

T.C.
YEDİTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ DİŞ ÇENE HASTALIKLARI VE
CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

NAPROKSEN SODYUM VE ROFEKOKSİB'İN KLİNİK
ETKİLERİNİN GÖMÜLÜ MANDİBULAR 3. MOLAR
CERRAHİSİ SONRASINDA KARŞILAŞTIRILMASI

MASTER TEZİ

DİŞ HEKİMİ
FAZIL ERDEM

DANIŞMAN
DOÇ. DR. MEHMET KEMAL ŞENÇİFT

İSTANBUL-2002

SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ'NE

.....öğrencisi 'nin
çalışma jürimiz tarafından.....
Anabilim Dalı.....tezi olarak uygun görülmüştür.

İMZA

Tez Danışmanı : Doç. Dr. M. Kemal Şençift
Üniversitesi : Yeditepe Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Peker Sandallı
Üniversitesi : Yeditepe Üniversitesi

Üye : Prof. Dr. Selçuk Yılmaz
Üniversitesi : Marmara Üniversitesi

ONAY

Yukarıdaki jüri kararı Enstitü Yönetim Kurulu' nun...../...../.....
tarih vesayılı kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Mübin Soyman
Müdür

ÖZET

Günümüz oral cerrahi uygulamaları arasında en sık olarak yapılan işlem gömülü mandibular 3. molar dişlerinin cerrahi olarak çekimidir. Bu işlem sonrası hastalarda sıklıkla ağrı, yanakta şişlik ve ağız açıklığında azalma gibi komplikasyonlar görülebilir. Postoperatif dönemde görülen ağrının azaltılmasında ve enflamatuar cevabın önlenmesinde prostaglandin sentezini inhibe eden analjezik ve antienflamatuar özellikteki ilaçlar yaygın olarak kullanılmaktadır. Bu amaçla en sık olarak kullanılan nonsteroid antienflamatuar ilaçları hastalar genellikle ağrı başladıktan sonra almaktadırlar. Bunun tersine, en şiddetli ağrının beklendiği dönemde henüz ağrı başlamadan profilaktik amaçla ağrının önlenmesi en doğru yaklaşım yöntemidir.

Bu çift-kör, rastgele ve karşılıklı çalışmanın amacı mandibular 3. molarların cerrahi çekiminden sonra görülen ağrı, şişlik ve trismusun giderilmesinde naproksen sodyum ve rofekoksib'in etkilerini karşılaştırmaktadır. Sistemik olarak sağlıklı, yaş ortalaması 26 olan 4 erkek 11 kadın toplam 15 hasta çalışma grubunu oluşturdu. Bu hastalar, sağ veya sol gömülü mandibular 3. molar dişinin çekiminden 1 saat önce ve operasyon sonrasında 5 gün boyunca ilaçlardan birini, diğer taraftaki dişin çekiminden 1 saat önce ve operasyon sonrasında 5 gün boyunca diğer ilacı aldılar.

Hastaların çekilen panoramik radyografileri üzerinde, cerrahi çekimi yapılacak olan gömülü mandibular 3. moların gömüklük dereceleri belirlendi. Operasyon öncesi ve 48 saat sonrasında hassas kumpas ile ağız açıklığı ölçüldü. Postoperatif 12 saat boyunca ağrı ve ilaç kullanımına bağlı oluşan yan etkiler, hastaya verilen anket formları vasıtasıyla değerlendirildi. Ağrının şiddeti, standart subjektif ölçüm olarak 4 noktalı tanımlayıcı skala üzerine kaydedildi.

Bu çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde, her iki ilacın da postoperatif ağrıyla istatistiksel açıdan anlamlı derecede ($p<0.01$) azalttığı ancak ilaçlar arasında bir fark bulunmadığı ($p>0.01$) belirlendi. Ancak operasyondan sonraki ilk ilaç alımına kadar geçen süre naproksen sodyum grubunda ortalama 8 saat 17 dakika ile rofekoksib grubundaki ortalama 18 saat 22 dakikadan anlamlı ölçüde daha az bulundu ($p<0.01$).

Ağız açıklığı ölçümleri değerlendirildiğinde ise her iki ilaç arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.01$).

Bu klinik çalışmada kullanılan ilaçların alınımından sonra oluşan yan etkilerin hepsi geçici olup, ilaç kullanımı bittikten sonra ortadan kalktı. Ancak naproksen sodyum kullanımına bağlı oluşan gastrointestinal yan etkilerin rofekoksib kullanımına kıyasla daha fazla olduğu görüldü. Bunun dışında, özellikle dişhekimliğinde rofekoksib kullanımına bağlı olarak gelişebilen yan etkilerden biri olan alveolit hiçbir hastada tespit edilmedi.

Sonuç olarak, hem naproksen sodyum hem de rofekoksib'in gömülü mandibular 3. molar dişlerin cerrahi çekimi sonrasında kullanılabileceği belirlendi. Bunun yanında, uzun etki süreli analjezik ve antienflamatuar özelliği bulunan ve klinik açıdan kullanışlı olan rofekoksib, diğer nonsteroid antienflamatuar ilaçlara kıyasla daha az yan etki gösteren yeni bir ilaç olarak değerlendirilebilir.

Anahtar kelimeler: naproksen sodyum, rofekoksib, gömülü 3. molar cerrahisi, analjezik etki.

Comparison of The Clinical Effects of Naproxen Sodium and Rofecoxib After Surgical Removal of The Impacted Third Molar

SUMMARY

Among today's oral surgery applications, surgical removal of the impacted third molars is the most frequent operation. Postoperative complications include pain, swelling of the cheek and reduction in the mouth opening. The nonsteroid antiinflammatory drugs which reduce the postoperative pain and inhibit the prostoglandin synthesis to prevent the antiinflammatory reaction, are widely used. The patients usually commence to take these mostly used nonsteroid antiinflammatory drugs after the pain started. On the contrary, the most suitable approach is to take analgesic drugs before the pain starts for prophylaxis purposes.

The aim of this double-blind randomised cross-over study is to compare the effects of naproxen sodium and rofecoxib on postoperative pain, swelling and trismus relief following surgical removal of impacted mandibular third molars. The study group consisted of 15 patients (4 male, 11 female mean age 26) who were all systemically healthy. 1 hour before surgical removal of the left or right impacted third molar one of these drugs the patient received and continued for 5 days. Similar regimen was followed for the remaining mandibular third molar, except using another drug.

Orthopantomographs were taken to assess the degree of impaction of the impacted mandibular third molars to be removed. Maximal mouth opening ability was measured between the edges of the maxillary and mandibular central incisors with a vernier gauge preoperatively and 48 hour postoperatively. Postoperative pain and side effect of the drugs were recorded by the patients on a specially prepared questionnaire. The intensity of pain was recorded on a four-point descriptive scale as a standard subjective measure.

When the results of this study were evaluated, it was found that both of the drugs reduced the postoperative pain significantly, ($p < 0.01$) however, there was no difference

between these drugs in reducing the pain ($p>0.01$). On the other hand, statistically significant difference was found when the average time between the completion of the operation and the first drug taken was evaluated ($p<0.01$) (naproxen sodium group 8 hours and 17 minutes, rofecoxib group 18 hours and 22 minutes). No difference was found between these two drugs for mouth opening measures statistically significant ($p>0.01$).

The side effects related to the drugs used in this clinical study were all reversible. All of these were disappeared after the patients stopped taking drugs. The numbers of gastrointestinal side effects caused by using naproxen sodium were higher than that of rofecoxib. Remarkably, alveolitis, a side effect of rofecoxib usage in dentistry, was not observed in any of the patient.

It was concluded that both naproxen sodium and rofecoxib could be used as analgesic and antiinflammatory drugs after surgical removal of the impacted third molars. Moreover, rofecoxib could be considered as a new, clinically useful analgesic and antiinflammatory drug with well tolerated and a long duration of action and less side effect compared to the other NSAID drugs.

Key words: naproxen sodium, rofecoxib, impacted third molar surgery, analgesic effect.

TEŞEKKÜR

Bu tezin hazırlanması esnasında benden yardımlarını esirgemeyen ve tüm tecrübelerini benimle paylaşan danışmanım Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakóltesi Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Başkanı Sayın Doç. Dr. Kemal Şençift'e, tezime yaptığı değerli katkılarından dolayı Prof. Dr. Selçuk Yılmaz'a, Yard. Doç. Dr. Leyla Kuru ve bölümdeki tüm çalışma arkadaşlarıma özellikle de Dr. Hatice Altundal'a teşekkürü bir borç bilirim. Ayrıca iki sene boyunca benden maddi ve manevi desteğini hiç esirgemeyen aileme Őükranlarımı sunarım.

Fazıl ERDEM

İÇİNDEKİLER

	SAYFA NO
İÇ KAPAK	I
ONAY SAYFASI	II
ÖZET	III
SUMMARY	V
TEŞEKKÜR	VII
İÇİNDEKİLER	VIII
KISALTMALAR	X
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	XI
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	2
2.1 Gömülü 3. Molar Dişlerin Çekim Endikasyonları	2
2.2 Postoperatif Komplikasyonlar	2
2.3 Postoperatif Komplikasyonların Önlenmesi	3
2.4 Ağrı ve Ağrıyı Ortadan Kaldıran İlaçlar	3
2.4.1 Salisilatlar	5
2.4.2 NSAI İlaçlar	6
2.4.2.1 Naproksen Sodyum	10
2.5 Asetaminofen	14
2.6 Rofekoksib	15
2.6.1 Kimyasal Yapısı	15
2.6.2 Etki Mekanizması	15
2.6.3 Doz Uygulamaları	18
2.6.4 Yan Etkileri	20
2.6.5 Kullanım Alanları	25
3.GEREÇ VE YÖNTEM	28
3.1 Hasta Popülasyonu	28
3.2 Operasyon	28
3.3 İlaçlar ve Kullanımı	29

3.4 Ağrının Ölçülmesi	30
3.5 Ağız Açıklığının Ölçülmesi	31
3.6 İstatistiksel Analiz	31
4.BULGULAR	32
5.TARTIŞMA	42
6.SONUÇLAR	56
7.KAYNAKLAR	57
EKLER	64
ÖZGEÇMİŞ	69

KISALTMALAR

AIDS: Edinsel bağımsıklık eksikliği sendromu

Ao : Başlangıç ağrı değer

Aort : 12 saatlik ağrı değerleri ortalaması

AUC : Area under the curve

AUG : Emilim hızı

C max: Plazma pik seviyesi

COX-1 : Siklooksijenaz 1

COX-2 : Siklooksijenaz 2

EGF : Epidermal büyüme faktörü

GI : Gastrointestinal

HIV: Human immune deficiency virus

NSAI : Nonsteroid antienflamatuar

PGE-1 : Prostaglandin E-1

PGE-2 : Prostaglandin E-2

PGH-2 : Prostaglandin H-2

PGI-2 : Prostaglandin I-2

SGPT : Serum glutamik piruvik transferaz

SGOT : Serum glutamik oksalasetik transferaz

TxA2 : Tromboksan A2

TME: Temporomandibular eklem

VAS : Vizüel analog skalası

ŞEKİL VE TABLO LİSTESİ

	SAYFA NO
Şekil 1 : Prostaglandinlerin Yapısal Özellikleri	6
Şekil 2 : Naproksen Sodyum'un Molekül Formülü	11
Şekil 3 : Rofekoksibin Molekül Formülü	15
Şekil 4 : Tedavi Gruplarının Ortalama Ağrı Puanları	35
Şekil 5 : Tedavi Gruplarına Göre Hastalardaki Ağrı Azalma Miktarı	36
Şekil 6 : Tedavi Gruplarına Göre Hastalardaki Başlangıç Ağrı Şiddeti Farkı	37
Şekil 7 : Tedavi Gruplarının Ortalama Ağrı Şiddeti Farkları	38
Şekil 8 : Naproksen Sodyum Ağrı Giderme Değerleri	38
Şekil 9 : Rofekoksib Ağrı Giderme Değerleri	39
Şekil 10 : Naproksen Sodyum'un Değerlendirilmesi	39
Şekil 11 : Rofekoksib'in Değerlendirilmesi	40
Resim 1 : Naproksen Sodyum (Aprowell Fort)	30
Resim 2 : Rofekoksib (Vioxx)	30
Tablo 1 : Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Operasyon Süreleri	32
Tablo 2 : Operasyon Öncesi ve Sonrası Ağız Açıklığı Miktarı	33
Tablo 3 : Operasyon Sonrası İlk İlaç Alımına Kadar Geçen Süre	34
Tablo 4 : Çalışmada Kullanılan İlaçlara Bağlı Oluşan Yan Etkiler	41

EKLER

HASTAYA AİT AÇIKLAMALI AĞRI DEĞERLENDİRME FORMU (Ek 1)

- 1)Zarf içinde size verilen ilaçların ağrı kesici ve şişliği önleyici özelliği vardır. Yapılan çalışma ilaçların bu özelliğini tespit etmek içindir.
- 2)Verilen ilaçlar 5 gün boyunca, günde 1 kere ikişer tane (); günde 2 kere birer tane ()su ile yutulacaktır. İlacı aldığınız saati ve o andaki ağrınızın şiddetini numaralandırarak kayıt ediniz.
- 3)Verilen ilaçlara rağmen ağrınız devam ediyorsa ve başka bir ağrı kesici ilaç almak zorunda kalıyorsanız, bu ilacın adını, aldığınız saati ve adedini mutlaka ilgili sorunun cevabı olarak yazınız.
- 4)Size verilen reçetede yer alan antibiyotik ve ağız gargarasını tarif edildiği şekilde kullanınız.
- 5)Bir defada veya üç saat içinde ikiden fazla hiçbir ağrı kesici ilaç almayınız.
- 6)Ameliyattan sonraki ikinci gün mutlaka kontrole geliniz ve bu formu yanınızda getiriniz.
- 7)Aşırı derecede kanama, ağrı hissettiğinizde veya herhangi bir problem olduğunda hekiminizi arayınız.
- 8)Çalışmanın başarısı sizin bu formu eksiksiz ve doğru olarak doldurup geri getirmenize bağlıdır.

Dr. Fazıl Erdem

Yeditepe Univ. Diş Hek. Fak.

Ağız Diş Çene Hast. ve Cerrahisi A.B.D.

Tel:0216 363 60 44

Tarih:

Adı Soyadı:

Cinsiyeti:

Dosya Numarası:

Adresi:

Tel No:

Ağrı Şiddetinin Değerleri:

Eğer ağrı Şiddetli ise (3)

Eğer ağrı orta Şiddetli ise (2)

Eğer ağrı az ise (1)

Eğer ağrı yoksa (0)

Lütfen aşağıdaki soruların cevaplarını boŐluklara yazınız.

1) Başlangıç ağrı Şiddeti:

Şiddetli: () Orta Şiddetli: () Az Şiddetli: ()

2) Başlangıç ağrı Şiddeti:

Şiddetli veya orta Şiddetli ise zarf içindeki ilaçlardan bir tane içiniz ve saatini belirtiniz.

Saat: ()

3) Yukarda belirttiğiniz başlangıç ağrı saatinden sonraki her saatte ağrı Şiddetini değerlendiriniz.

	Ağrı Şiddeti	Saati
1. Saatten sonra
2. Saatten sonra
3. Saatten sonra
4. Saatten sonra
5. Saatten sonra
6. Saatten sonra
7. Saatten sonra
8. Saatten sonra
9. Saatten sonra
10. Saatten sonra
11. Saatten sonra
12. Saatten sonra

4) Aldığınız bu ilaç ağrınızın ne kadarını giderdi ?

Tamamını giderdi (4) ()

Çoğunu giderdi (3) ()

Birazını giderdi (2) ()

Çok azını giderdi (1) ()

Hiç gidermedi (0) ()

5) Bu ağrı kesici ilacı değerlendiriniz.

Mükemmel (4) ()

Çok iyi (3) ()

İyi (2) ()

Orta (1) ()

Kötü (0) ()

6) İlave ağrı kesici alımı:

Var ()

Yok ()

7) İlave ağrı kesici aldıysanız, ilacın adı:.....

Saati ()

Saati ()

Saati ()

Saati ()

Adedi ()

Adedi ()

Adedi ()

Adedi ()

8) İlaçla ilgili olarak belirtmek istediğiniz diğer konular

HASTA BİLGİ FORMU (Ek 2)

Tarih:

Adı Soyadı:

Cinsiyet:

Dosya Protokol No:

Adres:

Telefon:

İlaç Kodu:

A() B()

1)Operasyon Süresi: Başlangıç..... Bitiş.....

2)Preoperatif İlaç Alım Zamanı:

3)Operasyon Yapılan Diş: Sağ alt 8 Nolu Diş()

Sol Alt 8 Nolu Diş()

4)Ağız Açıklığı (mm): Preoperatif ()

Postoperatif ()

5)Operasyon Sonrasında Yüzde Şiş

1.Gün: Var () Yok ()

2.Gün: Var () Yok ()

3.Gün: Var () Yok ()

4.Gün: Var () Yok ()

5.Gün: Var () Yok ()

6)Yan etkiler: Var() Yok ()

Bulantı:

Kusma:

Diare:

GI Şikayetler:

Baş Dönmesi:

Baş Ağrısı:

Göğüs Ağrısı:

Karın Ağrısı:

Ağız Kuruluğu:

Ağızda Ülser:

Kramp:

Gaz:

Kanama:

Alveolitis:

Ürtiker:

Yorgunluk:

Dalgınlık:

- 7) Hastanın Yöntemleri Karşılaştırması: 1. Yöntem daha iyi ()
2. Yöntem daha iyi ()

GİRİŞ VE AMAÇ

Halen tüm dünyada ağız cerrahisinde en sıklıkla uygulanan işlemlerden birisi gömülü diş çekimi operasyonlarıdır. Gömülü olarak karşımıza sıklıkla çıkan dişler alt üçüncü molar dişleridir ki toplumun büyük bir çoğunluğunda operasyonla alınmaktadır. Bu operasyonlardan sonra genelde karşılaşılan komplikasyonlar ağrı, ödem ve trismusdur. Operasyon sonrası hastanın konforu açısından, bu komplikasyonların en aza indirgenmesi çok önemlidir. Bundan dolayı konuyla ilgili olarak bir çok çalışma yapılmıştır. Komplikeasyonlardan hastayı korumada, hekimin en önemli yardımcısı kullanılan ilaçlardır. Günümüzde, bu komplikasyonların oluşmasını önlemede kullanılan ilaç grupları analjezikler, antienflamatuarlar ve antibiyotiklerdir.

Hastanın yapılan operasyonu başarılı olarak algılamasında en önemli kriterler, ağrısının ve yüzünde şişliğin olmamasıdır. Dolayısıyla seçilecek olan analjezik ve antienflamatuar ilacın yeterli derecede ve sürede ağrıyı ortadan kaldırması gerekmektedir. Hastaya sadece analjezik verilmesi ağrı şikayetini ortadan kaldıracak fakat ödem ve trismus engellemeyecektir. Kullanılacak analjezik ve antienflamatuar ilacın etkisinin çabuk ortaya çıkması, uzun süre etkili olması ve yan etkisinin minimum düzeyde olması gerekir. Tüm bu düşüncelerden yola çıkarak yapılan çalışmalarda, kullanılan ilaçların klinik ve farmakokinetik etkileri araştırılmıştır.

Bu çalışma, gömülü mandibular üçüncü molar dişlerinin cerrahi çekimini takiben iyileşme döneminde ortaya çıkan ağrı, ödem ve trismus gibi komplikasyonların önlenmesinde, nonsteroid antienflamatuar (NSAI) ve analjezik bir ilaç olan naproksen sodyum ile bir siklooksijenaz 2 (COX-2) inhibitörü olan rofekoksib'in klinik etkilerini karşılaştırmayı ve yan etkilerini incelemeyi amaçlamaktadır.

GENEL BİLGİLER

2.1 Gömülü 3. Molar Dişin Çekim Endikasyonları

Günümüzdeki oral cerrahi uygulamalarının içinde, en sık olarak yapılan işlem gömülü mandibular 3. molar dişlerin cerrahi olarak çekimidir (58).

Bu dişlerin çekim endikasyonları şunlardır:

- a) Fonksiyonsuzluk
- b) Ortodontik
- c) Perikronal enfeksiyon
- d) Ağrı
- e) Çürük
- f) Protetik
- g) Kist ve tümör
- h) Temporomandibular eklem (TME) rahatsızlıkları.

