

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**ACİL SERVİSE RENAL KOLİKLE GELEN HASTALARDA
İNTRAVENÖZ VE NEBÜLİZE FENTANİLİN
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Melih İMAMOĞLU

Trabzon – 2015

**T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**ACİL SERVİSE RENAL KOLİKLE GELEN HASTALARDA
İNTRAVENÖZ VE NEBÜLİZE FENTANİLİN
ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Tezi

Dr. Melih İMAMOĞLU

Tez Danışmanı

Doç. Dr. Süleyman TÜREDİ

Trabzon - 2015

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim boyunca her konuda desteklerini esirgemeyen, kendilerinden bilimsel ve insani anlamda çok şeyler öğrendiğim ve tezimin hazırlanmasında çok değerli yardımları bulunan tez danışmanım Doç. Dr. Süleyman TÜREDİ'ye,

Tecrübe ve bilgi birikimi ile bana ışık tutan saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Abdülkadir GÜNDÜZ, Doç. Dr. Süha TÜRKMEN, Yrd. Doç. Dr. Yunus KARACA, Yrd. Doç. Dr. Aynur ŞAHİN ve Yrd. Doç. Dr. Özgür TATLI'ya,

Eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım bana yol gösteren tüm kıdemlilerime,

Çocukluğumdan beri tanıdığım ve uzmanlık eğitimim boyunca da birlikte çalıştığım dostlarım Dr. Ömer BEKÂR ve Dr. Olgun AŞIK'a

Tezimin hazırlanmasında ve uygulanmasında bana yardımcı olan Uzm. Dr. Erkan ERDEM, Dr. Mustafa ÇİÇEK, Dr. Metin YADİGAROĞLU, Dr. Sinan PASLI, Dr. Selen BAYRAK, Dr. Vildan KARAHAN, Dr. Damla AYDIN ALTAY, Dr. Burcu SAĞLAM, Dr. Hava S. VURAN, Dr. Özgen GÖNENÇ ÇEKİÇ, Dr. Ali AYGÜN, Dr. Can E. ARGİN, Dr. Nur B. KEHA KURT, Dr. İhsan YILDIZ, Dr. Mustafa ŞİŞMAN'a ve tüm diğer asistan arkadaşlarıma,

Tezimin uygulanmasında emekleri olan tüm acil servis hemşirelerine,

Beraber görev yaptığım tüm paramedik, teknisyen ve sağlık personeli arkadaşlarıma,

Teşekkür ederim.



Beni özveri ve sabırla yetiştiren, her türlü fedakârlığı ve desteği veren, bugünlere gelmemi sağlayan çok sevgili annem ve babama, abim ve güzel kardeşime şükranlarımı sunuyorum.

İlk tanıştığımız andan itibaren daima yanımda olan, zorlu asistanlık günlerimde desteğini hiçbir zaman esirgemeyen, sevgili hayat arkadaşım ve biricik eşim Yasemin'e sonsuz teşekkür eder, severek çalıştığı Plastik, Rekonstrüktif ve Estetik Cerrahi asistanlığını çabucak başarıyla tamamlamasını arzu ve temenni ederim.

Varlığıyla hayatımı renklendiren, dünya tatlısı kızım Nehir'e...



ÖZET

ACİL SERVİSE RENAL KOLİKLE GELEN HASTALARDA İNTRAVENÖZ VE NEBÜLİZE FENTANİLİN ETKİNLİKLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Acil servise renal kolikle başvuran hastalarda nebülize fentanilin analjezik etkinliğinin ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi ve intravenöz (IV) fentanil ile karşılaştırılması.

Gereç ve Yöntem: Retrospektif bir çalışma olarak planlanan bu çalışmada acil servise renal kolikle başvuran hastalara verilen 1.5 µg/kg IV fentanil ve 3 µg/kg nebülize fentanilin etkinliği karşılaştırıldı. İlaçların etkinlikleri vizüel analog skala ve 4 nokta sözel ağrı skalası ile 0., 15. ve 30. dakikalarda değerlendirildi. Gelişen yan etkiler ve kurtarıcı ilaç ihtiyacı da çalışma sonunda kaydedildi.

Bulgular: 162 hasta çalışmaya uygunluk açısından değerlendirilmiş ve 115 hasta son analizde değerlendirilmiştir. Bu hastaların 62 tanesi IV fentanil grubunda iken 53 tanesi nebülize fentanil grubunda idi. Hastaların ortalama±SD yaşları 34.3±10.5 olarak hesaplandı ve hastaların 83 tanesi (%72.2) erkek olarak bulundu. İlaç uygulandıktan sonra ölçülen ortalama skor azalmaları 15 dakika içinde intravenöz fentanil grubunda 39.3 mm (%25-75, 22.75 - 55.5), nebülize fentanil grubunda 17.4 mm (%25-75, -2 - 31); 30 dakika içinde intravenöz fentanil grubunda 47.4 mm (%25-75, 26.25 - 71), nebülize fentanil grubunda 31.1 mm (%25-75, 10.5 - 52.5) ve 15-30 dakikalar arasında intravenöz fentanil grubunda 8.1 mm (%25-75, -1 - 19.25), nebülize fentanil grubunda 13.8 mm (%25-75, 0 - 24.5) olarak hesaplandı. Ağrı azalma skorları için iki grup arasında 0-15 ve 0-30 dakikalar arasında anlamlı fark tespit edilirken (sırası ile $p < 0.0001$ ve $p = 0.004$) 15-30 dakikalar arasında iki grup arasında anlamlı fark izlenmedi ($p = 0.443$). Kurtarıcı ilaç ihtiyacı IV fentanil alan hastaların 23'ünde (%37.1) olurken nebülize fentanil alanların 29'unda (%54.7) kurtarıcı ilaç gerekmiştir ve iki grup arasında belirgin fark saptanmamıştır ($p=0.058$). IV fentanil alan hastaların 14'ünde (%22.6) yan etki görülürken nebülize fentanil alanların 5'inde

(%9.4) yan etki izlendi ve her iki grup arasında belirgin fark tespit edilmedi ($p = 0.058$).

Sonuç: Nebülize fentanil acil servise renal kolikle başvuran hastaların tedavisinde etkilidir. IV fentanil nebülize fentanile göre daha hızlı etkilidir ve analjezik etkisi daha güçlüdür. IV fentanilin nebülize fentanile kurtarıcı ilaç ihtiyacı açısından bir üstünlüğü yoktur. IV fentanil nebülize forma göre yan etki açısından göreceli olarak daha risklidir.

Anahtar Kelimeler: Renal kolik, acil servis, fentanil, nebülize fentanil



SUMMARY

COMPARING THE EFFECTIVENESS OF INTRAVENOUS FENTANYL AND NEBULISED FENTANYL IN PATIENTS PRESENTING TO THE EMERGENCY DEPARTMENT WITH RENAL COLIC

Objevtives: To determine the analgesic effectiveness and safety of nebulised fentanyl and compare with intravenous (IV) fentanyl in patients presenting to the emergency department with renal colic.

Materials and Methods: A retrospective study was performed to compare the effectiveness of 1.5 µg/kg IV fentanyl and 3.0 µg/kg nebulised fentanyl in patients with renal colic. The effectiveness of the study drugs was measured by a visual analog scale and a verbal rating scale at the baseline and after 15 and 30 min. The adverse effects and need for rescue medication (1.5 µg/kg IV fentanyl) were also recorded at the end of the study.

Results: 162 patients were eligible for the enrolment in the study, with 115 patients included in the final analysis (62 in the IV fentanyl group and 53 in the nebulised fentanyl group). The mean±SD age of the patients was 34.3±10.5 years and 83 (%72.2) were men. The mean reduction in scores after study drug administration at 15 min was 39.3 mm (%25-75, 22.75 - 55.5) for IV fentanyl and 17.4 mm (%25-75, -2 - 31) for nebulised fentanyl, at 30 min was 47.4 mm (%25-75, 26.25 - 71) for IV fentanyl and 31.1 mm (%25-75, 10.5 - 52.5) for nebulised fentanyl and at 15-30 min period was 8.1 mm (%25-75, -1 - 19.25) for IV fentanyl and 13.8 mm (%25-75, 0 - 24.5) for nebulised fentanyl. There was a significant difference between pain reduction scores for the two groups at 15 min and 30 min ($p < 0.0001$ ve $p = 0.004$ respectively) but the difference was not significant in 15-30 min period ($p = 0.443$). Rescue medication was needed in 23 patients (%37.1) for IV fentanyl group and 29 patients (%54.7) for nebulised fentanyl group and there was not significant difference between two groups ($p=0.058$). Fourteen adverse events (%22.6) were recorded in the IV

fentanyl group and five (9.4%) in the nebulised fentanyl group and there was not significant difference between the two groups ($p = 0.058$).

Conclusion: Nebulised fentanyl is effective in treating patients presenting with renal colic to the emergency department. IV fentanyl has quicker onset of action and stronger analgesic effect than nebulised fentanyl. IV fentanyl has no superiority to nebulised fentanyl in need of rescue medication. IV fentanyl has relatively more risks than nebulised fentanyl in adverse effects.

Key Words: Renal colic, emergency department, fentanyl, nebulised fentanyl



İÇİNDEKİLER

Sayfa No

TEŞEKKÜRLER	ii
ÖZET.....	v
SUMMARY	vii
İÇİNDEKİLER	ix
KISALTMALAR	xii
TABLolar DİZİNİ	xiii
FİGÜRLER DİZİNİ	xiv
RESİMLER DİZİNİ.....	xv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Ağrı.....	4
2.1.1. Ağrının Sınıflandırılması	4
2.1.2. Ağrı Şiddetinin Ölçülmesi	5
2.1.3. Acil Serviste Ağrı Yönetimi ve Tedavisi	6
2.2. Renal Kolik.....	8
2.2.1. Renal Kolik Epidemiyolojisi.....	8
2.2.2. Renal Kolik Kliniği.....	10
2.2.3. Renal Kolik Patofizyolojisi	12
2.2.4. Renal Kolik Tanısı	13
2.2.5. Renal Kolik Tedavisi.....	16
2.3. Fentanil Sitrat	18
2.3.1. Fentanilin Farmakokinetik Özellikleri	21
2.3.2. Nebülize Fentanil Uygulanması.....	22

2.3.3.	Fentanilin Diğer Kullanım Yolları	23
2.3.4.	Fentanilin Doz Önerileri	23
2.3.5.	Fentanilin Yan Etkileri	25
3.	GEREÇ ve YÖNTEM	26
3.1.	Çalışma Dizaynı ve Planı	26
3.2.	Katılımcı Seçimi	26
3.3.	Çalışma Protokolü	27
3.4.	4 Nokta Sözel Ağrı Skalası	29
3.5.	100 mm Vizüel Analog Skala (VAS)	29
3.6.	Ölçüm Sonuçları	30
3.7.	İstatistiksel Analiz	30
4.	BULGULAR	32
5.	TARTIşMA	39
5.1.	Kısıtlılıklar	44
6.	SONUÇ	45
7.	KAYNAKÇA	46

KISALTMALAR

AAHB	: Amerikan Acil Hekimleri Birliği
BT	: Bilgisayarlı tomografi
Cc	: Santilitre
CI	: Güven aralığı
CRP	: C reaktif protein
C_p	: Plazma konstantrasyonu
dk	: Dakika
DÜSG	: Direk üriner sistem grafisi
ESWL	: Extracorporeal shock wave lithotripsy
FLEF	: Serbest - lipozom kapsüllü fentanil
GFR	: Glomerüler filtrasyon hızı
gr	: Gram
HKA	: Hasta kontrollü analjezi
IM	: İntramusküler
INR	: Uluslararası normalize oran
IV	: İntravenöz
IVP	: İntravenöz pyelografi
kg	: Kilogram
l	: Litre
mg	: Miligram
µg	: Mikrogram
ml	: Mililitre
mm	: Milimetre
MÖ	: Milattan önce
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
MRÜ	: Manyetik rezonans ürografı
NO	: Nitrik oksit

NSAİ	: Non-steroid anti inflamatuvar
PGE2	: Prostaglandin E2
PGI2	: Prostaglandin I2
PTT	: Parsiyel tromboplastin zamanı
SAS	: Sözel ağrı skalası
SD	: Standart sapma
SF	: Serum fizyolojik
SSS	: Santral sinir sistemi
USG	: Ultrasonografi
VAS	: Vizüel analog skala
VKI	: Vücut kitle indeksi

TABLolar DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Üriner Sistem Taş Hastalığına Yatkınlık Oluşturan Nedenler (69,70).....	10
Tablo 2. Taşa Bağlı Olmayan Kolik Nedenleri (62,72).....	12
Tablo 3. Acil Servise Başvuran Ürolitiazis Hastalarında Yapılması Gereken Tetkikler (85-88).....	15
Tablo 4. Opioid Reseptör Tipleri ve Oluşturdukları Etkiler (16)	20
Tablo 5. Erişkinlerde Morfin ve Fentanilin Farmakolojik Karşılaştırılması (20).....	22
Tablo 6. Çalışma Gruplarının Temel Demografik ve Klinik Özellikleri.....	36
Tablo 7. Çalışma Gruplarının Bazal, 15. Dakika ve 30. Dakika Ağrı Skorları (mm) 37	
Tablo 8. Çalışma Gruplarının Bazal, 15. Dakika, 30. Dakikalık Zaman Aralıklarında Ağrı Skorlarındaki Azalma	38
Tablo 9. Çalışma Gruplarında Karşılaşılan İlaç Yan Etkileri	38

FIGÜRLER DİZİNİ

	Sayfa No
Figür 1. Araştırmamıza Ait Hasta Akış Şeması.....	35
Figür 2. Çalışma Gruplarının Tedavi ile 30 Dakika İçindeki VAS Değişikliklerine Ait Histogram.....	36
Figür 3. Çalışma Gruplarının Tedavi İle 30 Dakika İçindeki VAS Değişikliklerine Ait Paralel Line Plot Grafiği	37



RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa No
Resim 1. Böbrek ve Üretere Bağlı Yansıyan Ağrı (71)	11
Resim 2. Fentanilin moleküler yapısı (16).....	19



1. GİRİŞ ve AMAÇ

Renal kolik, sıklıkla böbrek taş hastalığına bağlı olarak gelişen, acil servislerde tanı ve tedavisi yapılan, şiddetli ağrı ile kendini gösteren, sık karşılaşılan bir ürolojik acil durumdur (1). Hastaların birçoğunda böbrek taşı hastalığı veya renal kolik geçirme öyküsü vardır. Ağrı tipik olarak kosto-vertebral açıda, künt, sürekli ve kıvrandırıcı bir ağrı şeklinde hissedilir. Bu ağrı sıklıkla kot altından göbeğe veya karın alt kadranlarına doğru yayılabilir. Şiddetli yan ağrısına, bulantı ve kusma, psikomotor ajitasyon, kosto-vertebral açı hassasiyeti eşlik edebilir. Üreter alt uç taşlarında hastalarda pollaküri ve ani sıkışma hissi olabilir ve bu hastalarda ağrı, labialara ve skrotuma kadar yayılabilir. Taşa bağlı akut obstrüksiyon sonucu oluşan kolik ağrı, devamlıdır, pozisyonla değişmez, ağrı şiddeti artıp azalmaz (2).

Renal kolik sıklığı konusunda ülkemizde yeterli kayıt ve bilgi bulunmamakla birlikte Amerika Birleşik Devletleri'nde acil kliniklerde yılda 1 milyondan fazla hastaya renal kolik nedeniyle vizit yapılmaktadır (3). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2000 yılında yaklaşık 2 milyon poliklinik hastasında ürolitiazis tanısı konmuştur (4). Avrupa'da ağrı nedeniyle yapılan ilk yardım acil ambulans servisi aramalarının % 7-9'unun sebebi renal koliklerdir (5,6). Bir kişinin tüm yaşamı boyunca renal kolik atağı geçirme riski % 1-10 arasındadır (7).

Akut renal kolikte tedavinin ilk basamağı ağrının azaltılmasıdır (8,9). Analjezik olarak non-steroid anti inflamatuvar (NSAİ) ilaçlar ve opioidler sıklıkla kullanılmaktadır. Bu iki analjezik ilaç grubunun birbirlerine olan üstünlüklerini karşılaştıran birçok çalışma yapılmıştır. Her iki grubun da klinik olarak belirgin analjezik etkisinin olduğu ve erken dönemde ağrının tamamen geçmesini sağladığı gösterilmiştir (10). Bununla birlikte Avrupa Üroloji Birliği'nin 2015 yılında yayınladığı ürolitiazis kılavuzunda tedaviye mümkünse bir NSAİ ilaçla başlanması A sınıfı öneri olarak verilmiştir (11). Analjezik tedavinin yanında taşın spontan düşüşünü kolaylaştırmak amacıyla alfa blokörler ve kalsiyum kanal blokörleri, steroidlerle kombine olarak veya tek başlarına kullanılmaktadır (12).

Acil servislerde analjezikler sıklıkla intravenöz (IV) ve intramusküler (IM) yollarla uygulanmaktadır. Oral analjezikler etki sürelerinin daha geç başlaması nedeni ile ağrının acil tedavisinde çok tercih edilmezler. Bununla birlikte transdermal, sublingual, intranazal, transmukozal, supozituar ve inhalasyon yolları ile de kullanılabilen analjezikler mevcuttur. Acil servislerde IV ve IM yolların tercih edilmesi, uygulanan ilaçların pik seviyelerine bu yollarla daha hızlı ulaşmaları nedeniyledir. Ancak bu uygulama yöntemlerinin bir takım dezavantajları vardır. İntravenöz yolla ilaç uygulama, damar yolu açma ihtiyacı gerektirmesi nedeniyle hastalar tarafından konforlu bir yöntem olarak görülmemektedir. Ayrıca sağlık çalışanlarına yanlışlıkla iğne batması ve buna bağlı bulaşıcı hastalıklara maruz kalma gibi bazı sorunlara da neden olabilmektedir (13). Benzer sorunlar IM enjeksiyon yönteminde de mevcuttur. Bu uygulama yöntemi IV enjeksiyona benzer olarak hastalar için konforlu bir tedavi yöntemi değildir, aynı zamanda siyatik sinir yaralanması, enjeksiyon yerinde ağrı, enfeksiyon gibi IM enjeksiyona ait bazı komplikasyonlara da neden olabilir (14,15).

