknik) daha başarılı bulunmuştur (12,31). Birçok çalışma, yerleştirme tekniklerini, kullanılan kayganlaştırıcıları, kaf basınç sınırlamasının etkilerini (32,46,47,48,49), faringeal travma ve POBA semptomlarını değerlendirmiştir. Spesifik yerleştirme tekniğinin kullanılması faringeal travmadan sakınmayı amaçlar (12).

Bazı kaynaklarda, LMA uygulanan olgularda kaf basıncının boğaz ağrısına neden olan bir faktör olmadığı gösterilmiştir (31,32,33,48). Boğaz ağrısı sıklığı üzerine kaf basınç sınırının etkisi pozitif basınçlı ventile edilen hastalarda çalışılmıştır (35). Bu çalışmada kontrol grubunda LMA kaf basınçları monitörize edilmiş, anestezinin ilk 60 dakikasında kaf basıncı N<sub>2</sub>O difüzyonu sonucu anlamlı olarak artmıştır (26,35,49). LMA yerleştirildikten sonra kaf basınçlarının mümkün olduğunca azaltılması boğaz ağrısı sıklığını % 8'den % 0'a kadar azaltmıştır (35). Tidal ventilasyonu etkilemeden spontan soluyan hastalarda kaf içi basıncının 22 mmHg'ya (29 cmH<sub>2</sub>O) azaltılmasının mümkün olduğu gösterilmiştir (46). Kaçak basıncı larinksi orofaringeal sekresyonlardan korumak için spontan soluyan hastalara tavsiye edilen basınçtır (47). Bu basıncın minimum 10 cm H<sub>2</sub>O olması istenir. Çok düşük kaf basınçlarında bunun sağlanması güç olabilir.

Laringeal maske uygulanan hastalarda LMA'nın kayganlaştırılması için , % 2 lidokain jel ile salin karşılaştırıldığında; boğaz ağrısı sıklığının lidokain jel ile azalmadığı saptanmıştır (30). Fakat postoperatif komplikasyon sıklığı (ses kısıklığı, bulantı ve kusma) artabileceği bildirilmiştir. Bu yüzden % 2 lidokain uygun bir kayganlaştırıcı değildir.

### **2.1.3. LMA ve trakeal tüp kullanımını takiben semptomların karşılaştırılması**

Cerrahi sonrasında ve postoperatif 1. günde trakeal tüp uygulanan olgularda disfoni şikayeti LMA uygulanan olgularda ise disfaji şikayeti daha fazladır (33). Gerek trakeal tüp gerekse LMA uygulanan olgular faringeal kuruluk görülür (tüp % 75, LMA % 61) (33). LMA'nın minör laringofaringeal morbidite ile ilişkili olarak daha üstün olmadığı sonucuna varılmış olsa bile (17,33); LMA kullanılması POBA sıklığını trakeal entübasyona göre azaltmaktadır. (2,12,14,24,26,33,35,50).

### **2.1.4. Boğaz ağrısı ve guedel airway**

Oral plastik airway ve yüz maskesi ile anestezi sonrası POBA sıklığı (nemlendirilmiş ve ısıtılmış anestezi gaz kullanılmış) % 15-22'dir (12). Guedel airway kullanılarak ve kullanılmadan anestezi verilen hastalarda boğaz ağrısı sıklığı karşılaştırılan çalışmalarda Guedel airway POBA üzerine etkisiz bulunmuştur (12,15). Trakeal entübasyon yapılan olgularda guedel airway ile gazlı bez kullanımı arasında boğaz ağrısı insidansı açısından bir fark bulunamamıştır (15).

Özet olarak; orofaringeal airway kullanılması boğaz ağrısı sıklığını arttırmadığı görülür. Bu muhtemelen airwayin posterior faringeal duvar ile ilişkili olmamasına bağlıdır. Faringeal mukoza hasarı, sert veya deliksiz aspirasyon kateteri kullanılması sonucu görülebilir. Yumuşak aspirasyon kateterlerinin kullanılması faydalı olabilir (15).

## **2.2. POSTOPERATİF BOĞAZ AĞRISI TEDAVİSİ**

Boğaz ağrısı, ses kısıklığı ve disfaji gibi postoperatif boğaz şikayetleri oldukça yaygındır ve larinks ve farinksin travması ile ilişkilidir. Dikkatli havayolu uygulama teknikleri bu yüzden gereklidir. Uygun boyutlarda trakeal tüp ve LMA seçilmelidir. Lokal anestezi içeren kayganlaştırıcılar faydalı olarak görülmediği gibi bilateral rekürrent laringeal sinir felcine neden olabileceği için zararlı da olabilir. Trakeal mukoza ile minimal temas eden trakeal tüp

kaflarının kullanılması gerekir. Trakeal tüp ve LMA kaflarının basınçları sınırlı tutulmalı ve monitörize edilmesi düşünülmelidir. Bu şekilde nöropraksi riski ve POBA sıklığı azaltılabilir. Airway kullanımından sonra larinksin muayenesi rutin pratikte yapılmadığından çoğu makroskopik yaralanmalar tanı konulmadan kalır. Çoğu yaygın yaralanmalar, sol vokal kord hematomudur. Bunun için spesifik tedavi yoktur fakat kendiliğinden çözülür (12). Vokal kord mukozasının laserasyonu; yırtılmış mukozanın çıkarılması için laringeal mikrocerrahi yapılarak tedavi edilebilir. Bu yaralanma genellikle anatomik ve fonksiyonel bir bozukluğa neden olmaz. Laringoskop bleydi, airway veya hastanın kendi dişleri ile oluşan penetre olan yaralanmalar topikal antibiyotik ile tedavi gerektirebilir (29).

Çoğu vakada, POBA spesifik bir tedavi uygulanmadan kendiliğinden düzelir. Orta ve şiddetli vakalarda akut boğaz ağrısının semptomatik tedavisi için kullanılan benzydamin hidroklorid gibi bir ilaç içeren gargara ile disfaji ve ağrıyı tedavi etmek faydalı olabilir (12). Benzydamin hidroklorid lokal anesteziye de sahip topikal nonsteroid anti-inflamatuar (NSAI) bir ajandır. Alkalin pH'ya sahiptir, inflame dokularda konsantre olur ve sistemik emilimi çok azdır.

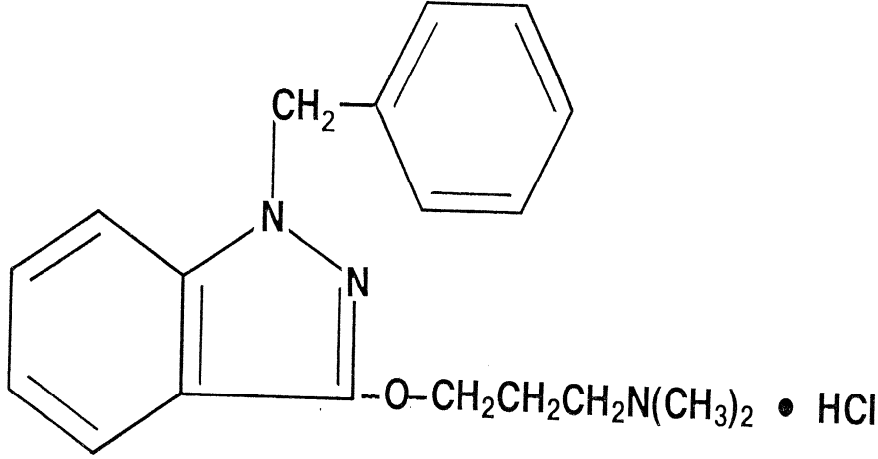
## **2.3. BENZİDAMİN HİDROKLORÜR**

### **2.3.1. Farmakolojik özellikleri**

Benzidamin HCL, sistemik ve topikal yolla kullanılabilen analjezik ve anti-inflamatuar bir ilaçtır (4,51,52,53,54,55,56). Ayrıca anti-ödem (57), anti-piretik, anti-tussif ve kas gevşetici etkisi bulunmaktadır (58). Bu etkilerini hücre membranını stabilize ederek, damar permeabilitesini azaltarak ve düşük konsantrasyonlarda, muhtemelen prostaglandin sentezini inhibe etmeden (59) gösterir (51). Yumuşak doku zedelenmesine bağlı akut (primer) enflamasyonlarda (4,51), enflamasyonun lokal mekanizmalarını etkileyerek anti-enflamatuar, anti-ödem ve analjezik etki gösterir (51,53,54,60). Boğaz ağrısı rahatlama için ağız spreyi (53,56), yumuşak doku, deri ve eklemlerdeki enflamasyonlarda deriye uygulanan jel

preparatları mevcuttur (51). Birçok farmakolojik etkileri bilinmesine rağmen benzidaminin aksiyon modeli saptanamamıştır (51,59).

### 2.3.2. Kimyasal özellikleri



Şekil 1. Benzidamin hidroklorürün yapısal formülü

Benzidamin HCl'ün kimyasal yapısı: 1-Benzil-3[3-(Dimetilamino) propoksi]-1 H-indazol (52).

Benzidamin hidroklorür formülasyonlu bir bazdır (54). İyonize olmayan formda lipitte yüksek çözünürlüğü vardır (51).

Benzidamin flüoresandır ve HPLC analizi ile flüorometrik olarak tespit edilir (51). Ultraviyole ortamda absorbans ve flüoresansı muhtemel bir farmakolojik etki ile ilişkili olabilir. Benzidamin ve ilgili bileşiklerin ultraviyole ortamdaki absorbansına bağlı olarak katarakt oluşumunu azalttığı veya lens proteini ile moleküler etkileşimi ultraviyole hasarı azalttığı ileri sürülmektedir (51).

### 2.3.3. Farmakokinetik özellikleri

Gargara yapma için su içindeki hidroklorür tuzunun 4 mmol/L solüsyonunun 15 ml'si benzidamin için önerilen dozdur (51). Sadece gargara için kullanılan benzidamin solüsyonunun bu yüksek konsantrasyonu geçicidir ve geriye kalan materyal tükürük tarafından dilüe edilir. Ticari olarak bulunan benzidamin gargaralarının pH'ı 4,5-5,0'dır. Fakat bu



tamponlanmadığından tükürük pH'ını çabucak yükseltir ve pH ortalama 7 olur. Benzidaminin 30 saniyelik gargara uygulaması ile bukkal doku içine sınırlı emilim olacaktır (51). Yanak mukozası içine emilen bu küçük miktar zayıf sistemik yararlanım ile doğrulanmıştır. Pik plazma konsantrasyona (0,5 mmol/L) ulaşması ortalama 3 saatte gözlenmiştir (51).