2.2 Postoperatif Komplikasyonlar

Gömülü 3. molar dişlerinin çekimi için en uygun yaş postoperatif komplikasyonlar açısından değerlendirildiğinde, 20-25 yaş arasındadır (52). Ayrıca operasyon sonrası oluşan komplikasyonların ortadan kaldırılmasında oral analjezik ve antiinflamatuvarların kullanımı söz konusudur (13,64). Gömülü mandibular 3. molar cerrahisi sonrasında oluşan ağrı 12. saatte maksimum seviyesine çıkar (9,18,44,66). Ayrıca operasyon bölgesindeki lenf akımı azalır ve travmaya bağlı olarak intravasküler venöz basınç artar. Enflamasyonla birlikte postoperatif ödem gelişir (37,75). Enflamasyon dokuda, sıklıkla vazodilatasyon, hiperemi ve durgun kan akımı görülür. Bu da dokunun beslenmesini bozar. Vasküler permeabilitenin artması da ödeme neden olur (23,80). Masseter kasının operasyon bölgesine yakın bulunması ve oluşan ödemin bu kas etrafında daha fazla lokalize olması trismus komplikasyonunun gelişmesine neden olur. Bu da ağız açma kapama fonksiyonlarının önemli bir şekilde azalmasına sebebiyet verir.

2.3 Postoperatif Komplikasyonların Önlenmesi

Gömülü 3. molar cerrahisi sonrası, postoperatif komplikasyonları gidermek amacıyla NSAİ ilaçların kullanımı tercih edilir çünkü bu ilaçların antienflamatuar etkilerinin yanında analjezik ve antipiretik etkileri de bulunur (26,40,51,55).

Enflamasyon, fiziksel travma, tahriş edici kimyasal veya mikrobiyolojik ajanlar tarafından oluşturulan doku hasarına karşı gelişen normal bir savunma mekanizmasıdır. Enflamasyon, vücudun enfeksiyona yol açan organizmaları inaktive etme veya parçalama, iritanları uzaklaştırma ve doku onarımı koşullarını oluşturma çabasıdır. İyileşme sağlandıktan sonra genellikle enflamasyon ortadan kalkar. Ancak bazen otoimmün mekanizmalar enflamasyonu olumsuz yönde etkiler. Böyle durumlarda vücudun savunma mekanizmasını oluşturan koruyucu sistemler doku hasarına neden olurlar (76,82). Antienflamatuar veya bağışıklık sistemini baskılayan ilaçların bu durumların tedavisinde kullanılmaları gerekebilir. Enflamasyonu, hasar gören hücrelerden ve zedelenen dokuya göç eden polimorf nüveli lökositler ve lenfositler gibi koruyucu hücrelerden salgılanan bradikinin, histamin ve prostaglandin gibi kimyasal maddeler başlatır. Bu kimyasal mediyatörler arasında, yapısal olarak büyük farklılıkların saptanması şu gerçeği de açığa çıkarmıştır; antienflamatuar ilaçlar sadece etki gösterdikleri mediyatörlerin sorumlu olduğu enflamatuar yanıtı baskılayabilmekte ve bir diğer mediyatörün rol oynadığı enflamatuar yanıtın kontrolünde etkili olamamaktadır (28).

2.4 Ağrı ve Ağrıyı Ortadan Kaldıran İlaçlar

Ağrı, kişide orta dereceden ileri dereceye kadar varan ve rahatsızlık hissi uyandıran fiziksel bir durumdur. Dış ortamlardan kaynaklanan yaralanmaların veya vücutta hasar gören bir bölgenin bulunduğunu bildiren bir alarm sistemi olarak ta görülebilir. Vücutta, etki altında kalan bölgenin lokalize edilmesini sağlar. Bunun dışında ağrının oluşması vücut için bir koruma sistemidir. Kişi oluşan ağrı sebebiyle refleks olarak ağrıya neden olan uyarandan kendini korur. Ağrının oluşumunda rol alan en önemli iki mediyatör bradikinin ve histamindir.

Ağrının olduğu bölgede bunların salgılanması sonucu, sinir hücreleri tarafından ağrı iletimi başlar.

Ağrıyı ortadan kaldırmak için kullanılan preparatların listesi aşağıdaki gibidir (79).

1) SALİSİLATLAR:

- a) Asetilsalisilik asit
- b) Kolin salisilat
- c) Diflunisal
- d) Magnezyum salisilat
- e) Salsalat, salisilsalisilik asit
- f) Sodyum salisilat
- g) Sodyum tiosalisilat

2) NSAI İLAÇLAR:

- | | |
|---------------------------------|---------------------|
| a) Diklofenak sodyum / potasyum | b) Etodolak |
| c) Fenoprofen | d) Flurbiprofen |
| e) Ibuprofen | f) Indomethasin |
| g) Ketoprofen | h) Ketorolak |
| i) Meklofenamet sodyum | j) Mefenamik asit |
| k) Naproksen | l) Naproksen sodyum |
| m) Oxaprozin | n) Fenilbutazon |
| o) Piroksikam | p) Sulindak |
| r) Tolmetin | |

3) YAVAŞ ETKİ EDEN ANTİENFLAMATUAR AJANLAR:

- a) Auranofin
- b) Aurotioglikoz
- c) Altın sodyum tiomalat
- d) Hidroksiklorokuin
- e) Metotraksat
- f) Penicilamin

g) Sulfasalazin

4) GUT TEDAVİSİNDE KULLANILAN İLAÇLAR:

- a) Allopurinol
- b) Kolhisin
- c) Probenesid
- d) Sulfinpirazon

5) ASETOMİNOFEN:

- a) Asetominofen

6) COX-2 İnhibitörleri

- a) Rofekoksib
- b) Celecoxib

2.4.1 Salisilatlar

Asetilsalisilik asit en yaygın kullanılan antienflamatuar ilaçtır ve diğer tüm antienflamatuarların etkileri asetilsalisilik asit ile karşılaştırılır (49).

Salisilat grubu; asetilsalisilik asit, kolin salisilat, diflunisal, magnezyum salisilat, salsalat, sodyum salisilat, ve sodyum tiosalisilat adlı ilaçlardan oluşur. Bu ilaçların 4 temel etkileri vardır. 1) antienflamatuar 2) analjezik 3) antipiretik 4) uricosurik. İlk üç etki siklooksijenazın inhibisyonu ile gerçekleşir (24). Ancak hastaların yaklaşık %15'i aspirini tolere edemezler (79). Bu hastalar diğer NSAI ilaçlardan fayda görebilirler. Aynı zamanda kullanıma yeni giren rofekoksib ve celecoxib gibi bazı ilaçlar çeşitli hastalarda aspirine göre daha etkili olabilmektedirler (49). Bu ilaçların bazılarının antienflamatuar etkileri daha güçlüdür, bazıları mide mukozasına daha az iritan etkilidirler, bazılarının ise daha uzun aralıklarla alınmaları mümkündür. Ancak bu yeni ilaçlar salisilatlarla göre oldukça pahalıdır ve daha toksiktirler (49,79).

Uzun yıllar önce salisilatlar ağrı kesici olarak kullanılmaya başlanmıştır. Salisilat, asetil salisilat ile karıştırılmamalıdır. Bunların birbirlerinden daha farklı bir güvenlik profili vardır. Magnezyum trisalisilat ile yapılan çalışma, dental ağrılarda etkili analjezik sağladığını göstermiştir (79). Salisilat plateletleri inhibe etmez ve klinik dozda kullanıldığında peptik ülser neden olmaz. Klinik açıdan değerlendirildiğinde salisilat ve COX-2 inhibitörünün benzer analjezik özellikler gösterdiği tespit edilmiştir (49). Salisilatların analjezik etki mekanizması tam olarak açıklanmamıştır. Salisilatın antiinflamatuvar aktiviteyi COX-2 inhibisyonu ile gerçekleştirdiği düşünülmeyle birlikte bu konu hala tartışmalıdır (72).

2.4.2 NSAI İlaçlar

NSAI ilaçların çoğu, etkilerini prostaglandin sentezini inhibe ederek gösterirler. Bu nedenle NSAI ilaçların etki mekanizmalarını anlayabilmek için prostaglandinlerin etkilerinin ve sentez aşamalarının bilinmesi gerekmektedir. Prostaglandinler, yapılarında bir halka taşıyan 20 karbonlu doymamış yağ asidi türevleridir. Prostaglandinlerin yapısal özellikleri Şekil 1’de gösterilmiştir (49).

Şekil 1: Prostaglandinlerin Yapısal Özellikleri

Lokal mediyatör olarak prostaglandinlerin etkileri söz konusudur. Prostaglandinler ve ilgili bileşikler hemen hemen her doku tarafından az miktarda

sentezlenirler. Genellikle sentezlendikleri dokuda lokal olarak etkilidirler ve etki bölgelerinde hızla intaktif metabolitlere çevrilirler. Bu nedenle kan dolaşımında yüksek konsantrasyonlarda bulunmazlar (49). Bunda prostaglandin G/H sentetaz enzimlerinin katalitik aktivitesi rol oynar (42). Prostaglandinler etkilerini hücre üzerindeki reseptörlere bağlanarak sağlarlar. Bu reseptörler G proteinleri aracılığıyla adenilat siklazi inhibe ederler (49). Endojen olarak dokuda üretilen prostaglandinler ve metabolitleri belirli bir hücre tipinin verdiği yanıtları ayarlayan lokal sinyaller olarak davranırlar. Fonksiyonları hücreden hücreye çok büyük farklılıklar gösterebilir. Örneğin, tromboksan A₂'nin (TxA₂) trombositlerden salgılanması yeni trombositlerin agregasyonunu sağlamaktadır. Ancak diğer dokularda TxA₂'nin yüksek konsantrasyonları daha farklı bir sinyal taşır (49). Prostaglandin sinir uçlarının bradikinine ve histamine karşı hassas hale gelmesini sağlar. Bu durum ağrıya ve enflamasyona neden olur (30). Ayrıca prostaglandinin artan doku konsantrasyonu vazodilatasyona neden olur. Bu da klinikte ödem ve eritem olarak karşımıza çıkar. Prostaglandinler iki yolla sentezlenir. Bunlardan birincisi siklooksijenaz yoludur. İki siklooksijenaz tipi belirlenmiştir. Bunlar, siklooksijenaz 1 (COX-1) ve siklooksijenaz 2'dir (COX-2). COX-1 hücrelerin yapısında mevcutken, COX-2 enflamatuar uyarılar sonucunda sentezlenir. İkinci yol ise lipooksijenaz yoludur (49).

NSAI ilaçlar analjezik etki gösterirler. Ayrıca ateş ve enflamasyonu da azaltırlar. Bunu aynı biyokimyasal mekanizmayı paylaşarak yaparlar (30). Bu gruptaki tüm ajanlar enflamasyonun prostaglandin, prostasiklin ve tromboksan gibi birçok mediyatörlerinin ürünlerini bloke ederler. Doku yaralanmasından sonra görülen enflamasyon prosesinde, zarar gören hücrelerin hücre membranlarının fosfolipaz A₂ enzimi tarafından yağ asitlerine parçalanması söz konusudur. Bu yağ asitlerinden biri olan araşidonik asit daha sonra COX enzimleri tarafından prostaglandine, prostasikline ve tromboksana dönüşür (35). Diğer taraftan, prostasiklin ve tromboksan gibi prostanoidler sağlıklı gastrik mukozanın oluşmasından, renal fonksiyonlardan ve normal pıhtılaşma aktivasyonundan da sorumludur (30,46).

COX-1 birçok dokuda bulunur ve önemli fizyolojik olayların oluşmasında görev alır. COX-1 endotheliumda, mide ve böbrekte bulunur (45,53,81) ve COX-1 enzimi gastrik mukozayı korumada ve hemostazda görev alır (53). Eğer COX-1 bloke edilirse, peptik ülser gelişebilir ve platelet agregasyonu azalabilir. Bu da kanama eğilimini arttıracaktır. COX-2 enzimi genelde beyin, böbrek ve uterusu sentezlenir (10) ve ağrı, enflamasyon ve ateş prosesinde görev alır. Bu enzim daha çok enfeksiyon söz konusu olunca ortaya çıkar. Çünkü enfeksiyonda endotoksin, sitokinler ve mitogenler bulunur. COX-2 inhibitörü kullanma fikri buradan ortaya çıkmıştır (67).

NSAI ilaçlar dünyada yaygın olarak kullanılmaktadır. Romatoid bozuklukların ve diğer dejeneratif enflamatuvar eklem hastalıklarının tedavisinde tercih edilen ilk ilaç grubudur. Yapılan bir çalışma, COX-1'in insan TME'inde bulunduğunu da göstermiştir (83). TME diski içindeki kılcal kan damarlarının duvarlarında ve fibroblastta benzer hücreler içinde COX-1'e rastlanmıştır (83).

NSAI ilaçlar grubundaki ajanların kimyasal yapıları birbirinden farklıdır. Aynı zamanda bu ilaçların antipiretik, analjezik ve antienflamatuvar etkileri de birbirinden farklıdır. Esas olarak siklooksijenaz enzimini inhibe ederler ancak lipooksijenaz enzimine etkileri yoktur (49).

Bilinen NSAI ilaçlar, COX-2 yi inhibe ederek etki gösterirler ancak bunun yanında bu ilaçlar COX-1'i de inhibe ederler ve yan etki oluşmasına neden olurlar (30,42,46,54,62,67,71,72,81). Ama bunlardan bazıları kısmen COX-2 seçiciliği göstermektedirler. Özellikle de meloxicam, diğer NSAI ilaçlara göre daha fazla COX-2 seçiciliği göstermektedir. Burada meloxicam'ın dozunun da önemi vardır. COX-2 seçici özelliği olan ilaçlardan rofekoksib ve celecoxib klinik dozda kullanıldığında seçici özelliğini korumaktadırlar. Fakat tek bir doz NSAI ilaç kullanıldığında COX-2 seçiciliği plazma pik seviyesinin altına inebilir (72). Bu durumda, analjezik etki göstererek tedavi edici özelliğini yükseltmekte ve GI şikayetler yaratmaya imkan vermemektedir. Ayrıca hematolojik toksisite oluşmamaktadır. COX-2 seçiciliği olan ilaçlar güvenlik açısından bir potansiyele

sahip olsalar da, kısmen yüksek risk grubu hastalarda, diklofenak, ibuprofen veya naproksen gibi seçici özelliği olmayan COX bloklayıcı NSAI ilaçlarla karşılaştırıldıklarında etki bakımından çok fazla bir farklılık gözlenmemiştir (74).

NSAI ilaç kullanımına bağlı oluşan yan etkiler ise şöyledir.

- a) Gastrointestinal irritasyon: İlk olarak midede yüzeysel erozyon görülür. Bunun dışında antral bölgede gastrik prostaglandinlerin inhibisyonuna bağlı olarak oluşan derin ülserler görülmektedir (24).
- b) Renal bozukluklar: Prostaglandin E-1 (PGE-1) ve prostaglandin E-2 (PGE-2) böbrek kan akımının dinamiğini sağlamakta görev alır. Bunların inhibisyonuna bağlı olarak böbrek yetmezliği oluşabilir. Özellikle de kalp yetmezliği, böbrek yetmezliği, hepatik siroz bulunan hastalarda, böbreğin kanlanması daha da az olduğundan bu hastalarda NSAI ilaç kullanımına bağlı olarak yan etki bakımından böbrek bozuklukları ortaya çıkabilir (24).
- c) Platelet fonksiyonlarının inhibisyonu: Kanama zamanını arttırmaya yönelik yan etki ortaya çıkarır (24).
- d) Mide ve duodenumun yanında NSAI ilaçlar kolon zararına da yol açmaktadır. Bunun nedeni ise NSAI ilaçların kolonda lactulose gibi maddelerin permeabilitelerini arttırmaları ve calprotektinin feçesle atılımını hızlandırmalarıdır (67).
- e) Üriner retansiyon, bulantı, baş dönmesi, sedasyon, zihin bulanıklığı gibi yan etkileri bulunmaktadır (54).

NSAI ilaç kullanımı gastropatiyi indükleyebilir. Birçok NSAI ilaç, siklooksijenazı bloke ederek prostaglandin sentezini inhibe eder. GI sistemde bulunan prostaglandinler, prostaglandin PGE-2 ve prostaglandin I-2 (PGI-2)'dir. PGE-2 ve PGI-2 mukus bikarbonat sekresyonunun stimüle edilmesi sonucu ortaya çıkar. Bu durum gastrik mukozal kan akışını artırır ve gastrik asit oluşumunu azaltır. NSAI ilaçlar midede prostaglandin sentezini inhibe eder ve tehlikeli mide problemlerine yol açabilirler. Bu problemlerin çözümü için kontrollü NSAI ilaç salınımı yapan preparatlar kullanılmıştır veya daha güvenli NSAI ilaç kullanımı H2 reseptör antagonistleri, prostaglandin analogları ve proton pompa inhibitörleri kullanımı düşünülmüştür (67). Sucralfate ve ranitidin gibi H2 reseptör antagonistleri NSAI ilaçların yan etkilerini ortadan kaldırmakta oldukça etkilidir.

Özellikle de mideden daha çok duodenumda oluşan gastrik şikayetlerin giderilmesinde etkilidirler (49). Bir PGE-1 analogu olan misoprotal NSAİ ilaç kullanımına bağlı oluşan GI komplikasyonları ciddi derecede azaltmaktadır. Fakat karın ağrısı ve diyare gibi yan etkilere neden olduğu için bunun da kullanımı sınırlandırılmıştır (67).

Seçici olmayan NSAİ ilaçların akut ve kronik durumlarda kullanımına bağlı oluşan GI toksisite ciddiyeti göz ardı edilemez. Küçük asemptomatik GI ülserler ve erozyonlar nadir olarak klinik problem şeklinde görülebilir. NSAİ ilaç alan hastaların endoskopik prevalansları %10-30 arasında değişir. Hastaların %20'sinde ciddi GI şikayetler görülmüştür (67). Bir yıl boyunca NSAİ ilaç kullanımına bağlı ciddi ülser komplikasyonlarının oluşma insidansı %2-4'tür (67). NSAİ ilaç kullanan hastalarda GI şikayetlerin oluşma riski kullanmayanlara oranla 4 kat daha fazladır (67). Ağrı kesici olarak salisilat kullanımı sonrasında GI şikayetler başlamıştır. NSAİ ilaç kullanımında morbilite ve mortalite tehlikesi (üst GI kanama ve perforasyona bağlı) daha fazladır. Buna rağmen NSAİ ilaçların günlük kullanımı oldukça yüksektir. Hamileliğin 3. trimestrinde COX-2 inhibitörleri kullanılması ductus arteriosusun prematür kapanmasına neden olabilir. Celecoxib veya rofekoksib'in hamilelik boyunca kullanımının riskli olduğu belirtilmiştir (74).

2.4.2.1 Naproksen Sodyum

Naproksen sodyum prostaglandin sentezini inhibe ederek etki gösterir. COX-1 ve COX-2 arasında bir ayrım yapmadan ikisini de inhibe eder (17). İlacın kimyasal formu '2-naphthaleneacetic asit, 6-methoxy-alfa-methyl', sodyum tuzudur (Şekil 2).

Şekil 2: Naproksen Sodyumun Molekül Formülü

Bu ilaçlarla yapılan tedavilerde, granülositler, bazofiller ve mast hücrelerinden salınan mediyatörlerde azalma ile enflamasyonun ortadan kaldırılması söz konusudur. Böylece iyileşme sağlanır. Ayrıca histamin ve bradikinine karşı damarların hassasiyetini azaltır. Naproksen sodyum, arilacetic asit grubundandır. Plazma proteinlerine bağlanır ve yarılanma ömrü uzundur. Antiasitler naproksen sodyumun abzorbsiyonunu geciktirir. Naproksen sodyum üre ile birlikte inaktif glucuronide metaboliti olarak atılır. Ayrıca bu ilaç protrombin zamanını uzatır (79,82). Bu ilaç piyasada film kaplı tabletler şeklinde bulunur. 275 mg. olanları içlerinde 250 mg. naproksen ve 25 mg. sodyum bulundurur. 550 mg.'lıkları ise 500 mg. naproksen ve 50 mg. sodyum içerir.

Naproksen sodyum beyaz ile krem rengi arasında ve suda çözünebilir kristal yapıdadır. Naproksen'e sodyum tuzu ilave edilmesinin nedeni, ilacın emilimini hızlandırmaktır. İlacın abzorbsiyonu gastrointestinal bölgede gerçekleşmektedir. Vücutta yarılanma ömrü 13 saattir. Tedavi edici dozda kullanıldığında albuminlere %99 oranında bağlanır. Bu ilaçla orta ve ileri derecede ağrıları bulunan hastalar üzerinde yapılan çalışmada ilaç kullanımından 1 saat sonra ağrının ortadan kalktığı tespit edilmiştir (17). Analjezik etkinin ise ilaç alımından 7 saat sonra ortadan kalktığı tespit edilmiştir (17). Narkotik bir ilaç değildir ve santral sinir sistemini etkilemez (35). Naproksen sodyum antiromatizmal analjezik ve antipiretik etkili nonsteroid antienflamatuar bir maddedir. Bağırsaklardan hızlı

ve tam olarak emildiği için analjezik etkinliği daha ön plandadır. Bu hızlı ve tam emilimin sonucu ağrının giderilmesi, alındıktan 20 dakika sonra belirgin bir şekilde başlar. Uygulanmasını izleyen 1-2 saatte serum pik düzeyine ulaşır. Diş hekimliğinde ağrılı dental problemler ve diş çekimi sonrası görülen ağrılarda analjezik ve antienflamatuar olarak kullanıldığı gibi nöroloji, cerrahi, travmatoloji, kas ve iskelet sistemi hastalıkları, enfeksiyöz hastalıkları, romotizmal hastalıklarda da kullanılır (17).