Fentanil, sentetik bir opioid analjeziktir ve güçlü bir opioid agonistidir. μ tipi opioid reseptörleri üzerinden aktivite gösterir ve analjezik ve sedatif özellikleri vardır (16). Fentanil, doz başına morfinden 100 ila 300 kat daha potenttir (17-19). Fentanilin hem yüksek yağda çözünebilme yeteneği hem de hızlı ve geniş yeniden dağılma özelliği vardır. Bu özellikleri sayesinde geleneksel parenteral yollar dışında ilaç uygulama yöntemlerinin değerlendirilmesi açısından ideal bir ajan olarak görülmektedir. Dolayısıyla intramusküler, intravenöz (bolus enjeksiyon, infüzyon, hasta kontrollü analjezi [HKA]), nöroaksiyel (epidural, intratekal), transdermal, transmukozal (oral veya intranazal), ve inhalasyon yolları ile uygulanmıştır (20). İlaçların nebülize (inhale) yolla uygulanması, ince alveol-kan bariyeri, yüksek doku perfüzyonu ve akciğerlerin muazzam yüzey alanı sayesinde hızlı ve etkili ilaç sunumu sağlar (20). Pulmoner sistem aracılığı ile morfinin kullanımının etkili olduğu gösterilmiştir (21,22). Aynı şekilde fentanilin de nebülize aerosol şekilde uygulandığında hem postoperatif analjezide hem de rutin analjezik olarak kullanımda etkili olduğu gösterilmiştir (23-29). Nebülize fentanilin yeterli analjezik etkinliğinin yanı sıra yukarıda bahsedilen komplikasyonlara neden olmaması ve hasta konforunu arttırması gibi avantajları da söz konusudur. Ancak henüz nebülize fentanil rutin olarak

kullanılmamaktadır. Fentanilin nebülize kullanımının yaygınlaşabilmesi ve rutin olarak kullanılabilmesi için daha fazla klinik çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Çalışmamızın primer amacı, acil servislere şiddetli ve akut ağrı ile başvuruların yaygın bir nedeni olan renal kolik tedavisinde nebülize fentanilin etkinliğinin ve güvenilirliğinin değerlendirilmesi ve IV/IM tedavi yöntemlerine alternatif bir yöntem olarak kullanılıp kullanılmayacağını belirlemesidir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrı

Uluslararası Ağrı Teşkilatı ve Taksonomi Komitesi ağrıyı; vücudun belirli bir bölgesinden kaynaklanan doku harabiyetine bağlı olan ya da olmayan, kendisini oluşturan uyarıdan kaçmak için motivasyon ve uyanıklığa yol açan, çok boyutlu, hoş olmayan emosyonel bir deneyim, hatta bir davranış şekli olarak tanımlar (30). Bu tanımdan da anlaşılacağı üzere ağrı, kişide davranışsal değişikliklere neden olacak bir algılama olayıdır (31).

Ağrı, hoş gitmeyen bir duyum olduğundan her zaman öznedir. Ağrının öznel olması, ağrıyı algılama ve ağrıya karşı verilen tepkilerin de kişiden kişiye değişmesine yol açmaktadır. Ancak ağrı, her insanın hayatı boyunca çok fazla karşılaştığı bir algıdır. Doku hasarı sonucu ortaya çıkan ağrı, aynı zamanda vücut için koruyucu bir mekanizmadır (32). Ağrı zararlı uyaran varlığında organizmayı hasardan haberdar eder. Oluştığı ilk anda fizyolojiktir ve alarm görevi vardır. Fakat uyaran yoğunluğu arttığı veya uzun sürdüğü zaman ağrı patolojik karakter kazanır. Patolojik ağrının hiçbir fonksiyonu olmadığı gibi organizmada ikincil hasarlara da neden olur (33).

2.1.1. Ağrının Sınıflandırılması

Nörofizyolojik, biyokimyasal, psikolojik, etnik, kültürel, dinsel, bilişsel ve çevresel boyutları olan karmaşık bir duyum olması sebebiyle ağrının ölçülmesi, değerlendirilmesi, araştırılması ve sınıflandırılması son derece zordur (34).

Ağrı; zamana, mekanizmalarına ve kaynaklandığı bölgeye göre üç şekilde sınıflandırılabilir.

1. Süresine Göre:

a. Akut Ağrı: Ani başlayan nosiseptif nitelikte, neden ile lezyon arasında yer, zaman, şiddet açısından yakın ilişkinin olduğu doku hasarı ile başlayıp, yara iyileşmesi ile azalarak kaybolan ağrıdır. Örnek: Postoperatif ağrı.

b. Kronik Ağrı: Akut hastalığın genel seyrinden daha uzun süren veya iyileşme için

makul bir zaman geçtikten sonra da devam eden ağrıya kronik ağrı denir. Bir ağrının kronik ağrı haline gelebilmesi için üç ila altı aylık bir sürenin geçmesi gerekir (35).

2. Mekanizmalarına Göre:

a. Nosiseptif Ağrı: Fیزیopatolojik olayların, ağrı reseptörlerini (nosiseptörler) uyarmasına bağlı ortaya çıkar.

b. Nöropatik Ağrı: Periferik sinirlerde travma veya metabolik bir hastalık sonucu nosiseptörlerin uyarılmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Örnek: Diyabetik nöropati.

c. Deafferantasyon Ağrısı: Periferik ya da merkezi sinir sistemindeki lezyonlara bağlı olarak somatosensoryel uyarıların merkezi sinir sistemine iletimin kesilmesi ile ortaya çıkan ağrıdır. Örnek: Fantom ağrıları

d. Reaktif Ağrı: Motor ya da sempatik afferentlerin refleks aktivasyonu sonucu nosiseptörlerin uyarılmasına bağlı olarak ortaya çıkar. Örnek: Miyofasyal ağrı.

3. Kaynaklandığı Bölgeye Göre:

a. Somatik Ağrı: Somatik sinirlerden kaynaklanır. Ağrı ani başlar, keskindir ve iyi lokalize edilir.

b. Visseral Ağrı: İç organlardan kaynaklanır, yavaş başlar, künt ve sızlayıcıdır, kolay lokalize edilemez. Yansıyan ağrı şeklinde ortaya çıkabilir.

c. Sempatik Ağrı: Sempatik sinir sisteminin aktivasyonuna bağlı olarak ortaya çıkar (36).

2.1.2. Ağrı Şiddetinin Ölçülmesi

Ağrı subjektif ve kişiye özgü bir his olduğundan şiddetinin saptanmasında altın standart kişinin kendi değerlendirmesidir. Ancak hastanın değerlendirmesinin yanı sıra özellikle ağrısını ifade edemeyen hastalarda ve çocuk hastalarda hekimin de hastanın ağrısını değerlendirdiği ölçekler de mevcuttur. Ağrı değerlendirmesinde görsel, sayısal ve sözel ölçütler kullanılır.

Görsel Ölçüt (Visual Analog Scale-VAS-): Hasta bir ucu ağrısız, diğer ucu dayanılmaz şiddette ağrıyı ifade eden 100 mm'lik bir cetvel üzerinden ağrısını ifade eder.

Sayısal Ölçüt (Numerical Rating Scale-NRS-): 0; hiç ağrı yok - 10; dayanılmaz ağrı, hastadan ağrısını 10'un üzerinden değerlendirmesi istenir.

Sözel Ölçüt (Verbal Rating Scale-VRS-): 0; ağrı yok, 1; hafif ağrı, 2; orta ağrı, 3; şiddetli ağrı. Hastadan kendi ağrısını tanımlayan en uygun kelimeyi seçmesi istenir.

Bunlar ağrının sensoryal komponentini değerlendiren tek boyutlu ölçümlerdir (37).

2.1.3. Acil Serviste Ağrı Yönetimi ve Tedavisi

Ağrı, acil servislere başvuruların sık sebeplerinden biri olmasına rağmen yapılan çalışmalar hastaların yaklaşık %70'nin acil servislerde herhangi bir ağrı kesici ilaç almadığını göstermiştir (38-41). Hastalarla ilgili verilerin eksikliği, hasta-hekim arasındaki iletişimin zayıf olması ve sağlık çalışanlarının yetersiz eğitimi (42), özellikle de hekimlerin farmakolojik bilgi eksikliği (39,43) ağrının yeterli olarak tedavi edilmemesinin en önemli sebepleri olarak gösterilmiştir. Tüm bunların sonucu olarak ortaya çıkan yetersiz analjezi ise hastanın yaşam kalitesinde bozulma ve tekrarlayan acil servis başvurularına neden olur (44).

Amerikan Acil Hekimleri Birliği'nin (AAHB - American College of Emergency Physicians) 2004 yılında yayınladığı "Acil Serviste Ağrı Tedavisi" protokolüne göre; acil serviste ağrı tedavisinde şu prensipler uygulanmalıdır (45):

- Acil servis hastaları hızlı ağrı kesici ilaç uygulamasına ihtiyaç duyarlar. Tanısal testler ve konsültasyonlar nedeni ile hastanın ağrısını kesme işlemi geciktirilmemelidir.
- Her bir sağlık kurumu, acil servisinde daha iyi ağrı tedavisi verilebilmesi için narkotik ve narkotik olmayan ilaçlarla yeterli tedavi stratejileri geliştirmelidir.
- Acil servis politikası; ağrı kesicilerin güvenli kullanımını ve hastaların acil servisten taburcu edilirken ağrı kesicilerin reçetelendirilmesini desteklemelidir.
- Acil servisten taburculuk sonrası hastanın ağrısını en aza indirmek için reçeteye ek olarak hekim, hastaya ne yapması gerektiği konusunu detaylı olarak anlatmalıdır.
- Acil servisteki ağrı tedavisinin geliştirilmesi amacıyla yeni çalışmalar yapılmalıdır.

Acil serviste akut ağrı tedavisinde farmakolojik ve farmakolojik olmayan tedaviler ile genellikle bunların kombinasyonları etkilidir. İstirahat, buz, uygun pozisyon ve immobilizasyon ağrıyı rahatlatır. Asetaminofen, NSAİ ilaçlar, opioidler ve bazı spesifik durumlarda ek ajanlar başlıca farmakolojik tedavileri oluşturur. Hafif/orta dereceli ağrı durumlarında asetaminofen ve NSAİ ilaçlar etkilidir. Ama özellikle karaciğer ve mide üzerinde doza bağlı yan etkileri ortaya çıkabilir. NSAİ; dismenore, gut, romatoid artrit ve üreteral kolik gibi özellikle prostoglandinler ile ilişkili durumlarda kullanışlıdır. Eğer hasta oral NSAİ ilaçları kullanabiliyor ise damar içi ketorolak kullanımının ibuprofen veya naproksene göre hem avantajı yoktur hem de daha pahalıdır (45,46).

Opioidler akut somatik/visseral ağrıda ve nörolojik kökenli ağrılarda yardımcı ilaç olarak çok etkilidir. Damar içi kullanımları, ağrının hızlı rahatlamasını sağlar. Ancak rahatlamının tam olarak sağlanması ve bulantı, kusma, sedasyon, hipoventilasyon gibi yan etkilerinin erken dönemde saptanabilmesi için hastaların sık aralıklarla tekrar değerlendirilmeleri gerekmektedir. Opioidlerin, oral yola göre kas içi veya deri altı olarak kullanılmalarının üstünlüğünün olmaması ve enjeksiyonun ağrılı olması nedeni ile ağızdan veya damar içi olarak kullanılması önerilir (45,46).

Hasta acil servisten taburcu edilirken uygun ağrı kesici ilaç reçetesi yazmak ve hastayı bilgilendirmek gerekir. Ne yazık ki günümüze kadar acil servis doktorlarının ağrılı durumlara zamanında müdahale ettiğini gösteren çok az çalışma elde edilmiştir (45,46).

Hastanın acil serviste yapılan ağrı kesici ilaç türüne verdiği yanıtı göre uygun ilaç reçete edilmesi ve hastanın uygun bölümde takibe girmesi daha iyi ağrı kontrolü sağlar (45,46).

Acil servislerde, akut ağrılı hastalara daha iyi tedavi sunulabilmesi için, acil servis işleyiş prosedürlerinin yanı sıra triaj ve tedavi protokollerinin de standardizasyonu gereklidir. Bu sayede daha hızlı, daha uygun ağrısızlık durumu sağlanabilir ve kronik ağrıya ilerleme azaltılabilir (45,46).

2.2. Renal Kolik

2.2.1. Renal Kolik Epidemiyolojisi

Üriner sistem taş hastalığı MÖ. 4800'deki Mısır yazıtlarında da rastlanan oldukça eski bir hastalık olup böbrek fonksiyon bozukluğu ve kalıcı renal hasara neden olabilen önemli bir sağlık problemidir (47).

Renal kolik sıklığı konusunda ülkemizde yeterli ve güncel kayıt ve bilgi bulunmamakla birlikte 1989 yılında yapılan çok merkezli bir çalışmada görülme sıklığının % 14.8 ve insidansın % 2.2 olduğu gösterilmiştir (48). Amerika Birleşik Devletleri'nde acil kliniklerde yılda 1 milyondan fazla hastaya renal kolik nedeniyle ziyaret yapılmaktadır (3). Amerika Birleşik Devletleri'nde 2000 yılında yaklaşık 2 milyon poliklinik hastasına ürolitiazis tanısı konmuştur (4). Amerika Birleşik Devletleri'nde prevelansın artış trendinde olduğu ve 1976-1980 tarihleri arasında % 3.8 olan görülme sıklığının 2007-2010 tarihleri arasında % 8.4'e yükseldiği tespit edilmiştir (49,50). Almanya'da yapılan bir çalışmada ise 1979'da % 4 olarak tespit edilen prevelansın 2001'de % 4.7'ye yükseldiği tespit edilmiştir (51).

Çalışmalarda bir kez kalsiyum taşı düşüren bir hastada, ikinci bir taş oluşma olasılığının ilk yılda yaklaşık % 15, beş yılda % 35-40 ve on yılda % 50 olduğu ve erkeklerde yeni taş oluşum olasılığının kadınlarda daha fazla olduğu gösterilmiştir (52-54).

Amerika Birleşik Devletleri'nde erkek ve kadınlarda taş görülme oranlarının son 25 yıl içinde 3:1 oranından 2:1 oranına gerilediği tespit edilmiştir (4,49,55). Erkeklerde daha fazla taşa rastlanmasının nedeninin, yüksek serum testosteron seviyesinin karaciğerde endojen okzalat üretimini artırması olduğu düşünülmektedir. Dolayısıyla kadın ve çocukların düşük testosteron ve düşük okzalat üretimi nedeniyle taş hastalığından korundukları düşünülmektedir (56).

Obezite, hipertansiyon, diyabet ve gutun taş hastalığı için risk faktörleri oldukları bilinmektedir (57). Taş hastalığının prevelansındaki artıştan, batı toplumlarında obezite ve diyabet prevelansının artmasının sorumlu olabileceği düşünülmektedir (58). Cinsiyetler arasındaki oranın azalmasının ise kadınlarda obezite oranlarının daha fazla olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir (59).

Birçok çalışmacı tarafından üriner taşların, Amerika yerlilerinde, Afrikalı ve Amerikalı zencilerde ve İsraililerde göreceli olarak nadir görüldüğü bildirilmiştir. Buna karşın taş hastalığı görülme sıklığı, soğuk iklimi olan bazı ülkelerde ve öncelikli olarak Asya kökenlilerde ve beyazlarda daha yüksektir (60).

Coğrafik faktörlere göre değerlendirildiğinde dağlık, çöl ya da tropikal bölgelerde yaşayanlarda taş hastalığının görülme olasılığının yüksek olduğu belirtilmektedir. Coğrafik özelliklerin taş oluşumundaki rolü muhtemelen ısı etkisiyle olmaktadır. Literatürdeki üriner taş hastalığı üzerine yaygın görüşe göre, taş oluşumunu arttırıcı faktörlerin eşlik ettiği hastalarda artmış su alımının ve artmış idrar atılımının taş görülme sıklığını azalttığıdır. Su alımı ile üriner taş oluşumu arasındaki ilişkide iki faktör önemlidir. Bunlar, alınan su miktarının fazla olmasına karşın, solunum ve terleme ile kaybın fazlalığı, ayrıca bölgedeki suyun mineral ve eser element içeriğidir (60).

Böbrek taşı olan hastaların % 25'inde aile hikâyesi vardır (61-63). Taş hastalığında polijenik gen defektleri, familial renal tubüler asidoz, sistinüri, ksantinüri göze çarpan nadir kalıtsal hastalıklardır (64). Bununla birlikte üriner sistem taş hastalığına yatkınlık oluşturan farklı nedenler de bulunmaktadır (Tablo 1).

Renal kolik şikayeti mevsimsel değişkenlik göstermektedir. Yaz aylarında acil servise renal kolikle başvuru oranı artmaktadır (65). Yaz aylarında güneş ışığı nedeniyle 1,25 dihidroksikolekalsiferol (Vit D3)'ün artması sonucu kalsiyum ekstraksiyonunu fazlalaşarak hiperkalsiüriye sebep olmaktadır (66). Ayrıca yaz aylarında aşırı sıcaklık nedeniyle oluşacak terleme sonucu kristalürinin kolaylaşması da sıcak iklimlerde ve Temmuz, Ağustos, Eylül gibi yaz aylarında taş hastalığı görülme sıklığını arttırmakta ve bu özellikleri taşıyan ülke ve bölgelerde bu hastalığın sık görülmesini açıklamaktadır (67,68).