50 mg benzidaminin oral alınmasını takiben 1,5 saat sonra plazma pik konsantrasyonu 1,5 mmol/L olarak gözlenmiştir (51). Gastrointestinal sistemde tamamen ve hızlıca emilir (61). Benzidaminin yüksek oral emilimi, yüksek lipid çözünürlüğü ve nispeten düşük klirensi ile tutarlıdır.

Benzidaminin protein bağlama kapasitesi %20'den daha azdır (51). Proteine az bağlanması ve iyonize olmayan formda yüksek lipid çözünürlüğünden dolayı dokulara serbestçe diffüze olur. Benzidaminin dağılımı, diğer birçok ilaçtan daha az dokuya alınmasına rağmen birçok lipitte çözünen ilaca benzer.

Topikal tatbikle iyi absorbe edilmesi ve ağızdan verilen dozdan daha düşük dozun aynı doku konsantrasyonunu sağlaması, benzidamin HCl'ün lokal enflamasyonlarda topikal kullanımının daha etkili olmasını sağlar ve buna karşılık sistemik ve toksik etki ihtimalini en aza indirir (53).

#### **2.3.4. Metabolizma ve atılım**

İki çalışmada ilacın büyük miktarının (%50-65) değişmeden idrarla atıldığı rapor edilmiştir (51,62). Diğer bir çalışmada ise sadece %5'inin değişmeden idrarla atıldığı gösterilmiştir (61). Benzidaminin baz formunun yüksek lipid çözünürlüğü renal tübülde pasif emilim ile ilişkilidir. Birkaç inaktif okside metaboliti idrarla atılır. Plazmadaki total metabolitlerin yarı ömrü ana bileşikten daha uzundur (61).

#### **2.3.5. Antibakteriyel aktivite**

Benzidamin gargara olarak kullanılan konsantrasyonlarda non-spesifik antibakteriyel özelliğe sahiptir (4,51,53,62). Benzidamin 3 mmol/L konsantrasyonda, geniş spektrumlu

antibiyotiklere dirençli suşlara karşı etkilidir (62,63). Bu özellik viral farenjit sonrası sekonder bakteriyel enfeksiyon gelişimini önleyebilir.

Benzidamin ve bazı antibiyotiklerin, özellikle tetrasiklinin kombinasyonları sinerjistik etkiye sahiptir. Tetrasiklin ve kloramfenikol gibi antibiyotiklerin bakteriyel alınımını artırır ve bu etki sinerjistik etkiden sorumlu olabilir (63).

### **2.3.6. İnflamasyona etkisi**

Benzidamin kan damarlarında venokonstrüksiyonu inhibe eder, kan damarlarında spesifik reseptör üzerine etkiden ziyade non-spesifik etki gösterir (51,57). Histamin tarafından oluşturulan vazodilatasyon ve artmış vasküler permeabilite de benzidamin tarafından inhibe edilir (52,57). Bununla beraber benzidamin inflamasyon sırasında oluşabilecek damar değişikliklerini azaltarak anti-enflamatuar etki gösterir.

Aspirin gibi asidik NSAID'lar prostanooidlerin sentezinin inhibisyonuyla anti-inflamatuar etkilerini gösterirler. Benzidamin bu drogların aksine sadece zayıf bir inhibitördür ve in vitro PG sentez inhibisyonu için belli bir konsantrasyonunun üzerinde olması gerekir (55). Hatta oral dokulardaki konsantrasyonlar genellikle prostanooidlerin sentez inhibisyonu için gerekli olan konsantrasyondan daha azdır (51,53).

Aspirin benzeri NSAID'ların farmakolojik bir özelliği de, gastroprotektif prostaglandinlerin sentezini büyük ölçüde inhibe ederek gastrointestinal toksisite oluşturmasıdır. Bazı şartlar altında, PGE2 sentezi benzidamin tarafından artırılır. Prostaglandinlerin sentezini belirgin inhibe edici etkisi olmamasından dolayı gastrointestinal sisteme toksik değildir (51,53,57).

Benzidamin ayrıca lipooksijenaz yolunu inhibe ederek anti-inflamatuar etki gösterir (51,55).

### **2.3.7. İnflamatuar hücreler üzerine etkisi**

Birçok ilacın anti-inflamatuar etkisi inflamatuvar hücreler üzerine direkt etki ile sağlanabilir (54). İnflamasyonda rol alan iki önemli fagosit cevabı, degranülasyon sonucu oluşan litik enzim salınımı ve respiratuvar patlamadır. Benzidamin bu iki fagosit cevabını inhibe edebilir

(51). Granül ve litik enzim salınımının inhibisyonu, membran stabilizasyonu denen genel fenomen içindedir. Bu membran stabilize edici aktivite benzidaminin anti-inflamatuar özelliklerinden bazılarını açıklayabilir. Nötrofil degranülasyon ve litik enzim salınımının inhibisyonu, benzidaminin membran stabilize edici etkisine bağlanabilmektedir (51,54,55).

Benzidamin, insan monositlerini uyararak TNF- $\alpha$  sentezini inhibe eder (51,59).

### **2.3.8. Membran stabilizasyonu**

Benzidaminin genel bir membran stabilize edici etkisi olduğu gözükmemektedir (51,55). Gönüllü sağlıklı insanlarda çalışıldığında, 4 mmol/L benzidamin gargara solüsyonu 90 dakika lokal anestezi etki (4,52) oluşturmuş ve yutmayı deprese ettiği iddia edilmiştir (64).

Benzidamin gibi diğer membran stabilizatörleri de (yüksek konsantrasyonda  $\beta$ -blokerler ve lokal anestezi etki gibi) insan nötrofillerinin oksidatif patlamasını inhibe eder (51).

### **2.3.9. Endikasyonları**

Benzidamin zararlı bir uyarıcı ve ajan ile dokunun etkilendiği, lokalize inflamatuvar sürecin olduğu fakat sistemik reaktivitenin normal olduğu primer inflamasyonda etkilidir (53,54,60).

Primer tip inflamasyonda; ödem, eritem, ağrı, ısı artışı ve fonksiyonel bozukluk meydana gelir ve bu durumda benzidamin etkilidir (53,56). Benzidamin non-inflamatuar ağrı etkilidir (58). Deneysel farmakoloji benzidaminin endike olduğu dört elektif uygulama alanını önermektedir.

1) Solunum sistemi ve oral kavitenin inflamatuvar durumlarında (58,60). Benzidamin sprey ve gargara, anjin, larenjit, tonsillit, faranjit ve bunlarla ilişkili ağrı ve disfajinin tedavisinde (52,65) (uygun antibakteriyel tedaviye yardımcı olarak), radyoterapi (53,60,66), kemoterapi (66) ve trakeal intübasyona bağlı oluşan mukozitlerde (56,67) ağrı giderilmesini sağlar (51).

Ağız ve diş eti hastalıklarında (53,60); gingivitis, glossitis, aft, paradental hastalıklar, yardımcı tedavi olarak konservatif diş tedavileri, diş çekimleri ve dental cerrahi sonrası benzidaminin lokal kullanılması (51) ağrı ve inflamasyonu azaltabilir.

2) Post-operatif inflamatuvar komplikasyonların tedavi ve önlenmesinde (4,51,68). Post-travmatik ağrı (4) ve ödemin tedavisinde (burkulma, fraktür, kontüzyon, kas ağrısı vb.) (57).

3) İnflamatuvar sürecin hastalığın ana özelliği olduğu ürogenital inflamatuvar hastalıklarda (eğer inflamatuvar sürece bir infeksiyöz süreç eşlik etmekte ise uygun anti-infektif tedavi de gereklidir); servisit, vulvo-vaginit (60), prostatit, metrit, salpingo-ooforit, epididimo-orşit, sistit, piyelosistit, ureterit, uretrit (58).

4) Bacakların venlerini ve hemoroidal pleksusu etkileyen vasküler bozukluklar; flebit, periflebit, flebo-tromboziste kullanılmaktadır (58).

### **2.3.10. Kontrendikasyonları**

Benzidamin tedavisi ile bilinen spesifik bir kontrendikasyon bilinmemektedir (52).

### **2.3.11. Uyarılar-Önlemler**

**Tantum Verde Spray;** Tavsiye edilen dozu (1 defada 4 püskürtme =1,08 mg; günde 6 defa = 6,48 mg) oral dozun yaklaşık 20'de biridir.

Difenilhidantoin ve lobelin alkaloidi alan hastalarda benzidamin (toksisitesini arttırdığından) alımından kaçınılmalıdır (58).

Önerilen terapötik tek dozun 50 katına eşit dozda kaza ile alan çocuklarda akut zehirlenmeye neden olmaktadır (58). Akut zehirlenme, klonik konvülsiyon, eksitasyon, halisünasyon ve daha az sıklıkla somnolans ve ileri derece bitkinlik ile karakterizedir. Semptomlar bilinen bütün vakalarda dikkate değer etki olmaksızın azalmaktadır, sadece 70 mg/kg dozda alındığında tek bir çocuk olguda ölüm bildirilmiştir.

İnsanlarda ve hayvanlarda toplanan deneyimler gösteriyorki; yüksek doz benzidamin alındığında iki sonuç oluşabilir: Ya birkaç saat içinde ölüm veya tamamen iyileşme olur. Böylece benzidamin zehirlenmesinde ilacın atılımını hızlandıran yaygın önlemlere başvurma önerilmektedir (58).

**Hamilelik:** Hayvanlarda üreme çalışmalarında benzidamin kullanımına bağlı teratojenik ve embriyotoksik etki gözlenmemiştir (58).

**2.3.12. Yan etkiler:** Geçici gastrointestinal şikayetler hariç, yayınlanmış raporlardan elde edilen bilgilerden ve 8000 ilgili hastadan, hiçbir yan etki rapor edilmemiştir (58).