Naproksen sodyum'a duyarlı kişiler ve aktif mide veya duodenum ülseri bulunan hastalarda, ülserasyona ve kanama eğilimi olan hastalarda kontrendikedir. Asetilsalisilik asit ve diğer nonsteroid antienflamatuarlardan herhangi birine karşı astım, rinit ya da ürtiker gibi reaksiyon gösterenlerde de kontrendikedir (35).

Diğer nonsteroid antienflamatuar ajanlara göre daha çok, daha hafif ve daha seyrek olmakla birlikte naproksen sodyum, mide – bağırsak kanamasına ve ülserasyonuna neden olabilir. Bu nedenle anamnezinde mide duodenum ülserinden söz eden hastalar yakından izlenmelidir (35). Böbrek fonksiyonları ileri derecede bozuk olanlarda naproksen sodyum çok dikkatli kullanılmalı ve kreatinemi, kreatin klirensi ve albuminuri kontrol edilmelidir (17). Kreatin klirensi 20 ml/dak. düşük olan hastalarda bu ilaç dikkatli kullanılmalıdır. Tedavi sırasında karaciğer fonksiyonları bozulursa ya da bozulduğunu gösteren test sonuçlarına göre ilaç kesilmelidir. Eğer hastada alkolizme bağlı karaciğer hastalığı ve siroz mevcutsa, naproksenin total plazma konsantrasyonu düşer fakat bağlanmamış naproksenin plazma konsantrasyonu yükselir. Yapılan çalışmalar, naproksenin total plazma konsantrasyonunun kişiden kişiye değişim göstermediğini ortaya koymuştur (35). Yaşlılarda ise bu ilacın kullanımı ile kandaki bağlanmamış naproksen miktarında artış olduğu tespit edilmiştir (17). Karaciğer fonksiyonlarındaki bozulmayı en hassas olarak gösteren test, serum glutamik piruvik transferaz (SGPT)'dir. Bu ilacın kullanımı ile SGPT veya serum glutamik oksalasetik transferaz (SGOT) normal seviyelerinin 3 katına kadar çıkabilir. Ancak %1 hastada 3 katından daha yüksek seviyelere ulaştığı tespit edilmiştir (35). Bu durumda, hastada hepatik reaksiyonlar görülebilir ve böyle bir durumda ilaç derhal kesilmelidir. Hemoglobun değeri 10 g/dl veya altında olan

hastalar eğer uzun süre bu ilaç ile tedavi olacaklarsa periyodik olarak hemogloblin değerleri kontrol edilmelidir (17). Bazı hastalarda periferik ödem tespit edilmiştir. Bunun nedeni ilacın içinde bulunan sodyumdur. Bu nedenle hipertansiyon ve sıvı retansiyonu olan hastalarda bu ilaç dikkatli kullanılmalıdır (35). Kalp yetmezliği bulunan hastalar yakından izlenmelidir. Gerekirse doz ayarlaması, sürrenal fonksiyon testleri yapılacak hastalarda, naproksen sodyum tedavisine, testten 48 saat önce geçici olarak ara verilerek yapılabilir. Naproksen sodyum 16 yaşından küçük çocuklarda kullanılmamalıdır. Ancak juvenil artritte 5 yaşından büyük çocuklarda 10 mg/kg/gün dozu 12 saat arayla kullanılabilir. Hayvanlarda teratojenik etki saptanmamış olmakla birlikte naproksen sodyum gebelikte denenmemiş olduğundan kullanılmamalıdır. Ayrıca nonsteroid antiinflamatuarların fetüs ile duktus arteriozusun kapanmasına yol açabileceği, doğumu geciktirebileceği ve fetüste sarılığa neden olabileceği göz önüne alınarak gebeliğin son dönemlerinde kesinlikle kullanılmamalıdır (17).

İlacın yan etkileri ise bulantı, hafif periferik ödem, kulak çınlaması, baş dönmesi ve ışığa karşı hassasiyettir. Seyrek olarak granülositopeni, trombositopeni, hemolitik anemi, allerjik deri döküntüleri, stomatitis ve gastrointestinal kanama olabilir. Bunların dışında karın ağrısı şikayetleri görülebilir (17,35).

İlaç etkileşimi bakımından, naproksen sodyum kan proteinlerine yüksek oranda bağlanan ilaçları (hidantoin, sülfanomitler, sülfonilüre, furosemid, beta blokerler, lityum tuzları vb.) bağlarından koparıp kendisini yerleştirebileceğinden onları serbest hale getirerek etkilerini güçlendirebilir. Bu durumda doz ayarlaması gerekebilir. Oral antikoagülanlarla birlikte kullanıldıklarında doz ayarlaması yapmak gerekebilir. Probenesid ile birlikte kullanıldığında, naproksen sodyumun plazma konsantrasyonu ve yarılanma ömrü artar. Metotreksat ile birlikte kullanılması gerektiğinde çok dikkatli davranılmalıdır. Metotreksatın tübüler reaksiyonunu azalttığından toksisitesi artabilir (17). Bu ve diğer nonsteroid antiinflamatuar ilaçlar, propranololün ve diğer beta-blokerlerin antihipertansif etkisini azaltabilirler (35).

Hafif ve orta şiddetli ağrılarda başlangıç dozu 550 mg. olmalıdır. 6 ila 8 saat sonra 275-550 mg. kullanılır. Günlük doz 1375 mg.'ı aşmamalıdır. Romatoid artrit, osteoartrit ve ankilozan spondilite; erişkinler için önerilen başlangıç dozu günde 2 kez (sabah - akşam) 550 mg.'dır. Uzun süre kullanmak gerektiğinde, hastanın klinik yanıtına göre doz düşürülebilir. Sabah ve akşam dozları eşit olmayabilir. Günde iki kezden fazla verilmesine gerek yoktur. Juvenil artrit; 5 yaşından büyük çocuklarda günlük doz 10 mg/kg. olarak 2 kerede verilebilir. Akut gut nöbetlerinde başlangıç dozu 825 mg.'dir. Daha sonra nöbetler dininceye kadar 8 saatte bir 275 mg. ile tedaviye devam edilir (17).

2.5 Asetaminofen

Asetaminofen, fenasetin ve asetanilit analogudur. Kimyasal formülü N-(4-hydroxyphenyl) acetamide'dir. Beyaz renkli, kokusuz ve kristal toz görünümündedir. Ayrıca hafif acı bir tada sahiptir. Kaynayan suda, etanolde ve sodyum hidroksitte çözünür. Asetilsalisilik asite benzer analjezik ve antipiretik etkiye sahiptir. Ayrıca asetilsalisilik asitten daha az toksiktir ve daha az antienflamatuar etkiye sahiptir. Baş ağrısı, miyalji, diş ağrısı ve diğer tip ağrıların giderilmesinde kullanılır. Asitilsalisilik asite duyarlı olan kişiler için bir alternatiftir. Asetaminofen, salisilat, NSAİ ilaçlar gibi nonnarkotik analjezikler ve yeni COX-2 ilaçlar birbirlerinden farklı mekanizmalarla etki etmektedir. Sınırlı klinik denemeler sonucunda bu ilaçların bazılarının kombine şekilde uygulanması artan analjezik etki sağlamaktadır.

Reitz ve Seibert (62), dental ağrısı bulunan 150 hastada 650 mg. asetaminofen, 200 mg. ibuprofen, bu iki ilacın kombinasyonu ve plasebo uygulamıştır. Ağrı yoğunluğunun ölçümü, ibuprofen veya asetaminofen'in tek başına kullanımının plasebodan daha etkili olduğunu ve ibuprofen ile asetaminofen'in kombine kullanımının daha fazla bir etki yarattığını göstermiştir.

Breivek (4), postoperatif dental ağrılar üzerine yaptığı bir çalışmada, 1000 mg. asetaminofen'in, enterik kaplı diklofenak tabletlere ek olarak verildiğinde elde edilen analjezik etkinin, belirgin bir şekilde diklofenak'ın tek başına kullanımına

göre daha fazla olduğunu tespit etmiştir. Bu çalışma kombinasyon kullanımının daha başarılı sonuç verdiğini göstermiştir.

2.6 Rofekoksib

2.6.1 Kimyasal Yapısı

Rofekoksib üç halka yapısında bir moleküldür (Şekil 3). Celecoxib ile arasındaki fark, celecoxib'in yapısında bulunan sülfonamid grubudur (54).

Şekil 3: Rofekoksib'in Molekül Formülü

Kimyasal olarak rofekoksib, '4-(4-(methylsulfonyl)phenyl)-3-phenyl-2(5H)-furanone' dur. Rofekoksib'in kapalı formülü, 'C₁₇ H₁₄ O₄ S' tir. Molekül ağırlığı ise 314.36'dır. Rofekoksib beyaz ile açık sarı arasında toz şeklindedir (24,35). Asetonda çok kolay, metanol ve izopropil asetatta az, etanolde çok az çözünür, suda hiç çözünmez. Piyasada 12.5 ve 25 mg.'lık tabletler formunda bulunmaktadır (35). Her tablette etken madde olarak rofekoksib bulunur. Bunun dışında inaktif olarak croscarmellose sodyum, hidroksipropil selüloz, laktoz, magnezyum stearat, mikrokristalin selüloz ve sarı ferrik oksit bulunur. Oral süspansiyon formunda ise sitrik asit, sodyum sitrat, sorbitol solisyonu, çilek aroması, xanthan gum saf su ve koruyucu olarak % 0.13 sodyum metilparaben ve %0.02 sodyum propilparaben bulunur (17,35).

2.6.2 Etki Mekanizması

Rofekoksib analjezik, nonsteroid antiinflamatuvar özelliğine sahip bir COX-2 inhibitörüdür. COX-2' yi inhibe ederek prostaglandin sentezi inhibisyonu ile etki

gösterir. Fakat rofekoksib COX-1'i inhibe etmediği için diğer NSAİ ilaçlara göre daha az GI yan etkisi vardır (24,30,41,54,67,71,72,81).

İlacın farmakokinetiği ise şöyledir; abzorbsiyon bakımından ilaç, tedavi edici doz olan 12.5, 25 ve 50 mg. dozlarda kullanıldıklarında biyoyararlanımı yaklaşık olarak %93' tür. 25 mg.'lık tek doz kullanımından sonra AUC (area under the curve) değeri 3286 (+/-843) ng hr/ml; plazma pik seviyesi (Cmax) ise 207 (+/-111) ng/ml' dir. İlaç 50 mg. dan daha fazla kullanıldığında ise Cmax ve emilim hızı (AUG) değerindeki artma çok fazla olmamaktadır. Bunun nedeni ise ilacın sulu ortamda düşük bir çözünürlüğe sahip olmasıdır. İlacın plazma konsantrasyonu - zaman profiline bakıldığında ise birçok pik görülür. Kandaki maksimum konsantrasyonuna ortalama 2-3 saatte ulaşır. Düzenli kullanımlarda ise sabit konsantrasyon durumuna 4. günde ulaşır. Doz olarak 25 mg.'lık rofecoxib, tekrarlayan dozlarda kullanıldığında AUC 0-24 saat değeri 4018 (+/-1140) ng hr/ml; Cmax değeri ise 321 (+/-104) ng/ml. olarak ölçülmüştür (35).

Desjardins ve ark. (11) rofekoksib, celecoxib ve ibuprofen'in yarılanma ömürlerini karşılaştırmıştır. Çalışmaya 54 hasta dahil edilmiş, gömülü 3. molar diş çekimini takiben hastalara üç gruba ayrılarak rofekoksib, celecoxib ve ibuprofen verilmiştir. Hastalardan alınan kan örneklerinde bakılan yarılanma ömrü. rofekoksib'in 17, celecoxib'in 5, ibuprofen'in ise 9 saat olarak tespit edilmiştir.

Rofekoksib oral olarak, aç ya da tok karnına alınabilir. Tedavi dozu ve süresi hekim tarafından belirlenir. Osteoartritte önerilen başlangıç dozu günde 12.5 mg.'dir. Bazı hastalarda dozun günde bir kez 25 mg.'a çıkarılması ek bir yarar sağlayabilir. Önerilen maksimum doz 25 mg.'dır. Akut ağrının giderilmesi ve primer dismenore tedavisi için önerilen başlangıç dozu günde bir kez 50 mg.'dır. Daha sonraki dozlar günde bir 25-50 mg. olmalıdır. Önerilen maksimum günlük doz 50 mg.'dır. Postoperatif dental ağrılarda önerilen doz tek seferde 50 mg. kullanılmasıdır. Beş gün boyunca bu doza devam edilebilir. Yaşlı hastalar, hafif-orta böbrek yetersizliği olan hastalar (kreatinin klerensi 30-80 ml/dak) ve hafif-orta karaciğer yetersizliği olan hastalar için doz ayarlaması gerekmez (17).

İlacın yüksek doz kullanımı ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda 6 sağlıklı gönüllüye tek seferde 1000 mg. rofekoksib ve 75 sağlıklı gönüllüye ise günde 250 mg. olmak üzere 14 gün boyunca rofekoksib verilmiş ve sonuçta ciddi bir toksisite görülmemiştir (25). Overdoz vakalarında midenin yıkanması ve hastanın moniterize edilmesi yapılacak uygulamalar arasındadır. Bunun dışında destekleyici tedavi yapılmalıdır. Rofekoksib hemodiyaliz ile atılamaz, peritoneal diyaliz ile atılıp atılamayacağı bilinmemektedir (17).

Dosman ve ark. (14) yaptıkları bir çalışmada 125 hastaya postoperatif olarak rofekoksib ve naproksen sodyum vermişlerdir. Rofekoksib'in 100-200 mg. günde 2 kez kullanımının, günde 2 kez 500 mg. naproksen sodyum kullanımı kadar etkili olduğunu göstermişlerdir. Çalışmalarında vizüel analog skalası kullanmışlardır.

Rofekoksib kullanımında, yiyeceklerin ilacın plazma pik konsantrasyon değerine ve emilim hızına belirgin bir etkisi yoktur. Dolayısıyla rofekoksib öğünlerden bağımsız olarak kullanılabilir. Rofekoksib, kalsiyum karbonat antiasit ile veya magnezyum / alüminyum antiasit ile kullanıldığında ilacın emilim hızı %8 ila 13 arasında azalır. Bu ilaç herhangi bir antiasit ile birlikte kullanıldığında Cmax değerini ortalama %20 oranında azaltır (17,35).

Rofekoksib ortalama %87 oranında insan plazma proteinlerine bağlanır (35). İlacın plazma konsantrasyon oranı 0.05 ila 25 mcg/ml.'dir. Rofekoksib'in tavşan ve sıçanlarda plasentaya geçtiği tespit edilmiştir. Ayrıca sıçanlarda kan beyin bariyerini geçmektedir. Rofekoksib'in metabolizasyonu sitosolik enzimlerin redüksiyonu ile sağlanmaktadır. Metabolizasyondan sonra oluşan ürünler, rofekoksib'in türevleri olan cis-dihidro ve trans-dihidrodur. Bununla birlikte, dozun %8.8'i oksidasyon metabolizması sonucunda hidroksi türevinin glucuronidine dönüşür (35).

Rofekoksib hepatik metabolizma ile elimine edilip vücuttan atılır. İlacın %1'inden daha az bir kısmı ise bir değişikliğe uğramadan idrarla, %14 lük kısmı ise metabolize olamadan feçesle vücuttan atılır. 12.5 mg.'lık rofekoksib

kullanıldıktan sonra plazma klirensi 141 ml/dak.; 25 mg. kullanıldığında ise bu oran 120 ml/dak. olmaktadır. Tedavi edici dozun altında kullanıldığında daha yüksek plazma klirensi tespit edilmiştir (17).

2.6.3 Doz Uygulamaları

Malmstrom ve ark. (41)'nin yaptığı çift kör, rastgele ve karşılaştırmalı bir çalışmada plasebo kontrol grubu olarak kullanılmıştır. 3. molar diş çekimi yapılmasını takiben ciddi ve orta derecede ağrısı olan 272 hastadan tek doz olarak 45 hastaya plasebo, 90 hastaya 50 mg. rofekoksib, 91 hastaya 200 mg. celecoxib ve 46 hastaya 400 mg. ibuprofen verilmiştir. İlaç kullanımından 24 saat sonra ağrı yoğunluğu ve ağrının ortadan kalkması değerlendirilmiştir. İlaçların analjezik etkisi, ilacın etki süresi, pik etkisi, etkinin ortaya çıkma süresi karşılaştırılmıştır. Sonuç olarak celecoxib ve rofekoksib ilaçlarının analjezik etkisi, etkinin ortaya çıkma süresi, pik seviyesine ulaşma süresi ve ağrı kesici özelliğinin devam etme süresi bakımından kullanılan diğer NSAİ ilaca göre daha başarılı olduğu görülmüştür. Rofekoksib'in analjezik etkisi ibuprofen'e benzerlik göstermiş ancak ibuprofen'in analjezik etkisi daha uzun süreli olmuştur. İbuprofen'de latent devre 24 dakika, etki sonrası 8.9 saattir. Rofekoksib'in güvenlik profili ise diğer ilaçlarla aynı seviyededir (41). Akut postoperatif ağrıları gidermede rofekoksib, celecoxib'den daha başarılıdır (41,71).

Geriatride, 25 mg. rofekoksib kullanıldığında AUC oranında, genç hastalara göre %34 artma tespit edilmiştir (45). Doz ayarlaması yapmak yaşlı hastalarda çok önemli değildir. Ancak yine de tedavi, önerilen minimum doz ile yapılmalıdır. Peditride ise 18 yaşın altındaki hastalarda bu ilaç ile ilgili olarak araştırma mevcut değildir.

Orta derecede hepatik yetersizliği olan hastalarda yapılan farmakokinetik çalışmalarda, AUC seviyesinin normal karaciğer fonksiyonlarına sahip hastalarla aynı olduğu tespit edilmiştir (53). Fakat ciddi derecede hepatik yetersizliği olan hastalarda çalışma yapılmamıştır. Böbrek yetmezliği nedeniyle diyalize giren 6 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada, rofekoksib kullanımından 4 saat sonra

diyalize girdikleri takdirde, rofekoksib'in Cmax ve AUC seviyesinde %18 ila %9 arasında azalma tespit edilmiştir. Rofekoksib kullanımından 48 saat sonra diyalize girerlerse ilacın eliminasyon profilinde bir değişiklik olmamaktadır. Renal yetmezlik rofekoksib'in farmakokinetiğini etkilememekle birlikte, ileri derecede renal yetmezliği bulunan hastalarda kullanımı tavsiye edilmez çünkü bu grup hastalarda ilacın kullanımı ile ilgili yeterince güvenli bilgi bulunmamaktadır (35).

Rofekoksib klinik doz aralığının içinde ve anlamlı olarak üzerinde uygulandığında, güçlü ve oral olarak aktif bir COX-2 spesifik inhibitörüdür. Siklooksijenaz, patolojik durumlarda olduğu kadar farklı fizyolojik fonksiyonlarda da yer alır. Bununla birlikte güçlü biyolojik mediyatörler olan prostaglandinlerin oluşumundan sorumludur. Ağrı, enflamasyon ve ateşin prostanoid mediyatörlerinin sentezinden primer sorumlu olduğuna inanılmaktadır. Rofekoksib, osteoartrit semptom ve bulgularının akut ve kronik tedavisi, ağrının giderilmesinde endikedir (17). Rofekoksib'e aşırı duyarlı olan hastalarda kontraendikedir (17,35).

