

T.C.  
EGE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

OPERASYONDAN ÖNCE VERİLEN NİMESULİDE'İN  
PLAZMA KONSANTRASYON DÜZEYLERİ İLE  
POSTOPERATİF KLİNİK BULGULAR ARASINDAKİ  
İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI

123975

Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Programı  
DOKTORA TEZİ

123975

Dişhekimisi  
C. Aydın SARAÇ

Danışman Öğretim Üyesi  
Prof. Dr. Murat GOMEL

T.C. YÜKSEKÖĞRETİM KURULU  
DOKÜMANTASYON MERKEZİ

İZMİR - 2002

## ÖNSÖZ

Bu araştırmamı gerçekleştirirken bana sürekli yol gösteren Hocam Prof.Dr. Murat GOMEL'e, E.. İlaç Geliştirme ve Farmakokinetik Araştırma Uygulama Merkezi Müdürü Prof. Dr. Işık TUĞLULAR ile bu kuruluşun tüm personeline, bulgularımın değerlendirilmesinde yardımlarını esirgemeyen Doç.Dr. Ercüment KARASULU'ya ve huzurlu bir ortamda çalışmamı sağlayan Anabilim Dalımızın değerli Ğretim yeleri ile sevgili arkadaşlarıma candan teşekkür etmeyi borç bilirim.

# İÇİNDEKİLER

## BÖLÜM I .

<b>GİRİŞ VE AMAÇ</b>	<b>1</b>
<b>GENEL BİLGİLER</b>	<b>5</b>
1. ENFLAMASYON	6
2. GÖMÜK ALT AKIL DIŞLARININ CERRAHİ ÇEKİMLERİ SONRASINDA GÖRÜLEN KOMPLİKASYONLAR	16
3.GÖMÜK ALT AKIL DIŞI OPERASYONLARI SONRASINDA KARŞILAŞILAN ŞİKAYETLERİN KONTROLÜ	28
4.İLAÇ KONSANTRASYONU - ETKİ İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ AMACIYLA FARMAKOKİNETİK- FARMAKODİNAMİK MODEL OLUŞTURMA	44

## BÖLÜM II.

<b>GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>47</b>
------------------------	-----------

## BÖLÜM III.

<b>BULGULAR</b>	<b>60</b>
1.PLAZMA KONSANTRASYON DÜZEYLERİ (FARMAKOKİNETİK BULGULAR)	60
2.OPERASYON SONRASINDA OLUŞAN AĞRI, ÖDEM VE TRİSMUS İLE İLGİLİ BULGULAR	63
3.TRİSMUS-ÖDEM KORELASYONU	79
4.FARMAKODİNAMİK-FARMAKOKİNETİK KORELASYONLAR	80

## BÖLÜM IV.

<b>TARTIŞMA VE SONUÇ</b>	<b>83</b>
TARTIŞMA	83
SONUÇ	94
ÖZET	96
SUMMARY	98
KAYNAKLAR	100

## GİRİŞ VE AMAÇ

---

İnsan vücudunun, doku hasarına yol açan zararlı etkenler söz konusu olduğunda kendisini savunması ve oluşan zararı tamiri, binlerce yıldır çözülmeye çalışılan, sayısız araştırmaya konu olmuş karmaşık bir organizma yanıtıdır. Bu yanıt, organizmaya ait birçok yapısal ve hücrel komponentin bir arada işlev gördüğü **enflamasyon** (İltihap, yangı) olarak adlandırılan bir süreçte dayalıdır.