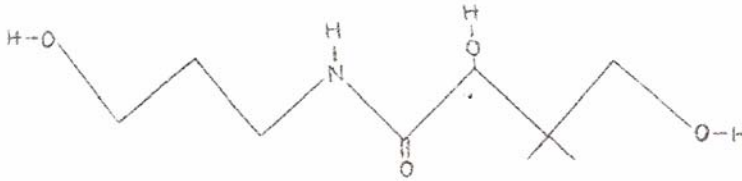
### 2.3.13. Dozaj ve Kullanım

Önerilen tek doz benzidamin 0,7-1 mg/kg veya 1 veya 2 tablettir (her tablet 50 mg'dır).

Önerilen günlük dozaj 150-200 mg 'dır. Tedavi süresi 3-15 gündür (58).

**Benzidamin HCL Sprey;** Her püskürtme 0,18 ml ve 0,270 mg'dır. Bir defada 4 püskürtme, günde 2-6 kez tekrarlanarak kullanılır. Tedavi süresi ortalama 4-5 gündür.

## 2.4. DEKSPANTENOL



Şekil 2. Dekspantenolün yapısal formülü

Dekspantenolün kimyasal yapısı: (R)-2,4-Dihidroksi-N-(3-hidroksiipropil)-3,3-dimetilbutiramid

Dekspantenol; B kompleks vitaminlerin bir üyesi olan pantotenik asidin alkolik analogudur (vitamin B5) (69). Dekspantenol enzimatik olarak pantotenik aside oksitlenir ve koenzim A'nın yapısına girerek dokulara dağılır (5,69,70,71). Pantotenik asit optik olarak aktif olup sadece dekstrorotator izomeri biyolojik aktiviteye sahiptir. Dekspantenol suda ve alkolde çözünür, pratik olarak yağda çözünmez ve sıvılarda pantotenik asitin en stabil formudur.

Dekspantenol % 2-5'lik konsantrasyonlarda merhem, emülsiyon veya solüsyon şeklinde deride ve mukozal lezyonlarda tedavi amaçlı kullanılır. Avrupada satışa çıkarılan topikal formülasyonlar % 5 konsantrasyondadır. US Gıda ve İlaç Yönetimi % 2'lik dekspantenol

preparatlarını, çeşitli dermatozlarda veya şiddetli kaşıntıyı gidermede kullanımını onaylamaktadır. Sonuçta dekspantenolün topikal formda kullanılmasına ilaveten sistemik olarak da erişkinlerde 250-500 mg dozlarda uygulanabilir.

Klinik araştırmalar çeşitli patolojik durumların tedavisinde dekspantenol preparatlarının kullanımının yararlı olduğunu göstermiştir. Dekspantenolün özellikle řu endikasyonlarda da kullanılabileceği belirtilmiştir (69):

1) Burundaki mukozal lezyonlarda, gözün korneal veya konjoktival lezyonlarında adjuvan olarak topikal kullanımı (72).

2) Postoperatif barsak tonüsünün azalması ve peristaltik hareketlerin ağırlaşmasında sistemik olarak kullanılır (70).

3) Yanıcı ayak sendromunda

4) Enteral ve parenteral beslenmede ve multivitamin preparatlarında bulunmaktadır.

Pantotenik asit gerekli bir besin olmasına rağmen, günlük gereksinimi tam olarak bilinmemektedir. Yetişkinler için günlük gereksinim miktarı 4 ile 7 mg arasındadır.

Pantotenik asidin geniş dağılımı düşünöldüğünde, yetersizlik görölmesi olası değildir (69).

Pantotenik asitin diyetsel eksikliği klinik olarak tanımlanmamıştır (diğer yetersizlik durumlarıyla ilişkili olanlar hariç). Deneysel pantotenik asit eksikliğinin semptomları; somnolans, halsizlik, baş ağrısı, hiperrefleksinin izlediği el ve ayaklardaki uyuşma, kas güçsüzlüğü, kardiyovasküler instabilite, gastrointestinal şikayetler, enfeksiyonlara duyarlılıkta artış görölür (69,70). Ayrıca infertilite, spontan abortuslar, neonatal ölümler, büyüme geriliği, adrenokortikal disfonksiyon, anormal cilt ve ani ölümler de görülebilir (69,70).

#### **2.4.1. Pantotenik Asit Aktivitesinin Fizyolojik Temeli**

Lipmann ve arkadaşları sülfanilamidlerin asetilasyonunda pantotenik asit içeren kofaktörlere ihtiyaç olduğunu göstermiştir. Pantotenik asit sağlıklı insanlara ve hayvanlara uygulandığında spesifik etkileri gözlenmemiştir (69). Pantotenik asit koenzim A'nın bir bileşenidir, koenzim

A'nın sülfidril grubuyla çeşitli uzunluktaki tepkime fragmentleri olan asetil gruplarının transferi gibi enzimle katalizlenen reaksiyonlarda kofaktör olarak görev alır. Bu reaksiyonlar porfirilerin, steroid hormonların, sterollerin sentezi kadar, yağ asitlerinin yıkımı, glikoneogenezis ve karbonhidratların metabolizmasında önemlidir. Açıl taşıyıcı proteinlerin bir bileşeni olan pantotenat yağ asidi sentezinde gerekmektedir. Koenzim A yağ asidi asetilasyonu, internal aminoasitlerin asetilasyonu ve N-terminal asetilasyonda olduğu gibi proteinlerin modifikasyonuna da katılır.

Koenzim A hücre membranı boyunca taşınmaz fakat pantotenik asit taşınır. Pantotenik asit, asetilkolin sentezinin son basamağında koline asetilkoenzim A'dan bir asetil grubunun transferine katkıda bulunur. Asetil kolin içeriğinde azalma, azalmış peristaltizmle sonuçlanabilir.

#### **2.4.2. Dermatolojik Etkileri**

Pantotenik asidin, metabolik yollardaki rolünden dolayı normal epitelyal fonksiyonlar için gerekli olduğu görülür (5,69).

Topikal dekspantenol cilt yumuşaklığını ve elastisitesini sağlayan bir nemlendirici olarak etki eder (69,71). Bu etkisi dekspantenolün nem çekme özelliğinden kaynaklanabilir. Cilt bakım ürünleri içinde dekspantenol nemlendirici olarak rol oynayabilir fakat etki mekanizması henüz tam olarak anlaşılammıştır. Rastgele çift-kör plasebo-kontrollü çalışmada dekspantenolün, epidermal koruyucu fonksiyonlarda, iki farklı lipofilik araçla formülasyonunun topikal etkisi in vivo olarak çalışılmış (69). 7 günlük dekspantenol tedavisi ile transepidermal su kayıpları azalmış ve stratum korneum hidrasyonu düzelmiştir (69,71).

Dekspantenolün anti-inflamatuar (71) aktivitesinden dolayı, bebek bakım preparatlarına ve güneş sonrası koruyucuları gibi çeşitli kozmetik ürünlerine eklenmiştir (5,69). Bununla birlikte klinik ve deneysel çalışmaların sonucu belirsizdir; % 4,2'lik pantenol merhem ultraviole radyasyonu sonunda gelişen inflamasyonun oluşmasında ve ilerlemesinde koruyucu

etkiye sahip değildir ve dekspantenol kremin radyoterapi sırasında yararlı etkisi yoktur. Tersine dekspantenol yüklü küçük partiküller plaseboya göre daha üstündür (69). Bununla ilişkili deneysel UV-bağımlı eritem üzerine antienflamatuvar etkileri doza bağımlıdır.

Fibroblastların proliferasyonu yara iyileşmesinde önemli bir faktördür. Dekspantenol ile yapılan in vitro deneylerde insan fibroblastlarının proliferasyonu kanıtlanmıştır (69,73,74). İn vitro insan gingival fibroblastlarında dekspantenol merhemini (% 0,5-10'luk konsantrasyonlarda) etkisi tanımlanmıştır. Test edilen tüm konsantrasyonlarda mitotik indeks artmış; bununla birlikte en önemli etki en düşük konsantrasyonda (% 0,5) elde edilmiştir; merhemini en yüksek konsantrasyonunda en düşük etki gözlenmiştir. İnsan fibroblastları üzerine yapılan birçok in vitro çalışmada; pantotenik asit veya türevlerini içeren kültürlerde, kollajen sentezi, fibroblastların tutunması, hücre göçü ve artmış proliferasyon gösterilmiştir (69,73).

Dekspantenol fibroblast hücre kültürlerinde, hücre koruyucu etkiyle ve fibroblast hücrelerini aktifleyerek yara iyileşmesi faaliyeti gösterir (69,73). Suction-blister modelindeki in vivo bir çalışmada yara iyileşmesini hızlandırmış % 5 dekspantenol içeren emülsiyon gösterilmiştir. Dekspantenollü ve dekspantenolsüz formülasyonların yara iyileşme hızının karşılaştırılmasında; dekspantenollü formülasyonlarda yara iyileşmesinin daha hızlı olduğu birçok deneyde gözlenmiştir (73,74).

### **2.4.3. Emilim**

Pantotenik asidin tersine dekspantenol, deriden iyi emilir ve hızlıca pantotenik aside dönüştürülür. Dekspantenolün deri yolu ile emilimi kesilmiş insan derisi ile in vivo olarak çalışılmıştır. Buna göre dekspantenol canlı epidermise penetre olur. Merhemle karşılaştırıldığında zeytinyağı içinde dekspantenolün uygulanmasından sonra emilimin azaldığı bulunmuştur.

İnsanlarda yapılan topikal uygulama çalışmalarında, saç, saç kökleri, tırnaklar, derinin dermis ve epidermis tabakasında pantotenik asidin artmış konsantrasyonları gösterilmiştir (5,69).