İlacın kullanımına bağlı uyarılar ise şöyledir; ilerlemiş böbrek hastalığı olan hastalarda rofekoksib tedavisi önerilmez (17). Tahmini kreatinin klirensi 30 ml/dak'dan az olan hastalarda klinik deneyim yoktur. Bu hastalarda rofekoksib ile tedaviye başlanmak zorundaysa, hastanın böbrek fonksiyonlarının yakından izlenmesi önerilir. Renal prostaglandinler, böbrek perfüzyonunun sürdürülmesinde kompanse edici rol oynayabilir. Bu nedenle böbrek perfüzyonu koşullarında rofekoksib uygulanması prostaglandin oluşumunda ve sekonder olarak böbrek kan akımında azalmaya neden olabilir. Böylece böbrek fonksiyonları bozulabilir. Daha önceden anlamlı derecede bozulmuş böbrek fonksiyonu, kompanse edilemeyen kalp yetersizliği veya sirozu bulunan hastalar bu yanıt açısından en yüksek risk grubundadır. Böyle hastalarda, renal fonksiyonun moniterizasyonu düşünülmelidir. Rofekoksib tedavisinin kesilmesiyle tedavi öncesi duruma dönülmesi beklenir. Belirgin dehidratasyonu olan hastalarda, rofekoksib ile tedaviye başlarken mutlaka önlem alınmalıdır. Prostaglandin sentezini inhibe ettiği bilinen diğer ilaçlarda olduğu gibi rofekoksib alan bazı hastalarda sıvı reaksiyonu ve ödem gözlenmiştir. Klinik çalışmalarda bu epizotlar

nonspesifik siklooksijenaz inhibitörleriyle benzer oranda görülmüştür; genellikle geçicidir ve tedavinin kesilmesini gerektirmiştir (17). Önceden ödemi veya kalp yetersizliği olan hastalarda rofekoksib kullanıldığında sıvı retansiyonu ve ödem olasılığı göz önünde bulundurulmalıdır. Karaciğer fonksiyon bozukluğunu düşündüren semptomları ve bulguları olan veya anormal karaciğer fonksiyon testi görülen bir hasta, karaciğer fonksiyon testlerindeki sürekli anormallik açısından değerlendirilmelidir. Karaciğer fonksiyon testlerindeki anormalliğin (normalin üst sınırının 3 katı) devam ettiği saptanırsa, rofekoksib kullanımı kesilmelidir. Rofekoksib önceden salisilatlar veya nonspesifik siklooksijenaz inhibitörleri ile ortaya çıkan akut astım atağı, ürtiker veya rinit geçirmiş hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. Bu reaksiyonların patofizyolojisi bilinmediğinden hekimler rofekoksib'i hastalarına verirken potansiyel yarar ve risklerini değerlendirmelidir. Rofekoksib, enfeksiyonun bir bulgusu olan ateşi maskeleyebilir. Gebelikte prostaglandin sentezini inhibe ettiği bilinen diğer ilaçlar gibi duktus arteriosusun erken kapanmasına neden olabileceğinden gebeliğin geç döneminde rofekoksib kullanılmamalıdır. Rofekoksib gebeliğin ilk iki trimesterinde, potansiyel yararı, fetüs üzerinde oluşabilecek riskten daha anlamlı olduğu taktirde kullanılabilir. Rofekoksib kullanan bazı hastalarda anemi görülmüştür. Fakat konu ile ilgili olarak yapılan çalışmalarda, rofekoksib kullandırılan hastalarla, plasebo grubu hastaları arasında, anemiye yol açması bakımından belirgin bir fark bulunamamıştır (17).

Rofekoksib, emziren sıçanlarda süt ile atılmaktadır (17). Bu ilacın insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Birçok ilaç anne sütüne geçtiğinden ve prostaglandin sentezini inhibe eden ilaçların süt çocuğu üzerindeki olası yan etkileri nedeniyle ilacın anne için önemi göz önünde bulundurularak ya emzirmenin ya da ilacın kesilmesine karar verilmelidir.

2.6.4 Yan Etkileri

İlacın yan etkileri, alt ekstremitelerde ödem, hipertansiyon, mide yanması, dispepsi, epigastrit rahatsızlığı, bulantı ve diaredir. Karın ağrısı veya karında hassasiyet, göğüs ağrısı, ateş ve pelvis ağrısı görülebilir. Ek olarak nadiren oral

ülserler bildirilmiştir. Kardiovasküler sistemde angina pektoris, atrial fibrilasyon, bradikardi, hematoma, düzensiz kalp atışı, ventriküler kontraksiyon ve taşikardi görülebilir. Sindirim sisteminde aftöz stomatit, ağız kuruluğu, gaz, duodenal bozukluklar ve gastrik bozukluklar görülebilir. Kulak burun boğaz ve göz ile ilgili olarak allerjik rinit, mavi görme, konjunktivit, boğaz kuruluğu, larenjit, burun akıntısı, otik ağrılar, otitis, farenjit, tonsilit görülebilir. İmmun sistemde allerjiye neden olabilir. Kas iskelet sisteminde kas ağrısı, kol ağrısı, kas zayıflığı, kramp, bel ağrısı, eklem ağrısı, osteoartrit ve miyaljiye neden olabilir. Psikiyatrik olarak anksiyete ve depresyon görülebilir. Rofekoksib'in dış çekimi sonrasında kullanımında %2 oranında alveolit görülmüştür. Fakat bunun tam olarak ilaca mı bağlı olduğu bilinmemektedir (17).

Morreale ve ark. (47) rofekoksib, ibuprofen, celecoxib ve plasebo kullanarak yaptıkları çalışmada rofekoksib ve ibuprofen kullanılan hastaların %75'inden fazlası, celecoxib kullanan hastaların %50'si ve plasebo grubunun %19'u kullandıkları ilaçları sırasıyla iyi, çok iyi ve mükemmel olarak tanımlamışlardır. Ağrının ortadan kalkması açısından değerlendirildiğinde rofekoksib'in 30 dakika ile en hızlı etki eden ilaç olduğu tespit edilmiştir. Celecoxib'in etki etme süresi ise 1 saat olarak tespit edilmiştir. Celecoxib ve ibuprofen'le karşılaştırıldığında rofekoksib'in analjezik etki süresinin daha uzun olduğu tespit edilmiştir. Postoperatif 24 saatlik dönem içinde ilave ağrı kesici ilaç kullanma ihtiyacı duyan hastaların oranları ise; %91 plasebo, %78 celecoxib, %76 ibuprofen, %49 rofekoksib grubundadır. Görülen yan etkileri plasebo'da %20 mide bulantısı, %13.3 baş ağrısı, %13.3 kusma; rofekoksib kullanımında %8.9 mide bulantısı, %12.2 baş ağrısı, %1.1 kusma; celecoxib kullanımında %12.2 mide bulantısı, %13.2 baş ağrısı, %6.6 kusma; ibuprofen'de ise %17.4 mide bulantısı, %8.7 baş ağrısı, %8.7 kusmadır. Sonuç olarak rofekoksib'in diğer NSAİ ilaçlara göre daha az yan etkiye neden olduğu gösterilmiştir.

COX-2 inhibitörü olan ilaçların akut hastalıklarda kullanımında, hematolojik toksisite, kronik hastalıklarda kullanımında ise nefrotoksisite görülebilir. Hayatı tehdit eden kanser, HIV/AIDS gibi hastalıklarda NSAİ ilaç kullanımı GI

kanamaya neden olabileceğinden yüksek risk içermektedir (54). COX-2 seçici özelliği taşıyan ilaçların güvenlik profili, seçici olmayan NSAİ ilaçlara oranla daha yüksektir. Özellikle bu durum yüksek risk içeren hastalar için geçerlidir. Bu hastalarda GI kanamalar ve bu ilaçların antipiretik özelliğe sahip olmalarından dolayı erken dönemde kontrolü zor enfeksiyonlar ortaya çıkabilir (53). Kombine medikal tedavi önerilen hastalarda veya cerrahi yapılacak hastalarda, eğer hasta nonselektif NSAİ ilaç kullanıyorsa uzayan kanama zamanı komplikasyon oluşma riskini arttırmaktadır. Bu yüzden bu gruptaki hastalara COX-2 inhibitörleri önerilir. Tüm bu nedenlerden dolayı, akut ve kronik hastalığı olan hastalarda COX-2 inhibitörü daha güvenlidir (62).

Hem COX-1'i hem de COX-2'yi inhibe eden NSAİ ilaçlar hem akut hem de kronik ağrı ve enflamasyon tedavisinde çok sık olarak kullanılmaktadır (24). Sadece COX-2'yi inhibe eden ajanların kullanım nedenleri bu ilaçların COX-1 inhibisyonuna bağlı oluşan yan etkilerini en aza indirmektir (2). Günlük 25 mg. rofekoksib kullanımıyla oluşan ülser insidansı, plasebo kullanımıyla ayırt edilmeyecek kadar azdır (27).

Warner ve ark. (81) düzenli olarak NSAİ ilaç kullanan, romatoid artritli 50 hasta üzerinde yaptıkları endoskopik çalışmada, COX-1 inhibisyonunun ciddi GI komplikasyonların oluşmasında etken olduğunu göstermişlerdir.

Sunshine (72) NSAİ ilaçların GI sistemdeki yan etkilerini incelemiştir. En az yan etkiden en fazla yan etkiye göre ilaçlar buprofen, diklofenak, diflunisal, fenoprofen, asetilsalisilik asit, sulindak, naproksen, indomethasin, piroksikam, ketoprofen, ve tolmetin olarak sıralanmıştır.

Shah ve ark. (67) nimesulid ile naproksen sodyumu yan etkileri bakımından karşılaştırdığında, nimesulid'in naproksen sodyum'a oranla çok daha az GI yan etkiye neden olduğunu göstermişlerdir. Nimesulid'in, gastrik mukozada prostaglandin oluşumunu %20 oranında, naproksen sodyumun ise %98 oranında azalttığını tespit etmişlerdir. Tedavi süresince kandaki PGE-2 sentezine bağlı olarak hem naproksen hem de nimesulid COX-2'yi inhibe eder. Fakat

naproksenin nimesulid'den daha az COX-2 inhibe etme etkisine sahip olduğu tespit edilmiştir. 3 günlük tedavi sonrasında nimesulid ile COX-2'nin %93 inhibisyonunun, naproksen ile COX-2'nin %74 inhibisyonunun sağlanmış olduğu gösterilmiştir.

Adams ve Collaco-Moraes (1), özellikle mide ve duodenumda, nimesulid'in naproksen'e göre çok daha olumlu sonuçlar verdiğini görmüştür. Shah ve ark.(67) Lanza skorlama yöntemine göre, nimesulid kullananlarda sıfır, naproksen kullananlarda 3 yan etki skorlamasını belirlemişlerdir.

Takanishi ve Staley (74) tarafından, sağlıklı görünömlü gönüllüler üzerinde yapılan 7 günlük endoskopi çalışmasında, rofekoksib'in (250 mg./gün), ibuprofen'e (800 mg. günde 3 kez) veya asetilsalisilik asit'e (650 mg. günde 4 kez) göre daha az gastrik erozyona neden olduğu tespit edilmiştir.

Mc Adam ve ark. (42)'nin yaptığı çalışmada, günde 1 kez 50 mg. rofekoksib kullanan hastalarda günde iki kez 500 mg. naproksen kullanan hastalara göre daha az toksisite görölmüştür.

Warner ve ark. (81)'nin yaptığı çalışmaya göre, osteoartrit ve romatoid artriti olan hastaların naproksen kullanılarak yapılan 12 haftalık tedavilerinin sonrasında %18-20'sinde endoskopik ülserasyonlar görölmüştür. Buna rağmen 12 haftalık tedaviler sonrasında, endoskopik olarak yapılan incelemelerde günde 1 kez 50 mg. rofekoksib kullanımı ile oluşan gastroduodenal ülserin belirgin bir şekilde, günde 2 kez 500 mg. naproksen kullanımına, günde 2 kez 75 mg diklofenak kullanımına ve günde 3 kez 800 mg. ibuprofen kullanımına göre daha az olduğu tespit edilmiştir. 12 haftalık uygulama sonrasında, ülser oluşma insidansı naproksen kullanan hastalarda %35, rofekoksib kullananlarda ise %1 olarak tespit edilmiştir.

Isamöki ve ark. (32) yaptığı çalışma, COX-2 inhibitörü olan rofekoksib'in yan etkilerini araştırmıştır. Osteoartritli 775 hastada, 25-50 mg. günlük doz rofekoksib, günde 3 kez 800 mg. ibuprofen, veya plasebo kullandırılmıştır. 6, 12 ve 24 haftalık periodlarda endoskopi ile gastroduodenal ülserasyonlara

bakılmıştır. Rofekoksib kullanan hastalarda çok daha az miktarda ülser alana rastlanmıştır. 12 haftalık period sonucunda 25 mg. rofekoksib kullanan hastalarda ülser insidansının %4.7, plasebo kullanan hastalarda %7.3 olduğu görülmüştür. Rofekoksib'in, endoskopik olarak bakıldığında ibuprofen'den çok daha az ülserasyona yol açtığı görülmüştür.

Celecoxib ve diklofenak kullanan hastalarda endoskopik ülser insidansı bakımından birbiriyle çelişkili sonuçlar veren çalışmalar vardır (74,81). Yapılan bir çalışma diklofenak kullanılan hastalarda belirgin oranda ülser oluşma riskinin celecoxib kullanılan gruba göre daha fazla olduğunu göstermiştir (74). Bununla birlikte başka bir çalışma ise bu iki grup arasında bir fark olmadığını göstermiştir (15).

Bir başka klinik çalışmada rofekoksib ve ibuprofen'in gastroduedonal mukoza üzerine 12 ve 24 haftalık tedavi sonrasında etkileri araştırılmıştır. Gastroduedonal ülser insidansı (3mm veya daha büyük) belirgin bir şekilde ibuprofen kullanılan grupta daha yüksektir. İbuprofen kullanılan hastalarda endoskopik olarak daha belirgin olarak ülser tespit ediliyor olsa da yan etki olarak kanamanın görülme olasılığı her iki grupta da eşittir (74).

İlaç etkileşimleri ise, kronik varfarin tedavisi ile stabilize edilen olgularda günde bir kez rofekoksib 25 mg. uygulanması ile birlikte protrombin zamanında yaklaşık %8'lik bir artış olmuştur (64). Çoğu hastada bunun klinik önemi yoktur. Varfarin tedavi sırasında protrombin zamanının rutin moniterizasyonun değiştirilmesine gerek yoktur (17). Haftada 7.5-15 mg. metotreksat alan romatoid artritli hastalarda, 10 gün süresince günde bir kez 75 mg. rofekoksib alınması (osteoartrit için önerilen dozdan 3-6 kez daha yüksek) plazma metotreksat konsantrasyonlarını (AUC (0-24 saat) %23'e kadar arttırmıştır. Dozdan sonraki 24. saatte tek başına metotreksat ile tedavi edilen (%94) ve daha sonra 75 mg. rofekoksib ile birlikte metotreksat ile tedavi edilen (%88) benzer oranlardaki hastalar ölçülebilir sınırın (5 ng/ml.) altında metotreksat plazma konsantrasyonuna sahiptir. Rofekoksib'in önerilen dozlarının plazma metotreksat konsantrasyonları üzerine etkisi bilinmemektedir. Rofekoksib ve metotreksat birlikte

uygulandığında, metotreksata bağlı toksisitenin uygun monitorizasyonu göz önünde bulundurulmalıdır. Rofekoksib düşük doz aspirinle birlikte kullanılabilir. Günde bir kez rofekoksib 50 mg.'nın düşük doz aspirinin (günde bir kez 81 mg.) antitrombotik aktivitesi üzerinde hiçbir etkisi yoktur. Üçte bir düşük dozda (günlük 325 mg. veya daha düşük) asetilsalisilik asit kullanan 80 yaş üzerindeki 341 osteoartritli hasta ile 6 haftalık yapılan klinik bir çalışmada günde bir kez, 12.5 mg. veya 25 mg. rofekoksib, plaseboya benzer istenmeyen etki profili oluşturmuştur. Ayrıca, klinik yan etkilerin toplam insidansı açısından asetilsalisilik asit kullanan ve kullanmayan hastalarda klinik açıdan önemli farklılık bulunmamıştır (35). Rofekoksib, trombosit etkilerinin eksikliği nedeniyle kardiovasküler profilakside asetilsalisilik asit yerine geçemez (17).

Fareler üzerinde yapılan çalışmalar, rofekoksib'in karsinojenik bir etkiye sahip olmadığı yönündedir. Erkek farelere 30 mg/kg., dişi fareler ise 60 mg/kg. rofekoksib iki yıl boyunca verilerek bu sonuç elde edilmiştir. Rofekoksib'in mutajenik özelliği yoktur. Rofekoksib'in ayrıca farelerde yapılan çalışmalarda fertilizasyonu etkilemediği görülmüştür (35).

2.6.5 Kullanım Alanları

Rofekoksib ve celecoxib osteoartrit, romatoid artrit ve dental ağrılarda (3. molar çekimi sonrası) yeterli analjezik etkiye sahiptir. Klinik denemelerde rofekoksib, celecoxib'le karşılaştırıldığında verimlilik ve etki olarak benzerlik göstermektedir (54,67). Diğer NSAİ ilaçlarla karşılaştırıldığında benzer antienflamatuar ve analjezik etki göstermektedir. Rofekoksib diğer ilaçlara nazaran daha uzun süre etki göstermektedir. Bu ilacın etki süresi 24 saattir (54,67,72,74).

Postoperatif dental ağrılar üzerine yapılan çalışmalarda cerrahi uygulamalar sonrası, orta ve ileri derecede ağrıları ortadan kaldırmak için analjezi sağlamak amacıyla verilen 50 mg. dozdaki rofekoksib, 400 mg. ibuprofen'in sağladığı etkiye eşdeğerdur (72). 200 mg. celecoxib uygulaması rofekoksib'ten daha az (72), fakat plaseboya oranla daha etkilidir (46,72,74,81).

Bunun yanında rofekoksib postoperatif dental ağrıları gidermede geleneksel NSAİ ilaçlarla benzer analjezik etkiye sahiptir (2). Yapılan tek doz çalışması, dental ağrıları gidermede 50 mg. rofekoksib'in, 200 mg. celecoxib'ten daha etkili olduğunu göstermiştir (2). Dental ağrılar için tek doz kullanılan çalışmalarda, rofekoksib ve celecoxib ile sağlanan analjezik etki 45 dakika içinde oluşmaktadır. Etki süresi ise 50 mg. rofekoksib kullanımında 24 saat, 200 mg. celecoxib kullanımında ise 10-12 saattir (15,48).

Dental ağrılar üzerinde yapılan çalışmalarda, rofekoksib (50 mg.), ibuprofen ile karşılaştırıldığında bir saat içinde elde edilen etki açısından daha başarılıdır (41,50). Yine rofecoxib, celecoxib ile karşılaştırıldıklarında daha iyi sonuçlar alınmıştır. Rofekoksib daha uzun süre analjezik etki göstermektedir. Özellikle 12 ve 24 saat süreli yapılan karşılaştırmalarda, rofekoksib ibuprofen'e (400 mg.) oranla belirgin bir şekilde analjezik etki bakımından daha üstündür (54).

50 mg rofekoksib'in, plasebo ile karşılaştırıldığında çok daha etkili olduğu görülmüştür. Bununla birlikte bu dozdaki rofekoksib'in, dental ağrıları giderme bakımından 400 mg. ibuprofen ve 550 mg. naproksen sodyum ile benzer etki gösterdiği görülmüştür (41). Akut ağrılarda rofekoksib'in analjezik etkisinin ortaya çıkması ortalama 45 dakika almaktadır (41). Osteoartritte rofekoksib, ibuprofen veya diklofenak kadar etkilidir (10). Bunun dışında 25 ve 50 mg. rofekoksib, verimlilik ve güvenilirlik bakımından 550 mg. naproksen sodyum ile aynı özelliklere sahiptir (39).

Furst (21) tarafından 254 romatoid artrit hastası üzerinde yapılan bir çalışmada, hastalardan aldığı kan örneklerinden rofekoksib'in COX-2/COX-1 seçicilik oranınının 36 , celecoxib'in ise 7 olduğunu tespit etmiştir. Çalışmada 50 mg. rofekoksib kullanılmış ve bu doz 400 mg. ibuprofen ve 550 mg. naproksen sodyumun gösterdiği etkiyi göstermiştir. Rofekoksib'in etki süresi hem ibuprofenden hem de naproksen sodyumdan daha uzun olup 24 saate kadar etki süresi vardır. 200 mg. celecoxib'in analjezik etkisinin, 650 mg. asetilsalisilik asit ile aynı etkiyi gösterdiği fakat rofekoksib'ten daha az etkili olduğu tespit

edilmiştir. Bununla birlikte celecoxib'in dozu 400 mg.'a çıkarıldığında etkisinde hafif oranda artma tespit edilmiş, ancak 550 mg.'lık naproksen sodyum kadar etkili olmamıştır (41).

Payne'nin (54) osteoartriti olan hastalarda yaptığı çalışmada, hastalığın aktivitesinin ölçümünde ve hastaların fonksiyonel olarak gelişim göstermesinde rofekoksib'in (12.5 mg./gün ve 25 mg./gün), ibuprofen (2.4g./gün) kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Ayrıca bu iki ilaç 6 haftalık tedavi sonrasında, plasebo'yla karşılaştırıldığında çok daha etkili olduğu görülmüştür. Yapılan bir yıllık çalışmada, rofekoksib'in (12.5 mg. ve 25 mg.), diklofenak (150 mg.) kadar etkili olduğunu tespit edilmiştir.