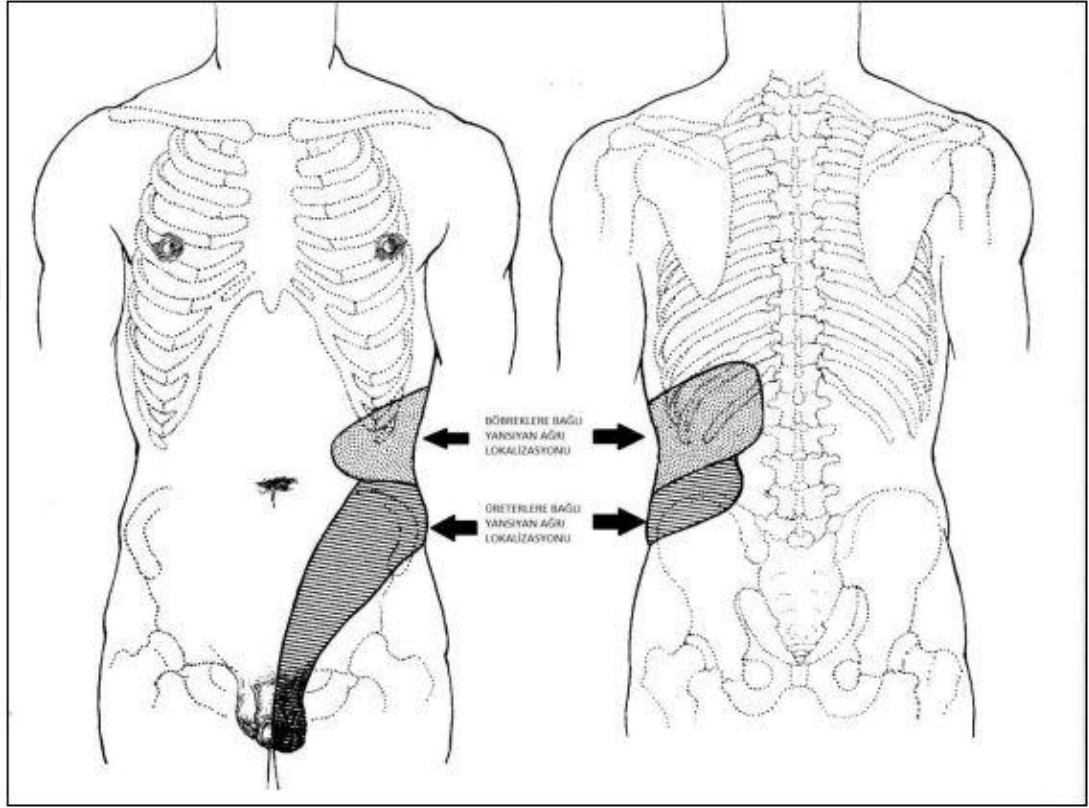
Tablo 1. Üriner Sistem Taş Hastalığına Yatkınlık Oluşturan Nedenler (69,70)

a) Hiperkalsiüri
a. Kalsiyum emilim sorunları
b. Primer hiperparatiroidizm
c. Renal kaçak
b) Hiperoksalüri
a. Primer genetik hastalık
b. Diyare ya da kısa barsak sendromu ilişkili emilim bozukluğu
c) Hiperürükozüri
a. Gut hastalığı
d) Sistinüri
a. Primer genetik hastalık
e) Uzamış hareketsizlik
f) Paget hastalığı
g) Sarkoidoz
h) Miyeloma
i) İlaçlar
a. Vitamin D
b. Kalsiyum preparatları
c. Furosemid
d. Karbonikanhidraz inhibitörleri
e. Sülfonamid
f. Nitrofurantoin

2.2.2. Renal Kolik Kliniği

Renal kolik, sıklıkla böbrek taş hastalığına bağlı olarak gelişen, acil servislerde tanı ve tedavisi yapılan, şiddetli ağrı ile kendini gösteren, sık karşılaşılan bir ürolojik acil durumdur (1). Bir kişinin tüm yaşamı boyunca renal kolik atağı geçirme riski % 1-10 arasındadır (7). Hastaların birçoğunda böbrek taşı hastalığı veya renal kolik geçirme öyküsü vardır. Ağrı tipik olarak kosto-vertebral açıda, künt, sürekli ve kıvrandırıcı bir ağrı şeklinde hissedilir. Bu ağrı sıklıkla kot altından göbeğe veya karın

alt kadrana doğru yayılabilir (Resim 4). Şiddetli yan ağrısına, bulantı ve kusma, psikomotor ajitasyon, kosto-vertebral açı hassasiyeti eşlik edebilir. Üreter alt uç taşlarında hastalarda pollaküri ve ani sıkışma hissi olabilir ve bu hastalarda ağrı, labialara ve skrotuma kadar yayılabilir. Taşa bağlı akut obstrüksiyon sonucu oluşan kolik ağrı, devamlıdır, pozisyonla değişmez, ağrı şiddeti artıp azalmaz (2).



Resim 1 Böbrek ve Üretere Bağlı Yansıyan Ağrı (71)

Üriner sistem taş hastalığına, idrar yolu enfeksiyonu eşlik etmedikçe ateş gözlenmez. Üreter alt uç taşlarında hastalarda pollaküri ve ani sıkışma hissi olabilir ve bu hastalarda ağrı, labialara ve skrotuma kadar yayılabilir. Yan ağrısının ayırıcı tanısında böbrek ve üreter taş hastalığı ilk sırada yer alırken, aynı semptom ve bulguları sergileyen pek çok hastalık vardır (Tablo 2). Taşa bağlı akut obstrüksiyon sonucu oluşan kolik ağrı, devamlıdır, pozisyonla değişmez, ağrı şiddeti artıp azalmaz. Diğer nedenlere bağlı ağrılar böbrek kapsülünün gerilmesi sonucunda oluşur. Bu hastalarda tablo, renal kolik kadar gürültülü değildir (2).

Tablo 2. Taşa Bağlı Olmayan Kolik Nedenleri (62,72)

a) Piyeloüreteral bileşke sendromu
b) Renal tümöre ait pıhtı oluşumu
c) Renal apse
d) Piyelonefrite bağlı üreteral atoni
e) Papiller nekroz
f) Ürotelyal neoplastik durumlar
g) Üreter dışı darlık nedenleri
a. İntestinal (apandisit, divertikülit, crohn hastalığı)
b. Jinekolojik (ektopik gebelik, endometriyozis, ovaryan kist rüptürü, over torsiyonu, pelvik inflamatuvar hastalık)
c. Testiküler (epididimorşit, testis torsiyonu)
d. Vasküler (aort anevrizması, retrokaval üreter)
e. Onkolojik hastalıklar
f. Hematolojik hastalıklar
g. Ameliyat sonrası komplikasyonlar

2.2.3. Renal Kolik Patofizyolojisi

Akut üreteral tıkanıklık sonrası lümen içi basınçtaki artış peripiyelik renal kapsül, renal pelvis ve proksimal üreterde submukoza ve lamina propriyadaki nosiseptif sinir uçlarına (kemoreseptörler ve mekanoreseptörler) yayılır (62). Kolik tipte ağrı bu noktada başlar. Ek olarak üreter duvarındaki düz kas lifleri kasılır ve etkeni ileriye doğru itmeye çalışır (62,73). Uzamış izotonik kasılmalar sonucu artan laktik asit yavaş tip A ve hızlı tip C sinir liflerini uyarır. Bu uyarı T11-L1 spinal kord seviyesine kadar iletilip, santral sinir sisteminin üst seviyelerindeki ağrı için lokalizasyon, karakter ve şiddet hakkında özelleşmiş alanlara kadar yayılır. Ağrı oluşumunda lokal mukozal irritasyonun küçük bir rol oynadığı belirtilmektedir (1,62,73-75)

Ağrı üriner sistemle aynı innervasyon ağına sahip gastrointestinal ve genitoüriner sistem organlarının bulunduğu alanlarda hissedilebilir. Ağrıya eşlik eden diğer visseral semptomlar da (bulantı, kusma, taşikardi, bağırsak hareketlerinin

azalması) spinal korda aynı seviyeden giren ve komşu yapılarda irritasyona neden olan renal, çölyak ve mezenterik pleksusların ilişkilerinden kaynaklanır (62,73-75).

Akut üreteral tıkanıklık oluşturularak yapılan deneysel bir çalışmada ilk 1.5 saate renal kan akımı ve üreteral basınçta artış olurken devam eden 4 saatte renal kan akımında düşüş, üreteral basınç artışında süreklilik izlenmiştir. Bu sürenin devamında ise hem renal kan akımı hem de üreteral basınçta düşme meydana geldiği gözlenmiştir (73,74,76). İlk aşamada renal kan akımındaki artış PGE2 ve PGI2 salınımındaki artış ile meydana gelen preglomerüler vazodilatasyondan kaynaklanmaktadır. Buna bağlı olarak da diürez ve üreter basıncında yükselme meydana gelir (62). Bu aşamada nitrik oksidin (NO) preglomerüler vasküler direnci azaltıcı rol oynadığı ileri sürülmektedir (62,74,77). Sürecin devamında anjiyotensin II, tromboksan A2, antidiüretik hormon ve endotelin gibi mediyatörlerin sorumlu tutulduğu preglomerüler vazokonstrüksiyon gelişir ve böbrek içi direnç artarak renal kan akımında azalmaya neden olur (1,74,78).

Tıkanıklığın kısa sürdüğü veya tam tıkanıklığın gelişmediği olgularda böbrekte meydana gelen patolojiler genellikle geri döndürülebilir seviyede kalır (1,74). Literatürde hayvan modellerinde 2-6 haftalık süre, geri dönüşü olmayan patoloji oluşum zamanı olarak belirtilmiştir (62,79).

2.2.4. Renal Kolik Tanısı

Renal kolik olduğu düşünülen hastaların ilk değerlendirilmesinde detaylı bir anamnez ve fizik muayene klinisyene son derece yardımcı olur. Sonrasında yapılan uygun laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri ile tanı netleştirilir. Hasta değerlendirilirken kişisel ya da ailevi üriner sistem taş hastalığı öyküsü ve taş oluşumuna yatkınlık oluşturan nedenler özellikle sorgulanmalıdır (Tablo 1). Ayırıcı tanıya yönelik noktalar üzerinde dikkatle durulmalıdır.

Parsiyel bir tıkanıklık oluşturuncaya kadar ürolitiazisde olgular belirti vermez. Tipik atak genellikle hasta istirahat halinde iken meydana gelir (70). Üreteral distansiyon ve peristaltizm sonucunda ortaya çıkan ağrı nedeni ile hastalar huzursuzdur ve belirtileri giderecek rahat pozisyonu bulmaya çalışırlar. Tipik olarak

elleri ile böğür bölgelerini tutarlar (62,70). Eğer taş darlıktan geçerse ya da darlık rahatlarsa hastaların belirtileri de hemen geriler (70).

Renal kolik tipik olarak gövde alt arka tarafında, 12. kaburgaların altında ve iliak kemiklerin üzerinde kalan alandan karın ön alt tarafına yayılan, ani başlangıçlı ciddi bir ağrıdır. Üreter üst uç taşlarında ağrı aynı taraf testise yayılırken, orta üreter taşlarında klinik sağda apandisit, solda divertikülit ile karışabilir. Taş mesaneye yakın konumda ise irritatif işeme semptomları görülebilir (1).

Klinik bir çalışmada; 12 saatten kısa süren karın ağrısı, bel ya da kosto-vertebral aç hassasiyeti ve hematürinin (>10 eritrosit/hpf) akut renal kolikğin en önemli bulguları olduğu belirtilmiştir (80). Ancak mikroskopik hematüri olguların % 15'inde görülmeyebilir (72).

Avrupa Üroloji Derneği'nin 2015 yılında yayınladığı kılavuzda acil servise ürolitiazis ile başvuran hastalarda yapılması gereken basit laboratuvar tetkikleri belirtilmiştir (Tablo 3) (11).

Avrupa Üroloji Derneği'nin 2015 yılında yayınladığı kılavuzda primer tanısal görüntüleme aracı olarak ultrasonografinin (USG) tercih edilmesi önerilmiştir. USG, güvenli (radyasyon riski yok), tekrarlanabilir ve ucuz bir tetkiktir. Kalikslerdeki, renal pelvisteki, pyeloüreterik ve vesikoüreterik bileşkelerdeki taşları tespit edebilir. Aynı zamanda üst üriner sistemdeki dilatasyonları da gösterebilir (11). USG, üreter taşlarını belirlemede % 45 sensitivite ve % 94 spesifiteye sahipken, böbrek taşlarını belirlemede % 45 sensitivite ve % 88 spesifiteye sahiptir (81). Ayrıca iyonizan radyasyon ve kontrast madde uygulanmaması da gebe ve düşük renal fonksiyonlu hastaların görüntülenmesinde kullanılmasına imkan sağlamıştır (82).

Direk üriner sistem grafileri (DÜSG) üriner sistem taşlarını belirlemede sınırlı bir sensitivite (% 44-77) ve spesifiteye (% 80-87) sahiptir (83). Renal kolik şüphesi olan hastaların değerlendirilmesinde kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılması düşünülüyorsa DÜSG önerilmez (84), ancak DÜSG'ün radyoopak-radyolüsent taş ayırımında ve takip sırasında karşılaştırmada kullanımda faydalı olduğu gösterilmiştir (11).

Tablo 3. Acil Servise Başvuran Ürolitiazis Hastalarında Yapılması Gereken Tetkikler (85-88)

İdrar	Öneri Derecesi
Spot idrar örneği dipstick testi	A
<ul style="list-style-type: none">• Eritrosit• Beyaz küre• Nitrit• İdrar pH	
İdrar mikroskopisi ve/veya kültürü	
Kan	
Serum kan örneği	A
<ul style="list-style-type: none">• Kreatin• Ürik asit• Kalsiyum (iyonize)• Sodyum• Potasyum• CRP	
Müdahale muhtemelse veya düşünülüyorsa	A
<ul style="list-style-type: none">• Koagülasyon testleri (PTT ve INR)	

Kontrastsız bilgisayarlı tomografi (BT), günümüzde renal kolik tanısında standart haline gelmiştir ve intravenöz pyelografinin (IVP) yerini almıştır (11). Kontrastsız BT ile, indinavir taşı hariç bütün taş tipleri direk görüntülenebilir, taşın çapı ve dansitesi belirlenebilir ve taşa bağlı oluşan hidronefroz, hidroüreter, nefromegali gibi bulgular görülebilir. Taş etrafındaki dokuda ödem nedeniyle oluşan kenar bulgusu, distal üreter taşları ile fleobitlerin ayırımına imkan sağlar (2,11). Hızlıdır, radyokontrast gerektirmez ve diğer patolojileri belirleyebilir. Ama radyokontrast kullanılmadığından diğer tanılar (ör. abdominal aort anevrizması, akut apandisit, renal enfarkt veya perinefritik apse) için duyarlılık ve özgüllüğü kontrast kullanılan protokollere göre daha düşüktür ve böbrek fonksiyonu değerlendirilemez (89). Radyasyon riski düşük-doza BT kullanılarak azaltılabilir (90).

Vücut kitle indeksi (VKİ) < 30 olan hastalarda düşük-doza BT'nin < 3 mm üreterik taşları belirlemedeki sensitivitesinin % 86, > 3 mm taşları belirlemedeki sensitivitesinin ise % 100 olduğu gösterilmiştir (89). Prospektif çalışmaların değerlendirildiği bir meta-analizde düşük-doza BT'nin ürolitiazisi % 96.6 sensitivite (% 95 CI: 95.0-97.8) ve % 94.9 spesifite (% 95 CI: 92.0-97.0) ile tespit ettiği gösterilmiştir (91).

Klinik uygulamaya 1930'lu yıllarda giren intravenöz pyelografi (İVP), halen birçok üriner sistem hastalığı ve renal kolik tanısında kullanılan bir yöntem olarak değerini korumaktadır (1). İVP intravenöz yolla verilen kontrast maddenin böbreklerde konsantrasyon olması ve böbreklerin toplayıcı sistemine atılması temeline dayanır. En önemli avantajı; üriner sistemin topografik anatomisini ortaya koymasındadır (92). Son yıllarda diğer non-invaziv görüntüleme yöntemlerinin gelişimiyle, renal kolikli hastaların teşhisinde primer tanı yöntemi olarak tercih edilmemektedir. Perkütan, endoüreteral veya açık cerrahi işlemler öncesi üriner sistemin ayrıntılı anatomik görüntülenmesini sağlar. Ayrıca üroepitelyal tümör şüphesinde, renal kolik atağı geçiren ve taş saptanamayan diyabetik hastalarda papiller nekroz şüphesinde fayda sağlar (93).

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), iyonizan radyasyon ve kontrast madde kullanılmadığı için gebelerde ve çocuklarda üriner sistem taş hastalığı ve obstrüksiyon teşhisinde İVP ve BT'ye alternatif bir yöntemdir. T2 sekanslı görüntüler özellikle üreter taşları ve obstrüksiyon tanısında kullanılır (94). Manyetik Rezonans Ürografi (MRÜ) son yıllarda bildirilen ve pratiğe geçen, özellikle gebelerde obstrüktif üropatilerin tanısında kullanılan bir tekniktir (95,96). MRÜ, yalnızca hidronefrozu göstermeyip, İVP gibi renal fonksiyonlar hakkında da bilgi vermektedir. Bu yüzden gebelerde fizyolojik dilatasyon ile patolojik dilatasyon ayırımını yapabilmektedir. Renal kolikten şüphelenilen gebe hastalarda ve atipik semptomları olan çocuklarda tercih edilebilir (1).

2.2.5. Renal Kolik Tedavisi

Tedavi temel olarak ağrının etkili şekilde giderilip kontrol altına alınmasını ve obstrüksiyonun renal fonksiyon kaybına yol açmadan giderilmesini

amaçlamaktadır (7). Özellikle soliter böbrekli hastalarda veya bilateral üriner obstrüksiyona ve anüriye yol açan taşlar acil dekompresyon gerektirmektedir (1).

Taşların 2/3' ü en geç 4 saat içinde kendiliğinden pasaj gösterdiklerinden tedavinin ilk basamağı olarak basit (komplike olmayan) renal kolikte sıvı alımı ve ağrı giderici tedavi ile konservatif yaklaşım önerilir (62). Çoğu hastada tam tıkanıklık olmadığından ağrı tedavisi bu durumda en önemli konu haline gelmektedir (97). Tam üreteral darlıklarda ağrının giderilmesi için yapılacak olan tıkanıklığa neden olan alanın stent ile ya da nefrostomi ile rahatlatılmasıdır (74,97).

Teorik olarak etkilenen böbrekten sıvı akımını artırmak taş düşüşünü hızlandırabilir ve semptomların daha hızlı düzelmesini sağlayabilir. Ancak literatürde bu amaçla yapılan bol hidrasyon ve beraberinde diüretik kullanımını destekleyen güvenilir kanıt yoktur. Kısıtlı sıvı tedavisi ile karşılaştırıldığında bol hidrasyon ve diüretik tedavisinin ağrı düzeylerinde, ağrı kesici ihtiyacında ve taş düşüş oranlarında anlamlı farklılık oluşturmadığı gösterilmiştir (98,99).

Geçmişte renal kolik tedavisinde ilk seçenek ajanlar morfin ve pethidin olmasına karşın, 1970'lerden itibaren etkinliği kanıtlanmış ajanlar olarak parenteral non-steroid anti-inflamatuar (NSAİ) ilaçlar kullanılmaya başlanmıştır (100,101). Avrupa Üroloji Derneği'nin 2015 yılında yayınladığı ürolitiazis kılavuzunda NSAİ ilaçların opioidlerden daha iyi analjezik etkisinin olduğu belirtilmiştir. NSAİ ilaç alan akut renal kolikli hastaların kısa dönemde daha az ek analjezik ihtiyacı olduğu belirtilmiştir (11).

Opioidler, özellikle pethidin, NSAİ ilaçlarla kıyaslandığında yüksek kusma oranları ve artmış ek analjezik ihtiyacı olasılığı ile ilişkilidir (102,103). Eğer bir opioid tercih edilecekse bunun pethidin olmaması önerilir (11).

Akut renal kolikte ağrı tedavisinde NSAİ ilaçların (özellikle diklofenak [renal fonksiyonu azalmış olan hastalarda glomerüler filtrasyon hızını (GFR) etkileyebilir], indometazin veya ibuprofen [rekürren ağrı durumunda kullanılması önerilir]) ilk seçenek olarak kullanılması önerilmiştir. Tedavide ikinci seçenek olarak hidromorfin, pentazosin veya tramadol kullanılması önerilir (11).