#### **2.4.4. Klinik Deneyler**

Dekspantenol özellikle Avrupa'da on yıllardır cilt bakımında ve yaraların tedavisinde kullanılmaktadır (5,69). Eggensperger'e göre deri transplantasyonlarında, skar tedavisinde (73), yanık yaralarında ve farklı dermatozlarda dekspantenolün yararlı etkilerinin olduğu gösterilmiştir (5). Kaşınmanın azaltılması, granülasyon ve epitelizasyonun uyarılması, dekspantenol formülasyonlarının en önemli etkileridir. Ayrıca lokal kan akımının azalması da gösterilmiştir. Dekspantenol merhem çocuk bezi dermatitinin tedavisinde etkili olduğu gösterilmiştir. Moosmann, yara iyileşmesinde dekspantenol tedavisi ile epitelizasyonun hızlandığına işaret etmiştir (69,73,74). Dekspantenol anal fissürler veya bacak ülserlerinde kullanılabilir.

#### **2.4.5. Deri yaralanmaları**

Yaralanmış insan cildinde dekspantenolün % 2-5'lik konsantrasyonları rejenerasyonu uyarır (69,71). Yara iyileşmesinde dekspantenolün faydası, suyun yağdaki emülsiyonlarını kullanan bir çift kör klinik çalışma bildirilmiştir. Dekspantenol kullanılan 15 erişkin erkek katılımcıda yara iyileşmesindeki fayda ultrason ve histolojik teknikler kullanılarak değerlendirilmiştir. Histolojik olarak, dekspantenol 15 katılımcıdan 10'unda iyileşme uyarılmasında etkili bulunmuştur.

Dekspantenol formülasyonlarının kozmetik özellikleri hastaların %90'ından fazlasında iyi veya çok iyi olarak değerlendirilmiştir (69,75).

#### **2.4.6. Diğer Endikasyonlar**

Dekspantenol içeren topikal formülasyonların yararlı etkileri deri transplantasyonu ve yanıkları takip eden skarların günlük bakımında rapor edilmiştir (69). Yapılan klinik deneylerde, farklı deri lezyonlarından sonra oluşan skarların düzeltilmesi heparin, allantoin kollojen ve dekspantenol içeren formülasyonların uzun süreli topikal kullanılması ile mümkün olduğu görülmüştür.

Dekspantenol venöz hastalıklar ve spor yaralanmalarının tedavisinde kullanılan topikal preparatların bir bileşenidir. Dekspantenol diğer aktif maddelerin ciltten emilimini kolaylaştırmak için eklenmiştir. Yaşlanmış cildi olan 5 yaşlı bayanda yapılan bir çalışmada, A vitamini su-yağ emülsiyonu, E vitamini, üre ve pantenol ile tedavi edilen cilt alanlarında önemli klinik ve histolojik iyileşme gözlenmiştir (69). Pantenol oftalmik jel veya % 5'lik pantenol göz merhemi ile korneal erezyonların ve dekspantenol ile göz kuruluşunun tedavisinde pozitif klinik deneyimler rapor edilmiştir.

#### **2.4.7. Güvenliği**

Genel olarak dekspantenol atoksik olarak sınıflandırılabilir (69,70,75). Bununla birlikte bir vakada yan etkiler rapor edilmiştir.

Dekspantenol ile allerjik ve irritatif reaksiyonlar (75) görülebilir (72). Bir hastada dekspantenole duyarlılaşma, pantotenik asitin oral alınımı sonucunda bir vakada ellerde egzama ve bir hastada da kontakt ürtiker rapor edilmiştir. Dekspantenol, göz tedavisi uygulaması ile tip-4 allerjik reaksiyonları içeren potansiyel ajanlar arasında bahsedilmiştir. Yama testinde dekspantenole pozitif reaksiyon, bu sonucu desteklemiştir. Dekspantenolun yaygın kullanımı ile ilişkili kontakt allerji çok nadir olarak görülür.

#### **2.4.8. Kullanım Şekli ve Dozaj**

Pastil formu 100 mg dekspantenol, şeker, ihlamur çiçeği aroması ve portakal aroması içerir. Ağız ve farenks hastalıklarında günde 2-6 pastil ağızda yavaşça eritilir.

Merhem formu yağdan zengin olup 1 gr' ında 50 mg dekspantenol (% 5) bulunur ve kuru lezyonlarda günde 1-2 kez kullanılır.

Krem formu (% 5) hafif ve hızla nüfuz eden formülü ile, sulantılı lezyonlarda, korunmasız deri yüzeylerinde (örnek: yüz) ve saçlı deride günde 1-2 kez kullanımı tavsiye edilmektedir.

Ampul formu 500 mg dekspantenol içerir, günde bir veya haftada birkaç defa s.c, i.m. veya i.v. olarak kullanılır. Ayrıca dekspantenolün solüsyon ve plus krem formu da bulunmaktadır.

### **3. MATERYAL ve METOD**

Bu çalışma İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulunun ve hastaların onayı alındıktan sonra, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı'nda Aralık 2004-Eylül 2005 tarihleri arasında genel anestezi altında operasyon planlanan ASA I-II, 15-70 yaş arası 180 erişkin olguda gerçekleştirildi.

Entübasyonu zor olan, entübasyon için stile gerektiren, krikoid bası uygulanan ve birden fazla deneme sonrası entübe edilen olgular ve laringo-faringeal rahatsızlığı olan, ideal vücut ağırlığının %25 üstünde olan, kooperasyon güçlüğü çekilen, psikiyatrik problemleri olan, ağız-boyun operasyonları geçirecek olan, ilaç duyarlılığı bilinen olgular çalışmaya alınmadı. Ayrıca operasyon süresi 30 dakika altında ve 6 saat üstünde olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Olguların sigara içme alışkanlıkları operasyon öncesi sorgulandı.

Premedikasyon uygulanmayan olgular operasyondan 30 dakika önce zarf çekme yöntemi kullanılarak rastgele 3 gruba ayrıldı. Benzidamin Grubuna (Grup B, n=60) bir defada 4 püskürtme Benzidamin HCI sprey posterior farengeal duvarı da içine alacak şekilde ağız

içerisine sıkıldı ve induksiyona başlamadan 5 dakika önce bu işlem tekrarlandı. Dekspantenol grubuna (Grup D, n=60) ise operasyondan 30 dakika önce 2 adet dekspantenol pastil ağızda emdirildi. Kontrol grubu (Grup K, n=60) operasyondan 30 dakika önce 4 püskürtme distile su posterior farengeal duvarı da içine alacak şekilde ağız içerisine sıkıldı. İlacı uygulayan kişi entübasyon, ekstübasyon ve postoperatif değerlendirmeye katılmadı.

Operasyon odasına alınan hastalara, elektrokardiyografi, pulse oksimetri ve noninvaziv kan basıncı monitörizasyonunu takiben intravenöz kanülasyon 20 G kanül ile sağlandı. Anestezi induksiyonu propofol 2-3 mg/kg + vekuronyum 0.1 mg/kg + fentanil 1 µg/kg + lidokain 1 mg/kg ile sağlandı. Entübasyon en az iki yıllık deneyime sahip asistanlar veya uzman doktorlar tarafından yapıldı. Bayanlar 7, erkekler ise 8 numaralı endotrakeal tüple entübe edildi. Entübasyon sırasındaki ıkmalar kaydedildi. Entübasyon koşulları sınıflandırıldıktan sonra, tüp kafi hava ile şişirildi.

#### **Entübasyon Koşulları:**

**A- Mükemmel:** Çene kasları iyice gevşek, ağız genişçe açılıyor, vokal kordlar iyi gözleniyor, kordlar ayrık, abdükte, entübasyonda ıkmama yok.

**B- Tatminkar:** Çene kasları gevşek, ağız kolayca açılıyor, kordlar iyi gözleniyor, dokunmayla hafif kord hareketi, abdükte, entübasyonda minimal ıkmama var.

**C- Sıkıntılı:** Çene kasları iyi gevşemiş değil, ağız kolayca açılıyor, kordlar iyi gözlenmiyor, ancak entübasyona engel değil.

**D-Olanaksız:** Çene gevşemesi kötü, ağız açılmasına direnç var, kordlar iyi görülemiyor veya hiç görülüyor, görülürse abdükte, entübe edilemiyor, edilebilirse aşırı ıkmama ya da vücut hareketi var, olarak sınıflandırıldı.

Tüp kaf basıncı 20 mmHg (26 cmH<sub>2</sub>O) ile sabit tutuldu. Operasyon boyunca 30, 60, 90, 120, 150 dakikalarda kaf basıncı ölçülerek kaydedildi. Tüm bu işlemler sırasında aspirasyon

riskine karşı önlem alındı. İdamede %50 O<sub>2</sub> + %50 N<sub>2</sub>O ve %2 sevofluran ile sağlandı ve ek doz vekuronyum ve fentanil gerektiğinde uygulandı.

Cerrahi işlemin sonunda kas gevşetici antagonizasyonundan sonra sözlü uyarana göz açma yanıtı olduğunda, nazikçe kaf enjektörle indirilerek ekstübasyon yapıldı. Bütün hastalara operasyon sonrası airway uygulanıp aspirasyon işlemi gerekmedikçe yapılmadı. Hasta operasyon sonrası 10., 20., ve 30. dakikalarda derlenme odasında, daha sonraki 6, 12 ve 24. saatlerde serviste boğaz ağrısı, ses kısıklığı ve öksürük açısından değerlendirildi. Postoperatif boğaz ağrısı: şikayeti yoksa: (klas I) ; yutkunma sırasında boğazında gıcık yada tırmalama hissi var, fakat 6. saatte yok olmuş ise: (klas II) ; 12. saatte daha önceki şikayeti geçmişse: (klas III) ; önceki şikayetleri 24. saatte hala devam ediyorsa: (klas IV) olarak değerlendirildi.

Postoperatif ses kısıklığı skorlaması için; ses kısıklığı yok: (skor 0, yok), hasta ile görüşme anında yok fakat daha önceden olmuş ve geçmiş: (skor 1, hafif), hasta ile görüşme anında bize göre yok, fakat hasta şikayet ediyor: (skor 2, orta), görüşme anında mevcut: (skor 3, şiddetli) skorlama sistemi kullanıldı.

Postoperatif öksürüğün değerlendirilmesinde ise; öksürük yok: 0; boğazda minimal tırmalama hissi, soğuk algınlığındakinden daha hafif: 1(hafif); soğuk algınlığındaki kadar: 2(orta); soğuk algınlığındakinden daha şiddetli: 3(şiddetli) olarak değerlendirildi.

Verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel analiz SPSS 13.0 paket program kullanılarak yapıldı. Nonparametrik veriler ve boğaz ağrısı, ses kısıklığı ve öksürük gibi semptomların sıklığını ve ciddiyetini değerlendirmede ki-kare, parametrik verilerin değerlendirmesinde One Way ANOVA testi kullanıldı. P< 0.05 istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Boğaz ağrısı insidansını %55'ten %29' a çekmek için  $\alpha$ :0.05 Power: 0.80 için her gruba alınması gereken olgu sayısı 56 idi.

#### 4. BULGULAR

Grupların demografik özellikleri, sigara içme alışkanlıkları ve entübasyon koşulları benzerdi (Tablo 1). POBA insidansı Grup K' da % 23.3-66.6, Grup B' de % 11.6- 61.6, Grup D' de % 36.6-8.3 arasında değişti. POBA insidansı, Grup D' de postoperatif 10. dk' dan itibaren ilk 6 saatte Grup K' ya ve Grup B' ye göre istatistiksel anlamlı olarak düşüktü ( $p<0.05$ ). Grup B ve grup K' da POBA insidansı benzerdi. Postoperatif 12 ve 24 saatlerde ise hem Grup B hem de Grup D' de POBA insidansı Grup K' dan anlamlı olarak düşüktü ( $p<0.05$ ) (Tablo 2).

Boğaz ağrısı sınıflamasına göre grup D' de gözlem süresince hiç şikayeti olmayan olgu sayısı (klas I) grup B' den ve K' dan daha fazlaydı ( $p<0.05$ ). Grup B' de 12 saatte ağrısı geçen olgu sayısı (klas III ) Grup D' den fazla olup ( $p<0.05$ ); 24 saat sonra ağrısı devam eden olgu sayısı (klasIV) Grup B veGrup D' de benzer olup Grup K' dan daha düşüktü ( $p<0.05$ ) (Grafik I).

Ses kısıklığı insidansı Grup K' da % 1.6-60, Grup B' de % 0- 46.6, Grup D' de % 0- 33.3 arasında değişti. Ses kısıklığı insidansı Grup D' de grup K' ve Grup B'ye göre postoperatif ilk 30 dakikada anlamlı olarak düşüktü ( $p<0.05$ ) (Tablo3). Ses kısıklığının ciddiyeti açısından ses

kısıklığı hiç olmayan olgu sayısı (skor =0) Grup D’de, Grup B ve Grup K’dan yüksekti (p<0.05). Grup D’ de skor=2 (hasta ile görüşme anında bize göre ses kısıklığı yok ama hasta şikayet ediyor) olgu sayısı Grup K’ dan anlamlı olarak düşüktü (p<0.05) (Grafik 2).

Öksürük Grup B ve Grup D’de hiçbir olguda gelişmedi Grup K’ da ise insidansı % 1.6-5 arasında değişti (Tablo 4). Öksürüğün ciddiyeti açısından gruplar arasında fark yoktu (Grafik3)

Grup B ve K’ da tüm olgularda ağız kuruluğu gelişti. Grup D’ de 8 olguda ağız kuruluğu gelişmedi. Bulantı kusma insidansı tüm gruplarda benzerdi (Tablo 5).

	Grup B(n=60)	Grup D (n=60)	Grup K (n=60)
Yaş (yıl)	35.9 ± 11.02	34.9 ± 12.82	37.4 ± 12.49
Cinsiyet (K/E)	49 / 11	41 / 19	44 / 16
Boy (cm)	162.3 ± 7.92	163.2 ± 9.12	162.5 ± 7.76
Ağırlık (kg)	66.5 ± 13.94	65.1 ± 12.84	67.8 ± 12.79
Operasyon süresi (dk)	124.2 ± 77.04	108.6 ± 58.50	109.8 ± 74.87
Sigara (içen/içmeyen) olgu	19 / 41	14 / 46	16 / 44
Entübasyon çok iyi / iyi	39 / 21	38 / 22	37 / 23

Tablo 1. Grupların demografik özellikleri

	Grup B(%)	Grup D(%)	GrupK(%)
Boğaz ağrısı 10. dk	38	25*†	48
Boğaz ağrısı 20.dk	46.6	30*†	56.6
Boğaz ağrısı 30.dk	48.3	30*†	58.3
Boğaz ağrısı 6.st	61.6	36.6*†	66.6
Boğaz ağrısı 12.st	11.6‡	8.3*	23.3
Boğaz ağrısı 24.st	11.6‡	11.6*	26.6

Tablo 2. Grupların POBA insidansı

\* p<0.05 Grup D ile Grup K karşılaştırıldığında

† p<0.05 Grup D ile Grup B karşılaştırıldığında

‡p<0.05 Grup B ile Grup K karşılaştırıldığında

	Grup B(%)	Grup D(%)	GrupK(%)
Ses kısıklığı 10. dk	41.6	26*†	55
Ses kısıklığı 20. dk	45	28.3*†	58.3
Ses kısıklığı 30. dk	46.6	33.3*†	60
Ses kısıklığı 6. st	5	0	5
Ses kısıklığı 12.st	6.6	3.3	3.3
Ses kısıklığı 24.st	0	0	1.6

Tablo 3. Grupların ses kısıklığı insidansı

\* p<0.05 Grup D ile Grup K karşılaştırıldığında

† p<0.05 Grup D ile Grup B karşılaştırıldığında

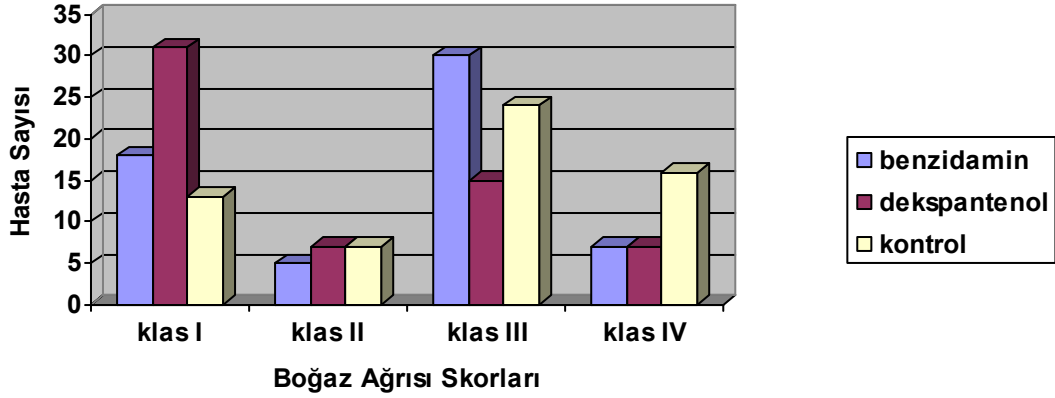
	Grup B(%)	Grup D(%)	GrupK(%)
Öksürük 10. dk	0	0	5
Öksürük 20. dk	0	0	5
Öksürük 30. dk	0	0	3.3
Öksürük 6. st	0	0	5
Öksürük 12. st	0	0	3.3
Öksürük 24. st	0	0	1.6

Tablo 4. Grupların öksürük insidansı

	Grup B (n=60)	Grup D (n=60)	Grup K (n=60)
Ağız kuruluğu olan / olmayan(n)	60 / 0	52/8	60/0
Bulantı kusma olan / olmayan (n)	10/50	9/51	11/49

Tablo 5. Grupların ağız kuruluğu ve bulantı kusma özellikleri



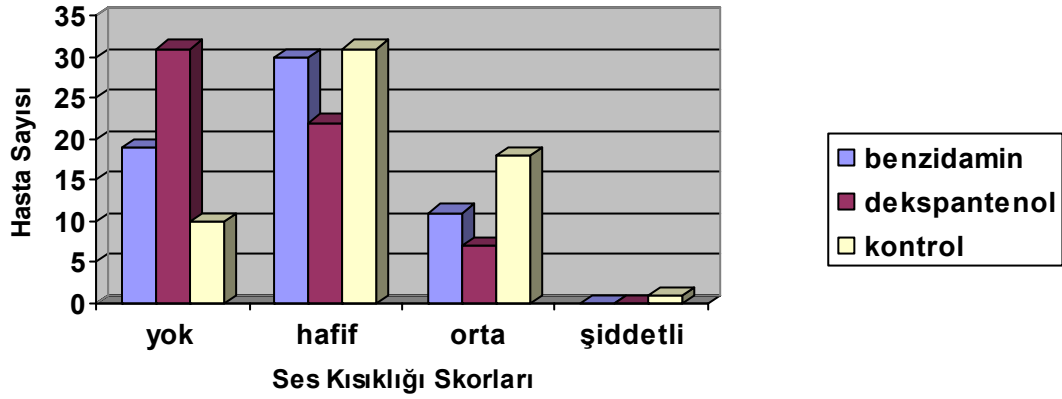


Grafik 1. Boğaz ağrısı skorları

Klas I olgu sayısı Grup D’de, Grup B ve Grup K’den anlamlı olarak yüksek ( $p<0,05$ )

Klas III olgu sayısı Grup B’de, Grup D’den anlamlı olarak yüksek ( $p<0,05$ )

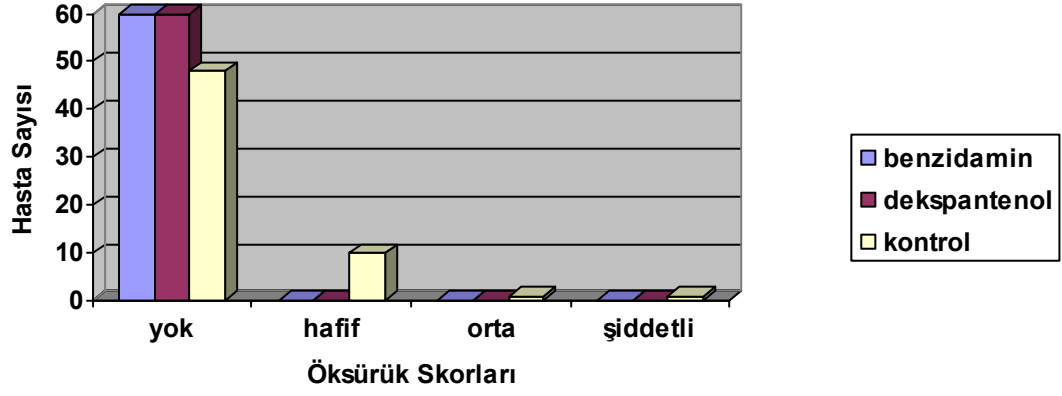
Klas IV olgu sayısı Grup K’da, Grup B ve Grup D’den anlamlı olarak yüksek ( $p<0,05$ )



Grafik 2. Ses kısıklığı skorları

Ses kısıklığı olmayan (yok) olgu sayısı Grup D’de, Grup B ve Grup K’den anlamlı olarak yüksek ( $p<0,05$ )

Ses kısıklığı orta derecede olan olgu sayısı Grup D’de, Grup K’den anlamlı olarak düşük ( $p<0,05$ )



Grafik 3. Öksürük skorları

Öksürük skorları açısından gruplar arasında anlamlı olarak fark yoktu.