Morrison ve ark. (48), osteoartriti veya romatoid artriti bulunan hastalarda celecoxib'in klinik etkisine bakmışlar, günde 200 mg celecoxib'i, günde iki kez 500 mg. naproksen veya günde iki kez 75 mg. diklofenak ile karşılaştırmışlardır. Sonuç olarak celecoxib'in naproksen ve diklofenak kadar klinik etkiye sahip olmadığı tespit edilmiştir.

GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Hasta Popülasyonu

Bu çalışma, Yeditepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'na başvuran toplam 15 hastada gerçekleştirildi. Bu çift-kör, rastgele ve karşılıklı çalışmada, sistemik olarak sağlıklı, yaşları 20 ila 33 arasında değişen, yaş ortalaması 26 olan 11 kadın 4 erkek hastada bilateral olarak simetrik gömülü, asemptomatik, benzer pozisyon ve kemik retansiyonlu yirmi yaş dişlerinin bulunmasına dikkat edildi. Antienflamatuvar ilaçlara karşı hipersensitivitesi olan, halen antibiyotik, analjezik, antienflamatuvar, kortikosteroid, antikoagülan ve sedatif gibi ilaçlar kullanan, aktif peptik ülser, gastrointestinal kanama hikayesi olan, karaciğer, böbrek hastalığı gibi ilaçların absorpsiyonunu, metabolizasyonunu veya atılımını etkileyecek hastalıkları olan, hamile veya hamilelik şüphesi olanlarla emziren anneler ile alkol bağımlıları, kronik astım, kontrol altında olmayan hipertansiyon, diyabet, nörolojik, kardiyovasküler, hepatit ve neoplastik rahatsızlığı olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Hastalara, uygulanacak olan ilaçlar hakkında bilgi verildi ve onayları alındı.

Tüm hastalardan alınan panoromik radyografilerde, simetrik gömülü mandibular 3. molarların pozisyonları, ilgili dişin mesial kron ve kökünden geçen teğetin komşu dişlerin oklüzal seviyelerinden geçen teğet ile yaptığı açının ölçümü ile tespit edildi.

3.2 Operasyon

Operasyonlar lokal anestezi altında yapıldı. Standardizasyonu sağlamak için tüm operasyonlar, aynı cerrah ve asistan tarafından, her biri bir seans olmak üzere iki seansta yapıldı. Ayrıca operasyonda kullanılan tüm ekipmanın aynı özellikte olması sağlandı. Tüm operasyonlarda ensizyon tipi, ekartasyon, kemik retansiyonunun giderilmesi, irrigasyon ve sütür sayıları da benzer şekilde

uygulandı. Ameliyat sonrası hiçbir hastaya ağız dışı buz uygulaması verilmedi. Ensizyonla sütün işleminin bitimi arasındaki geçen süre operasyon süresi olarak kaydedildi. Hastalara operasyon sonrası gözlemlerini kaydetmeleri ve dikkat etmeleri gereken konuları belirtmeleri için bir form verildi (Ek 1). Operasyondan 7 gün sonra hastanın dikişleri alındı. Birinci operasyondan 2-3 hafta sonra da ikinci operasyon yapıldı.

3.3 İlaçlar ve Kullanımı

Çalışmada kullanılan rofekoksib (Vioxx) Merck Sharp & Dohme firması tarafından, 25 mg. lık tablet formunda hazırlandı (Resim 1). Naproksen Sodyum (Aprowell Fort) ise Ali Raif İlaç Sanayi A.Ş.' ye ait olup 550 mg. lık tablet formunda hazırlandı (Resim 2). Hastalara postoperatif olarak, standardizasyonu sağlamak için aynı tip antibiyotik (12 saatte bir olmak üzere günde 2 kez alfoxil 500 mg) , profilaktik amaçlı olarak verildi. Hastalara, operasyon olacakları gün içinde 10 adet ilaç bulunan ve üzerinde sadece hazırlayan kişi tarafından bilinen kod yazılı zarf verildi. Hastalar ilk ilacı operasyondan bir saat önce zarfın içinden alıp kullandılar. Hangi ilacın, hangi hastaya verildiği araştırmacı ve ameliyat ekibi tarafından bilinmemekte, yalnız hazırlayan ve kodlayan kişi tarafından bilinmekteydi. Hastaların ikinci operasyonundan sonra ise içinde diğer ilacın bulunduğu bir zarf verildi. Böylece hastalar her bir operasyondan sonra farklı bir ilacı kullandılar.

Resim 1: Naproksen Sodyum (Aprowell Fort) Resim 2: Rofekoksib (Vioxx)

3.4 Ağrının Ölçülmesi

Hastalara operasyondan sonra ağrı orta veya çok şiddetli olduğunda zarf içindeki ilaçlardan birini içmeleri söylendi. İlaç alım zamanını ve o andaki ağrı şiddetini başlangıç ağrı şiddeti olarak numaralandırıp kaydetmeleri söylendi. Daha sonra hastalardan 12 saat boyunca, her saatteki ağrı değerini 0= Yok, 1=Az, 2= Orta, 3= Şiddetli ifadelerinden uygun olanını seçip kaydetmeleri istendi. Hastaların bu ilacın ağrılarını ne kadar giderdiğine dair yaptıkları değerlendirmede ise 0 ila 4 arasındaki değerleri kullanmaları istendi. 0= Hiç gidermedi, 1= Çok az giderdi, 2=Birazını giderdi, 3= Çoğunu giderdi, 4= Tamamını giderdi şeklinde değerlendirildi. Hastaların kullandığı bu ağrı kesiciye rağmen ek olarak başka bir ağrı kesici kullanıp kullanmadıkları soruldu. Eğer kullandıysa aldıkları ağrı kesicinin adını, kaç adet ve ne zaman aldıklarını kaydetmeleri istendi. İkinci operasyonu da tamamlanan hastaların, kullanılan iki farklı ilacı birlikte değerlendirmeleri ve bir daha ameliyat olsalar hangi ilacı seçecekleri sorulup kaydedildi.

Toplanan formlardaki bilgilerin ışığı altında, tedavi gruplarının ortalama ağrı puanları, başlangıç, ortalama ve toplam ağrı şiddet farkları, ağrı azalma miktarları, ağrı giderme değerleri ve analjezik ilaçların değerlendirilmesine ve yan etkilere yönelik sonuçlar elde edildi.

Ağrı şiddet farkları, her saatteki ağrı değerinin başlangıç ağrı değerinden çıkarılmasıyla elde edilirken, ağrı azalma miktarları aşağıdaki formül ile hesaplandı.

$$\text{Ağrı Azalma Miktarı (\%)} = (A_o - A_{ort}) \times 100 / A_o$$

A_o = Başlangıç ağrı değeri (ilk ilaç alınımında)

A_{ort} = 12 saatlik ağrı değerleri ortalaması

3.5 Ağız Açıklığının Ölçülmesi

Her hasta ve her operasyon için ayrı ayrı hasta bilgi formu dolduruldu (Ek 2). Bu forma, preoperatif ilaç alım zamanı, operasyon yapılan dişin no'su, preoperatif ağız açıklığı ve uygulanacak olan ilacın kodu kaydedildi. Ayrıca operasyondan hemen önce ve 48 saat sonra hassas kumpas kullanılarak ağız açıklığı ölçümü yapıldı. Operasyondan sonraki beş gün boyunca yanakta ödemin varlığı ve ilaç kullanımına bağlı hastanın karşılaştığı yan etkiler kaydedildi (Ek 2).

3.6 İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin istatistiksel analizi SPSS 10 programı ile yapıldı. Her bir grubun, başlangıç değerine kıyasla her bir değer zaman içinde değişimi eşleştirilmiş t testi ile, gruplar arası karşılaştırmalar ise Kruskal Wallis Varyans Analiz testi ile yapıldı. $p < 0.01$ istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Rofekoksib ve naproksen sodyum kullanılarak 15 hasta üzerinde, çift kör, rastgele, karşılıklı olarak gerçekleştirilen çalışmamızda ölçülen parametrelerin değerleri preoperatif, operatif ve postoperatif süreçlerde saptandı.

Hastaların 7'sinde sınıf 1 meziyoanguler, 5'inde sınıf 2 meziyoanguler ve 3'ünde sınıf 1 distoanguler pozisyonda gömülü mandibular 3. molar dişler mevcut idi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların operasyon süreleri Tablo 1'de görülmektedir. Naproksen sodyum grubunda operasyon süresi ortalama 38 dakika, rofekoksib grubunda ise 40 dakika olarak kaydedildi. Gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.01$).

Tablo 1 : Hastaların Operasyon Süreleri.

Hasta No	Operasyon Süresi (dakika)	
	Naproksen Sodyum Grubu	Rofekoksib Grubu
1	60	53
2	36	40
3	42	35
4	23	28
5	30	25
6	60	67
7	40	37
8	35	24
9	50	60
10	35	41
11	30	31
12	35	34
13	23	40
14	44	50
15	34	25
Ortalama	38±15.5	40±22.6

Tablo 2’de operasyon öncesi ve 48 saat sonrasında ölçülen ağız açıklığı miktarları görülmektedir. Operasyondan sonraki 48. saatte her iki gruptaki hastaların ağız açıklığı miktarında operasyon öncesine kıyasla anlamlı azalma tespit edildi. Naproksen sodyum grubunda ortalama ağız açıklığı miktarındaki azalma 7.46 mm ($p<0.01$), rofekoksib grubunda ise 7.60 mm olarak tespit edildi ($p<0.01$). İlaçlar, ağız açıklığına olan etkileri bakımından değerlendirildiğinde ise aralarında anlamlı bir fark olmadığı görüldü ($p>0.01$).

Tablo 2: Operasyon Öncesi ve Sonrası Ağız Açıklığı Miktarı.

Hasta No	Ağız Açıklığı Miktarı (mm)			
	Naproksen Sodyum Grubu		Rofekoksib Grubu	
	Önce	Sonra	Önce	Sonra
1	45	36	45	38
2	40	33	40	35
3	47	35	46	38
4	47	41	47	40
5	46	33	46	35
6	40	31	40	32
7	42	30	42	30
8	48	40	48	38
9	45	40	45	34
10	35	30	35	28
11	55	50	55	48
12	40	33	40	37
13	45	38	45	36
14	47	40	47	38
15	44	35	44	30
Ortalama	44.4±16.8	36.3±18.5*	44.3±9.4	35.8±7.8*

* $p<0.01$, grup için karşılaştırma.

Operasyondan sonraki ilk ilaç alımına kadar geçen süreler Tablo 3’de görülmektedir. Naproksen sodyum grubunda ilk ilaç alımına kadar geçen süre ortalama 8 saat 17 dakika iken, rofekoksib grubunda bu süre ortalama 18 saat 22 dakikadır. Eldeki veriler incelendiğinde, rofekoksib kullanan grupta ilk ilaç alımına kadar geçen sürenin, naproksen sodyum kullanan gruba kıyasla belirgin şekilde daha uzun olduğu ve aralarındaki farkın istatistiksel açıdan anlamlı olduğu tespit edildi ($p<0.01$).

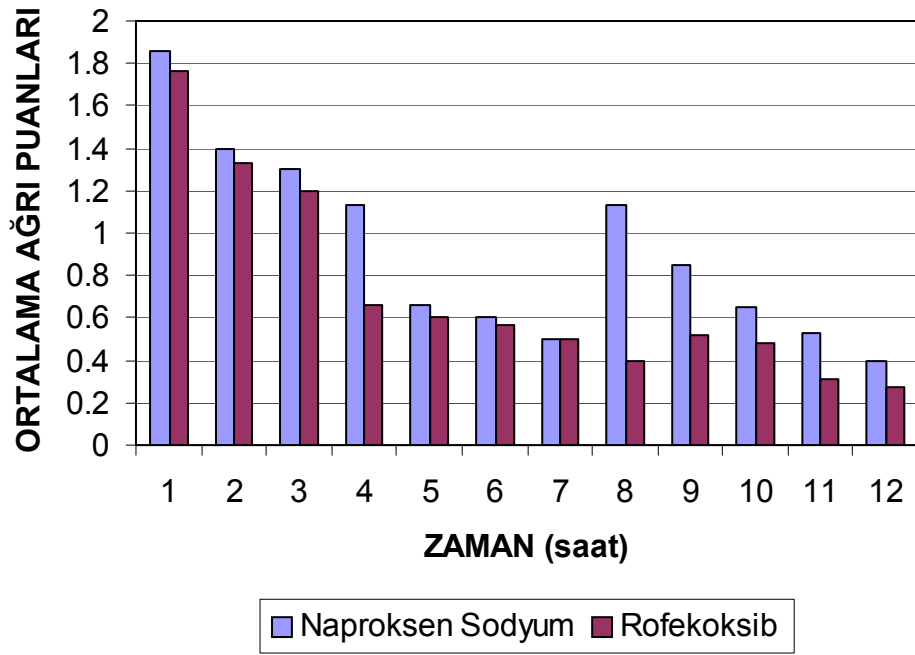
Tablo 3: Operasyon Sonrası İlk İlaç Alımına Kadar Geçen Süre.

Hasta No	Naproksen Sodyum Grubu	Rofekoksib Grubu
1	6 saat	13 saat
2	8 saat	16 saat 30 dakika
3	5 saat 30 dakika	15 saat 15 dakika
4	9 saat	18 saat 30 dakika
5	10 saat	20 saat
6	6 saat	19 saat 20 dakika
7	9 saat 15 dakika	16 saat 15 dakika
8	5 saat 25 dakika	19 saat 30 dakika
9	6 saat 20 dakika	15 saat
10	11 saat	21 saat 15 dakika
11	9 saat 30 dakika	20 saat
12	10 saat 15 dakika	22 saat
13	9 saat 45 dakika	19 saat 25 dakika
14	10 saat 25 dakika	20 saat 30 dakika
15	7 saat 45 dakika	19 saat
Ortalama	8 saat 17 dakika	18 saat 22 dakika*

* $p<0.01$, gruplararası karşılaştırma

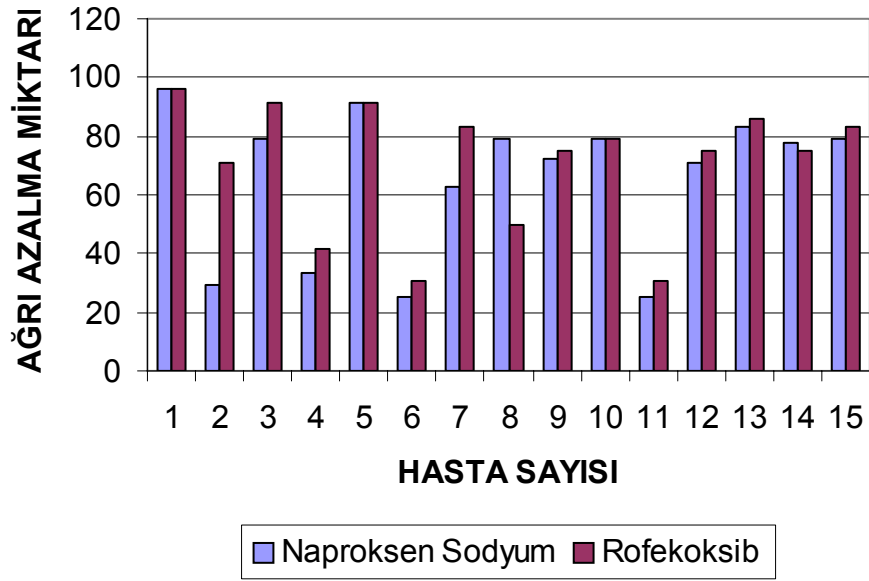
Hastaların ilk ilaç alımından sonraki 12 saat boyunca, her saat başı belirledikleri ağrı puanları ortalamaları Şekil 4’de görülmektedir. Operasyondan 1 saat sonra hasta tarafından yapılan ilk değerlendirmede ortalama ağrı puanı

naproksen sodyum grubu için 1.86, rofekoksib grubu için 1.76 olarak tespit edildi. Takip eden 7 saate kadar her iki grupta da giderek azalan ağrı şiddeti tespit edildi. Ancak 8. saatte naproksen sodyum grubunda ortalama ağrı puanı tekrar artış gösterdi ve takiben azaldı. Buna karşılık rofekoksib grubunda ortalama ağrı puanı 9. ve 10. saatte artış gösterdi ve 11. ve 12. saatte azalmaya başladı. Bütün saatlerde elde edilen ortalama ağrı puanları karşılaştırıldığında gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ($p>0.01$).



Şekil 4: Tedavi Gruplarının Ortalama Ağrı Puanları.

Şekil 5'te ilaç grubuna göre her bir hastanın ağrı azalma miktarı görülmektedir. Onbeş hastanın 10'unda rofekoksib, 2'sinde naproksen sodyum daha etkili iken 3 hastada her iki ilaç eşit etki gösterdi. Ortalama ağrı azalma miktarı naproksen grubunda %69, rofekoksib grubunda %71 olarak belirlenirken gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0.01$). Sadece 2, 3, 4, 6, 7, 9, 11, 12, 13 ve 15 no'lu hastalarda rofekoksib'in ağrıyı ortadan kaldırma bakımından daha etkili olduğu tespit edildi. Bunun tersine 8 ve 14 no'lu hastalarda naproksen sodyumun'un rofekoksib'e oranla ağrı azaltma miktarının daha fazla olduğu görüldü. 1, 5 ve 10 no'lu hastalarda her iki ilaç için, ağrı azalma miktarının aynı olduğu tespit edildi (Şekil 5).

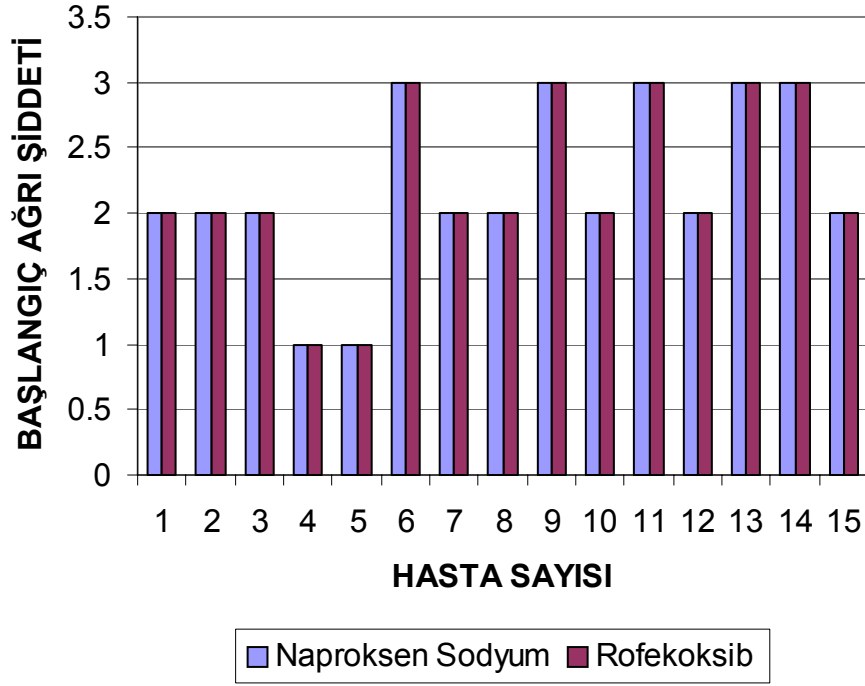


Şekil 5: Tedavi Gruplarına Göre Hastalardaki Ağrı Azalma Miktarı.

Her Hastanın, operasyon sonrası belirledikleri başlangıç ağrı şiddeti değerleri Şekil 6' da gösterildi.