Rekürren koliklerin önlenmesinde alfa blokörlerin kullanılması önerilmektedir. Bu amaçla en sık kullanılan alfa blokör tamsulosindir. Alfa blokörlerin yanı sıra kalsiyum kanal blokörlerinden nifedipinin de rekürren koliklerin etkilenmesinde etkili olduğu gösterilmiştir (104). Tamsulosin ve nifedipinin özellikle distal üreter taşı olan hastalarda kullanımının etkili ve güvenli olduğu tespit edilmiştir (11).

Taş boyutuna bağlı olarak spontan taş düşüşünü değerlendiren kısıtlı veri mevcuttur (105). Bununla birlikte 4 mm'ye kadar olan taşların %95'inin 40 gün içerisinde düştüğü tahmin edilmektedir (106).

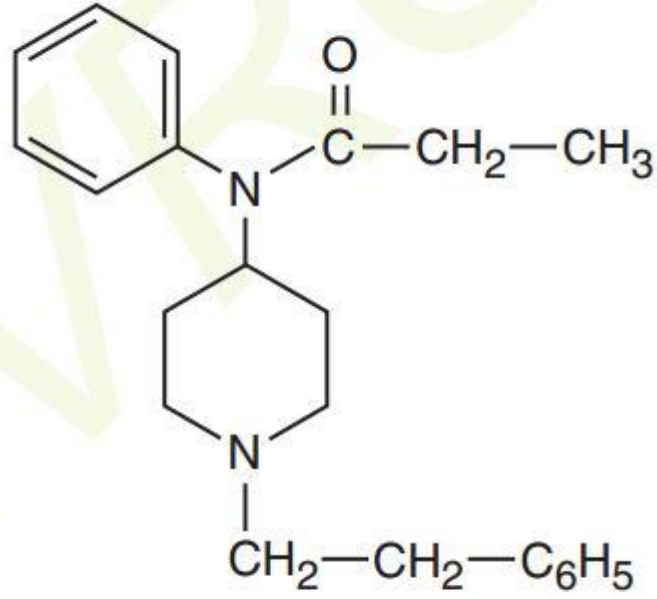
Spontan düşmesi beklenen taşı olan hastaların tedavisinde, inflamasyonu azalmak ve rekürren ağrı riskini azaltmak için NSAİ ilaçlar tablet veya supozituar şekilde (örn. diklofenak sodyum 100-150 mg/gün, 3-10 gün boyunca) kullanılabilir (10,103,104).

Medikal tedavi dışında serebrospinal sıvıda endojen opioid düzeyini arttıran akupunktur, paravertebral lokal analjezi uygulaması, şok dalgaları ile taşın vücut dışında kırılması (ESWL), tam tıkanıklık ya da medikal tedaviye yanıtızlık söz konusu ise endoskopik veya cerrahi girişimler tedavi seçenekleridir (1,72,97). Bu yöntemler üroloji kliniklerinde gerçekleştirilen tedaviler olup acil servis şartlarında uygulanmazlar.

2.3. Fentanil Sitrat

Fentanil; 1950 ve 1960 yıllarında Janssen Pharmaceutica tarafından, artmış analjezik aktivite ve potense sahip, morfin ve meperidine kıyasla daha az yan etkisi bulunan bir opioid analjezik geliştirmek amacı ile üretilmiştir (107,108).

Fenilpiperidin grubu sentetik bir opioid olan fentanil, N-(1-phenethyl-4-piperidyl) propionanilide, yapısal olarak meperidin ile ilişkilidir (20) ve sufentanil, alfentanil ve remifentanil gibi subgrupları da vardır (Resim 5) (16). Ticari olarak fentanil, suda çözünebilen, koruyucu içermeyen sitratlı bir bileşik olarak formüle edilmiştir. Sulu çözeltisinin her bir mililitresi 0.05 mg fentanil (0.0785 mg sitrat) içermektedir (20).



Fentanyl

Resim 2 Fentanilin moleküler yapısı (16)

Diğer opioidler gibi fentanil de ağrı kesici etkisini santral sinir sisteminde (SSS) bulunan opioid reseptörleri aracılığıyla gerçekleştirir. Mü (μ), delta (δ) ve kappa (κ) reseptörleri tanımlanan başlıca opioid reseptörleridir. Her bir opioid reseptörünün farklı etkileri vardır ve farklı opioid türevleri SSS’de bu reseptörleri farklı düzeylerde etkileyerek etki gösterirler (Tablo 4) (16) .

Fentanil güçlü bir μ reseptörü agonistidir ve etkilerini μ reseptörleri üzerinden gösterir, δ ve κ reseptörlerine etkisizdir. Fentanil, pik analjezik etkiye ulaşma süresi oldukça kısa olması nedeniyle, küçük bolus dozlar sonrasında etkisinin hızlı sona ermesi nedeniyle, miyokard üzerine minimal depresan etkisi olması nedeniyle ve volatil ajanların gerekli dozlarını belirgin derecede azaltabilmesi nedeniyle anestezi pratiğinde son derece önemli bir ilaçtır. Anestezide kullanımının yanı sıra şiddetli ağrılı durumların tedavisinde de sıkça kullanılmaktadır (109).

Tablo 4. Opioid Reseptör Tipleri ve Oluşturdukları Etkiler (16)

Reseptör Tipi	Başlıca Etkileri
Mü (μ)	Supraspinal ve spinal analjezi Sedasyon Solunum merkezinin inhibisyonu Gastrointestinal transitin yavaşlatılması Hormon ve nörotransmitter salınımının modülasyonu
Delta (δ)	Supraspinal ve spinal analjezi Hormon ve nörotransmitter salınımının modülasyonu
Kappa (κ)	Supraspinal ve spinal analjezi Psikomimetik etkiler Gastrointestinal transitin yavaşlatılması

1975-1981 yılları arasında potent ve rölatif olarak daha az yan etkiye sahip intraoperatif analjezik olarak benimsenmiştir. Küçük ve orta derecede bolus dozlarda (3-5 $\mu\text{g}/\text{kg}$) farklı intravenöz ürünlerle kombine edilerek ‘ dengeli’ anestezi sağlamakta kullanılmaktayken (110), daha yüksek dozlarda (100 $\mu\text{g}/\text{kg}$ gibi) kritik hastalarda ve kardiyopulmoner bypass yapılacak hastalarda anesteziyi indüklemek ve sürdürmek için kullanılmaktadır (111).

Fentanilin intraoperatif bir ajan olarak popülaritesi kritik hastalar da dahi direkt olarak sağladığı kardiyovasküler stabiliteye bağlıdır (112,113). Ancak fentanilin postoperatif dönemde ve yoğun bakım ünitelerinde analjezik bir ajan olarak kullanımı, analjezik etkinliği yan etkilerinden daha hakim olduğu için daha fazla ilgi çekmiştir. Araştırmacılar fentanilin fizyokimyasal özelliklerinin potansiyel klinik faydalarını optimize edebilmek amacıyla, postoperatif uygulama için geleneksel intravenöz ve intramusküler kullanımına alternatifler araştırmaya başlamışlardır (20).

Fentanilin potensi moleküler konfigürasyonun optimizasyonu ile arttırılmıştır. Fentanil, doz başına morfinden 100 ila 300 kat daha potenttir (17-19). Bu oldukça yüksek doz potensi analjezik etki için yaklaşık 0.6-3 ng/ml gibi oldukça düşük bir terapötik kan konsantrasyonu ile sağlanır. Bu da dolayısıyla oldukça sensitif bir değerlendirme metodu gerektirir (20). Morfin hidrofilik bir maddeyken fentanil

yüksek derecede lipofiliktir ve santral sinir sistemine geçme potansiyeli morfine kıyasla yaklaşık 133 kat daha fazladır (114).

Fentanil hem yüksek yağda çözünebilme yeteneğine sahiptir hem de hızlı ve geniş yeniden dağılıma özelliği vardır. Bu özellikleri sayesinde geleneksel parenteral yollar dışında ilaç uygulama yöntemlerinin değerlendirilmesi açısından ideal bir ajan olarak görülmektedir. Dolayısıyla intramusküler, intravenöz (bolus enjeksiyon, infüzyon, hasta kontrollü analjezi [HKA]), nöroaksiyel (epidural, intratekal), transdermal, transmukozal (oral veya intranazal), ve inhalasyon yolları ile uygulanmıştır (20).

2.3.1. Fentanilin Farmakokinetik Özellikleri

İntravenöz bolus uygulama sonrasında fentanil hızla plazmadan yüksek oranda vasküleritesini olan organlara (kalp, akciğer, beyin gibi) dağılır. Enjekte edilen dozun %80'den fazlası 5 dakikadan kısa süre içerisinde (115), %98.6'sı ise 1 saat içerisinde plazmadan ayrılır (116). Fentanilin intravenöz uygulanmasından sonra pik analjezik etkisine ulaşması morfin ve meperidinden daha kısa sürede olur ve pik analjezik etkiye 5 dakikada ulaşılır (117). Fentanilin kas ve yağ dokusu gibi diğer vücut dokularına dağılımı da olması sebebiyle vasküler dokulardan eliminasyonu da hızlıdır (118). Kas ve yağ dokusundan ayrılması bu dokulara girişinden daha yavaş olur. Çünkü her iki doku da depolama bölgesi olarak görev yapar (119). Yağ dokusunda ilk dengelenmeden sonra fentanilin plazma konsantrasyonu (C_p) düşer, yağ doku yavaşça fentanili tekrar plazmaya geri bırakır. Bu yavaş salınım 3.1 ila 7.9 saate varan uzamış eliminasyon yarı-ömrü ile sonuçlanır (Tablo 5). Böylelikle fentanilin tek doz uygulama sonrası kısa etki süresine sahip olmasının eliminasyondan ziyade redistribüsyondan kaynaklandığı anlaşılmaktadır (20). Yüksek doz uygulanması ya da tekrarlayan küçük dozlar uygulanması neticesinde fentanil uzun eliminasyon yarı-ömrü nedeniyle birikir ve redistribüsyon fentanili etki yeri olan beyinden uzaklaştırmada daha az etkili olur (114,120).

Tablo 5. Erişkinlerde Morfin ve Fentanilin Farmakolojik Karşılaştırılması (20)

	Morfin	Fentanil
Hızlı dağılım yarı-ömrü ($t_{1/2 \pi}$, dk)	1.2-2.5	1.0-1.7
Yavaş dağılım yarı-ömrü ($t_{1/2 \alpha}$, dk)	9-13.3	13-28
Eliminasyon yarı-ömrü ($t_{1/2 \beta}$, dk)	1.7-2.2	3.1-7.9
Kan-beyin dengelenme yarı-ömrü ($t_{1/2 k_{eo}}$, dk)	15-20	6.6
Dağılım hacmi, sabit durum (L/kg)	3.2-3.4	3.2-5.9
Klerens ($ml \cdot kg^{-1} \cdot min^{-1}$)	15-23	8-21
pK_a	7.93	8.43
pH 7,4'te İyonize olmayan %	23	8.5
Octanol: H ₂ O partiyon katsayısı	1.4	816
pH 7,4'te bağlanmamış ilaç %	70	16
Rölatif SSS penetrasyon özelliği	1	133

Fentanil, neredeyse sadece karaciğerden metabolize olur ve norfentanil, hidroksi-propionil-fentanil ve hidroksi-propionil-norfentanile dönüşür. Fentanilin metabolitlerinin farmakolojik aktiviteleri bilinmemekle birlikte minimal olduğu düşünülmektedir (121). Fentanilin %10'dan daha azı değişmeden böbrekler aracılığıyla atılır (116).

2.3.2. Nebülize Fentanil Uygulanması

İlaçların nebülize (inhale) yolla uygulanması, ince alveol-kan bariyeri, yüksek doku perfüzyonu ve akciğerlerin muazzam yüzey alanı sayesinde hızlı ve etkili ilaç sunumu sağlar (20). Pulmoner sistem aracılığı ile morfinin kullanımının etkili olduğu gösterilmiştir (21,22). Aynı şekilde fentanilin de nebülize aerosol şekilde uygulandığında hem postoperatif analjezide hem de rutin analjezik olarak kullanımda etkili olduğu gösterilmiştir (23-29). Fentanilin kısa etki süresini aşmak için liposome kaplı ilaç taşıyıcı bir sistem geliştirilmiştir. Liposomlar, çift fosfolipid tabaka ile çevrili sıvı kompartmanlardan oluşan ve molekülleri sararak geçirgen bir bariyerle saran mikroskobik veziküllerdir (122). Bir liposomla birleştirilmiş ilaçlar kontrollü ve sürdürülebilir salınım elde ederler (20).

Fentanilin nebülize kullanımının farmakokinetik özellikleri hakkında yeterli veri yoktur. 300 µg fentanilin nebülizatör aracılığı ile inhalasyonu sonrasında iki dakika içerisinde 0.4 ng/ml C_p elde edilmişken 15 dakika içerisinde 0.1 ng/ml C_p plato seviyesi elde edilmiştir. 100 µg fentanilin nebülizatör aracılığı ile inhalasyonu sonrasında ise C_p, tespit edilebilme sınırı olan 0.02 ng/ml seviyesine yakın bir konsantrasyonda stabil kalmıştır (23).

Nebülize ve intravenöz fentanilin karşılaştırıldığı bir çalışmada 2000 µg serbest (%50) ve liposome kapsüllü fentanil (FLEF) karışımı nebülize olarak gönüllülere uygulanmış ve 22 dakika içinde 1.15 ng/ml'lik pik C_p elde edilmiştir. Aynı zamanda tek doz 2000 µg FLEF nebülize uygulaması sonrasında, C_p'nin yavaş bir şekilde düştüğü ve inhalasyondan 8 saat ve 24 saat sonraki C_p değerlerinin sırasıyla 0.25 +/- 0.14 ng/ml ve 0.12 +/- 0.16 ng/ml olduğu tespit edilmiş (123).

Bir başka çalışmada ise beş doz 4000 µg FLEF 12 saat ara ile gönüllülere uygulanmış. Her uygulamadan sonra pik konsantrasyona ulaşma sürelerinin 12.5-19.2 dakika arasında değiştiği ve fentanilin 0.6-3 ng/ml arasında değişen terapötik analjezik konsantrasyonlara ulaştığı tespit edilmiştir (124).

2.3.3. Fentanilin Diğer Kullanım Yolları

Fentanil hem yüksek yağda çözünebilme yeteneğine sahiptir hem de hızlı ve geniş yeniden dağılma özelliği vardır. Bu özellikleri sayesinde geleneksel parenteral yollar dışında ilaç uygulama yöntemlerinin değerlendirilmesi açısından ideal bir ajan olarak görülmektedir. Dolayısıyla intramusküler, intravenöz (bolus enjeksiyon, infüzyon, hasta kontrollü analjezi [HKA]), nöroaksiyel (epidural, intratekal), transdermal, transmukozal (oral veya intranazal), ve inhalasyon yolları ile uygulanmıştır (20).

2.3.4. Fentanilin Doz Önerileri

Fentanilin sürekli IV infüzyon şeklinde kullanımında, infüzyona başlanmadan önce 1-2 µg/kg IV bolus olarak uygulanır. İnfüzyon dozları ise 1-2 µg · kg⁻¹ · h⁻¹ şeklinde önerilmektedir. Dozlar analjezik ihtiyaçtaki değişikliklere veya yan etkilerin şiddetine göre artırılıp azaltılabilir. İnfüzyon dozları artırılmadan önce küçük bolus fentanil uygulamaları C_p'yi hızlı bir şekilde artırabilmek için önerilmektedir (125-128).

Fentanilin nebülize uygulamasında ise önerilen net bir değer yoktur. Farklı çalışmalarda farklı dozlar denenmiş ve uygulanan bu farklı dozların analjezik etkinliklerinin olduğu tespit edilmiştir. Oksijen aracılı nebülizatörle uygulanan 300 µg fentanilin farklı cerrahi prosedürler sonrasında ağrıyı belirgin derecede azalttığı gösterilmiştir. Bu uygulamanın aynı zamanda ilk ek parenteral morfin uygulanma zamanlarında kontrol grubuna göre belirgin yüksek median zaman oluşturduğu gösterilmiştir (sırasıyla 190 ve 9 dakika) (23). Karın ağrısı ile acil servise başvuran erişkin hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada 1.5 µg/kg nebülize fentanilin 1.5 µg/kg IV fentanille karşılaştırıldığında 30. dakikada değerlendirilen analjezik etki açısından istatistiksel fark bulunmadığı tespit edilmiş (25). Akut ağrı ile acil servise başvuran çocuklar üzerinde yapılan bir başka çalışmada 1.5 µg/kg IV fentanil ile 3 µg/kg nebülize fentanilin (solukla tetiklenen bir nebülizatör aracılığı ile uygulanmış) analjezik etkileri ağrı skalaları ile karşılaştırılmış ve nebülize fentanilin 3 yaş üzeri çocuklarda IV fentanil kadar etkili olduğu tespit edilmiş (26). Çocuk hastalar üzerinde yapılan bir başka çalışmada 4 µg/kg nebülize fentanilin analjezik etkinliğinin 0.1 mg/kg IV morfin ile karşılaştırıldığı bir diğer çalışmada nebülize fentanilin analjezik etki açısından IV morfin ile benzer olduğu ve ağrı skorlarında anlamlı düşüş sağladığı tespit edilmiş (27). Erişkinlerde yapılan bir başka çalışmada 4 µg/kg nebülize fentanil ile 0.1 mg/kg IV morfinin analjezik etkinlikleri karşılaştırılmış ve iki grup arasında analjezik etkinlik açısından anlamlı fark tespit edilmemiş (28). Erişkin hastalar üzerinde yapılan bir başka çalışmada 2 µg/kg nebülize fentanil 0.1 mg/kg IV morfin ile karşılaştırılmış ve analjezik etkinlik açısından iki grup arasında anlamlı fark tespit edilmemiş (29). Mather ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 100, 200 ve 300 µg fentanil sağlıklı gönüllülere IV ve nebülize olarak verilmiş, nebülize uygulama özgün bir ölçülü doz inhaler aracılığı ile verilmiş. Bu çalışmada IV ve nebülize fentanil uygulanmasından sonra fentanilin C_p düzeyleri karşılaştırılmış. Nebülize uygulamanın IV uygulama ile benzer C_p düzeylerine ulaştığı ve IV uygulamadaki gibi hızlı bir şekilde terapötik seviyelere ulaştığı tespit edilmiş (129).

2.3.5. Fentanilin Yan Etkileri

Fentanilin en sık görülen yan etkileri bulantı, kusma ve kaşıntıdır. Solunum depresyonu, hipotansiyon gibi daha ciddi yan etkileri yüksek dozlarda görülmektedir. İdrar retansiyonu, baş dönmesi, baş ağrısı, sedasyon, konfüzyon, bulanık görme, kas ağrısı, kramp, rijidite, bulanık göme, ağız kuruluğu gibi yan etkiler de nadir olsa da görülebilmektedir ve akılda tutulmalıdır (20).

Nebülize kullanım da IV kullanımda görülebilecek yan etki profiline sahiptir farklı bir etki bildirilmemiştir (20).