Enflamasyon süreci zedeleyici etkeni çevreleyip yok ederek, seyrelterek zedelenme alanında onarıma giden yolu açar. Bu sonuca ulaşmaya kadar enflamasyon belli klinik belirtilerle kendini gösterir. İlk kez yaklaşık 2000 yıl önce Celcus tarafından *kızarıklık, şişlik, ısı artışı ve ağrı* olarak ortaya konmuş, bu klinik belirtilere Virchow (1821-1902) *fonksiyon kaybı'nı* eklemiştir. Enflamasyonu gösteren bu beş önemli klinik belirti ile onarımın koruyuculuğu olmaksızın kişi bulunduğu düşmanca çevrede uzun süre yaşayamaz. <sup>(78,82)</sup>

Vücutta ortaya çıkabilen birçok patolojinin tedavisi ancak cerrahi girişimle mümkündür. Uygulandığı dokuda direkt olarak hasara yol açan operasyonlardan sonraki tamir sürecinde travma ve bazen enfeksiyondan da kaynaklanan enflamasyon belirtileri egemendir.

Konumuz olan oral cerrahi alanında da, gömük alt akıl dişlerinin cerrahi çekimlerinin ardından yumuşak ve sert doku travmasına bağlı olarak gelişen

akut enflamasyon, klinik görüntü olarak alt çenede ağrı, ödem ve trismus'la kendini gösterir. Bu klinik belirtiler hastada fonksiyon bozukluğunu arttıran rahatsızlık verici şikayetlerdir. <sup>(87)</sup> Sözü geçen şikayetlerin ortadan kaldırılması mümkün olmamakla birlikte, çeşitli ilaçların kullanılması ile hastanın postoperatif konforu arttırılabilmektedir.

Bugünkü tıpta, her gün çoğunlukla farkına varmadan kullanılan pek çok terim, kuram, hastalık, araz veya ilaç isimleri tüm insanlığa ait mitoslara dayanmaktadır. <sup>(24)</sup> Tarihsel süreç içerisinde bunun en tipik örneğini ağrı ve kontrolü konusunda görmekteyiz; Sertürner 1806 yılında opium (Afyon – Papaver Somniferum) içerisinde saf maddenin izolasyonunu gerçekleştirmiş ve buna uyku tanrısı Morpheus'tan esinlenerek 'Morphine' ismini uygun görmüştür. <sup>(106)</sup> Afyonun M.Ö. 4000 yıllarında Sümerliler tarafından tanındığı ayrıca, Mısır, Eski Yunan ve Roma uygarlıklarında da ağrı kesici olarak kullanıldığı bilinmektedir. Günümüzde narkotik ilaçlar grubunu oluşturmakta olan afyonun üretimi ve kullanımı yasalar tarafından düzenlenmiştir. <sup>(42)</sup> Morfinin keşfini, opium içindeki diğer alkaloidlerin bulunması hızla izlemiş ve 1832 yılında Robiquet kodein'i (Codeine), 1832 yılında ise Merck 'Papaverin'i keşfetmiştir. <sup>(106)</sup>

Günümüzde, ağrıyı ortadan kaldırmak amacıyla kullanılan farmakolojik ajanlar, opioid ve non-opioid ilaçlar olmak üzere iki ana kategoride sınıflandırılmaktadırlar. Morfin, opioidlerin prototipidir ve morfin benzeri etkisi olan doğal veya sentetik tüm ilaçlar opioid ajanlardır. <sup>(106)</sup>

Non-opioid ajanların prototipi aspirindir (asetil salisilik asit). İlk olarak 1899 yılında piyasaya verilen aspirin, günümüzde de kullanılan analjezik,

antipiretik, antiromatizmal bir ilaçtır. Aspirin benzeri ilaçlar grubundan sayılan diğer organik asitler için non-steroid antiinflamatuvar (NSAI) ilaçlar terimi kullanılmaktadır. NSAI'lar zayıf asitlerdir ve diklofenak, naproksen, ibuprofen, nimesulide gibi ilaçlar bu gruba girerler. <sup>(106)</sup>

Kortikosteroidlerin antiinflamatuvar etkisinden ilk olarak Hench ve arkadaşları tarafından 1949 yılında, romatoid artrit'in tedavisi amacıyla faydalanılmıştır. 1950'lerde birçok araştırmacı kortikosteroidlerin, özellikle oral cerrahi alanında kullanıldıklarında postoperatif dönemde ortaya çıkan ağrı, ödem ve trismus'u azaltan antiinflamatuvar etki oluşturduklarını rapor etmişlerdir. <sup>(36)</sup>