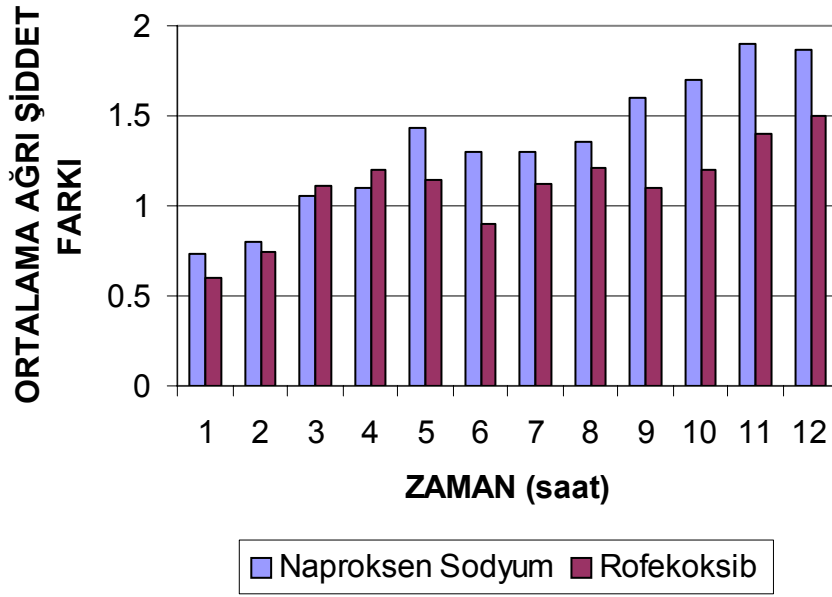
Tedavi gruplarına göre başlangıç ağrı şiddeti farkları her hasta için şekil 6' da gösterildi. Şekilde görüldüğü gibi çalışmaya dahil edilen 15 hastanın her biri, başlangıç ağrı şiddetlerini her iki ilaç için aynı olarak tespit ettiler. 4 ve 5 no'lu hastalar başlangıç ağrı şiddetini 1 olarak, 1,2,3,7,8,10,12 ve 15 no'lu hastalar 2 olarak, 6,9,11,13 ve 14 no'lu hastalar ise 3 olarak bildirdi.

Gruplar karşılaştırıldığında, naproksen sodyum kullanan hastalar ile rofekoksib kullanan hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi ($p>0.01$). Çalışmaya dahil edilen tüm hastalar, geçirdikleri her iki operasyon için başlangıç ağrı şiddeti değerlerinin aynı olduğunu bildirdiler (Şekil 6).



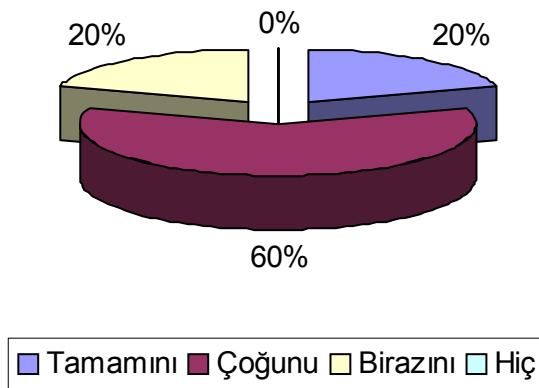
Şekil 6: Tedavi Gruplarına Göre Hastalardaki Başlangıç Ağrı Şiddeti Farkı.

Çalışmamızda elde ettiğimiz verilere göre hesaplanan ortalama ağrı şiddeti farkları Şekil 7’de gösterilmektedir. Ortalama ağrı şiddeti farkları 3. ve 4. saatlerde rofekoksib grubunda naproksen sodyum grubuna oranla daha fazla bulundu. Ancak bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı görüldü ($p>0.01$). Buna karşılık 1., 2., 5., 6., 7., 8., 9., 10., 11., 12. saatlerdeki ağrı şiddeti farkları değerlendirildiğinde rofekoksib grubunda bu farkın naproksen sodyum grubuna göre daha düşük olduğu bulundu. Ancak gruplar arasındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0.01$).

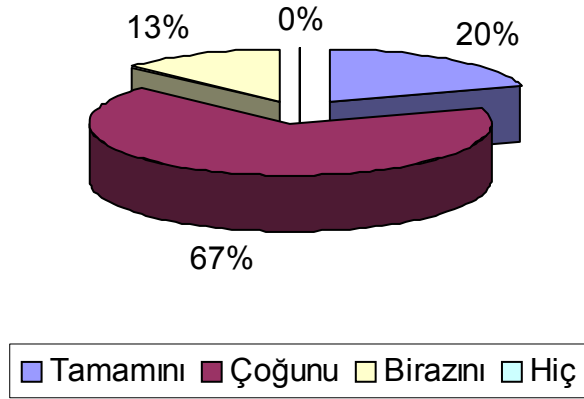


Şekil 7: Tedavi Gruplarının Ortalama Ağrı Şiddeti Farkları.

İlaçların ağrı giderme değerleri incelendiğinde naproksen sodyum grubunda hastaların %20'si tamamının, %60'ı çoğunun, %20'si ise ağrının birazının giderildiğini bildirdiler. Bu grupta hiçbir hasta “hiç” seçeneğini işaretlemedi (Şekil 8). Rofekoksib grubunda ise hastaların % 20'si tamamının, % 67'si çoğunun, %13'ü ise ağrının birazının ortadan kalktığını bildirdiği görüldü. Bu grupta da hastalardan hiçbiri “hiç” seçeneğini işaretlemedi (Şekil 9). Hastaların, uygulanan ilacın ağrıların ne kadarını giderdiği sorusuna verdikleri cevaplar incelendiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak bir fark bulunmadığı tespit edildi ($p>0.01$).

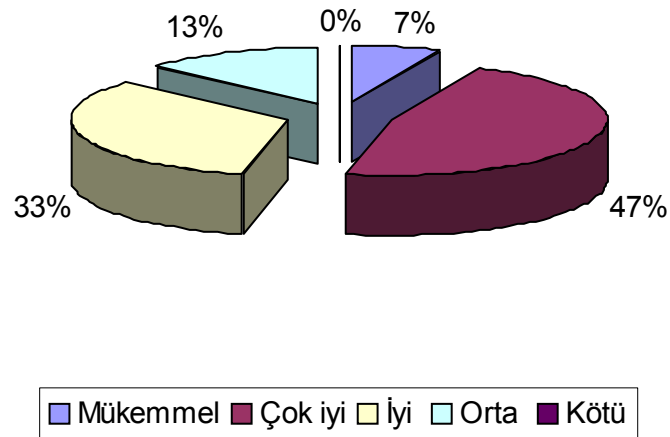


Şekil 8: Naproksen Sodyum Ağrı Giderme Değerleri

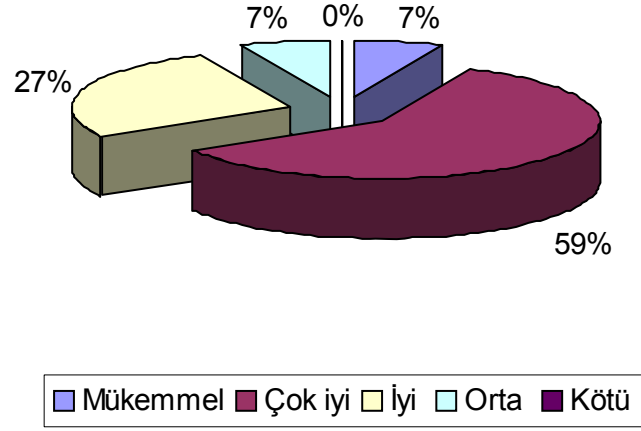


Şekil 9: Rofekoksib Ağrı Giderme Değerleri.

İlaçların hasta tarafından değerlendirilmesine yönelik veriler şekil 10 ve 11’de gösterildi. 15 hastanın 1’i naproksen sodyumu mükemmel 7’si çok iyi, 5’i iyi, 2’si orta olarak değerlendirdi. Hiçbir hasta bu ilacı kötü olarak değerlendirmede. Yine aynı 15 hastanın 1’i rofekoksib’i mükemmel, 9’u çok iyi, 4’ü iyi, 1’i de orta olarak değerlendirdi. Bu ilacı da hiçbir hasta kötü olarak değerlendirmede. İki ilaç arasında hastanın beklentisine cevap vermesi açısından istatistiksel bir farkın olmadığı tespit edildi ($p>0.01$). Her iki grupta bulunan hastalardan hiçbiri ek ağrı kesici alma ihtiyacı duymadı.



Şekil 10: Naproksen Sodyumun Değerlendirilmesi



Şekil 11: Rofekoksibin Değerlendirilmesi

Hastaların rapor ettikleri yan etkiler Tablo 4’de görülmektedir. Naproksen sodyum kullanan 7 hastada toplam 18 yan etki görülürken en fazla yan etki GI şikayetler, ağız kuruluğu ve baş ağrısı olarak tespit edildi. Bu grupta 8 hastada hiçbir yan etki görülmedi. Rofekoksib grubunda ise sadece 3 hasta ayrı ayrı baş ağrısı, ağız kuruluğu ve yorgunluktan şikayetçi olurken 12 hastada hiçbir yan etki görülmedi. İlaçların yan etkileri iki grup arasında karşılaştırıldığında fark istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p < 0.01$).

Tablo 4: İlaçların Kullanımına Bağlı Oluşan Yan Etkiler.

YAN ETKİLER	NAPROKSEN SODYUM	ROFEKOKSİB
Bulantı	0	0
Kusma	0	0
Diyare	0	0
GI şikayetler	5	0
Baş Dönmesi	0	0
Baş Ağrısı	3	1
Göğüs Ağrısı	0	0
Karın Ağrısı	1	0
Ağız Kuruluğu	4	1
Ağızda Ülser	0	0
Kramp	0	0
Gaz	2	0
Kanama	2	0
Alveolit	0	0
Ürtiker	0	0
Yorgunluk	1	1
Dalgınlık	0	0
Yan Etki Görülen Hasta Sayısı	7	3
Toplam Yan Etki	18	3

TARTIŞMA

Dişlerin gömülü kalmasının nedeni, o dişin normal sürme yolundaki bir engel nedeniyle bu işlevi yerine getirememesi şeklinde açıklanmaktadır (56). İnsan evriminde alveolar bölgedeki daralma ve küçülme oranı diş boyutlarındaki küçülme oranında daha belirgin olduğundan dişler çenede daha zor yer bulmaktadır. Bu nedenle de günümüzde birçok insanda çenedeki ark yetersizliğinden dolayı dişlerin gömülü kalma olasılıkları artmıştır (26). En fazla olarak gömülü kalan dişler ise alt 20 yaş dişleridir. Bu nedenle de oral cerrahinin en fazla uyguladığı operasyon gömülü 3. molar cerrahisidir. Bu operasyonlardan sonra sıklıkla karşılaşılan komplikasyonlar ise ağrı, trismus ve ödemdir.

Gömülü mandibular 3. molar dişlerin sınıflandırılmasında esas prensip, gömülü dişin 2. molar diş ile olan ilişkisi ile tarif edilmektedir. Radyolojik olarak yapılan bu incelemede gömülü dişin eğiminin komşu diş ile olan ilişkisine göre sınıflandırma yapılabileceği gibi, gömülü dişin kemik içersindeki derinliğine ve ramus mandibula ile olan ilişkisine göre sınıflandırılabilir. Buna ek olarak 2. molar diş ile aynı eğime sahip gömülü 3. molar dişlerin pozisyonlarının tam olarak belirlenmesinde açısal değerlendirme gerekli olmaktadır. Tüm bu değerlendirmeler, dişin pozisyonu ile cerrahi travma arasında yakın bir ilişki olması nedeniyle önemli ve gerekli görülmektedir (3,73).

Çalışmamızda gruplar arasında standardizasyonun sağlanmasına yönelik her hastadan alınan panoramik radyografiler üzerinde bilateral gömülü mandibular 3. molar dişlerin simetrik olup olmadığının belirlenmesinde aynı prensip uygulandı. Meziyo-angular pozisyondaki gömülü mandibular 3. molar dişlerin kron ve kökünden teğet geçen vertikal düzlemin komşu dişlerin oklüzal seviyesinden geçen referans düzlem ile yaptığı açılar elde edildi ve bu verilerin değerlendirilmesi ile çalışmaya alınan hastaların gömülü dişlerinin simetrik pozisyonda oldukları tespit edildi.

Postoperatif komplikasyonların oluşmasına ve şiddetine etki eden birçok faktörün yanı sıra operasyon süresinin uzaması da komplikasyonların şiddetinin artmasına neden olmaktadır (58). Özellikle postoperatif komplikasyonların önlenmesinde veya azaltılmasında kullanılan ilaçların etkilerinin değerlendirilmesinde operasyon süresinin de standardize edilmesinin gerekliliği birçok araştırmacı tarafından vurgulanmıştır (9,11,19,25,29,36,50).Yapılan bu çalışmada operasyon süreleri her operasyon için ayrı ayrı kaydedildi ve değerlendirildi. Her hastanın iki operasyonu arasında zaman bakımından fark tespit edildi.

Postoperatif komplikasyonlar arasında yer alan trismusun değerlendirilmesine yönelik olarak ağız açıklığının ölçülmesi uygun bir yöntem olarak tercih edilmektedir (65). Operasyon öncesi ve sonrası yapılan ölçümler arasındaki fark trismusun sayısal değeri olarak kullanılmıştır (65). NSAİ ilaçlardan naproksen ve bir COX-2 inhibitörü olan rofekoksib'in trismusun azaltılmasında oldukça etkili olduğu bulunmuştur (65). Bizim çalışmamızda da düzenli olarak 5 gün boyunca bu NSAİ ilaçlardan birini kullanan tüm hastalarda operasyona bağlı oluşan trismusun ve ödemin ortadan kalktığı görüldü.

Ağrının subjektif olarak değerlendirilmesinde yeterli ve doğru veri elde etmede hasta tarafından doldurulan formun önemi büyüktür. Formun hazırlanmasındaki en önemli nokta, formun hem hasta tarafından kolay anlaşılabilir ve doldurulabilir olması, hem de yeterli bilgi edinilebilmesini sağlamasıdır. Formun uzun ve zor olması hastanın kooperasyonunu bozacaktır. Bununla birlikte fazla basit olması durumunda da yeterli veri elde edilmeyecektir.

Birçok araştırmacı, gömülü 3. molar cerrahisi sonrası görülen ağrının subjektif olarak değerlendirilmesine yönelik birbirine benzer, hasta tarafından doldurulan formlar kullanmışlardır (41,50,65,80). En sık kullanılan yöntemler 'vizuel analog skalası' (VAS) ve basit tanımlayıcı dört noktalı ağrı skalasıdır (22,33,63,65). VAS diğer yöntemlere göre daha hassastır ancak hastalar için oldukça zor bir metod olduğundan yeterince anlaşılması ve böylelikle kooperasyonun tam olarak sağlanamaması sonucu yeterli ve doğru veri elde edilemediği yönündedir.

Huskişson (31) ağrının ölçümünde çok çeşitli skalaların kullanılabilirdiğini ve bu yöntemlerin herbirinin avantaj ve dezavantajlarının bulunduğunu rapor etmiştir.

Çalışmamızda da postoperatif ağrının değerlendirilmesinde basit tanımlayıcı dört noktalı ağrı skalası kolay anlaşılabilmesi ve dolayısıyla daha doğru sonuç vermesi açısından tercih edildi. Hastaların tamamının formları eksiksiz doldurdıkları görüldü.

Ağrıya karşı verilen kişisel cevaplar arasında farklılıklar bulunması nedeni ile analjezik etkinliğin değerlendirilmesinde en uygun yol karşılıklı çalışma yapmaktır. Böylelikle her hasta kendi kontrol grubunu oluşturmaktadır (25). Bununla beraber hangi ilacın hangi operasyonda verildiğinin bilinmemesi ve hastaların tedavi gruplarına rastgele seçiliyor olması da analjezik etkinin daha doğru değerlendirilmesinde önemli rol oynamaktadır (9,64). Tüm bu kriterler göz önüne alınarak çalışmamız çift kör, rastgele ve karşılıklı olarak planlandı. Hastalar, operasyon sonrası görülen ağrı orta veya şiddetli olduğunda ilk ilaç alınımını gerçekleştirdi. Bu geçen süre hem preoperatif alınan ilacın etkinliğine hem de anestezinin postoperatif etki süresine bağlıdır. Tüm operasyonlarda aynı tip, aynı miktar ve aynı anestezi bloğu uygulanarak anestezinin etkinliği standardize edildi. Bu nedenle elde edilen veriler analjezik ilaç etkinliği olarak değerlendirildi.

Analjeziklerin hastalığın akut döneminde kullanımının değerlendirilmesinde, dental cerrahi sonrası bu ilaçların kullanıma başlanması kabul gören bir yöntemdir. Bu nedenden dolayı literatürde dental cerrahi girişimler sonrası analjeziklerin değerlendirilmesine yönelik birçok çalışma mevcuttur (41,46,50). Yapılan çalışmalar postoperatif dönemde görülen ağrıların nedenlerinin prostaglandin sentezindeki artışa bağlı olduğunu göstermiştir (48,72,79). Gömülü 3 molar dişin çekimini takiben, oral cerrahinin yapıldığı bölgede prostaglandin E-2'nin artmasıyla ağrı da artmaktadır (48).

COX enzimi, enflamasyon öncesi oluşan prostaglandinlerin biyosentezinde önemli yer tutar, serbest araşidonik asidin bis-oksijenasyonunu katalize eder.

Böylece prostaglandin H-2 (PGH-2) oluşumu sağlanmış olur. PGH-2, COX-1 ve COX-2 vasıtasıyla diğer prostaglandinlere veya tromboksan A₂'ye dönüşür (70). Bu iki lipid formundaki mediyatör, normal fizyolojide ağrı ve enflamasyon olaylarında önemli rol oynarlar. COX-2, prostanoid sentezinden sorumlu olan ilk enzimdir. Dolayısıyla enflamasyon, ağrı ve ateş gibi patolojik olayların oluşumundan sorumlu tutulmaktadır. COX-2'nin enflamasyondaki kritik rolü seçici COX-2 inhibitörlerin hayvanlar üzerinde kullanılarak, enflamasyonun baskılanmasındaki etkisinin gösterilmesiyle de kanıtlanmıştır (43). Bunun tam tersi olarak, COX-1 rutin fizyolojik fonksiyonlardan sorumlu olan prostaglandinlerin sentezlenmesinde rol alan bir enzimdir. Bu fizyolojik olayların arasında gastrik mukozanın korunması ve vasküler hemostaz bulunur. Bunun yanında, Wallance (78) yaptığı çalışmada COX-2 enziminin sadece enflamasyonda değil, bazı fizyolojik olaylarda da yer aldığını tespit etmiştir. Bu da COX-2 inhibisyonu gösteren ilaçların kullanımında bazı yan etkilerin oluşabileceğini göstermektedir. Wallance (78) aynı zamanda COX-1 enziminin de enflamasyon prosesinde görev aldığını göstermiştir. Dolayısıyla sadece COX-2 inhibisyonu gösteren ilaçların kullanımı ile elde edilecek olan analjezik etkinin, hem COX-1 hem de COX-2 inhibisyonu gösteren ilaçların kullanımı ile elde edilecek analjezik etki kadar olmayacağını öne sürmektedir.

COX-2 inhibisyonu gösteren ilaçların araştırılmasındaki temel neden, enflamasyonda görülen prostaglandinlerin tamamen COX-2 enziminin oluşturulması, GI ve böbrek gibi organların ve birçok homeostatik fonksiyonların fizyolojisinde ise COX-1 enziminin rol almasıdır. Fakat Wallance (78), değişik dokularda COX-2'nin fizyolojik bir rolü olduğunu, COX-1'in ise inflamasyon prosesinde yer aldığını savunmaktadır. Bu durumda COX-2 inhibisyonu gösteren ilaçların, standart NSAİ ilaçlara göre daha az yan etkiye neden olabileceğine fakat antienflamatuar ve analjezik etkilerinin, her iki COX izoformunu inhibe eden NSAİ ilaçlar kadar olmayacağını ileri sürmektedir. Araştırmacı bu tezini, COX-1 ve COX-2 inhibisyonu gösteren ile sadece COX-2 inhibisyonu gösteren ilaçlarla yapılan in vitro çalışmalarda elde edilen sonuçların birbiri ile tutarsız olduğunu ortaya koyarak savunmuştur. Bunun dışında bir COX-2 inhibitörü olan

celecoxib'in in vitro olarak COX-2'yi, COX-1'e oranla 325 kez daha fazla inhibe ettiği bildirilirken (45) McAdam ve ark. (42) romatoid artrit tedavisi için celecoxib kullandığında serum tromboksan seviyesine bakarak, ilacın COX-2'yi COX-1'e göre sadece 2 kat daha fazla inhibe ettiğini göstermişlerdir.

Dosman ve ark. (14) tarafından farelerde yapılan çalışmayla COX-2'nin böbreğin fizyolojik fonksiyonlarında yer aldığı kanıtlanmıştır. Farelere COX-2 inhibitörü verildikten sonra renal fonksiyonlarında bozulma olduğu tespit edilmiştir. Özellikle de böbreğin medulla densa kısmında COX-2 enzimlerinin fizyolojik fonksiyonlarda yer aldığı belirtilmektedir. Medulla densanın renin salınımı, proksimal geri emilim ve sıvı hacmi düzenlenmesinde rol aldığı öne sürülmüş, COX-2'nin böbreklerde tuz regülasyonunu, sıvı sirkülasyonunu ve kan basıncını ayarlama görevli olduğu bildirilmiştir.