## 5. TARTIŞMA

Çalışmamızda dekspantenolün; endotrakeal entübasyona bağlı gelişebilecek POBA ve ses kısıklığı gibi faringolaringeal komplikasyonların insidansının ve ciddiyetinin azaltılmasında etkili olduğunu saptadık.

Postoperatif boğaz ağrısının nedenleri arasında birinci sırada, travmatik laringoskopi, nazogastrik tüp yerleştirilmesi veya aspirasyon işlemleri sırasında faringolarengal mukozadaki gelişebilecek hasarlar yer alırken (3) ikinci sırada, trakeal mukozal kapiller perfüzyonu bozabilecek kaf şekli ve basıncı üçüncü sırada ise trakeal tüpün vokal kordlara ve posterior farengal duvara olan temasına bağlı ödem gibi lezyonlar (3) ve mukozal dehidratasyon yer alır (3,18). Bu nedendir ki farinks, larinks ve trakeayı oluşabilecek travmadan korumak için önlemlerin alınması önerilir.

Postoperatif boğaz ağrısının gelişiminde entübasyon süresi, endotrakeal tüp kafının basıncı ve şekli, kas gevşemesinin derecesi, inhale anestezi ajanlarının nem derecesi, entübasyonu yapan anesteziistin becerisi önemli faktörlerdir (56). Bu nedenle çalışmamızda bu etkenlere dikkat

ettik. Endotrakeal entübasyon yapıldığında POBA insidansı LMA uygulanan olgulara göre daha yüksek olduğundan olgularımızı endotrakeal entübasyon uygulanan olgulardan seçtik (2,12,14,24,26). Yüksek volümlü kaflar 30 mmHg'den fazla basınçlarda kartilajı kaplayan mukozanın perfüzyonuna izin vermiş olsa bile önerilen, kaf içi basıncının < 20 mmHg (26 cmH<sub>2</sub>O) olmasıdır (25). Bu nedenle kaf basınç aleti kullanarak kaf basıncını 25 mmHg' da sabit tuttuk. Yüksek ve düşük volümlü kafların her ikisi hava ile şişirildiğinde N<sub>2</sub>O difüzyonu için basınç ve volümde benzer değişiklikler görülmüştür (9,16).Bu nedenle N<sub>2</sub>O kullandığımız bu çalışmada seri basınç ölçümleriyle basıncı sabit tutmaya çalıştık.

Yapılan birçok çalışmada POBA için çeşitli ilaçlar gargara, sprey, jel, transdermal flaster gibi topikal formda kullanılmış, etkili oldukları gösterilmiştir (12). Topikal bir ilaç formu olan pastillerin ağız içi lezyonlarda kullanımı etkin olduğu için çalışmamızda dekspantenolün pastil formunu kullandık. Genel olarak dekspantenol atoksik olarak sınıflandırılabilir (69,70,75). Pastil formu 100 mg dekspantenol, şeker, ıhlamur çiçeği ve portakal aroması içerir. Ağız ve farenks hastalıklarında günde 2-6 pastil ağızda yavaşça eritilir.

Günümüze kadar POBA tedavisinde dokularda oluşabilecek ödem inflamasyonu önlemek amacıyla anti-inflamatuar özelliği olan ajanlar kullanılmıştır. Dekspantenolün epitelizan özelliğinin yanı sıra anti-inflamatuar özelliği de mevcuttur (5,69). B kompleks vitaminlerin bir üyesi olan dekspantenol, pantotenik asidin alkolik analogudur ve enzimatik olarak pantotenik aside oksitlenip koenzim A'nın yapısına girerek dokulara dağılır. Pantotenik asidin, metabolik yollardaki rolünden dolayı normal epitelyal fonksiyonlar için gerekli olduğu görülür. Verse ve arkadaşları (72) dekspantenolü nazal sprey olarak kullanmış ve mukosilier klirensi artırdığını gözlemiştir. Hosemann ve arkadaşları (76) parsiyel etmoidektomi geçirecek olgularda normal yara iyileşmesinde etkili olduğunu göstermiştir. Biro ve arkadaşları (5) dekspantenolün cilt korumadaki etkinliğini göstermiştir.

Dekspantenolün, epidermal koruyucu fonksiyonlardaki etkinliği dekspantenolün nem çekme özelliğinden kaynaklanabilir. Topikal dekspantenol cilt yumuşaklığını ve elastisitesini sağlayan bir nemlendirici olarak etki eder (69). Rastgele çift-kör plasebo-kontrollü bir çalışmada dekspantenolün, epidermal koruyucu fonksiyonlarda, iki farklı lipofilik araçla formülasyonunun topikal etkisi in vivo gösterilmiş ve 7 günlük dekspantenol tedavisi ile transepidermal su kayıpları azalmış ve stratum korneum hidrasyonu düzelmiştir (69). Mukozal dehidratasyon POBA etkenleri arasında yer aldığından; önlenmesi ve tedavisinde etkili olan dekspantenolün bu özelliğinin bu ilacı verdiğimiz grupta POBA insidansının düşük olmasında etkili olduğunu düşünürüz.

Vücutta gelişen mukozal hasar ve yaranın iyileşmesinde fibroblastların proliferasyonu önemli bir faktördür. Dekspantenol ile yapılan in vitro deneylerde insan fibroblastlarının proliferasyonu kanıtlanmış (69,73,74) ayrıca in vitro insan gingival fibroblastlarında dekspantenol merhemini (% 0,5-10'luk konsantrasyonlarda) etkisi tanımlanmıştır (69). Diğer birçok in vitro çalışmada; pantotenik asit veya türevlerini içeren kültürlerde, kollajen sentezi, fibroblastların tutunması, hücre göçü ve artmış proliferasyon gösterilmiştir (69,73). Moosmann, yara iyileşmesinde dekspantenol tedavisi ile epitelizasyonun hızlandığına işaret etmiştir (69). Dekspantenolün bu özelliğinin endotrakeal tüpün temasına bağlı olarak gelişebilecek mukozal hasarın iyileşmesinde yardımcı olabileceğini düşünürüz. Çalışmamızda dekspantenolü düşük dozda ve tek uygulama olarak kullandık ve POBA yı azaltma etkisini gördük ancak Mazzarella ve arkadaşlarının (56) yaptıkları çalışma metodunda olduğu gibi 3 gün süreyle ilaca devam edip günlük önerilen doz (6 pastil) kullanmış olsaydık POBA üzerindeki epitelizan etkisini daha iyi görebilirdik.

POBA gibi ses kısıklığı ve öksürük gelişmesinde de yine mukozal hasar birincil neden olup çalışmamızda dekspanthenolün bu semptomlar üzerine olan etkinliğini açıklayabilir.

Benzidamin HCL, sistemik ve topikal yolla kullanılabilen analjezik ve anti-inflamatuar bir ilaçtır (4,51,52,53,54,55,56). Ayrıca anti-ödem, anti-piretik, anti-tussif ve kas gevşetici etkisi bulunmaktadır. Bu etkilerini hücre membranını stabilize ederek, damar permeabilitesini azaltarak ve düşük konsantrasyonlarda, muhtemelen prostaglandin sentezini inhibe etmeden gösterir (51). Gönüllü sağlıklı insanlarda çalışıldığında, 4 mmol/L benzidamin gargara solüsyonu 90 dakika lokal anestezi etkisi oluşturmuş ve yutmayı deprese ettiği iddia edilmiştir (64). Benzidamin sprej ve gargara, anjin, larenjit, tonsillit, farenjit ve bunlarla ilişkili ağrı ve disfajinin tedavisinde (52,65) radyoterapi (66), kemoterapi (66) ve trakeal intübasyona bağlı oluşan mukozitlerde (56) ağrı giderilmesini sağlar.

Katı ve arkadaşları (4) genel anestezi planlanan 100 olguda yaptıkları çalışmada LMA öncesi benzidamin kullanmış ve benzidamin hidroklorürün postoperatif boğaz ağrısı insidansını azalttığını bulmuştur. Çalışmamızda aynı dozda ve aynı zaman aralıklarında kullandığımız benzidamin kontrol grubuna göre POBA insidansının azaltmadı. Bunun nedenini LMA sonrası POBA insidansının endotrakeal tüpe göre düşük olmasına bağlamaktayız.

Mazzarella B ve arkadaşları otorinolojik cerrahi geçirecek 40 olguda yaptıkları çalışmada trakeal entübasyon uygulamış benzidamin hidroklorürün entübasyona bağlı lezyonların önlenmesi ve tedavisinde oldukça etkili olduğunu ve sitolojik smearlerle antiinflamatuar etkisini doğrulamıştır (56). Ancak çalışmamızdan farklı olarak o çalışmada %3 lük formu uygulanmış ve her uygulamada toplam 5.1 mg benzidamin kullanılmış ve uygulamaya 3'er saatlik aralıklarla 3 gün süreyle devam edilmiştir. Bizim düşük dozlarda (1.08 mg) ve sadece iki doz kullanmış (toplam 2.16 mg) olmamız benzidaminin POBA insidansına etkisizliğini açıklayabilir.