Naloksan, fentanil kullanımı sonrasında gelişebilecek yan etkilere karşı diğer opioidlerde olduğu gibi antagonist olarak kullanılmaktadır (20).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı ve Planı

Araştırmamızın retrospektif bir araştırma olarak Karadeniz Teknik Üniversitesi Acil Tıp AD'da gerçekleştirilmesi planlandı. Araştırma için 01.09.2014 – 01.09.2015 tarihleri arasında renal kolikle acil servise başvuran ve ağrı tedavisinde IV veya nebülize fentanilden birinin kullanıldığı hastaların dosyalarının retrospektif olarak değerlendirilmesi planlandı. Çalışma Karadeniz Teknik Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylandı (Protokol Numarası: 2015/125). Çalışmaya dâhil edilen tüm hastalardan yazılı ve bilgilendirilmiş onay alındı.

3.2. Katılımcı Seçimi

Hastaların çalışmaya dahil edilme ve dahil edilmeme kriterleri aşağıda belirtildiği gibi planlanmıştır:

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

1. Yan ağrısı ile acil servise başvuran 18-55 yaş arası erişkinler
2. IV fentanil veya nebülize fentanil ile tedavi edilen hastalar
3. Klinik olarak renal kolik ön planda düşünülen hastalar
4. Dosya kayıtlarına göre başvuru anında 4 Nokta Sözel Ağrı Skalasında "orta" ve üzeri derecede ağrısı olan hastalar
5. Dosya kayıtlarına göre başvuru anında 100 mm Görsel Ağrı Skalasında 20 mm ve üzeri derecede ağrısı olanlar

Çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

Dosya kayıtlarına göre;

1. Fentanil, morfin veya herhangi bir opioid türevi analjeziğe karşı alerji öyküsü olduğu belirlenen hastalar
2. Hemodinamik olarak instabil olduğu belirlenen hastalar
3. Ateş >38°C olduğu belirlenen hastalar
4. Peritoneal inflamasyon bulgusu olduğu belirlenen hastalar

5. Bilinen veya şüpheli gebelik olduğu belirlenen hastalar
6. Bilinen veya şüpheli aort diseksiyonu veya anevrizması olduğu belirlenen hastalar
7. Acil Servis başvurusundan 6 saat öncesine kadar analjezik alımı öyküsü olduğu belirlenen hastalar
8. Çalışmaya daha önce katılmış olduğu belirlenen hastalar
9. Kalp yetmezliği, akciğer yetmezliği, böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği öyküsü olduğu belirlenen hastalar
10. Böbrek nakilli olduğu belirlenen hastalar

3.3. Çalışma Protokolü

Renal kolik hastalarına acil servisimizde uygulanan standart tanı ve tedavi protokolümüze göre; her hastaya başvuru anında 100 mm Görsel Ağrı Skalası ile ve 4 Nokta Sözel Ağrı Skalası ile ağrı değerlendirilmesi yapılmaktadır. 4 Nokta Sözel Ağrı Skalasına göre ağrı düzeyi orta ve üzerinde olan ve 100 mm Görsel Ağrı Skalasına göre 20 mm ve üzerinde ağrısı olduğunu belirten hastalara IV veya nebülize fentanil tedavisi başlanmaktadır. Tedaviye yanıtın değerlendirilmesi amacı ile hastaların 15. ve 30. dakikalarda ağrı düzeyleri tekrar değerlendirilerek kayıt altına alınmaktadır. Ayrıca renal kolik şüphesi ile gelen her hastaya hemogram, böbrek fonksiyon testleri, tam idrar tetkiki yapılmakta ve üriner sistem taş teyidi için düz karın grafisi ve kontrastsız abdomen bilgisayarlı tomografi görüntülemeleri yapılmaktadır.

Fentanilin nebülize formda verilebilmesi için Hikoneb Home-Type Ev Tipi Ultrasonik Nebülizatör kullanılmaktadır. Cihaz haznesi 400 ml olup dakikada 5 ml'ye kadar çıkabilen buhar kapasitesine sahiptir ve ilaçları 0.5-6 mikrona kadar nebülize edebilme özelliğine sahiptir.

Acil servisimizde renal kolik ağrısı tedavisinde kullanılan, fentanil sitrat etken maddesi içeren Talinat 0.5mg/10ml adlı ilaçtan standart bir solüsyon hazırlanmakta olup, intravenöz veya nebülize yollarla aşağıdaki formülasyona göre ayarlanması ile belirtilen dozlarda uygulanmaktadır:

Günlük ihtiyaca göre hazırlanan solüsyonlarda 1 ml'de 50 µg fentanil olacak şekilde ilaç SF ile sulandırılmaktadır. Fentanil hastanın vücut ağırlığına göre verilmekte olup IV tedavide 1.5 µg/kg dozunda, nebülize tedavide ise 3 µg/kg dozunda

uygulanmaktadır. Vücut ağırlığına göre hesaplanan dozlar hazırlanan solüsyondan IV tedavide 0,03 cc/kg miktarında, nebülize tedavide ise 0.06 cc/kg miktarında uygulanmaktadır.

***IV Tedavi:** IV Fentanil 1.5 µg/kg; hazırlanan solüsyondan 0.03 cc/kg 2 dakikada IV puşe*

***Nebülize Tedavi:** Nebülize Fentanil 3 µg/kg; hazırlanan solüsyondan 0.06 cc/kg 15 dakikada nebülize*

30. Dakika içinde ağrısı geçmeyen hastalara 1.5 µg/kg Fentanil IV olarak kurtarıcı analjezik olarak uygulanmaktadır.

Acil servisimizde IV veya nebülize şekilde kullanılmakta olan Talinat adlı ilacın yan etkileri açısından hastalar yakından takip edilmekte ve interaktif ve mekanik olarak monitörize edilmektedirler.

Fentanil kullanımının olası yan etkilerine karşı solunum sayısı ve paterni, kalp ritmi ve nabız dolgunluğu, kan basıncı, saturasyon takibi yapılmakta ve olası bir sorun gelişmesi halinde müdahale edebilmek için acil müdahale ekipmanı hazır bulundurulmaktadır. Bu müdahale ekipmanlarına anaflaksi ve diğer sorunlara müdahale etmeyi sağlayacak ileri kardiyak yaşam desteği ve entübasyon ekipmanları da dahil olmak üzere tıbben gerekli olabilecek tüm ekipmanlar çalışmanın gerçekleştirildiği acil servis ortamında hazır olarak bulunmaktadır. Ayrıca tedbiren gelişebilecek opioid yan etkilerine karşı antidot olarak Naloksan ampül hazırda bulunmaktadır.

Çalışmamızda retrospektif olarak incelenecek olan formlara göre IV fentanil ve nebülize fentanil grubu olarak iki grup oluşturulacak ve bu gruplarda hastaların sosyodemografik özellikleri, ağrı skorları, vital bulguları, gelişen yan etkiler dosya kayıtlarından incelenerek kayıt altına alınacak ve iki grup karşılaştırılacaktır.

3.4. 4 Nokta Sözel Ağrı Skalası

Sözel ağrı skalaları ağrının değerlendirilmesinde kullanımı oldukça kolay olan skalalardır. Ağrının farklı derecelerini belirten sözcükler seçilerek hastadan bu sözcükler aracılığı ile ağrısının şiddetini tarif etmesi istenir.

4 NOKTA SÖZEL AĞRI SKALASI

Ad- Soyad:

Tarih:

Ağrı yok Hafif ağrı Orta ağrı Şiddetli ağrı

3.5. 100 mm Vizüel Analog Skala (VAS)

VAS hastanın o anki ağrı şiddetini ölçmeye yarar, Sayısal olarak ölçülemeyen bazı değerleri sayısal hale çevirmek için kullanılır. 100 mm'lik bir çizginin iki ucuna değerlendirilecek parametrenin iki uç tanımı yazılır ve hastadan bu çizgi üzerinde kendi durumunun nereye uygun olduğunu bir çizgi çizerek veya nokta koyarak veya işaret ederek belirtmesi istenir. Mesela ağrı için bir uca hiç ağrı yok, diğer uca çok şiddetli ağrı yazılır ve hasta kendi o anki durumunu bu çizgi üzerinde işaretler. Ağrının hiç olmadığı yerden hastanın işaretlediği yere kadar olan mesafenin uzunluğu hastanın ağrısını belirtir. Testin bir dili olmaması ve uygulama kolaylığı önemli avantajıdır. Testin uygulandığı çizginin yatay veya dikey olmasından, uzunluğundan etkilenmediği gösterilmiştir. Testin kısa süre aralıkları ile tekrarı sonrası verilen cevaplarda anlamlı fark bulunmamıştır. Hastalar için elde edilen değerlerin ortalaması alınır. Test çok uzun süreden beri kendini kanıtlamış ve tüm dünya literatüründe kabul görmüş bir testtir. Güvenlidir, kolay uygulanabilir.

100 mm VİZÜEL ANALOG SKALA

Ad – Soyad:

Tarih:



3.6. Ölçüm Sonuçları

Çalışmamızda birincil sonuç olarak nebülize fentanilin etkinliğinin intravenöz fentanilin etkinliği ile karşılaştırılması belirlendi. Bunu, ilaç uygulandıktan sonra ortaya çıkan ağrıya azalmayı, her iki grubun 15. ve 30. dakikalardaki VAS skorlarında olan değişimi karşılaştırarak göstermeyi amaçladık.

İkincil sonuçlar olarak kurtarıcı analjezik ihtiyacı ve yan etki gelişiminin değerlendirilmesi şeklinde belirlendi.

3.7. İstatistiksel Analiz

Çalışmamız sonucu elde edilen veriler Windows Excel 2013 programına kaydedilip SPSS 13.0 yazılımında gerekli istatistikler gerçekleştirildi. Sürekli değişkenler ortalama, SD ve %95 CI ile birlikte; ordinal değişkenler ise median ve %25-75 yüzdeler halinde sunuldu. Verilerin normal dağılıma uygun olup olmadıkları Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi ve normal dağılıma uyan veriler ortalama ile uymayan veriler ise median şeklinde sunuldu. Aynı zaman aralığında iki grup arasında gerçekleştirilen karşılaştırmalarda normal dağılıma uyan sürekli değişkenler için Student T testi; normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler için Mann Whitney U testi kullanıldı. Aynı zaman aralığında iki grup arasında gerçekleştirilen karşılaştırmalarda kategorik değişkenler için Ki-kare testi kullanıldı. İlaç gruplarının 0.-15 ve 30.dakikalarda ölçülen ağrı skorlarının zamanla değişiminin anlamlı olup olmadığını incelemek için Friedman testi gerçekleştirildi ve farkın hangi zamanlar arasındaki karşılaştırmalardan kaynaklandığını tespit etmek için Wilcoxon testi gerçekleştirildi.

Vizüel analog skaladaki 20 mm'lik bir fark klinik olarak anlamlı kabul edilecek olursa ve standart sapma (SD) 25 mm olarak alınırsa, %95 güce ulaşmak için her bir grupta 41 hasta gerektiğini tespit ettik.



4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilmek üzere, belirtilen tarihler arasında toplam 162 renal kolik şüphesi ile acil servise başvuran hasta değerlendirildi. Bu hastalardan 47 hasta değişik nedenlerle çalışmaya dahil edilmeden dışlandı. Çalışmaya dahil edilen ve hariç tutulan hastalara ait bilgiler Figür 1’de ayrıntısı ile gösterildi.

Nihayetinde toplam 115 renal kolik hastasından 62 hastanın IV fentanil ve 53 hastanın nebülize fentanil grubunda olduğu görüldü.

Çalışma grubuna ait temel demografik ve klinik bilgiler Tablo 6’da sunuldu. Buna göre çalışma gruplarının temel demografik ve klinik bulguları arasında fark yoktu. IV fentanil grubunda olan bir hastada solunum sayısı 15. ve 30. dakikalarda 10’un altında olmasına rağmen hastanın oksijen satürasyon seviyesi 90’ın üzerinde ve bilinç düzeyi normal olarak değerlendirildiği için hastaya herhangi bir müdahalede bulunulmadığı tespit edildi. Hiçbir hastanın oksijen satürasyonu 90’ın altına düşmediği ve hiçbir hastanın solunumsal açıdan destek ihtiyacı olmadığı görüldü.

Çalışma gruplarındaki hastaların bazal, 15. dakika ve 30. dakikada ölçülen vizüel analog skala (VAS) ve 4 nokta sözel ağrı skalası (SAS) skorlarına ait bilgiler Figür 2 ve 3’te sunuldu, Tablo 7’de detaylı olarak verildi. Buna göre, çalışma gruplarından IV fentanil grubunun VAS ile ölçülen ortalama bazal ağrı skoru 75.56 ± 21.90 iken, nebülize fentanil grubunda ise 69.17 ± 21.36 olarak ölçüldü ve aralarında anlamlı bir fark yoktu ($p = 0.77$). Benzer olarak ölçülen bazal SAS skorları arasında da anlamlı fark izlenmedi ($p = 0.306$). 15. dakika ağrı skorları değerlendirildiğinde IV fentanil grubunun ortalama VAS ve SAS skorları nebülize fentanil grubundan anlamlı derecede düşüktü (sırasıyla $p = 0.002$, $p = 0.003$). 30. dakikada ki değerlendirmede ise ne VAS ne de SAS ağrı skorları gruplar arasında anlamlı fark göstermiyordu (sırasıyla $p = 0.11$, $p = 0.085$).

IV fentanil grubunda 0,15 ve 30. dakikalarda ölçülen VAS skorlarının zamanla değişiminin anlamlı olup olmadığını incelemek için Friedman testi gerçekleştirdik (VAS normal dağılıma uymadığı için). Buna göre 3 farklı zamanda ölçülen VAS skorları IV fentanil verilen grupta birbirinden anlamlı derecede farklıydı ve giderek

azalmaktaydı ($p < 0.0001$). Bu farkın hangi zamanlar arasındaki değişimden kaynaklandığını tespit etmek için Wilcoxon testi gerçekleştirdik ve buna göre tüm karşılaştırmalar anlamlı derecede farklıydı (0.dk-15dk ve 0.dk-30.dk karşılaştırmaları için $p < 0.0001$; 15.dk-30.dk karşılaştırması için $p = 0.001$).

IV fentanil grubunda 0, 15 ve 30. dakikalarda ölçülen SAS skorlarının zamanla değişiminin anlamlı olup olmadığını incelemek için Friedman testi gerçekleştirdik (SAS normal dağılıma uymadığı için). Buna göre 3 farklı zamanda ölçülen SAS skorları IV fentanil verilen grupta birbirinden anlamlı derecede farklıydı ve giderek azalmaktaydı ($p < 0.0001$). Bu farkın hangi zamanlar arasındaki değişimden kaynaklandığını tespit etmek için Wilcoxon testi gerçekleştirdik ve buna göre tüm karşılaştırmalar anlamlı derecede farklıydı (0.dk-15dk ve 0.dk-30.dk karşılaştırmaları için $p < 0.0001$; 15.dk-30.dk karşılaştırması için $p = 0.003$).

Nebülize fentanil grubunda 0, 15 ve 30. dakikalarda ölçülen VAS skorlarının zamanla değişiminin anlamlı olup olmadığını incelemek için Friedman testi gerçekleştirdik (VAS normal dağılıma uymadığı için). Buna göre 3 farklı zamanda ölçülen VAS skorları nebülize fentanil verilen grupta birbirinden anlamlı derecede farklıydı ve giderek azalmaktaydı ($p < 0.0001$). Bu farkın hangi zamanlar arasındaki değişimden kaynaklandığını tespit etmek için Wilcoxon testi gerçekleştirdik ve buna göre tüm karşılaştırmalar anlamlı derecede farklıydı (0.dk-15dk, 0.dk-30.dk ve 15.dk-30.dk karşılaştırmaları için $p < 0.0001$).

Nebülize fentanil grubunda 0, 15 ve 30. dakikalarda ölçülen SAS skorlarının zamanla değişiminin anlamlı olup olmadığını incelemek için Friedman testi gerçekleştirdik (SAS normal dağılıma uymadığı için). Buna göre 3 farklı zamanda ölçülen SAS skorları nebülize fentanil verilen grupta birbirinden anlamlı derecede farklıydı ve giderek azalmaktaydı ($p < 0.0001$). Bu farkın hangi zamanlar arasındaki değişimden kaynaklandığını tespit etmek için Wilcoxon testi gerçekleştirdik ve buna göre tüm karşılaştırmalar anlamlı derecede farklıydı (0.dk-15dk, 0.dk-30.dk ve 15.dk-30.dk karşılaştırmaları için $p < 0.0001$).