McAdam ve ark. (42) sağlıklı bireylerde, prostasiklin üretiminin büyük bir kısmının (%80) COX-2 enzimlerince gerçekleştiğini bildirmiştir. Romatoid aritri tedavi edici dozda kullanılan bir COX-2 inhibitörü olan celecoxib'in sağlıklı bireylere verildiğinde prostasiklin sentezinin belirgin oranda inhibe ettiği tespit edilmiştir. Bu durum trombotik olayların ve hipertansiyon eksaserebasyonlarının görülmesine neden olmaktadır.

Simon (69) COX-2 enziminin tüm bahsedilen organ ve dokuların dışında kemik ve santral sinir sisteminde de önemli fizyolojik olaylarda yer aldığını öne sürmüştür.

Yapılan çalışmalarda, enflamasyonun görüldüğü durumlarda COX-2 enziminde bir artış olduğu tespit edilmiştir. Ama sadece COX-2 değil, COX-1 de enflamasyonda görülür. COX-1 enziminin de enflamasyonun görüldüğü bölgelerde, örneğin osteoartrit ve romatoid artrit bulunan hastaların eklemde, artış gösterdiği tespit edilmiştir (34,68,77).

Raisz (61) yaptığı çalışmada, COX-2 kaynaklı prostaglandinlerin, enflamasyonun geliştiği bölgeden uzaklaştırılmasının enflamasyonlu bölgedeki

lökosit infiltrasyonunu engellemediğini göstermiştir. Lökositler enflamasyonda doku yaralanmasına neden olan temel hücrelerdendir. Dolayısıyla COX-2 inhibisyonu gösteren ilaçlar, seçicilik göstermeden COX inhibisyonuna neden olan NSAI ilaçlar gibi enflamasyon olayını baskılayamayacağı araştırmacı tarafından öne sürülmüştür.

Wallance (78) COX-2 seçici inhibitör olan SC-58125 ile seçici olmayan indomethacin adlı maddeleri antienflamatuar etkileri bakımından sıçanlarda karşılaştırmıştır. SC-58125'in kan tromboksan sentezini inhibe etmeden PGE-2 sentezini inhibe ettiğini bulmuştur. Fakat bu maddenin lökosit infiltrasyonunu etkilemediği ortaya çıkmıştır. Bununla birlikte indomethacinin kan tromboksan sentezini, PGE-2 sentezini ve lökosit infiltrasyonunu inhibe ettiği tespit edilmiştir.

Peloso ve Scheiman (57), NSAI ilaç kullanımında doz ayarlamasının, ilacın COX-1 ve COX-2 enzimlerini ne oranda inhibe edeceği konusunda önem taşıdığını ve yüksek oranda COX-2 seçiciliği gösteren ilaçların, gastrik COX inhibisyonunu gerçekleştiremeyeceğinin kesin olmadığını bildirmişlerdir.

Son yıllarda diş hekimliği pratiğinde, ibuprofen ve naproksen sodyum gibi diğer NSAI ilaçlar akut ve kronik orofasiyal ağrıların tedavisinde kullanılmaktadır. Ayrıca rofekoksib ve celecoxib adlı ilaçların kullanımı da yaygınlaşmıştır. Bu ilaçlar, eski NSAI ilaçların yan etkilerinin görülmesinden sonra, bu yan etkileri ortadan kaldırmak için yapılan araştırmaların sonucu olarak bulunmuşlardır. Analjezik etkileri oldukça güçlü olmasına rağmen, nonspesifik COX inhibitörlerinin etki mekanizması üzerine çalışmalar yapılmaktadır. Bu ilaçların antienflamatuar ve analjezik etkileri, ayrıca güvenlik profilleri karşılaştırılmıştır (46).

Rofekoksib'in diş hekimliğinde cerrahi girişimlerden sonra kullanılmasının bazı avantajları bulunmaktadır. Rofekoksib'in günde bir kez kullanılması, hasta için kullanım kolaylığı sağlamaktadır. COX-2 inhibitörü olan ilaçların kanama parametrelerinde ve pıhtılaşma faktörlerinde hiç veya çok az değişikliğe neden olması yapılan çalışmalarla gösterilmiştir (46). GI yan etkilerinin az olması bu

ilacın kullanılabilirliğini arttırmaktadır. Bu durum özellikle TME rahatsızlıklarında görülen kronik ağruların tedavisinde bir avantaj sağlamaktadır. Fakat ilacın en önemli dezavantajı pahalı olmasıdır (46).

Yapılan birçok çalışmada, rofekoksib'in optimal klinik dozunun 50 mg. olduğu saptanmıştır (26,45,54,57,58,71,75). Bununla birlikte 5 ila 1000 mg. tek doz kullanılan rofekoksib'in yan etkilerinin hafif düzeyde ve tolere edilebilir olduğu tespit edilmiştir (48). Rofekoksib'in 1000 mg. doza kadar kullanıldığında dahi COX-1 inhibisyonu göstermeden COX-2'yi inhibe ettiği tespit edilmiştir, ancak analjezik aktivitesinin ibuprofen'den daha fazla olmadığı belirtilmiştir (15).

Tavan analjezik etki, ilaçla sağlanabilecek maksimum analjezik etki demektir. Bu, pik ağrı azalma değeri ile tespit edilir. 500 mg. rofekoksib dozunda bile, ki bu normal dozun 10 mislidir, pik ağrı değeri diğer NSAİ ilaçlarla benzer durumdadır (48). Sıklıkla kullanılan NSAİ ilaçlardan olan ibuprofen ve naproksen sodyum COX-1 ve COX-2'yi inhibe ederken, rofekoksib sadece COX-2'yi inhibe eder. Rofekoksib'in pik analjezik etkisi, ibuprofen ve naproksen sodyum'un pik analjezik etkisiyle benzerdir. Bu da bize, hem COX-1'i hem de COX-2'yi inhibe eden NSAİ ilaçların analjezik etkilerinin aslında COX-2'yi inhibe edebilme kapasitelerine bağlı olduğunu gösterir (81).

Rofekoksib çok önemli dental terapötik bir ajandır. Enflamasyonlu eklem bozukluklarını ve kronik orafasiyal ağrıları gidermede kullanılır. Daha hızlı sürede etki etmesinden dolayı rofekoksib akut postoperatif cerrahi ağrıları gidermede daha başarılıdır (30). Yapılan son çalışmalara göre 50 mg. rofekoksib kullanımı ile elde edilen analjezik etkinin tedavi edici özelliğinin, naproksen sodyum veya ibuprofen gibi diğer NSAİ ilaçlarla karşılaştırıldığında benzer olduğu bulunmuştur (56,65,71). Bununla birlikte 50 mg. rofekoksib kullanımı, plasebo ile karşılaştırıldığında daha fazla analjezik etki göstermiştir (25,43,51,77). Ayrıca postortopedik cerrahi ağrıyı gidermede rofekoksib kullanımı ile naproksen sodyum kullanımı benzer etkiye sahiptir (47).

Briggs (5) yaptığı çalışmada, gömülü 3. molar cerrahisi sonrasında 50 mg. rofekoksib ile 550 mg. naproksen sodyum'un etkileri karşılaştırmış ve benzer analjezik etkiye sahip olduklarını göstermiştir.

Moore ve Hersh (46), gömülü 3. molar cerrahisi sonrası 50, 250 ve 500 mg. rofekoksib kullanımının, birbirleriyle benzer analjezik etkiye sahip olduklarını tespit etmiştir. Aynı zamanda bu üç dozun oluşturduğu analjezik etki, 550 mg. naproksen sodyum ile elde edilen etkiye benzerdir. Rofekoksib'in analjezik etkisi plasebo ile karşılaştırıldığında ise aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu tespit edilmiştir.

Hersh ve ark. (30) ise romatoid artritli hastalarda 7.5, 25, 50 ve 100 mg. rofekoksib'in analjezik etkilerini hem plasebo ile hem de 550 mg. naproksen sodyum ile karşılaştırmıştır. Sonuç olarak 7.5 ve 25 mg. rofekoksib kullanımının, 50 mg. ve 100 mg. rofekoksib uygulamalarına göre daha az etkili olduğu tespit edilmiştir. Rofekoksib'in 50 mg. dozda maksimum etki gösterdiği, 100 mg. rofekoksib ile arasında minimal bir fark olduğu tespit edilmiştir. 50 mg. rofekoksib ile 550 mg. naproksen sodyum'un analjezik etkilerinin benzer olduğu saptanmıştır.

Yapılan karşılaştırmalarda 50 mg rofekoksib'in diğer NSAİ ilaçlarla (550 mg. naproksen sodyum ve 400 mg. ibuprofen) benzer analjezik etki gösterdiği tespit edilmiştir (33,42,65,68,72). Dental cerrahi sonrasında pik analjezik etkinin oluşması için minimum 50 mg. rofekoksib kullanılmalıdır. Bu dozdan daha fazla kullanımının ek bir etki yaratmadığı tespit edilmiştir (33).

Morrison ve ark. (48) akut ağrısı bulunan hastalarda 50 mg. rofekoksib uygulamasının yeterli olacağını ve başarı sağlayacağını bildirmişlerdir. 50 mg. rofekoksib'in kullanımı, 550 mg. naproksen sodyum'un sağladığı analjezik etkiyi sağlayabilmektedir. Bu dozun yetişkinlerde akut dental ağrıların tedavisinde yeterli olacağı bildirilmiştir.

Rofekoksib sadece COX-2 inhibisyonu göstererek, dental cerrahi işlemlerden sonra uygulandığında, naproksen sodyum'un etkisinden ayırt edilmeyecek kadar yakın analjezik etki sağlamıştır (15). Birçok postoperatif dental ağrılarda, plasebo ile karşılaştırma yapıldığında naproksen sodyum'un analjezik etkisinin oldukça yüksek olduğu görülmüştür. 50 mg. rofekoksib kullanımı ile ağrının giderilmesi ortalama 1.2 saat sürmektedir. 550 mg. naproksen sodyum kullanıldığında ise bu süre 1.5 saat olarak ölçülmüştür (15,48).

Lipsky (39) akut postoperatif ağrılardan sonra 50 mg. rofekoksib kullanımı ile 400 mg. ibuprofen kullanımını karşılaştırmış ve ağrı yoğunluğunu ve ağrının ortadan kalkma durumunu değerlendirmiştir. Ağrının ortadan kalkma süresi 50 mg. rofekoksib alınımında 1.5 saat, 500 mg. rofekoksib kullanımında ise 1.2 saat olarak tespit edilmiştir. İbuprofen kullanan hasta grubunda da ağrının ortadan kalkma süresini 1.2 saat olarak ifade etmiştir.

Cannon ve Breedveld (8) gömülü mandibular 3. molar cerrahisinden sonra 50 mg. rofekoksib ile 400 mg. ibuprofen kullanımını karşılaştırmıştır. Rofekoksib kullanımının daha uzun süre etkili olduğunu bildirmiştir. 50 mg. rofekoksib kullanımı ile 550 mg. naproksen sodyum kullanımının benzer ağrıyı ortadan kaldırma özellikleri olduğunu tespit etmiştir. Yeni COX-2 inhibitörlerinin klinik etkileri, geleneksel NSAI ilaçlarla benzerdir.

Bu bilgilere paralel olarak bizim yaptığımız çalışmada da 50 mg. rofekoksib ile 550 mg. naproksen sodyum kullanıldı. Analjezik etkilerinin tedavi edici özellikleri arasında belirgin bir fark olmadığı tespit edildi. Ayrıca ilaçların etkilerinin ortaya çıkma zamanı bakımından da elde ettiğimiz veriler literatürle uyumlu olduğu görüldü (8,15,48). Yapılan çalışmaların sonucunda rofekoksib'in etkili olabilmesi için kullanılan dozun önemli olduğu tespit edilmiştir (48,56,65,71). 50 mg. rofekoksib kullanımı ile elde edilen analjezik etkinliğin, ağrının her türlü ölçümünde, plasebodan daha fazla olduğu tespit edilmiştir (55).

Ehrich ve ark. (15) rofekoksib (50 mg.) alan hastaların, naproksen sodyum (550 mg.) alan hastalara oranla daha uzun süre ilaç almadan postoperatif dönemi

geçirdiklerini belirtmiştir. Çalışmamızın sonuçları literatürle uyumlu olup, rofekoksib alan hasta grubunun operasyondan sonra ilk ilaç alımına kadar geçen süreleri, naproksen sodyum grubundan belirgin bir şekilde daha uzun olarak tespit edildi.

Yaptığımız çalışmada, her iki grupta bulunan hastaların hiçbiri ek ağrı kesici alma ihtiyacı duymadılar. Bu da kullandığımız ilaçların postoperatif dental ağrıları gidermede başarılı olduğunu gösterdi. Bu bulgu literatürle de uyumlu bulundu (4,5,8,10).

Diğer bir önemli konu ise ilacın günlük kullanım sıklığıdır. Rofekoksib bu açıdan naproksen sodyum'a göre daha avantajlıdır. Çünkü rofekoksib günde bir kez, naproksen sodyum ise günde iki kez alınmaktadır. Çalışmada yer alan hastaların %67'si rofekoksib'i, %33'ü ise naproksen sodyum'u daha başarılı ve etkili bir ilaç olarak değerlendirdiler. Bunun nedeni rofekoksib'in tolere edilebilirliğinin yüksek olması ve yan etkilerinin naproksen sodyum'a göre daha az olması ile açıklanabilir.

Birçok NSAI ilaç organik asittir. Bu özellikleri, onların farmakokinetiği, GI ülserogenitesi, biyokimyasal yapıları, ve prostaglandin sentezini inhibe etmeleri bakımından önemlidir. Dolayısıyla COX-2 inhibisyonu gösteren ilaçlar yan etki bakımından hem COX-1'i hem COX-2'yi inhibe eden ilaçlara nazaran daha avantajlıdır. Özellikle de GI yan etkiler bakımından bu durum geçerlidir. Karboksilik asit içeren NSAI ilaçlar çok daha fazla GI yan etkiye neden olurken, sülfat içeren COX-2 inhibisyonu gösteren ilaçlar daha az mukoza irritasyonuna neden olurlar. Naproksen sodyum, GI yan etki bakımından rofekoksib'e göre bir dezavantaj oluşturmaktadır (12).

1985 ila 1999 yılları arasındaki çalışmalarda (81) kullanılan 11 NSAI ilacın en az yan etki oluşturanlardan en fazla yan etki oluşturanlara göre yapılan sıralaması şöyledir; 1-ibuprofen, 2-diklofenak, 3-diflunisal, 4-fenoprofen, 5-aspirin, 6-sulindak, 7-naproksen, 8-indomethasin, 9-pirosikam, 10-ketoprofen, 11-tolmetil (81).

Uzun dönemde toksisite çalışmalarında rofekoksib ile naproksen sodyum karşılaştırıldığında, miyokard infarktüsün, nonselektif COX inhibitörü olan naproksen sodyum kullananlarda daha az olduğu tespit edilmiştir. Bunun nedeninin naproksen sodyum'un kardiyak koruyucu olmasından mı, yoksa rofekoksib'in kardiyotoksik etkisinin bulunmasından dolayı mı olduğu net değildir (27).

Mc Adam ve ark. (42) COX-2 inhibitörleri ile yaptığı çalışmanın sonucunda kullanılan ilacın hastalar tarafından tolere edilebilir olduğunu tespit etmiştir. Hiçbir hastada ciddi yan etki saptanmamıştır. İlaç kullanımından sonra hastalarda klinik olarak vital ve hematolojik bulgularında bir değişiklik tespit edilmemiştir. Bu çalışma bize COX-2 inhibitörlerinin sağlıklı bireylerce çok yüksek oranda tolere edilebildiğini göstermektedir. Bu sonuca paralel olarak bizim yaptığımız çalışmada da COX-2 inhibitörü olan rofekoksib'i kullanan hastalarda hiçbir ciddi yan etki tespit edilmedi.

Ming ve ark. (43) 442 hastada, rofekoksib'in yan etkilerini değerlendirmiştir. Bu hastaların %34'ünde yan etkiler rapor edilirken hiçbirinin ciddi derecede olmadığı bildirilmiştir. Yapılan bu çalışmada, rofekoksib'in klinik ve laboratuvar bulguları açısından yan etkileri arasında farklılık tespit edilmemiştir.

Forbes ve ark. (20) çekim sonrası 50 mg. rofekoksib uygulanan hastalarda en fazla görülen yan etkinin alveolit olduğunu ve %12.2 oranında görüldüğünü bildirmişlerdir. Fakat bizim çalışmamızda hiçbir hastada alveolit görülmedi. Bununla birlikte Forbes ve ark.(20)'nin çalışmasında hastaların %5.7 sinde halsizlik, %2 sinde baş ağrısı tespit edilirken, bizim çalışmamızda 15 hastadan 1'inde halsizlik, 1'inde baş ağrısı tespit edildi.

7.5 mg. ile 200 mg. arasında değişen dozlar kullanılarak yapılan rofekoksib çalışmasında hastaların ilacı tolere edebildiği tespit edilmiştir (39). Fakat rofekoksib'in uzun dönem toleransı ve güvenilirliği bakımından yeterli çalışma yoktur. Endoskopik olarak yapılan incelemelerde, 25 ila 50 mg. rofekoksib

kullanan vakalarda günde 800 mg. ibuprofen veya 550 mg. naproksen sodyum kullanan vakalara oranla GI mukoza anomalilerinin daha az oranda olduğu tespit edilmiştir (27). Rofekoksib kullanımı ile ortaya çıkan GI kanama, perforasyon ve ülser bulguları, diğer NSAİ ilaç kullanımına göre belirgin oranda daha azdır. Ayrıca rofekoksib kullanımına bağlı olarak hipertansiyon ve ödemin gelişme olasılığı oldukça düşüktür (39).

Rainsford'un (60) geniş ve uzun dönemli bir araştırmasında romatoid artriti olan yetişkin hastalar günde 50 mg. rofekoksib veya günde 2 kez 550 mg. naproksen sodyum kullanmışlardır. Çalışma sonucunda rofekoksib ve naproksen sodyum'un romatoid artrit tedavisinde benzer etki gösterdiği bulunmuştur. Bunun yanında GI yan etki bakımından naproksen sodyum kullanımı ile oluşan yan etkilerin rofekoksib'e göre 2 kat daha fazla olduğu araştırmacı tarafından tespit edilmiştir.

Günlük olarak 25 ila 50 mg. rofekoksib verilen hastalarda yapılan incelemelerde gastrik mukozanın prostaglandin üretiminde bir baskılanma olmadığı ortaya çıkmıştır (32). Endoskopik olarak ise bir hafta boyunca belirtilen dozda bu ilacın kullanımından sonra yapılan incelemelerde elde edilen sonuçlar ile plasebo grubunda yapılan endoskopik incelemelerde elde edilen sonuçlar arasında bir fark olmadığı tespit edilmiştir (32).

Yapılan başka bir çalışmada ise 6 ay boyunca tedavi edici dozda rofekoksib kullanan hastalardan elde edilen endoskopik inceleme sonuçları ile diğer NSAİ ilaç kullanan hastalardan elde edilen endoskopik sonuçlar karşılaştırılmıştır (16). Gastrik mukoza lezyonları bakımından rofekoksib kullanan hastalarda plasebo ile karşılaştırıldığında benzer, diğer NSAİ ilaçlarla karşılaştırıldığında ise rofekoksib lehine belirgin fark olduğu tespit edilmiştir. Dolayısıyla GI güvenliği bakımından COX-2 inhibitörleri oldukça başarılıdır (16). Günümüze kadar yapılan çalışmalar, klasik NSAİ ilaç kullanan hastalarda üst GI kanama görülme olasılığının kullanmayan hastalara oranla 4 kat daha fazla olduğunu göstermiştir (12,60).

Buttgereit ve ark. (6)'nın çalışmasında, günde 50 mg. rofekoksib, günde iki kez olmak üzere 500 mg. naproksen, günde 3 kez olmak üzere 800 mg. ibuprofen, günde iki kez olmak üzere 75 mg. diklofenak ve plasebo kullanılmıştır. 12 hafta sonunda bütün hastalara endoskopi yapıp gastroduodenal ülser oluşumuna bakılmıştır. Rofekoksib kullanan hastalarla, plasebo kullandırılan hastalar arasında, gastroduodenal ülser oluşumu bakımından bir fark olmadığı tespit edilmiştir. Diğer ilaçları kullanan hastalarda ise plasebo ile karşılaştırma yapıldığında ülserasyonlara rastlanmıştır. 6 ay sonunda yapılan ikinci endoskopik incelemede ise rofekoksib kullanan hastalar ile diğer NSAİ ilaçları kullanan hastalar karşılaştırılmıştır ve rofekoksib kullandırılan grupta bulunan hastalarda, diğer gruplara göre belirgin oranda çok daha az ülserasyonlara rastlanmıştır.