Sonuç olarak; Endotrakeal entübasyon öncesi profilaktik olarak kullanılan 200 mg dekspantenol pastilin postoperatif boğaz ağrısı ve ses kısıklığını önlemede etkili olduğu kanısındayız.

## 6. SONUÇ

Profilaktik olarak operasyondan 30 dk önce tek doz 2 pastil (200 mg) kullanılan dekspantenolün POBA ve ses kısıklığına etkili olduğunu saptadık.

Dekspantenolün ilk 6 saatte boğaz ağrısını tedavi edici özelliği benzidamin hidroklorürden üstündü. Benzidamin hidroklorürün boğaz ağrısını tedavi edici özelliği 12-24 saatlik izlem periyodunda dekspantenole benzerdi. Postoperatif gelişebilecek ses kısıklığını önlemede yine dekspantenol benzidamin hidroklorürden üstündü. Postoperatif boğaz ağrısı, ses kısıklığı ve öksürük gibi mukoza irritasyonuna bağlı komplikasyonların önlenmesinde sadece antiinflamatuvar ya da analjezik özelliği olan ajanlardan ziyade mukoza koruyucu epitelizan ve skatrizan özelliği mevcut ajanların kullanımının daha uygun olduğunu saptadık.

## 7. ÖZET

### Postoperatif Boğaz Ağrısına Benzidamin Hidroklorür ve Dekspantenolün Etkisi

**Amaç:** Çalışmamızda postoperatif boğaz ağrısının önlenmesinde dekspantenol pastil ile benzidamin hidrokloridin etkinliğini karşılaştırmayı amaçladık.

**Materyal Metod:** Fakülte Etik Kurul ve hastaların onayı alındıktan sonra, genel anestezi altında operasyon planlanan ASA I-II, 15-70 yaş arası 180 erişkin olgu çalışma kapsamına alındı. Operasyondan 30 dk önce Grup B'ye (n=60) bir defada 4 püskürtme Benzidamin HCl sprej ağız içerisine sıkıldı ve induksiyona başlamadan 5 dakika önce bu işlem tekrarlandı. Grup D'ye (n=60) ise operasyondan 30 dakika önce 2 adet dekspantenol pastil ağızda emdirildi. Grup K'ya (n=60) operasyondan 30 dk önce bir defada 4 püskürtme distile su ağız içerisine sıkıldı. İlacı uygulayan kişi entübasyon, ekstübasyon ve postoperatif değerlendirmeye katılmadı. Anestezi induksiyonu propofol 2-3 mg/kg + vekuronyum 0.1 mg/kg + fentanil 1 mcg/kg + lidokain 1 mg/kg ile sağlandı. Tüp kaf basıncı 20 mmHg (26



cmH<sub>2</sub>O) ile sabit tutuldu. İdamede %50 O<sub>2</sub> + %50 N<sub>2</sub>O ve %2 sevofluran uygulandı. Hasta operasyon sonrası ilk 24. saat boğaz ağrısı, ses kısıklığı ve öksürük açısından değerlendirildi.

**Bulgular:** POBA insidansı Grup K' da % 23.3-66.6, Grup B' de % 11.6- 61.6, Grup D' de % 36.6-8.3 arasında değişti. POBA insidansı Grup D'de, Grup K'ya ve Grup B'ye göre istatistiksel anlamlı olarak düşüktü (p<0.05). Grup B ve Grup K'da POBA insidansı benzerdi. Boğaz ağrısı sınıflamasına göre grup D'de gözlem süresince hiç şikayeti olmayan olgu sayısı (klas I), Grup B'den ve Grup K'dan daha fazla (p<0.05), klas III olgu sayısı Grup B'de Grup D'den daha fazlaydı (p<0.05). Ses kısıklığı insidansı Grup D'de, Grup K'ya ve grup B'ye göre anlamlı olarak düşüktü (p<0.05). Öksürük Grup B ve Grup D'de hiçbir olguda gelişmedi.

**Sonuç** olarak, Endotrakeal entübasyon öncesi profilaktik olarak kullanılan 200 mg dekspantenol pastilin postoperatif boğaz ağrısı ve ses kısıklığını önlemede etkili olduğu kanısındayız.

## 8.SUMMARY

**Aim:** In this study, we aimed the comparison of the effectiveness in preventing sore throat of using dexpanthenol pastil and benzidamine HCl.

**Material and Methods:** After the approval was taken from the faculties ethic council, 180 adult cases who were ASA I-II and ages ranging between 15 and 70 were included for our study, in order to be operated under general anesthesia. For benzidamine group (n=60) 30 minutes before operation 4 times spraying into the mouth at once was performed and five minutes before then induction this process was reperformed. For dexpanthenol group (n=60) 30 minutes before operation 2 pastils were given intraorally in order to be sucked were used. Distilled water 30 minutes before operation 4 times spraying into the mouth at once was performed for the control group (n=60). The performer of the drugs was not included for the intubation, extubation and postoperative evaluation. The induction of anesthesia was realized with propofol 2-3 mg/kg + vecuronium 0,1 mg/kg + fentanyl 1 micg/kg + lidocaine 1 mg/kg.

The cuff pressure was stabilized at 20 mmHg (26 cmH<sub>2</sub>O). The continuance was applied to with % 50 O<sub>2</sub> + % 50 N<sub>2</sub>O and % 2 sevoflourane. The patient was evaluated for sore throat, hoarseness and coughing in the first 24 hours.

**Results:** Postoperative sore throat incidence was ranging between 23,3-66,6 % in group K, 11,6-61,6 % in group B and 36,6-8,3 % in group D. Postoperative sore throat incidence was statistically significantly lower in group D when compared to group B and group K ( $p < 0,05$ ). Postoperative sore throat incidence was similar in group B and group K. According to the sore throat classification, the number of patients who had no complains throughout the observative period was more in group D, when compared to group B and group K ( $p < 0,05$ ); the number of cases of class III was more in group B when compared to group D ( $p < 0,05$ ). In group D, the hoarseness incidence was significantly lower than compared to group K and group B ( $p < 0,05$ ). Coughing was not occurred in any case of group B and group D.

**Conclusion:** The administration of prophylactically 200 mg dexpanthenol before the endotracheal intubation was effective in prevention postoperative sore throat and hoarseness.

## 9. KAYNAKLAR

1. Elhakim M, Siam A, Rashed I. et al. Topical tenoxicam from pharyngeal pack reduces postoperative sore throat. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 733-6
2. Higgins PP, Chung F, Mezei G. Postoperative sore throat after ambulatory surgery. *Br J Anaesth* 2002; 88: 582-4.
3. Ozaki M, Minami K, Sata T. et al. Transdermal ketoprofen mitigates the severity of postoperative sore throat. *Can J Anesth* 2001; 48: 1080-3.
4. Katı I, Tekin M, Silay E. et al. Does benzidamine hydrochloride applied preemptively reduce sore throat due to laryngeal mask airway? *Anesth Analg* 2004; 99: 710-2.
5. Biro K, Thaı D, Ochsendorf FR. et al. Efficacy of dexpanthenol in skin protection against irritation: a double-blind, placebo-controlled study. *Contact Dermatitis* 2003; 49: 80-4.
6. Maruyama K, Sakai H, Miyazawa H. et al. Sore throat and hoarseness after total intravenous anaesthesia. *Br J Anaesth* 2004; 92: 541-3.
7. Karasawa F, Mori T, Okuda T. et al. Profile soft-seal cuff, a new endotracheal tube, effectively inhibits an increase in the cuff pressure through high compliance rather than low diffusion of nitrous oxide. *Anesth Analg* 2001; 92(1): 140-4.
8. Ogata J, Minami K, Horishita T. et al. Gargling with sodium azulene sulfonate reduces the postoperative sore throat after intubation of the trachea. *Anesth Analg* 2005; 101(1): 290-3.

9. Combes X, Schaulvliege F, Peyrouset O et al. Intracuff pressure and tracheal morbidity: Influence of filling cuff with saline during nitrous oxide anesthesia. *Anesthesiology* 2001; 95(5): 1120-4.
10. Friedman PG, Rosenberg MK, Lebenbom-Mansour M. et al. A comparison of light wand and suspension laryngoscopic intubation techniques in outpatients. *Anesth Analg* 1997; 85(3): 578-82.
11. Tür A, Esener Z, Demircan B ve ark. Boğaz ağrısı ve ses kısıklığına kas gevşeticilerinin etkisi. *Türk Anesth ve Rean Cem Mecmuası* 1992; 20: 113-8.
12. McHardy FE, Chung F. Postoperative sore throat: cause, prevention and treatment. *Anaesthesia* 1999; 54: 444-53.
13. Stride PC. Postoperative sore throat: topical hydrocortisone. *Anaesthesia* 1990; 45: 968-71.
14. Splinter WM, Smallman B, Rhine EJ. et al. Report of investigation. *Can J Anesth* 1994; 41: 1081-3.
15. Monroe MC, Gravenstein N, Saga-Rumley S. Postoperative sore throat: Effect of oropharyngeal airway in orotracheally intubated patients. *Anesth Analg* 1990; 70: 512-6.
16. Karasawa F, Ohshima T, Takamatsu I. et al. The effect on intracuff pressure of various nitrous oxide concentrations used for inflating an endotracheal tube cuff. *Anesth Analg* 2000; 91: 708-13.
17. Mizutamari E, Yano T, Ushijima K. et al. A comparison of postoperative sore throat after use of laryngeal mask airway and tracheal tube. *J Anesth* 2004; 18: 151-7.
18. Navarro RM, Baughman VL. Lidocaine in the endotracheal tube cuff reduces postoperative sore throat. *J Clin Anesth* 1997; 9: 394-7.
19. Christensen AM, Willemoes-Larsen H, Lundby L. et al. Postoperative throat complaints after tracheal intubation. *Br J Anaesth* 1994; 73: 786-7.
20. Biro P, Seifert B, Pasch T. Complaints of sore throat after tracheal intubation: a prospective evaluation. *Eur J Anaesthesiol* 2005; 22: 307-11.
21. Grady DM, McHardy F, Wong J. et al. Pharyngolaryngeal morbidity with the laryngeal mask airway in spontaneously breathing patients does size matter? *Anesthesiology* 2001; 94: 760-6.
22. Levy B, Mouillac F, Quilichini D. et al. Topical methylprednisolone vs lidocaine for the prevention of postoperative sore throat. *Ann Fr Anesth Reanim* 2003; 22: 595-9.
23. Soltani HA, Aghadavoudi O. The effect of different lidocaine application methods on postoperative cough and sore throat. *J Clin Anesth* 2002; 14: 15-18.