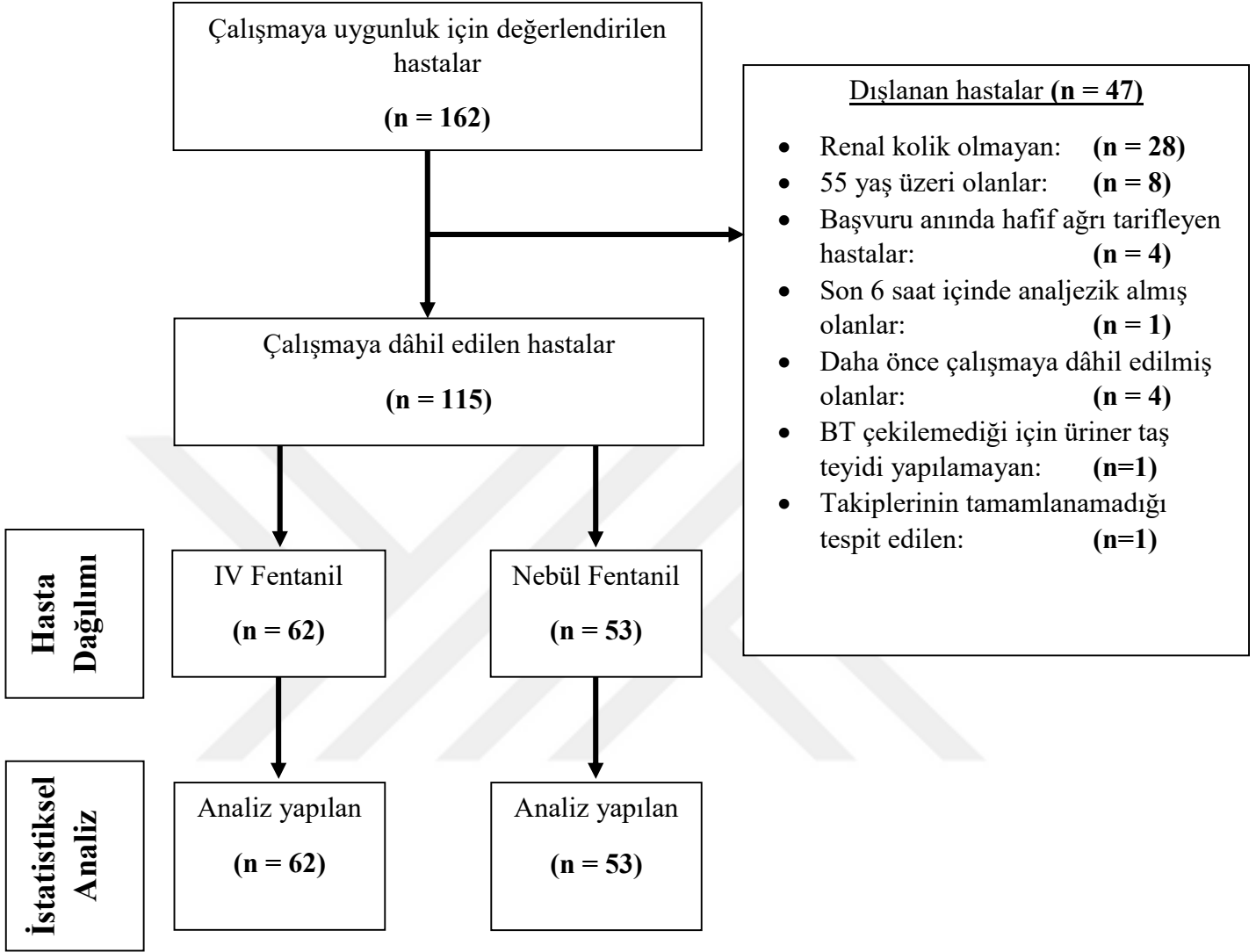
Çalışma gruplarının VAS ve SAS ağrı skorlarındaki azalma miktarları ve gruplar arasında bazal, 15. dakika, 30. dakikalık zaman aralıklarında ölçülen azalmaların karşılaştırmaları Tablo 8'de sunuldu. Bu tabloya göre IV fentanil, nebülize

fentanile göre 0-15. dakika ve 0-30. dakikalık zaman aralıklarında VAS skoru açısından daha fazla ağrı azalması sağlamaktadır (sırasıyla $p < 0.0001$ ve $p = 0.004$). Sadece 15-30. dakikalık zaman aralığında IV fentanil ile sağlanan ağrı redüksiyonu ile nebülize fentanille sağlanan ağrı redüksiyonu arasında anlamlı fark yoktur ($p = 0.443$). Aynı durum SAS açısından da geçerlidir. IV fentanil, nebülize fentanile göre 0-15. dakika ve 0-30. dakikalık zaman aralıklarında SAS skoruna açısından daha fazla ağrı azalması sağlamaktadır (sırasıyla $p < 0.0001$ ve $p = 0.02$). Sadece 15-30. dakikalık zaman aralığında IV fentanil ile sağlanan ağrı redüksiyonu ile nebülize fentanille sağlanan ağrı redüksiyonu arasında anlamlı fark yoktur ($p = 0.571$).

IV fentanil alan 62 hastanın 23'ünde (%37.1) kurtarıcı ilaç ihtiyacı olup 30. dakikadan sonra ek IV fentanil yapılması gerekmiş, nebülize fentanil alan 53 hastanın 29'unda (%54.7) kurtarıcı ilaç ihtiyacı olmuştur. Bu sonuçlara göre nebülize tedavi alanların kurtarıcı ilaç gereksinimi daha fazla olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ($p=0.058$).

Gruplarda karşılaşılan ilaç yan etkilerine ait bulgular Tablo 9'da verildi. Buna göre IV fentanil alan grupta ilaç yan etkileri daha sık görülmekle birlikte bu fark anlamlı değildi. Hastalarda görülen yan etkilerin tedavisi için çalışma periyodu sırasında herhangi bir müdahale yapılması gerekmediği tespit edildi.

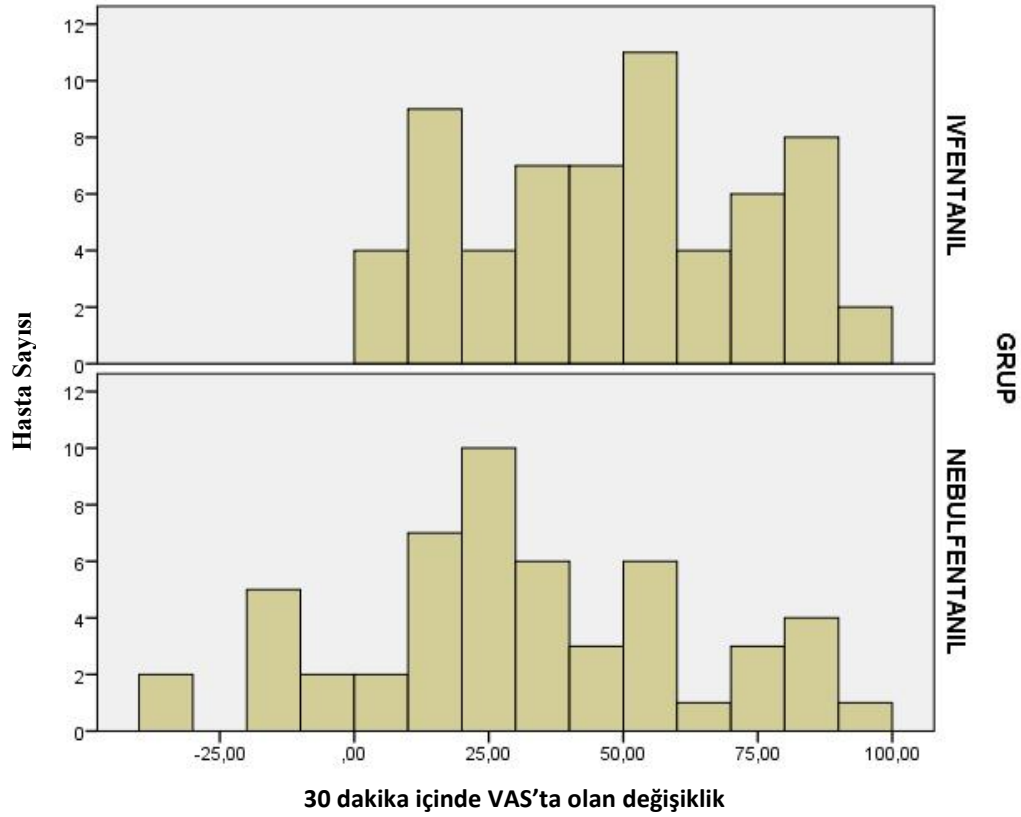
Figür 1. Araştırmamıza Ait Hasta Akış Şeması



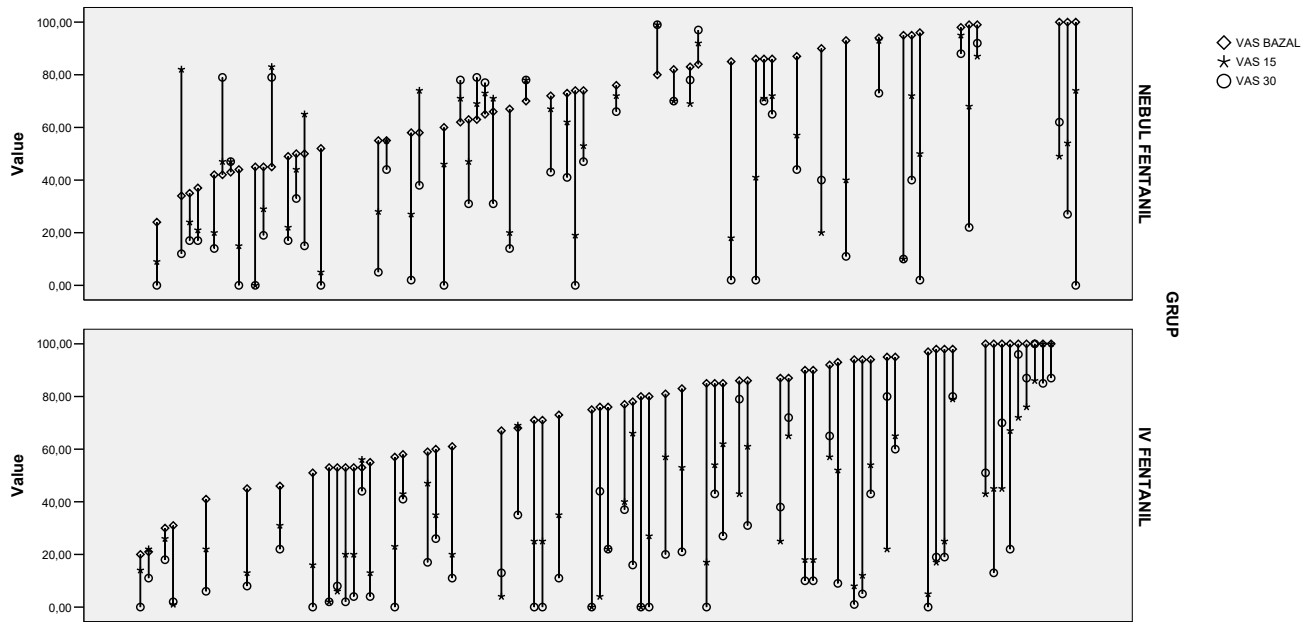
Tablo 6. Çalışma Gruplarının Temel Demografik ve Klinik Özellikleri

Özellikler	IV Fentanil (n = 62)	Nebül Fentanil (n = 53)	p
Yaş; mean ± SD	33.03 ± SD 10.22	35.77 ± SD 10.79	p = 0.165
Cinsiyet			p = 0.251
Erkek (%)	42 (67.7)	41 (77.4)	
Kadın(%)	20 (32.3)	12 (22.6)	
Ürolitiazis Öyküsü Olanlar (%)	38 (61.3)	35 (66)	p = 0.598
Bazal Vital Bulgular; mean ± SD			
Sistolik Kan Basıncı	130.16 ± SD 14.43	128.11 ± SD 20.10	p = 0.399
Nabız	77.08 ± SD 11.43	78.55 ± SD 9.64	p = 0.463
Solunum Sayısı	19.21 ± SD 4.28	19.23 ± SD 3.37	p = 0.502
Satürasyon (%)	97.56 ± SD 2.01	97.33 ± SD 1.32	p = 0.144

Figür 2. Çalışma Gruplarının Tedavi ile 30 Dakika İçindeki VAS Değişikliklerine Ait Histogram



Figür 3. Çalışma Gruplarının Tedavi İle 30 Dakika İçindeki VAS Değişikliklerine Ait Paralel Line Plot Grafiği



Her iki grupta da hastalar en az bazal ağrı seviyesi olandan en fazla bazal ağrı seviyesi olana kadar sıralanmıştır. Grafikte görüldüğü üzere hem IV fentanil hem de nebül fentanil hastaların ağrısını azaltmada 30 dakika içerisinde etkili olmuştur. Bununla birlikte nebül fentanil grubunda hastaların bir kısmında 15. dakika ve 30. dakika ağrı seviyelerinde bazale göre artış izlenmektedir. IV fentanilin 15. ve 30. dakikalar sonunda nebül fentanile göre daha etkili analjezi sağladığı izlenmektedir.

Tablo 7. Çalışma Gruplarının Bazal, 15. Dakika ve 30. Dakika Ağrı Skorları (mm)

Değerler	IV Fentanil	Nebül Fentanil	p
Vizüel Analog Skala; mean ± SD (%95 CI)			
Bazal	75.56 ± 21.90 (70.0 - 87.1)	69.17 ± 21.36 (63.2 - 75.1)	p = 0.77
15 dk	36.29 ± 25.69 (29.7 - 42.8)	51.81 ± 26.50 (44.5 - 59.1)	p = 0.002
30 dk	28.18 ± 29.38 (20.7 - 35.6)	38.06 ± 31.64 (29.3 - 46.7)	p = 0.11
Sözel Ağrı Skala; median (%25-75)			
Bazal	3 (2 - 3)	3 (2 - 3)	p = 0.306
15 dk	1 (1 - 2)	2 (1 - 3)	p = 0.003
30 dk	1 (0 - 2)	1 (1 - 3)	p = 0.085

Tablo 8. Çalışma Gruplarının Bazal, 15. Dakika, 30. Dakikalık Zaman Aralıklarında Ağrı Skorlarındaki Azalma

Değerler	IV Fentanil	Nebül Fentanil	p
Vizüel Analog Skala Bazal			
Seviyeden Olan Değişim;			
median (%25-75)			
0 - 15 dk	35 (22.75 - 55.5)	15 (-2 - 31)	p < 0.0001
0 - 30 dk	49.5 (26.25 - 71)	28 (10.5 - 52.5)	p = 0.004
15 - 30 dk	8.5 (-1 - 19.25)	7 (0 - 24.5)	p = 0.443
Sözel Ağrı Skala Bazal			
Seviyeden Olan Değişim;			
median (%25-75)			
0 - 15 dk	1 (1 - 2)	1 (0 - 1)	p < 0.0001
0 - 30 dk	2 (1 - 2)	1 (0 - 2)	p = 0.02
15 - 30 dk	0 (0 - 1)	0 (0 - 1)	p = 0.571

Tablo 9. Çalışma Gruplarında Karşılaşılan İlaç Yan Etkileri

Yan Etki	IV Fentanil	Nebül Fentanil	p
En az bir yan etki	14 (%22.6)	5 (%9.4)	p = 0.058
Baş dönmesi	7 (%11.3)	4 (%7.5)	p = 0.496
Bulantı/Kusma	6 (%9.7)	2 (%3.8)	p = 0.284
Bulanık görme	2 (%3.2)	0	p = 0.499
İdrar retansiyonu	2 (%3.2)	0	p = 0.499
Solunum sıkıntısı	1 (%1.6)	0	p = 1
Çarpıntı	1 (%1.6)	0	p = 1
Hipotansiyon	0	0	
Baş ağrısı	0	0	
Bilinç değişikliği	0	0	
Toraks rijiditesi	0	0	
Kas krampı	0	0	
Ağız kuruluğu	0	0	
Kaşıntı	0	0	
Anaflaksi	0	0	

5. TARTIŞMA

Mevcut bilgilerimize göre nebülize fentanilin renal kolik hastalarında ağrı kesici etkinliğinin değerlendirildiği ve bu etkinliğin IV fentanil ile karşılaştırıldığı ilk çalışma olan araştırmamızın sonuçlarına göre; hem nebülize fentanil hem de IV fentanil renal kolik hastalarında etkin analjezi sağlamaktadır. IV fentanil nebülize fentanile göre daha hızlı ve daha güçlü analjezik etki göstermesine rağmen, kullanım kolaylığı, iğne batması ve bulaşıcı hastalık gibi potansiyel riskleri ve diğer olası yan etkilerinin azlığı ile nebülize form IV forma alternatif olarak acil servislerde renal kolik hastalarında kullanılabilir. Her iki ilaç formu için bazı vakalarda kurtarıcı ilaç gereksinimi olmakla birlikte gruplar arasında bu ihtiyaç açısından önemli bir fark saptanmaması, acil servislerde renal kolik tedavisinde nebülize formun IV formun yerine veya IV form öncesi etkin olarak kullanılabilceği fikrini desteklemektedir.

Renal kolik acil servislerde sık karşılaşılan ve hızlı analjezik tedavi gerektiren bir klinik tablodur. Acil servislerde renal kolik tedavisi ile ilgili literatürde birçok çalışma mevcut olup sıklıkla NSAİ ilaçlar ile opioid türevi ilaçların etkinlikleri karşılaştırılmıştır. En sık karşılaştırılan opioid türevi ajan olarak da morfinin tercih edildiği görülmüştür (102,130). Biz çalışmamızda opioid türevi olan fentanili nebülize ve IV yolla vererek her iki kullanım yolunun da renal kolikle acil servise başvuran hastalarda etkili analjezi sağladığını gösterdik.

Çalışmamızda, VAS ile 0., 15. ve 30. dakikalarda yapılan ağrı düzeyleri değerlendirmesine göre hem IV fentanilin hem de nebülize fentanilin renal kolik ağrısını etkin olarak azalttığı tespit edilmiştir. IV fentanil uygulanan grubun 0-15. dakikalar ve 0-30. dakikalar arasında VAS skoruna göre olan ağrı değişimlerinin nebülize fentanil uygulanan gruptan daha fazla olduğu ve bu süreler içerisinde renal kolik ağrısını azaltmada nebülize fentanilden daha etkili olduğu görülmüştür. Ancak 15-30. dakikalar arasında her iki fentanil formunun benzer ağrı azalması sağladığı görülmüş olup, bu durumun fentanilin intravenöz tek doz uygulama sonrası kısa etki süresine sahip olması ve her ne kadar literatürde net bir veri olmasa da nebülize fentanilin analjezik etki başlangıç süresine IV fentanilden daha uzun sürede ulaşması sebep olarak gösterilebilir (115,117). Bu sonuçlarla IV fentanilin literatürle uyumlu

olarak daha kısa etki başlangıç süresine sahip olduğu, özellikle ilk 15 dakika için değerlendirildiğinde nebülize fentanile göre daha etkin olduğu söylenebilir. Bartfield ve arkadaşları karın ağrısı ile acil servise başvuran hastalarda 1.5 µg/kg IV fentanil ve 1.5 µg/kg nebülize fentanilin analjezik etkinliklerini randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma ile değerlendirmiş ve elde ettikleri sonuçlara göre IV fentanil ilk 15 dakikada nebülize fentanilden daha etkili bulunmuştur. Ancak 30. dakikada yapılan değerlendirmede iki grup arasında anlamlı fark olmadığı tespit edilmiştir (25). Çalışmamızda, bu çalışmayla uyumlu olarak özellikle ilk 15 dakikada IV fentanil daha etkin olmasına rağmen 15-30 dakika arasında IV fentanil ile nebül fentanilin ağrı kesici etkilerinin benzer olduğu izlenmiştir. Ancak, Bartfield ve arkadaşlarının sonuçlarının aksine 0-30 dakikalık total zaman diliminde IV fentanilin daha etkin olduğu görülmüştür.

Karın ağrılı hastalarda VAS skorlarındaki minimum 16 mm'lik değişikliğin klinik olarak anlamlı olduğu, literatürde gösterilmiştir (131). Travma hastalarında ise 13 mm'lik bir değişiklik klinik olarak anlamlı kabul edilebilir (132). Çalışmamızda ilk 15 dakika içinde IV fentanil ile bazal VAS'a göre ortalama 39.3 mm, nebülize fentanil ile ortalama 17.4 mm'lik bir azalma izlenmiştir. Bu azalma 30 dakikalık toplam çalışma süresinde IV fentanil için ortalama 47.4 mm, nebülize fentanil için ise ortalama 31.1 mm olup klinik olarak anlamlı kabul edilebilecek düzeyde analjezi her iki grupta da sağlanmıştır.