Diaz ve Rodriguez (12) de benzer bir çalışma da romatoid artriti bulunan 1149 hastaya 50 mg. rofekoksib ve 500 mg. günde iki kez naproksen kullandırmışlardır. Daha sonra bu hastalarda yapılan endoskopik incelemede rofekoksib kullanan hastalarda %4, naproksen kullanan hastalarda ise %24 oranında ülserasyona rastlamışlardır. Bu sonuç, GI sistem açısından COX-2 inhibitörlerinin daha güvenilir olduğunu bir kez daha göstermektedir.

Yaptığımız çalışmada, COX-2 inhibitörü olan rofekoksib (50 mg./gün) ile klasik NSAİ ilaçlardan olan naproksen sodyum (550 mg./gün) arasında analjezik etki bakımından belirgin bir fark tespit edilmedi. Fakat yan etki olarak rofekoksib kullanan 15 hastanın sadece birinde ağız kuruluğu, birinde yorgunluk ve halsizlik, birinde de baş ağrısı tespit edildi. Naproksen sodyum kullanan 15 hastanın 5'inde GI yan etki, 4'ünde ağız kuruluğu, 3'ünde baş ağrısı ve 2'sinde postoperatif kanama görüldü. Görülen tüm bu yan etkiler geçici olup, iki grupta bulunan hiçbir hastada şiddetli yakınmalara yol açmadı.

Diş hekimliğinde gömülü 3. molar cerrahisi sonrası kullanılan analjezik ve antienflamatuar ilaçlarla ilgili geniş kapsamlı literatür taraması, operasyon sonrası görülen ağrının giderilmesinde çok sayıda ilaç seçeneğinin bulunduğunu göstermiştir. Önceleri bu tip operasyonlardan sonra sadece analjezik özelliği olan ilaçlar kullanılmaktaydı. Ancak gömülü 3. molar cerrahisi sonrası ortaya çıkan

ödem ve trismusun da en az ağrı kadar azaltılması veya giderilmesi gereklidir. Bu nedenle günümüzde, gömülü 3. molar cerrahisi sonrası ortaya çıkan ağrı, ödem ve trismus nasıl kaçınılmaz komplikasyonlar ise, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların tedavide yer alması da kaçınılmaz olmalıdır.

Çalışmamızda kullandığımız bu iki ilacı ekonomik açıdan karşılaştırdığımızda, rofekoksib naproksen sodyum'a oranla daha pahalıdır. Dolayısıyla bu durum rofekoksib için bir dezavantaj oluşturmaktadır.

SONUÇLAR

- 1) Bu çalışmaya katılan hastaların hiçbirinin operasyondan sonra ilave ağrı kesici ilaç kullanmamaları hem naproksen sodyum hem de rofekoksib'in oldukça güçlü antienflamatuar ve yeterli analjezik etkiye sahip olduklarını gösterdi.
- 2) Naproksen sodyum ile rofekoksib, antienflamatuar ve analjezik etkileri birbirine benzerdir.
- 3) Tedavileri tamamlanan hastaların yöntem tercihi değerlendirmelerinde %67'si rofekoksib'i %33'ü naproksen sodyum'u tercih ettiler.
- 4) Hastalar için rofekoksib'in günde tek doz (50 mg.) kullanılması, günde iki kez naproksen sodyum (550 mg.) kullanılmasına oranla daha uygun bir ilaç rejimidir.
- 5) Rofekoksib, naproksen sodyum'a kıyasla daha az yan etkiye neden oldu. Özellikle de GI yan etkiler bakımından rofekoksib hastalar tarafından çok daha iyi tolere edilebildi. Bunun nedeni ise rofekoksib'in sadece COX-2'yi inhibe edip, COX-1 üzerinde bir etkisinin olmamasıdır.
- 6) Gerek rofekoksib gerekse naproksen sodyum kullanımına bağlı görülen yan etkilerin hiçbirinin ciddi olmayıp geçici karakterde olduğu görüldü.
- 7) Rofekoksib'in yan etkileri arasında sayılan, görülme olasılığı %2 olan alveolit hiç bir hastada tespit edilmedi.
- 8) COX-2 inhibitörü olan rofekoksib'in naproksen sodyum'a göre en önemli dezavantajı, ilacın maliyetinin oldukça yüksek olmasıdır.

KAYNAKLAR

- 1) Adams J, Collaco-Moraes Y. COX-2 induction in cerebral cortex: An intracellular response to synaptic excitation. *J Neurochem*, 66: 6-13, 1996. (12. kaynaktan naklen alınmıştır).
- 2) Bannwarth B. Are COX-2 inhibitors as effective as conventional NSAIDs in acute pain states? *Arch Intern Med*, 160: 913-920, 2000.
- 3) Bjerklin K, Kurol J. Ectopic eruption of the maxillary first permanent molar: Etiologic factors. *Am J Orthod*, 84: 147-155, 1983.
- 4) Breivek AG. Affects of NSAIDs on postoperative dental pains. *Pain*, 73:437-442, 1997.
- 5) Briggs DL. Management of acute postoperatif dental pain. *J Oral Maxillofac Surg*, 48:114-140, 2000. (16. kaynaktan naklen alınmıştır).
- 6) Buttgerit F, Burmester GR, Simon LS. Gastrointestinal toxic side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cyclooxygenase-2- specific inhibitors. *Am J Med*, 110: 13-19, 2001.
- 7) Bysted H, Nordenram A. Effect of methylprednisolone on complications after removal of impacted mandibular third molars. *Swed Dent J*, 9:65-69, 1985.
- 8) Cannon GW, Breedveld FC. Efficacy of cyclooxygenase-2 specific inhibitors. *Am J Med*, 110 (3A): 6-12, 2001.
- 9) Chapman PJ. Postoperative pain control for outpatient oral surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 16:319-324, 1987.
- 10) Cryer B, Feldman M. Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*, 104: 413-421, 1998.
- 11) Desjardins PJ, Cooper SA, Ruderman CM, Gallegos LT, Reynolds DC, Kruger GO. The effect of rofecoxib, celecoxib and ibuprophen on postoperatif dental pain: A dose ranging and efficacy study. *Pharmacotherapy*, 3:52-57, 1999.
- 12) Diaz SH, Rodriguez LAG. Epidemiologic assessment of the safety of conventional nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*, 110 : 20-27, 2001.

- 13) Dionne RA, Wirdzek PR, Fox PC, Dubner R. Suppression of postoperative pain by the combination of a nonsteroidal antiinflammatory drug, flurbiprofen, and a long-acting local anesthetic, etidocaine. *J Am Dent Assoc*, 108:598-601, 1984.
- 14) Dosman H, Lim L, Garcia R, Perez GS, Carson JL, Griffin M, Savage R, Logan R, Moriye Y, Hawkey C. The side effects of NSAIDs. *Br Med J*, 312:1563-1566, 1996. (17. kaynaktan naklen alınmıştır).
- 15) Ehrich EW, Dallob A, Lepeleire I, Hecken A, Riendeau D, Yuan W, Porras A, Wittreich J, Seibold JR, Schepper P, Mehlisch DR, Gertz BJ. Characterization of rofecoxib and celecoxib as a cyclooxygenase-2 isoform inhibitor and demonstration of analgesia in the dental pain model. *Clin Pharm and Ther*, 65:336-347, 1999.
- 16) Emery P. Cyclooxygenase-2 : A major therapeutic advance? *Am J Med*, 110: 42-45, 2001.
- 17) Eray S, Bakır SA, Hazar Aİ, Güneş J, İzmir M, Ortaylı N, Polat S. *Farma List*. (1. baskı) Farmatıp Yayıncılık, Ankara, pp 388-405, 2001.
- 18) Fisher SE, Frame JW, Rout PGJ, McEntegart DJ. Factors affecting the onset and severity of pain following the surgical removal of unilateral impacted mandibular third molar teeth. *Br Dent J*, 11:351-354, 1988.
- 19) Forbes JA, Butterworth GA, Burchfield WH, Beaver WT, Shackelford RW. A 12 hour evaluation of the analgesic efficacy of diflunisal, zomepirac sodium, aspirin, and placebo in postoperative oral surgery pain. *Pharmacotherapy*, 3:385-465, 1983.
- 20) Forbes JA, Max MB, Portenoy RK, Laska EM. *The design of analgesic clinical trials*. (3rd ed.) Raven Press, New York, pp 347-374, 1991. (61. kaynaktan naklen alınmıştır).
- 21) Furst D. From willow bark to poppy juice. Presented at the Chester Satellite Meeting. Chester England, August 18, 1999.
- 22) Gallardo F, Rossi E. Analgesic efficacy of flurbiprofen as compared to acetaminophen and placebo after periodontal surgery. *J Periodontol*, 61:224-227, 1990.
- 23) Gilmore NJ. Mediators of inflammation and the models of action of anti-inflammatory agents. *Ann Allergy*, 37:420-430, 1976.
- 24) Green D. *Antiinflammatory Drugs. Basic and Clinical Pharmacology*. (6th ed.) Wolfe Publish, London, pp 112-115, 1995.

- 25) Gustafsson I, Nyström E, Quiding H. Effect of preoperative paracetamol on pain after oral surgery. *Eur J Clin Pharmacol*, 24:63-65, 1983.
- 26) Günaydın Y, Gülsoy K, Aydınтуğ YS, Salih M. Ağız cerrahisinde postoperatif ödemin ultrasonografik yöntemle değerlendirilmesi. *Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 41(2):197-201, 1985.
- 27) Hawkey C, Laine L, Simon T, Beaulieu A, Cocco JM, Acevedo E, Shahane A, Quan H, Bolognese J, Mortensen E. Comparison of the effect of rofecoxib (a cyclooxygenase 2 inhibitor), ibuprofen, naproxen sodium and placebo on the gastroduodenal mucosa of patients with osteoarthritis. *Arth and Rheuma*, 43(2): 370-377, 2000.
- 28) Hellman DB. Arthritis and musculoskeletal disorders: Current medical diagnosis and treatment. *Am J Med*, 13: 111-115, 1994.
- 29) Hepso HV, Lökken P, Björnson J, Godal HC. Double-blind cross over-study of the effect of acetylsalicylic acid on bleeding and postoperative course after bilateral oral surgery. *Eur J Clin Pharmacol*, 10: 217-225, 1976.
- 30) Hersh EV, Moore PA, Ross GL. Over the counter analgesics and antipyretics: a critical. *Clin Ther*, 22: 500-548, 2000.
- 31) Huskisson EC. Measurement of pain. *Lancet*, 9:1127-1131, 1974.
- 32) Isamöki H, Martio J, Kaareli K, Kajander A, Koota K, Lehtinen K, Luukkainen R, Martio T, Nissilö M, Nuotio P, Sarna S. Comparison of the analgesic effect and GI side effect of ten nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Br J Rheum*, 23:61-65, 1984.
- 33) Jain A, McMahan FG, Ryan JR, Smith G, Berman R. A double-blind study of diflunisal and codeine compared with codeine or diflunisal alone in postoperatif pain. *Clin Pharmacol Ther*, 43:529-535, 1988.
- 34) Kalgutkar AS, Crews BC, Rowlinson SW, Marnett AB, Kozak KR, Remmel RP. Biochemically based design of cyclooxygenase-2 (COX-2) inhibitors: Facile conversion of nonsteroidal antiinflammatory drugs to potent and highly selective COX-2 inhibitors. *Clin Ther*, 97 : 925-930, 2000.
- 35) Katzung BG. *Basic and Clinical Pharmacology*. (6th ed.) Appleton & Lange, Connecticut, pp 536-560, 1995.

- 36) Kinnunen J, Pernu H. Analgesic efficacy and tolerability of diflunisal in oral surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 16:700-705, 1987.
- 37) Kruger GO. *Oral Surgery*. The C.V. Mosby Company, Saint Louis, pp. 245-247, 1974.
- 38) Lawson FC, Crofford LJ. Cyclooxygenase inhibition and thrombogenicity. *Am J Med*, 110:29-32, 2001.
- 39) Lipsky PE. Recommendations for the clinical use of cyclooxygenase-2 –Specific Inhibitors. *Am J Med*, 110: 3-5, 2001.
- 40) MacGregor AJ, Hart P. Effect of bacteria and factors on pain and swelling after removal of ectopic mandibular third molars. *J Oral Surg*, 27:174-179, 1969.
- 41) Malmstrom K, Daniels S, Kotey P, Seidenberg BC, Desjardins PJ. Comparison of rofecoxib and celecoxib, two cyclooxygenase-2 inhibitors, in postoperative dental pain: A randomized, placebo- and active- comparator-controlled clinical trial. *Int Peer- Reiwed J Drug Ther*, 21 :1653-1663, 1999.
- 42) McAdam BF, Lawson FC, Mardini IA, Kapoor S, Lawson JA, Fitzgerald GA. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: The human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Pharmacology*, 96: 272-277, 1999.
- 43) Ming X, Garcia LS, Chen XM, Aleksic NM, Du M, Wu KK. Suppression of inducible cyclooxygenase-2 gene transcription by aspirin and sodium salicylate. *Pharmacology*, 96:5292-5297, 1999.
- 44) Mitchell DA, Ward-Booth P, Seymour RA. A comparative study of the efficacy of aspirin and an ibuprofen/codeine combination in patients treated pre-operatively with methylprednisolone acetate. *Br Dent J*, 159:78-81,1985.
- 45) Mitchell JA, Akarasereenont P, Thiemermann C, Flower RJ, Vane JR. Comparison of celecoxib with rofecoxib. *Proc Natl Acad Sci*, 90:11693-11697, 1993.
- 46) Moore PA, Hersh EV. Celecoxib and rofecoxib: The role of COX-2 inhibitors in dental practice. *J Am Dent Assoc*, 135: 451-456, 2001.
- 47) Morreale K, Plowman S, Sturm P. Comparison of rofecoxib and celecoxib, two cyclooxygenase-2 inhibitors, in postoperatif dental pain: A randomised, placebo and active comparator controled clinical trial. *Clin Ther*, 21:1653-1663, 1999.

- 48) Morrison BW, Fricke J, Brown J, Yuan W, Kotey P, Mehlisch D. The optimal analgesic dose of rofecoxib: overview of six randomized controlled trials. *J Am Dent Assoc*, 131:1729-1738, 2000.
- 49) Mycek M, Harvey AR, Champe PC. *Lippincott's Illustrated Pharmacology*. (2nd ed.) Reed Healthcare Comm, Philadelphia, pp 36-41, 1998.
- 50) Oikarinen K. Postoperative pain after mandibular third molar surgery. *Acta Odontol Scand*, 49:7-13, 1991.
- 51) Oikarinen K, Rösönen A. Complications of third molar surgery among university students. *J Am Coll Health*, 39:281-285, 1991.
- 52) Osborn T, Frederickson G, Small IA, Torgerson TS. A prospective study of complications related to mandibular third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg*, 43:767-769, 1985.
- 53) Patrignani P, Panara MR, Greco A, Fusco O, Natoli C, Iacobelli S, Cipollone F, Ganci A, Maclouf J. The new NSAIDs : COX-2 inhibitors. *J Pharmacol Exp Ther*, 271:1705-1712, 1994.
- 54) Payne R. Limitations of NSAIDs for pain management: Toxicity or lack of efficacy? *J Pain*, 1:14-18, 2000.
- 55) Pedersen A. Interrelation of complaints after removal of impacted mandibular third molars. *Int J Oral Surg*, 14:241-244, 1985.
- 56) Pedersen GW. *Oral Surgery*. The WB Saunders Company, London, pp 60-74, 93-96, 1988.
- 57) Peloso PM, Scheiman JM. The economic implications of cyclooxygenase-2 – specific inhibitors. *Am J Med*, 110: 50-54, 2001.
- 58) Petersen JK. The analgesic and anti-inflammatory efficacy of diflunisal and codeine after removal of impacted third molars. *Curr Opin Med Res*, 5:525-535, 1978.
- 59) Piletta P, Porchet HC, Dayer P. Central analgesic effect of acetaminophen but not of aspirin. *Clin Pharmacol Ther*, 49:350-354, 1991.
- 60) Rainsford KD. Profile and mechanisms of gastrointestinal and other side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Am J Med*, 107 :27-36, 1999.

- 61) Raisz LG. Potential impact of selective cyclooxygenase-2 inhibitors on bone metabolism in health and disease. *Am J Med*, 110 :43-49, 2001.
- 62) Reitz DB, Seibert K. Selective cyclooxygenase inhibitors. *Ann Rep Med Chem* 30:179-188, 1995.
- 63) Revill SI, Robinson JO, Rosen M, Hogg IJ. The reliability of linear analogue for evaluating pain. *Anaesthesia*, 31:1191-1198, 1976.
- 64) Rodrigo C, Chau M, Rosenquist J. A comparison of paracetamol and diflunisal for pain control following 3 rd molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*, 18:130-132, 1989.
- 65) Seymour RA, Charlton JE, Phillips ME. An evaluation of dental pain using visual analogue scales and the McGill pain questionnaire. *J Oral Maxillofac Surg*, 41:643-648, 1983.
- 66) Seymour RA, Meechan JG, Blair GS. An investigation into post-operative pain after third molar surgery under local analgesia. *Br J Oral Maxillofac Surg*, 23:410-418, 1985.
- 67) Shah AA, Murray FE, Fitzgerald DJ. The in vivo assessment of nimesulide cyclooxygenase-2 selectivity. *Rheumatology*, 38 : 19-23, 1999.
- 68) Simmons DL, Botting RM, Robertson PM, Madsen ML, Vane JR. Induction of an acetaminophen-sensitive cyclooxygenase with reduced sensitivity to nonsteroid antiinflammatory drugs. *Pharmacology*, 96: 3275-3280, 1999.
- 69) Simon LS. Role and regulation of cyclooxygenase-2 during inflammation. *Am J Med*, 106: 37-42, 1999.
- 70) Smith CJ, Zhang Y, Koboldt CM, Muhammad J, Zweifel BS, Shaffer A, Talley JJ, Masferrer JL, Seibert K, Isakson PC. Pharmacological analysis of cyclooxygenase-1 in inflammation. *Pharmacology*, 95:13313-13318, 1998.
- 71) Smith TJ. Cyclooxygenases as the principal targets for the action of NSAIDs. *Rheum Dis Clin North Am*, 24: 501-523, 1998.
- 72) Sunshine A. A comparison of the newer COX-2 drugs and older nonnarcotic oral analgesics. *J Pain*, 1: 10-13, 2000.

- 73) Tait RV. Further observations on lower third molar tilt. *Br F Orthod*, 11:200-204, 1984.
- 74) Takanishi GY, Staley CA. The new COX-2 inhibitors: Celecoxib and Rofecoxib. *Pharma Round 2*: 604-605, 1999.
- 75) Thoma KH. *Oral Surgery*. The C.V. Mosby Company, Saint Louis, pp 65-68, 1969.
- 76) Tsoko GC. Immunomodulatory treatment in patients with rheumatic diseases: Mechanisms of action. *Semin Arthritis Rheum*, 1: 89-93, 1987.
- 77) Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med*, 104 : 2-8, 1998.
- 78) Wallace JL. Distribution and expression of cyclooxygenase (COX) isoenzymes, their physiological roles, and the categorization of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs). *Am J Med*, 107 : 11-16, 1999.
- 79) Walson PD, Mortensen ME. Pharmacokinetics of common analgesics, anti-inflammatories and antipretics. *Clin Pharmacokinet*, 17: 116-119, 1989.
- 80) Walton JG, Thomson JW, Seymour RA. *Textbook of Dental Pharmacology and Therapeutics*. (2nd ed.) Rosemont, New York, pp 67-92, 1989.
- 81) Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA, Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. *Pharmacology*, 96: 7563-7568, 1999.
- 82) Williams KM, Day RO, Briet SN. Biochemical actions and clinical pharmacology of anti-inflammatory drugs. *Adv Drug Res*, 24:121-124, 1993.
- 83) Yoshida H, Fukumura Y, Fujita S, Nishida M, Iizuka T. The distribution of cyclooxygenase-1 in human temporomandibular joint samples: an immunohistochemical study. *J Oral Rehab*, 28:511-516, 2001.

ÖZGEÇMİŞ

1973 yılında Ordu'nun Fatsa ilçesinde doğdu. İlk öğrenimini Şenesenevler İlk Öğretim okulunda tamamladı. 1984- 1991 yılları arasında orta ve lise eğitimini Beşiktaş Atatürk Anadolu Lisesi'nde başarıyla bitirdi. 1992 yılında Marmara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nde yüksek lisans eğitimine başladı ve 1998 yılında bu fakülteden mezun oldu. 1999-2000 yıllarında yedek subay olarak askerlik görevini yaptı. 2000 yılından itibaren Yeditepe Üniversitesi, Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'nda master eğitimine devam etmektedir.