24. Joshi GP, Inagaki Y, White PF. et al. Use of the laryngeal mask airway as an alternative to the tracheal tube during ambulatory anesthesia. *Anesth Analg* 1997; 85: 573-7.
25. Mandoe H, Nikolajsen L, Lintrup U. et al. Sore throat after endotracheal intubation. *Anaesth Analg* 1992; 74: 897-900.
26. Brimacombe J, Berry A. Laryngeal mask airway cuff pressure and position during anaesthesia lasting one to two hours. *Can J Anesth* 1994; 41: 589.
27. Braz JRC, Volney A, Navarro LHC. et al. Does sealing endotracheal tube cuff pressure diminish the frequency of postoperative laryngotracheal complaints after nitrous oxide anesthesia? *J Clin Anesth* 2004; 16: 320-5.
28. Rosenberg MK, Rontal E, Rontal M. et al. Arytenoid cartilage dislocation caused by a laryngeal mask airway treated with chemical splinting. *Anesth Analg* 1996; 83: 1335-6.
29. Mecca RS. Postoperative recovery. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. eds. *Clinical anesthesia*. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia 2001; 1377-1402
30. Keller C, Sparr HJ, Brimacombe JR. Laryngeal mask lubrication. *Anaesthesia* 1997; 52: 586-602.
31. Wakeling HG, Butler PJ, BaxterPJC. The laryngeal mask airway: A comparison between two insertion techniques. *Anesth Analg* 1997; 85: 687-90.
32. Figueredo E, Vivar-Diago M, Munoz-Blanco F. Laryngo-pharyngeal complaints after use of the laryngeal mask airway. *Can J Anesth* 1999; 46: 220-5.
33. Rieger A, Brunne B, Hass I. et al. Laryngo- pharyngeal complaints following laryngeal mask airway and endotracheal intubation. *J Clin Anesth* 1997; 9: 42-7.
34. Keller C, Sparr HJ, Brimacombe J. Positive pressure ventilation with the laryngeal mask airway in non-paralysed patients: comparison of sevoflurane and propofol maintenance techniques. *Br J Anaesth* 1998; 80: 332-6.
35. Burgard G, Möllhoff T, Prien T. The effect of laryngeal mask cuff pressure on postoperative sore throat incidence. *J Clin Anesth* 1996; 8: 198-201.
36. Jones MW, Catling S, Evans E. et al. Hoarseness after tracheal intubation. *Anaesthesia* 1992; 47: 213-6.
37. Roffey P, Thangathurai D, Riad M. et al. Postoperative sore throat: Due to intubation or reflux disease? *Anesthesiology* 2003; 98(6): 1523.
38. Hara K, Maruyama K. Effect of additives in lidocaine spray on postoperative sore throat, hoarseness and dysphagia after total intravenous anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 463-7.

39. Ayoub CM, Ghobashy A, Koch ME. et al. Widespread application of topical steroids to decrease sore throat, hoarseness and cough after tracheal intubation. *Anesth Analg* 1998; 87: 714-6.
40. Alexopoulos C, Lindholm CE. Airway complaints and laryngeal pathology after intubation with an anatomically shaped endotracheal tube. *Acta Anaesthesiol Scand* 1983; 27: 339-44.
41. Myles PS, Hunt JO, Moloney JT. Postoperative 'minor' complications. *Anaesthesia* 1997; 52: 300-6.
42. Tu HN, Saidi N, Lieutaud T. et al. Nitrous oxide increases endotracheal cuff pressure and the incidence of tracheal lesions in anesthetized patients. *Anesth Analg* 1999; 89: 187-90.
43. Maktabi MA, Smith RB, Todd MM. et al. Is routine endotracheal intubation as safe as we think or wish?. *Anesthesiology* 2003; 99(2): 247-8.
44. Chandler M. Tracheal intubation and sore throat: a mechanical explanation. *Anaesthesia* 2002; 57: 155-61.
45. Park HS, Kim KS, Min HK. et al. Prevention of postoperative sore throat using capsicum plaster applied at the Korean hand acupuncture point. *Anaesthesia* 2004; 59: 647-51.
46. Morris GN, Marjot R. Laryngeal mask airway performance: effect of cuff deflation during anaesthesia. *Br J Anaesth.* 1996; 76: 456-8.
47. Brimacombe J, Berry A, Brain AIJ. et al. Optimal intracuff pressures with the laryngeal mask. *Br J Anaesth* 1996; 77(2): 295.
48. Reiger A, Brunne B, Striebel HW. Intracuff pressures do not predict laryngopharyngeal discomfort after use of the laryngeal mask airway. *Anesthesiology* 1997; 87: 63-7.
49. Cros AM, Piti R, Conil C. et al. Severe dysphonia after use of a laryngeal mask airway. *Anesthesiology* 1997; 86: 498-500.
50. Inomata S, Nishikawa T, Suga A. et al. Transient bilateral vocal cord paralysis after insertion of a laryngeal mask airway. *Anesthesiology* 1995; 82: 787-8.
51. Quane PA, Graham GG, Ziegler JB. Pharmacology of benzydamine. *Inflammopharmacology* 1998; 6(2): 95-107.
52. Froom J, Boisseau V. Benzydamine oral rinse for sore throat. *Curr Ther Res* 1979; 26: 856-61.
53. Landry RG, Turnbull RS, Howley T. Effectiveness of benzydamine HCl in the treatment of periodontal post-surgical patients. *Res and Clin Forum* 1988; 10: 105-17.
54. Cioli V, Corradino C, Barcellona PS. Review of pharmacological data on benzydamine. *Int J Tiss Reac* 1985; VII(3): 205-13.

55. Segre G, Hammarström S. Aspects of the mechanisms of action of benzydamine. *Int J Tiss Reac* 1985; VII(3): 187-93.
56. Mazzarella B, Macarone PA, Mastronardi P. et al. Benzydamine for the prevention of pharyngo-laryngeal pathology following tracheal intubation. *Int J Tiss Reac* 1987; IX(2): 121-9.
57. Lisciani R, Barcellona PS, Silvestrini B. Researches on the topical activity of benzydamine. *Eur J Pharmacol* 1968; 3: 157-62.
58. New product monograph. Tantum – Mowatt & Moore Ltd. 115 Brunswick Blvd., Pointe Claire, Qué., Canada.
59. Riboldi E, Frascaroli G, Transidico P. et al. Benzidamine inhibits monocyte migration and MAPK activation induced by chemotactic agonists. *Br J Pharmacology* 2003; 140: 377-83.
60. Mahon WA, De Gregorio M. Benzydamine: A critical review of clinical data. *Int J Tiss Reac* 1985; VII(3): 229-35.
61. Chasseaud LF, Catanese B. Pharmacokinetics of benzydamine. *Int J Tiss Reac* 1985; VII(3):195-204.
62. Fanaki NH, El-Nakeeb MA. Antimicrobial activity of benzydamine, a non-steroid anti-inflammatory agent. *J Chemother* 1992; 4: 347-52.
63. Fanaki NH, El-Nakeeb MA. Antibacterial activity of benzydamine and antibiotic-benzydamine combination against multifold resistant clinical isolates. *Arzneim Forsch/Drug Res* 1996; 46(1): 320-23.
64. Sımard-Savoie S, Forest D. Topical anaesthetic activity of benzydamine. *Curr Ther Res* 1978; 23: 734-45.
65. Whiteside MW. A controlled study of benzydamine oral rinse ('Difflam') in general practice. *Curr Med Res Opin* 1982; 8: 188-90.
66. Arendorf T, Soloman C, Shaikh A. et al. Benzydamine hydrochloride (Andolex) improves oral mucosal health in the immunocompromised patient. *SAMJ* 1996; 86(9): 1336-7.
67. Doğan N, Sevimli ZU, Kürşad H.ve ark. Topikal olarak uygulanan benzidamin hidroklorürün entübasyona bağlı postoperatif boğaz ağrısı üzerine etkisi. *Türk Anest ve Rean Cem Mecmuası* 2004; 32(1): 22-6.
68. Young RJ. A comparative study of benzydamine hydrochloride ("Difflam" pump spray) and placebo as analgesics following tonsillectomy. *Int J Tiss Reac* 1987; IX(2): 131-3.
69. Ebner F, Heller A, Rippke F. et al. Topical use of dexpanthenol in skin disorders. *Am J Clin Dermatol* 2002; 3(6): 427-33.



70. Sachs M, Asskali F, Lanaras C. et al. The metabolism of panthenol in patients with postoperative intestinal atony. *Z Ernährungswiss* 1990; 29: 270-83.
71. Romitti P, Romitti N. Dexpanthenol cream significantly improves mucocutaneous side effects associated with isotretinoin therapy. *Pediatr Dermatol* 2002; 19: 368-9.
72. Verse T, Klöcker N, Riedel F. et al. Dexpanthenol nasal spray in comparison to dexpanthenol nasal ointment; A prospective, randomised, open, cross-over study to compare nasal mucociliary clearance. *Hals Nasen Ohren Heilkunde* 2004 Jul; 52(7): 611-5.
73. Grenier JF, Aprahamian M, Genot C. et al. Pantothenic acid (vitamin B5) efficiency on wound healing. *Acta Vitaminol Enzymol* 1982; 4(1-2): 81-5.
74. Aprahammian M, Dentinger A, Stock-Damgé C. et al. Effects of supplemental pantothenic acid on wound healing: experimental study in rabbit. *Am J Clin Nutr* 1985; 41: 578-89.
75. Liebert MA. Final report on the safety assessment of panthenol and pantothenic acid. *J Am Coll Toxicol* 1987; 6: 139-62.
76. Hosemann W, Wigand ME, Gode U. et al. Normal wound healing of the paranasal sinuses: clinical and experimental investigations. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 1991; 248(7): 390-4