Çalışmamızda her iki gruptaki hastalardan da 30 dakika sonra yapılan ağrı değerlendirmeleri sonrasında kurtarıcı analjezik ihtiyacı olanlar olduğu görülmüştür. Nebülize fentanil alan grupta kurtarıcı analjezik ihtiyacı olanların sayısı IV fentanil alan gruba göre fazla olmasına rağmen bu fark istatistiksel olarak anlamsızdır. Dolayısı ile IV fentanilin nebülize fentanile kurtarıcı ilaç ihtiyacı açısından bir üstünlüğü yoktur. Deaton ve arkadaşlarının acil servise karın ağrısı ile başvuran hastalara 0.1 mg/kg IV morfin ve 2 µg/kg nebülize fentanil vererek yaptığı çalışmada IV morfin grubundaki 16 hastanın 5'inde kurtarıcı analjezik ihtiyacı geliştiği, nebülize fentanil alan grupta ise hiçbir hastada kurtarıcı analjezik ihtiyacı olmadığı tespit edilmiş ve bu farkın nebülize fentanil lehine anlamlı olduğu belirtilmiş (29). Farahmand ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada da acil servise ekstremitte yaralanması ile gelen hastalara 0.1 mg/kg IV morfin ve 4 µg/kg nebülize fentanil verilmiş. IV morfin

alan gruptaki hastaların %8.5'inin, nebülize fentanil alan grupta ise hastaların %7'sinin kurtarıcı analjezik ihtiyacı duyduğu ve farkın anlamsız olduğu belirtilmiş (28).

Çalışmamızda IV fentanil grubundaki hastalarda çalışma periyodu boyunca nebül fentanil tedavisi alan gruba göre daha fazla yan etki görüldüğü tespit edilmiştir. İstatistiksel olarak anlamsız olsa da en az bir yan etki görülme oranı IV fentanil grubunda %22.6, nebül fentanil grubunda %9.4'tür. Nebülize fentanil uygulaması ile anafaksi, hipotansiyon, toraks rijiditesi ve solunum sıkıntısı gibi ciddi yan etkiler hiç görülmemiş olup, IV fentanil alan hastalardan birinde çarpıntı, bir hastada da solunum sıkıntısı görülmüş ve herhangi bir medikal tedavi ihtiyacı gerektirmeden kendiliğinden düzelmişlerdir. Bu açıdan bakılacak olursa IV fentanilin nebülize formdan yan etki açısından bir avantajı olmadığı gibi göreceli olarak daha riskli olduğu söylenebilir. Farahmand ve arkadaşları yaptıkları çalışmada nebülize fentanil alan hastalarda herhangi bir yan etki tespit etmediklerini ancak IV morfin alan grupta bulantı, baş dönmesi ve bilinç değişikliği gibi yan etkiler gördükleri belirtmişlerdir (28).

Nebülize fentanilin farmakokinetik özelliklerinin IV fentanille karşılaştırıldığı bir çalışmada Mather ve arkadaşları nebülize fentanilin IV fentanil kadar hızlı bir şekilde kanda terapötik seviyelere ulaştığını ve nebülize fentanilin biyoyararlanımının kullandıkları nebülizatör aracılığı ile %100'e yakın olduğunu tespit etmişler (129). Ancak, bu sonuçlar bizim çalışmamızla uyumlu olmayıp, farklı nebülizatörlerle veya oral inhalerlerle daha farklı biyoyararlanım değerlerine rastlamak mümkündür. Furyk ve arkadaşları nebülize fentanilin biyoyararlanımının IV fentanilin %20'si seviyesinde olabileceğini belirtmişler, Farahmand ve arkadaşları da bu bilgiyi dikkate alarak bizim de çalışmamızda kullandığımız nebülizatörün aynısı ile gerçekleştirdikleri çalışmada 0.1 mg/kg IV morfin ile 4 µg/kg nebülize fentanil karşılaştırması yapmışlardır (27) (28). Bu bilgiler ışığında kullandığımız nebülizatörün özellikleri göz önüne alındığında 1.5 µg/kg IV fentanile eşdeğer biyoyararlanım sağlamak için 7.5 µg/kg nebülize fentanil kullanmamız gerektiği söylenebilir. Ancak, literatürde nebülize fentanilin etkin analjezik dozu net olarak belirtilmediğinden ve nebül şeklinde farklı dozlarda fentanil uygulamaları da bulunduğundan çalışmamızda 3 µg/kg nebülize fentanil kullanılmıştır. Miner ve arkadaşları, Deaton ve arkadaşları ile Bartfield ve arkadaşları benzer özelliklerdeki nebülizatörler kullanarak hastalara sırası 3 µg/kg, 2

$\mu\text{g}/\text{kg}$ ile $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ dozlarında nebülize fentanil uygulamışlardır (25,26,29). Furyk ve arkadaşları ise farklı özellikteki bir nebülizatörle hastalara $4 \mu\text{g}/\text{kg}$ dozunda nebülize fentanil tercih etmişlerdir (27). Çalışmamızda verdiğimiz $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 'lık IV fentanile göre düşük sayılabilecek bir dozda nebülize fentanil uygulamamıza rağmen renal kolik hastalarında etkili analjezi sağlanmıştır. Her iki grup arasında 0-15 ve 0-30. dakikalık zaman aralıklarında ortaya çıkan ve IV fentanil lehine olan analjezik etkinliğin bu farktan kaynaklanması mümkündür. Kullandığımız nebülize fentanil dozunun hastalar tarafından çok iyi tolere edilebilmesi ve yan etkilerinin daha az olması göz önüne alınarak renal kolik hastalarında daha yüksek dozlarda nebülize fentanilin güvenle kullanılabileceği ve daha etkin analjezi sağlanılabileceği öne sürülebilir.

Literatürde nebülize fentanilin renal kolik dışındaki farklı ağrı durumlarında kullanımının değerlendirildiği çalışmalar da mevcuttur. Deaton ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada acil servise karın ağrısı ile başvuran hastalara $0.1 \text{ mg}/\text{kg}$ IV morfin ve $2 \mu\text{g}/\text{kg}$ nebülize fentanil verilerek hastaların ağrı skorları değerlendirilmiş ve nebülize fentanilin, karın ağrısı ile acil servise başvuran erişkin hastalarda IV morfine göre, daha hızlı ve sürdürülebilir analjezik etki sağladığı, hasta ve uygulayıcı açısından daha fazla tatminkar olduğu, daha az ek analjezik ve antiemetik ihtiyacı gerektirdiği ve dolayısıyla daha uygun ve güvenli bir alternatif olduğu ileri sürülmüştür (29). Benzer bir diğer çalışmada Bartfield ve arkadaşları yine karın ağrısı ile acil servise başvuran hastalarda $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ IV fentanil ve $1.5 \mu\text{g}/\text{kg}$ nebülize fentanilin analjezik etkinliklerini randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışma ile değerlendirmişler. Çalışmanın sonuçlarına göre ilk 15 dakikalık sürede IV fentanilin nebülize fentanilden daha etkili olduğu, ancak 30. dakikada yapılan değerlendirme sonrasında her iki grubun da benzer analjezi sağladığı tespit edilmiş (25). Her iki çalışmada benzer nebülizatörler kullanılmış ve nebülizatörlerin özellikleri sayesinde daha düşük dozda nebülize fentanille iyi analjezi elde edildiği belirtilmiştir. Çalışmamızda farklı bir nebülizatör kullanmamıza rağmen nebülize fentanil uygulaması sonrasında ağrı azalması açısından tatminkar sonuçlar alınmıştır.

Nebülize fentanilin travmatik ekstremitte yaralanmalarındaki analjezik etkinliğinin değerlendirildiği çalışmada, Farahmand ve arkadaşları, $0.1 \text{ mg}/\text{kg}$ IV morfin ile $4 \mu\text{g}/\text{kg}$ nebülize fentanili çalışmamızda kullanılan nebülizatörün aynısı ile vererek karşılaştırmışlar. Elde ettikleri sonuçlara göre 5 ve 10. dakikalarda iki grup

arasında ağrı azalması açısından anlamlı fark görülmemişken 15, 30, 45 ve 60. dakikalarda nebülize fentanil grubunda ağrı azalmasının istatistiksel olarak anlamlı fakat klinik olarak anlamsız şekilde daha fazla olduğu tespit edilmiş. Hasta memnuniyetinin her iki grupta da benzer olduğu belirlenmiş (28).

Nebülize fentanilin analjezik etkileri çocuklar üzerinde yapılan çalışmalarla da değerlendirilmiştir. Miner ve arkadaşlarının acil servise akut ağrı ile başvuran çocuklarda 1.5 µg/kg IV fentanille 3 µg/kg nebülize fentanilin etkinliğini karşılaştırmış. Bu çalışmada hastalardaki ağrı azalması oluşturulan farklı bir skorlama sistemi ile hekimler aracılığıyla değerlendirilmiştir. Çalışmanın sonuçlarına göre her iki grupta da hastalardan sorumlu hekimleri tatmin edici analjezi sağlandığı tespit edilmiş. Ayrıca bu çalışmanın sonuçlarına göre 3 yaş altındaki çocuklarda çalışmada tercih edilen nebülizatörün etkin kullanılamaması nedeni ile yeterli analjezi sağlanamadığı ve bu tekniğin yetersiz olduğu belirtilmiştir (26). Furyk ve arkadaşlarının ekstremiteler yaralanmalı çocuk hastalarda yatığı bir başka çalışmada da 0.1 mg/kg IV morfin 4 µg/kg nebülize fentanille karşılaştırılmış. Standart nebülizatör kullanılarak verilen nebülize fentanilin hastalarda etkin analjezi sağladığı ve IV morfin grubuyla benzer etkiye sahip olduğu tespit edilmiş (27).

Fentanil nebülize yol dışında intranasal olarak da kullanılmaktadır ve bu kullanım yolunun etkinliğini değerlendiren çalışmalar da mevcuttur. Borland ve arkadaşlarının uzun kemik kırığı olan çocuklar üzerinde yaptığı bir çalışmada 150 µg/ml'lik solüsyondan hazırlanan 1.7 µg/kg intranasal fentanil uygulamasının 0.1 mg/kg IV morfinle benzer analjezik etki sağladığı gösterilmiş (133). Crellin ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise, standart 50 µg/ml fentanil içeren solüsyondan hazırlanan 1.5 µg/kg dozundaki intranasal fentanilin, üst ekstremiteler yaralanması olan çocuklarda etkili analjezi sağladığı tespit edilmiş (134). Nebülize fentanilin renal kolikli hastalarda etkisini değerlendiren bir çalışmada 50 µg/ml'lik solüsyondan hazırlanan 1.5 µg/kg intranasal fentanilin hastalarda etkin analjezi sağladığı belirlenmiş (135).

5.1. Kısıtlılıklar

Her ne kadar çalışmamızın gücü gruplardaki hasta sayılarımız göz önüne alındığında %95 olarak ön görülmüş olsa bile, nebülize fentanilin renal kolik tedavisinde yaygın olarak kullanılabilmesi için daha geniş klinik çalışmalara ihtiyaç olduğu muhakkaktır.

Çalışmamızda hastalara verilen fentanil dozları hastaların kendilerinin sözel olarak belirttikleri vücut ağırlıklarına göre hesaplanmıştır. Bununla birlikte hastalara uygulanan ilaçlar sonrasında serum fentanil seviyeleri ölçülmemiştir. Bu nedenle nebülize fentanilin biyoyararlanımı ve farmakokinetik özellikleri üzerine kesin bir yorum yapılması mümkün değildir.

Hastalara kurtarıcı ilaç uygulaması için VAS skorlamasına göre bir eşik belirlenmemiş, hastanın ağrısının geçmediğini beyan etmesi ve klinisyenin tercihi ile hastalara kurtarıcı ilaç uygulanmıştır.

Çalışmamızın sonlanım noktası olan 30. dakikada son kez VAS değerlendirilmesi yapılmış ve çalışmada değerlendirilen parametreler kayıt altına alınmış, 30 dakikadan sonra hastalar çalışma açısından takip edilip ileri bir değerlendirmeye tabi tutulmamışlardır.

6. SONUÇ

Çalışmamızda, IV fentanil dozuna göre nispeten düşük dozda nebülize fentanil uygulanmasına rağmen, hem nebülize fentanil hem de IV fentanil renal kolik hastalarında etkin analjezi sağlamaktadır. Bununla birlikte IV fentanil daha hızlı etkilidir ve analjezik etkisi daha güçlüdür. Ancak, IV fentanilin nebülize fentanile kırtarıcı ilaç ihtiyacı açısından bir üstünlüğü yoktur. Ayrıca IV fentanilin nebülize formdan yan etki açısından bir avantajı olmadığı gibi göreceli olarak daha risklidir.

Buna göre kullanım kolaylığı, iğne batması ve bulaşıcı hastalık gibi potansiyel riskleri ve diğcr olası yan etkilerinin azlığı ile nebülize form IV forma alternatif olarak acil servislerde renal kolik hastalarında kullanılabilir.

7. KAYNAKÇA

1. Müslümanoğlu AY, Tepeler A. Renal kolik tanı ve tedavisi Marmara Medical Journal 2008;21(2):187-192.
2. Anderson KR, Smith RC. CT for the evaluation of flank pain. J Endourol. 2001 Feb;15(1):25-9.
3. Brown J. Diagnostic and treatment patterns for renal colic in US emergency departments. Int Urol Nephrol. 2006;38(1):87-92.
4. Pearle MS, Calhoun EA, Curhan GC; Urologic Diseases of America Project. Urologic diseases in America project: urolithiasis. J Urol. 2005 ;173(3):848-57.
5. Thakore S, McGuan EA and Morrison W. Emergency ambulance dispatch: is there a case for triage? J R Soc Med. 2002; 95: 126-129.
6. Lammers R, Roth BA, Utech T. Comparison of ambulance dispatch protocols for nontraumatic abdominal pain. Ann Emerg Med 1995; 26: 579-585.
7. Shokeir AA. Renal colic: pathophysiology, diagnosis and treatment. Eur Urol 2001; 39: 241-249.
8. Phillips E, Kieley S, Johnson EB, Monga M. Emergency room management of ureteral calculi: current practices. J Endourol. 2009 Jun;23(6):1021-4.
9. Micali S, Grande M, Sighinolfi MC, De Carne C, De Stefani S, Bianchi G. Medical therapy of urolithiasis. J Endourol. 2006 Nov;20(11):841-7.
10. Holdgate A, Pollock T. Systematic review of the relative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids in the treatment of acute renal colic. BMJ. 2004 Jun 12;328(7453):1401.
11. Türk C, Petřík A, Sarica K, Seitz C, Skolarikos A, Straub M, Knoll T. EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis. Eur Urol. 2015 Aug 26. pii: S0302-2838(15)00699-5. doi: 10.1016/j.eururo.2015.07.040.
12. Hollingsworth JM, Rogers MA, Kaufman SR, Bradford TJ, Saint S, Wei JT, Hollenbeck BK. Medical therapy to facilitate urinary stone passage: a meta-analysis. Lancet. 2006 Sep 30;368(9542):1171-9.
13. Riddell A, Kennedy I, Tong CY. Management of sharps injuries in the healthcare setting. BMJ. 2015 Jul 29;351:h3733.
14. Luton K, Garcia C, Poletti E, Koester G. Nicolau Syndrome: three cases and review. Int J Dermatol. 2006 Nov;45(11):1326-8.
15. Jung Kim H, Hyun Park S. Sciatic nerve injection injury. J Int Med Res. 2014 Jun 11;42(4):887-897.

16. Schumacher MA, Basbaum AI, Naidu RK; Opioid Agonists & Antagonists. In: Katzung BG, Trevor AJ editors. Basic & Clinical Pharmacology. 13th ed. McGraw-Hill; 2015.p.531-51.
17. Cookson RF, Towse GDW. The search for new analgesics. Clin Res Rev 1981; 1:219-30.
18. Beckett AH, Casey AF. Synthetic analgesics, stereochemical considerations. J Pharm Pharmacol 1954; 6:986-1001.
19. Beckett AH. Analgesics and their antagonists: Some steric considerations. Part I. The dissociation constants of some tertiary amines and synthetic analgesics, the conformations of methadone-type compounds. J Pharm Pharmacol 1956; 8:848-59.
20. Peng PW, Sandler AN. A review of the use of fentanyl analgesia in the management of acute pain in adults. Anesthesiology. 1999 Feb;90(2):576-99.
21. Chrubasik J, Wust H, Friedrich G, Geller E: Absorption and bioavailability of nebulized morphine. Br J Anaesth 1988; 61:228-30.
22. Masters NJ, Bennet MRD, Wedley JR: Nebulised morphine: A new delivery method for pain relief. Practitioner 1985; 229:649-53.
23. Worsley MH, Macleod AD, Brodie MJ, Asbury AJ, Clark C: Inhaled fentanyl as a method of analgesia. Anaesthesia 1990; 45:449-51.
24. Higgins MJ, Asbury AJ, Brodie MJ: Inhaled nebulized fentanyl for post-operative analgesia. Anaesthesia 1991; 46:973-6.
25. Bartfield JM, Flint RD, McErlean M, Broderick J. Nebulized fentanyl for relief of abdominal pain. Acad Emerg Med. 2003 Mar;10(3):215-8.
26. Miner JR, Kletti C, Herold M, Hubbard D, Birosh MH. Randomized clinical trial of nebulized fentanyl citrate versus i.v. fentanyl citrate in children presenting to the emergency department with acute pain. Acad Emerg Med. 2007 Oct;14(10):895-8.
27. Furyk JS, Grabowski WJ, Black LH. Nebulized fentanyl versus intravenous morphine in children with suspected limb fractures in the emergency department: a randomized controlled trial. Emerg Med Australas. 2009 Jun;21(3):203-9.
28. Farahmand S, Shiralizadeh S, Talebian MT, Bagheri-Hariri S, Arbab M, Basirghafouri H, Saeedi M, Sedaghat M, Mirzababai H. Nebulized fentanyl vs intravenous morphine for ED patients with acute limb pain: a randomized clinical trial. Am J Emerg Med. 2014 Se.
29. Deaton T, Auten JD, Darracq MA. Nebulized fentanyl vs intravenous morphine for ED patients with acute abdominal pain: a randomized double-blinded, placebo-controlled clinical trial. Am J Emerg Med. 2015 Jun;33(6):791-5.
30. International Association For The Study of Pain. IASP Pain Terminology. Available at: <http://www.iasp-pain.org/terms-p.html#Pain>. Accessed February 24, 2005.