Günümüz diş hekimliğinde ağrı, ödem ve trismus karşı, bunların oluşumunda önemli rol oynayan mediatörler olan prostaglandinlerin sentezini siklooksijenazı inhibe ederek azaltan **non-steroid antiinflamatuvar (NSAI) ilaçlar** kullanılmaktadır. <sup>(33)</sup>

Operasyonlardan hemen sonra NSAI ilaçlar uygulayarak ağrı, ödem ve trismus kontrol etme amacını güden pek çok çalışma yapılmıştır. <sup>(25,47)</sup> Ancak, bu ilaçlara operasyondan önce başlanması gerektiği birçok araştırmacı tarafından öne sürülmüştür. <sup>(17,25,47,75)</sup> Bu araştırmacılar, ilacın operasyondan önce plazmaya geçişinin önemine değinerek özellikle oral cerrahide girişimden sonra uygulanan NSAI ilacın etkisinin oluşması süresi içinde hastanın şikayetlerinin en üst düzeye çıktığını vurgulamışlardır. Operasyon öncesinde uygulanmaya başlanan NSAI ilaçların, postoperatif dönemdeki etkinliğinin değerlendirildiği birçok çalışma yapılmıştır. Aspirin, asitaminofen, ibuprofen, flurbiprofen, endometasin, diflunisal, etodolak, ketprofen gibi ajanlar kullanılarak yapılan bu

çalışmalarda, NSAİ ilaçlar farmakolojik özelliklerine göre değerlendirilmişlerdir. Bu ilaçlar operasyon gününde, girişimden önce ve sonra belirlenmiş sürelerde uygulanmiş ve plasebo gruplarıyla karşılaştırmalı olarak ağrı, ödem ve trismus'a etkinlik yönünden değerlendirilmişlerdir. (15,25,47)

Literatür taramalarımızda, operasyon öncesi uygulanmaya başlanan NSAİ ilacın, postoperatif dönemde ortaya çıkan farmakokinetiği (İlacın plazma konsantrasyonu) ile farmakodinamik etkilerinin (ağrı, ödem ve trismus üzerine etkilerinin) karşılaştırmasının yapıldığı bir çalışmaya rastlayamadık. Bu eksiği gidermeye yönelik olarak planladığımız çalışmamızda, gömük ve yarı gömük alt akıl dişi operasyonlarından 1 ve 4 gün öncesinden itibaren NSAİ ilaç uygulanan olgular arasında ilacın farmakokinetik ve farmakodinamik parametrelerinin karşılaştırmalı olarak incelenmesini amaçladık. Sağ ve sol alt akıl dişlerinin simetrik bir şekilde gmklk gösterdiği hastalar çalışmaya alınarak her iki uygulamanın aynı kişide yapılmasını (çift kör) sağladık. Tüm uygulamalarda hastalardan operasyona başlamadan önce, girişimden 6, 48, 72 saat sonrasında ve yedinci günde (168 saat) elde edilen plazmalarda HPLC ile ölçülen ilaç düzeylerini, aynı dönemlerde saptanan farmakodinamik bulgularla birlikte değerlendirmeyi hedefledik. Operasyon öncesinde, plazmada elde edilen 'kararlık hali' (steady state) ile farmakodinamik yanıtlar arasındaki korelasyon hesaplanarak ilacın ağrı, ödem ve trismus'un en yüksek seviyeye ulaştığı andaki etkisini ortaya koymayı, ayrıca elde edilen sonuçları her iki grup arasında karşılaştırarak non-steroid anti enflamatuar ilacın preoperatif devredeki uygun verilme zamanını saptamayı amaçladık.