31. Merskey H, Bugduk N. Classification of Chronic Pain. Descriptions of Chronic Pain Syndromes and Definition of Pain Terms. 2nd Ed. Seattle: IASP Press; 1994.
32. Howard L. Fields, Joseph B, Martin. Section-1 Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th Edition T.R. Harrison, Mc Graw-Hill, Section 11 Pain: Pathophysiology and management, (2005), 71-2 pp.
33. Melzack R, Wall PD. Handbook of Pain Management. Churchill Livingstone. 2006;341-396.
34. Ağrıya Multidisipliner Yaklaşım, Panel. Modaratör Kutsal Y.G. Hacettepe Tıp Dergisi 2005; 36: 111-128.
35. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Ağrı tedavisi. Tulunay M (çeviri editörü). Klinik Anesteziyoloji. Günes Kitabevi, Ankara 2004; 309-58.
36. Erdine S. Sinir Blokları. Emre Matbaacılık, İstanbul 1993; 25-26.
37. Tüzüner F. Anestezi Yoğun Bakım Ağrı. Tüzüner F, ed. Ağrı. Ankara 2010 s:1513-1607.
38. Lewis LM, Lasater LC, Brooks CB. Are Emergency Physicians Too Stingy With Analgesics? South Med J 1994;87:7-9.
39. Wilson JE, Pendleton JM. Oligoanalgesia In The Emergency Department. Am J Emerg Med 1989;7:620-623.
40. Miner J, Biros MH, Trainor A, Hubbard D, Beltram M. Patient and Physician Perceptions as Risk Factors for Oligoanalgesia: A Prospective Observational Study of The Relief of Pain In The Emergency Department. Acad Emerg Med 2006;13:140-47.
41. K. Todd, J. Ducharme, M. Choiniere, C. Crandall, D. Fosnocht, P. Homel, P. Tanabe. Pain in The Emergency Department: Results of The Pain and Emergency Medicine Initiative (PEMI) Multicenter Study. The Journal Of Pain 2007;8:406- 466.
42. Stalnikowicz R, Mahamid R, Kapsi S, Brezis M. Undertreatment of Acute Pain In The Emergency Department: A Challenge International Journal for Quality In Health Care 2005;17:173-76.
43. Reichl M, Bodiwala GG. Use of Analgesia In Severe Pain In The Accident and Emergency Department. Arch Emerg Med 1987;4:25-31.
44. James B. Jones, MD. Assessment of Pain Management Skills In Emergency Medicine Residents: The Role of a Pain Education Program. The Journal of Emergency Medicine 1999;17:349-354.
45. American College of Emergency Physicians. Policy Statement. Pain Management In The Emergency Department. Ann Emerg Med 2004;44:198.
46. Erdine S. Ağrı Mekanizmaları ve Ağrıya Genel Yaklaşım, Ağrı. 3. Baskı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2007.p.37-49.

47. Menon M, Resnick MI. Urinary Lithiasis: Etiology, diagnosis and medical management. In: Walsh PC, Retik TA, Vaughen ED, Eds. Campbells Urology. 8th Ed., Philadelphia: WB SaundersCo, 2005: 4:3229-3293.
48. Akıncı M, Esen T, Tellaoglu S. Urinary Stone disease in Turkey: an updated epidemiological study. *Eur Urol* 1991; 20:200-203.
49. Scales CD Jr, Smith AC, Hanley JM, Saigal CS; Urologic Diseases in America Project. Prevalence of kidney stones in the United States. *Eur Urol.* 2012 Jul;62(1):160-5.
50. Stamatelou KK, Francis ME, Jones CA, Nyberg LM, Curhan GC. Time trends in reported prevalence of kidney stones in the United States: 1976-1994. *Kidney Int.* 2003 May;63(5):1817-23.
51. Hesse A, Brändle E, Wilbert D, Köhrmann KU, Alken P. Study on the prevalence and incidence of urolithiasis in Germany comparing the years 1979 vs. 2000. *Eur Urol.* 2003 Dec;44(6):709-13.
52. Johnson CM, Wilson DM, O'Fallon WM, Malek RS, Kurland LT. Renal stone epidemiology: a 25-year study in Rochester, Minnesota. *Kidney Int.* 1979 Nov;16(5):624-31.
53. Uribarri J, Oh MS, Carroll HJ. The first kidney stone. *Ann Intern Med.* 1989 Dec 15;111(12): 1006-9.
54. Sutherland JW, Parks JH, Coe FL. Recurrence after a single renal stone in a community practice. *Miner Electrolyte Metab.* 1985;11(4):267-9.
55. Scales CD Jr, Curtis LH, Norris RD, Springhart WP, Sur RL, Schulman KA, Preminger GM. Changing gender prevalence of stone disease. *J Urol.* 2007 Mar;177(3):979-82.
56. Lialo LL, Richardson KE: The metabolism of oxalate precursors in isolated perfused rat livers. *Arch Biochem Biophys* 1972;153: 438-448.
57. Curhan G, Goldfarb D, Trinchieri A. Epidemiology of Stone Disease. In: Denstedt J, Khoury S, eds. Stone Disease, 2nd International Consultation on Stone Disease; 5 September 2007. Health Publications, 2008:11-18.
58. Goldfarb DS: Increasing prevalence of kidney stones in the United States. *Kidney Int* 63:1951-1952, 2003.
59. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, McDowell MA, Tabak CJ, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA.* 2006 Apr 5;295(13):1549-55.
60. Walsh PC, Retik AB, Vaughn ED, Wein AJ: Üst üriner sisteme peruktan yaklaşımlar. *Campbell's Urology Türkçe* 8. Baskı, Güneş Kitabevi, 2005: 3320-3360.
61. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Sempozyum dizisi NO:68.5.

62. Esquena, S. Rodriguez, M. SanchezMartin, F.M. et al. (2006). Renal colic: Literature review and scientific evidence. *Actas Urol Esp.* 30(3):268-80.
63. Ljunghal, S. Danielson, B.G. Fellstrom, B, et al. (1985). Family history of renal stones in recurrent stone patients. *Br. J. Urol.*57(4):370-4.
64. Danpure CJ: Genetic disorders and urolithiasis. *Urol Clin North Am* 27: 287-299, 2000.
65. Yiğit Ö, Işık S. Seasonal Distribution of Renal Colic Visits to Emergency Department, *Türkiye Acil Tıp Dergisi - Turk J Emerg Med* 2008;8(3):110-113,.
66. Parry ES, Lister IS: Sunlight and hypercalciuria. *Lancet* 1:1063–1065, 1975.
67. Prince CL, Scardino PL, Wolan TC: The effect of temperature, humidity, and dehydration on the formation of renal calculi. *J Urol* 75: 209-213, 1956.
68. Prince CL, Scardino PL: A statistical analysis of ureteral calculi. *J Urol* 83: 561-564, 1960.
69. Parmar MS. Kidney stones. Clinical review. *BMJ.* 2004;328:1420-4.
70. Engineer R, Peacock WF; Urologic stone disease. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS, editors. *Emergency medicine: a comprehensive study guide.* 6th ed. New York: McGraw- Hill; 2004.p.620-5.
71. Tanagho EA. Embryology of the Genito Urinary System. In: Tanagho EA, McAninch JW, eds. *Smith's General Urology.* 14th ed. San Francisco: McGraw-Hill Companies, 1995:17-31.
72. Stewart, A. and Joyce, A., Modern management of renal colic. *Trends Urology, Gynecol. Sexual Health,* 2008;13: 14–17.
73. Shokeir AA. Renal colic: new concepts related to pathophysiology, diagnosis and treatment. *Current Opinion in Urology.* 2002;12:263-9.
74. Koçak İ. Kolik renal ve akut obstrüksiyonlar. *Türkiye Klinikleri J Surg Med Sci.* 2007;3(20):3-8.
75. Bihl G, Meyers A. Recurrent renal Stone disease: advances in pathogenesis and clinical management. *Lancet* 2001;358:651-6.
76. Moody TE, Vaughan ED Jr, Gillenwater JY. Relationship between renal blood flow and ureteral pressure during 18 hours of total ureteral occlusion. *Invest Urol* 1975;13:246-51.
77. Lanzzone JA, Gulmi FA, Chou SY, Mooppan UM, Kim H. Renal hemodynamics in acute unilateral ureteral obstruction: contribution of endothelium-derived relaxing factor. *J Urol* 1995;153:2055-9.
78. Reyes AA, Klahr S. Renal function after release of ureteral obstruction: role of endothelin and renal artery endothelium. *Kidney Int* 1992;42:632-8.

79. Vaughan ED Jr, Gillenwater JY. Recovery following complete chronic unilateral ureteral occlusion: functional, radiographic and pathologic alterations. *J. Urol.* 1971;106(1):27-35.
80. Eskelinen M, Ikonen J, Lipponen P. Usefulness of history-taking, physical examination and diagnostic scoring in acute renal colic. *Eur. Urol.* 1998;34:467-73.
81. Ray AA, Ghiculete D, Pace KT, et al. Limitations to ultrasound in the detection and measurement of urinary tract calculi. *Urology* 2010 Aug;76(2):295-300.
82. Patlas M, Farkas A, Fisher D, Zaghal I, Hadas-Halpern I. Ultrasound vs CT for the detection of ureteric Stones in patients with renal colic. *Br J Radiol* 2001; 74:901-4.
83. Heidenreich A, Desgrandschamps F, Terrier F. Modern approach of diagnosis and management of acute flank pain: review of all imaging modalities. *Eur Urol* 2002 Apr;41(4):351-62.
84. Kennish SJ, Bhatnagar P, Wah TM, et al. Is the KUB radiograph redundant for investigating acute ureteric colic in the non-contrast enhanced computed tomography era? *Clin Radiol* 2008.
85. Straub M, Strohmaier WL, Berg W, et al. Diagnosis and metaphylaxis of stone disease Consensus concept of the National Working Committee on Stone Disease for the Upcoming German Urolithiasis Guideline. *World J Urol* 2005 Nov;23(5):309-23.
86. Hesse AT, Tiselius H-G, Siener R, et al. (Eds). *Urinary Stones, Diagnosis, Treatment and Prevention of Recurrence*. 3rd edn. Basel, S. Karger AG, 2009. ISBN 978-3-8055-9149-2.
87. S-3 Guideline AWMF-Register-Nr. 043/044 Urinary Tract Infections. Epidemiology, diagnostics, therapy and management of uncomplicated bacterial community acquired urinary tract infections in adults.
88. Pearle MS, Asplin JR, Coe FL, et al (Committee 3). Medical management of urolithiasis. In: Denstedt J, Khoury S. eds. 2nd International Consultation on Stone Disease; 5 September 2007. Health Publications, 2008:57-84 .
89. Poletti PA, Platon A, Rutschmann OT, et al. Low-dose versus standard-dose CT protocol in patients with clinically suspected renal colic. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188:927-33.
90. Jellison FC, Smith JC, Heldt JP, et al. Effect of low dose radiation computerized tomography protocols on distal ureteral calculus detection. *J Urol* 2009 Dec;182(6):2762-7.
91. Niemann T, Kollmann T, Bongartz G. Diagnostic performance of low-dose CT for the detection of urolithiasis: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2008 Aug;191(2):396-401.
92. Ödev K. *Üriner Sistem Radyolojisi*. 1. baskı. Konya: Atlas Tıp Kitabevi, 1992; 78-359.

93. Dalla Palma L. What is left of i.v.urography? *Eur Radiol* 2001; 11:931-9.
94. Evans HJ, Wollin TA. The management of urinary calculi in pregnancy. *Curr Opin Urol* 2001;11:379-84.
95. Spencer JA, Tomlinson JA, Weston MJ, Lloyd SN. Early comparison of breathhold MR excretory urography, Doppler ultrasound and isotope renography in evaluation of symptomatic hydronephrosis in pregnancy. *Clin Radiol* 2000; 55:446-53.
96. Sudah M, Vanninen R, Partanen K, Heino A, Vainio P, Ala-Opas M. MR urography in evaluation of acute flank pain: T2-weighted sequences and gadolinium-enhanced treedimensional FLASH compared with urography. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176:105-12.
97. Davenport K, Timoney AG, Keeley FX. Conventional and alternative methods for providing analgesia in renal colic. *BJU International* 2005;95:297-300.
98. Worster AS, Bhanich Supapol W. Fluids and diuretics for acute ureteric colic. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012 Feb 15;2.
99. Springhart WP, Marguet CG, Sur RL, Norris RD, Delvecchio FC, Young MD, Sprague P, Gerardo CA, Albala DM, Preminger GM. Forced versus minimal intravenous hydration in the management of acute renal colic: a randomized trial. *J Endourol*. 2006 Oct;20(10):713-.
100. Miralles R, Cami J, Gutierrez J, Torne J, Garces JM, Badenas JM. Diclofenac versus dipyrrone in acute renal colic: A double-blind controlled trial. *Eur J Pharmacol* 1987;33:527-8.
101. Al-Wailli NSD. Intramuscular tenoxicam to treat acute renal colic. *Br J Urol* 1996;77:15-6.
102. Holdgate A, Pollock T. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) versus opioids for acute renal colic. *Cochrane Database Syst Rev* 2005 Apr;(2):CD004137.
103. Ebell MH. NSAIDs vs. opiates for pain in acute renal colic. *Am Fam Physician* 2004 Nov;70(9):1682.
104. Seitz C, Liatsikos E, Porpiglia F, et al. Medical Therapy to Facilitate the Passage of Stones: What Is the Evidence? *Eur Urol* 2009 Sep;56(3):455-71.
105. Skolarikos A, Laguna MP, Alivizatos G, et al. The role for active monitoring in urinary stones: a systematic review. *J Endourol* 2010 Jun;24(6):923-30.
106. Preminger GM, Tiselius HG, Assimos DG, et al; EAU/AUA Nephrolithiasis Guideline Panel. Guidelines on urolithiasis. *J Urol* 2007 Dec;178(6):2418-34.
107. Andrews CJH, Prys-Roberts C: Fentanyl-A review. *Clin Anaesthesiol* 1983; 1:97-122.
108. Stanley TH: The history and development of the fentanyl series. *J Pain Symptom Manage* 1992; 7:S3-7.

109. Yaksh TL, Wallace MS; Opioids, Analgesia, and Pain Management. In: Brunton L, Chabner BA, Knollmann BC editors. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 12th edition. McGraw- Hill;2011.p.481-525.
110. Flacke JW, Kripke BJ, Bloor BC, Flacke WE: Comparison of opioids in balanced anesthesia, Opioids in Anesthesia. 1st edition. Edited by Estafanous FG. Stoneham, UK, Butterworth, 1984, pp 140-5.
111. Bailey PL, Stanley TH: Narcotic intravenous anesthetics, Anesthesia. 3rd edition. Edited by Miller RD. New York, Churchill Livingstone, 1990, pp 281-366.
112. Lunn JK, Stanley TH, Webster LR, Eisele J, Woodward A: High dose fentanyl anesthesia for coronary artery surgery: Plasma fentanyl concentration and influence of nitrous oxide on cardiovascular responses. Anesth Analg 1979; 58:390-5.
113. Stanley TH, Berman L, Green O, Robertson D: Plasma catecholamine and cortisol response to fentanyl-oxygen anesthesia for coronary artery operations. Anesthesiology 1980; 53:250-3.
114. Hug CC Jr: Pharmacokinetics of new synthetic narcotic analgesics, Opioids in Anesthesia. 1st edition. Edited by Estafanous FG. Stoneham, UK, Butterworth, 1984, pp 50-69.
115. Glass PSA, Shafer SL, Jacobs JR, Reves JG: Intravenous drug delivery systems, Anesthesia. 4th edition. Edited by Miller RD. New York, Churchill Livingstone, 1994, pp 389-416.
116. McClain DA, Hug CC: Intravenous fentanyl kinetics. Clin Pharmacol Ther 1980; 28:106-14.
117. Brunton L, Parker KL, Blumenthal DK, Buxton ILO. Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics. McGraw- Hill;2008.p.349-71.
118. Hug CC, Murphy MR: Tissue redistribution of fentanyl and termination of its effects in rats. Anesthesiology 1981; 55:369-75.
119. Coda BA: Opioids, Clinical Anesthesia. 3rd edition. Edited by Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1996, pp 329-58.
120. Stanski DR, Hug CC Jr: Alfentanil-A kinetically predictable narcotic analgesic (editorial). Anesthesiology 1982; 57:435-8.
121. Mather LE: Clinical pharmacokinetics of fentanyl and its newer derivatives. Clin Pharmacokinet 1983; 8:422-6.
122. Bangham AD, Standish MM, Watkins JC: Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids. J Mol Biol 1965; 13:238-52.
123. Hung OR, Whynot SC, Varvel JR, Shafer SL, Mezei M: Pharmacokinetics of inhaled liposome-encapsulated fentanyl. Anesthesiology 1995; 83:277-84.

124. Hung OR, Coonan E, Whynot SC, Mezei M: Pharmacokinetics of multiple doses of inhaled liposomal-encapsulated fentanyl (LEF) in healthy volunteers (abstract). *Can J Anaesth* 1997; 44:A47B.
125. Salomaki TE, Laitinen JO, Nuutinen LS: A randomized double-blind comparison of epidural versus intravenous fentanyl infusion for analgesia after thoracotomy. *Anesthesiology* 1991; 75:790-5.
126. Sandler AN, Panos L, Stringer D, et al. A randomized, double-blind comparison of lumbar epidural and intravenous fentanyl infusions for post-thoracotomy pain relief: Analgesic, pharmacokinetic and respiratory effects. *Anesthesiology* 1992; 77:626-34.
127. Ellis DJ, Millar WL, Reisner LS: A randomized double-blind comparison of epidural versus intravenous fentanyl infusion for analgesia after cesarean section. *Anesthesiology* 1990; 72:981-6.
128. Loper KA, Ready B, Downey M, Sandler AN, Nessly M, Rapp S, Badner N: Epidural and intravenous fentanyl infusions are clinically equivalent after knee surgery. *Anesth Analg* 1990; 70:72-5.
129. Mather LE, Woodhouse A, Ward ME, Farr SJ, Rubsamen RA, Eltherington LG. Pulmonary administration of aerosolised fentanyl: pharmacokinetic analysis of systemic delivery. *Br J Clin Pharmacol.* 1998 Jul;46(1):37-43.
130. Bektas F, Eken C, Karadeniz O, Goksu E, Cubuk M, Cete Y. Intravenous paracetamol or morphine for the treatment of renal colic: a randomized, placebo-controlled trial. *Ann Emerg Med.* 2009 Oct;54(4):568-74.
131. Gallagher EJ, Bijur PE, Latimer C, Silver W. Reliability and validity of a visual analog scale for acute abdominal pain in the ED. *Am J Emerg Med.* 2002 Jul;20(4):287-90.
132. Todd KH, Funk KG, Funk JP, Bonacci R. Clinical significance of reported changes in pain severity. *Ann Emerg Med.* 1996 Apr;27(4):485-9.
133. Borland M, Jacobs I, King B, O'Brien D. A randomized controlled trial comparing intranasal fentanyl to intravenous morphine for managing acute pain in children in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 2007 Mar;49(3):335-40.
134. Crellin D, Ling RX, Babl FE. Does the standard intravenous solution of fentanyl (50 microg/mL) administered intranasally have analgesic efficacy? *Emerg Med Australas.* 2010 Feb;22(1):62-7.
135. Belkouch A, Zidouh S, Rafai M, Chouaib N, Sirbou R, Elbouti A, Bakkali H, Belyamani L. Does intranasal fentanyl provide efficient analgesia for renal colic in adults? *Pan Afr Med J.* 2015 Apr 24;20:407.