## GENEL BİLGİLER

---

Gömük ya da yarı gömük alt akıl dişlerinin operatif çekimi, oral cerrahi kliniklerinde en sık uygulanan girişimdir. Basit gibi görünen bu operasyonlardan sonra, genel olarak hastaları rahatsız eden ve işlerinden alakoyan komplikasyonlar ortaya çıkmaktadır. Alt akıl dişinin topografyasına da bağlı olarak meydana gelen bu komplikasyonların önlenmesi veya kontrolü hakkındaki çalışmalar hala geniş biçimde literatürü işgal etmektedir.

Oral cerrahi alanında alt akıl dişlerinin cerrahi çekimlerinden sonra görülen en önemli komplikasyonlar kemik ve yumuşak doku travmasına bağlı olarak gelişen enflamasyon ile bunun sonucunda ortaya çıkan ağrı, ödem, trismus ve disfonksiyon (Çiğneme, yutkunma, konuşmada bozukluk) şikayetleridir. Postoperatif komplikasyonlar olarak tanımlanabilen bu şikayetlerin oluşmasında bir çok faktör rol oynamaktadır. Ancak, bu faktörlerin çoğu enflamasyon süreci ile ilgilidir. <sup>(12,47,88)</sup> Sözü geçen lokal belirtileri yaratan, hücre hasarı ya da ölümüne karşı vücudun doğal savunma mekanizması olan **enflamasyon** sürecidir. Oldukça karmaşık olan bu süreç, cerrahi travma ile başlatılır. <sup>(36,88,89)</sup>



## 1. ENFLAMASYON

Enflamasyon, canlı dokuların her çeşit zedelenmeye veya yabancı madde gibi zararlı etkenlere verdiği bir tür savunma yanıtıdır. <sup>(78,82)</sup> Bu terim, zedelenme alanında vasküler, nörolojik, hücresel ve hümorale yanıtları içerir. Enflamasyon olayı, bölgeye fagositik hücreleri (nötrofil, makrofaj, histiosit) ulaştırarak bakteri, ölü hücre ve diğer artıkları ortadan kaldırmak, antikorları bölgeye taşımak, ödem sayesinde irritanı nötralize ya da dilüe etmek gibi yollarla zedeleyici etkeni yok eder, seyreltir ve zedelenme alanında reparasyona giden yolu açar. Reparasyon ise kayıp olan ya da zedelene hücrelerin yerini canlı hücrelerin almasıdır. Enflamasyon ve enflamasyonun erken devrelerinde başlayan reparasyon, zedelenmeye karşı doku yanıtında sıkıca birbirlerinin içine girmiş durumdadır. Enflamasyon olmadan yara iyileşemez ve travmaya uğrayan doku enfekte olma riski ile karşı karşıya kalır. <sup>(36)</sup>

Enflamasyon başlıca dört tipte görülür:

- Akut enflamasyon
- Subakut enflamasyon
- Kronik enflamasyon
- Kronik granüloamatöz enflamasyon

### 1. a. Akut Enflamasyon

Akut enflamasyon, zedeleyici etkene karşı birdenbire oluşan erken yanıtı içerir. Birkaç saat ya da gün içinde sonuçlanan göreceli kısa bir zaman süresince görülür. Zedeleyici etken dokuda iki ana etkiye yol açar; zararlı etkene karşı savunma elemanlarının uyarılması ve dokuya damardan

savaşacak elemanların çekilmesi. Bu nedenle akut enflamasyon gelişmesinde üç önemli basamak vardır:

- \* **Kan akış hızının artışına yol açan vasküler çap değişiklikleri** (Kısa süren vasokonstriksiyondan sonra görülen arteriyol dilatasyonu)
- \* **Mikro dolaşımda plazma proteinleri ve lökositlerin dolaşımdan çıkmasına olanak tanıyan yapısal değişiklikler** (Eksudasyon, vasküler permeabilite artışı ile plazma proteinleri ve lökositlerin dokuya geçişi)
- \* **Kemotaksis:** Polimorf nüveli lökositlerin, özellikle nötrofillerin zedelenen alana çekilmesidir. Etkenle karşılaştığında, prostaglandinler, lökotrienler, interlökinler, serbest oksijen radikalleri, kemotaktik faktörler, nitrik oksit, kloraminleri içeren mediatörlerin salınımı ile olay yerine lökositlerin göçü başlar. Kemotaktik faktörler sayesinde eosinofil, basofil, mast hücreleri ile monosit ve makrofajlar da bu bölgede toplanır.<sup>(78,82)</sup> Bu hücrelerden salınan mediatörler nedeniyle **enflamasyonun kardinal bulguları** olarak bilinen beş önemli belirti ortaya çıkar:

1. Dolor Ağrı
2. Calor Lokal ısı artışı
3. Tumor Şişlik
4. Rubor Kızarıklık
5. Functio laesa Fonksiyon kaybı

Enflamasyonun kimyasal mediatörleri:

- 1) **Vasoaktif aminler:** Histamin ve serotonin
- 2) **Plazma proteazlar**
  - a) Kinin sistemi (Bradikinin ve kallikrein)

- b) Kompleman sistemi (C3a, C5a, C5b-C9)
- c) Koagülasyon fibrinolitik sistem (Fibrinopeptidler, fibrin degradasyon ürünleri)

### 3) Araşidonik asit metabolitleri

- a) Siklooksijenaz yoluyla (Endoperoksidler, prostaglandinler, tromboksan)
- b) Lipooksijenaz yoluyla (Lökotrien, 5 HPETE, HETE)
- c) Monoenzimatik yolla (Kemotaktik lipidler)

### 4) Lizozomal bileşikler

### 5) Oksijen derive-serbest radikaller

### 6) Asetilalkilfosfoliserid

### 7) Lenfokininler

Cerrahi işlem sebebiyle oluşan doku hasarına yanıt olarak araşidonik asit ürünleri olan bradikinin, histamin, oksidasyon ürünleri açığa çıkar ve bu ürünler enflamasyon ile ağrının gelişimine karışırlar. Akut postoperatif enflamasyonun oluşumu 3 farklı fazda gerçekleşir:

- 1) **Amin Basamağı:** Histamin ve serotonin salınımının gerçekleştiği başlangıç fazı
- 2) **Polipeptid Basamağı:** Başlangıç fazından 30-60 dakika kadar sonra başlayan ve kininler tarafından yönlendirilen ikinci faz
- 3) **Prostaglandinlerin etkisinde olan üçüncü faz:** Bu basamakta doku artıklarına karşı hareket etmek üzere intrasellüler enzimlerin salınımı gerçekleşir. Sözü geçen enzimlerden olan fosfolipaz A<sub>2</sub>, hücre duvarı asidik lipidlerinden serbestlenir ve daha sonra prostaglandin ve lökotrienlere dönüşür. <sup>(67,89)</sup>

## Histamin

Histamin doğada; bitkilerde, bakterilerde ve hayvanlarda bulunur. Hemen hemen tüm memeli dokuları histamin barındırır veya onu şekillendirme kapasitesine sahiptir. İnsanlarda ve birçok memelide akciğer, deri ve bağırsak mukozasında yüksek, pankreas, karaciğer ve böbreklerde ise düşük konsantrasyonda bulunur. Bu vasoaktif amin, amino asit histidine'in hücre içi dekarboksilasyonu ile şekillenir ve tüm vücut içinde dağılıma uğrar. Dokuda çok az miktarda serbest halde bulunabildiği gibi, çoğunluğu mast hücre granülleri içinde fizyolojik olarak inaktif formda bulunur. Ancak, degranülasyon olarak isimlendirilen süreç ile aktif hale geçer. Bu süreç içerisinde ilk basamak, hücredeki aktivasyonu başlatacak olan uygun bir stimulustur. Aktif hale geçen histamin, ekstrasellüler sıvı içine salınır ve hasarın şiddetine göre, birkaç dakika kadar serbestlenmesi devam eder. Akut enflamasyonun karakteristiği olan kapiller damarların dilatasyonu ve vasküler permeabilitedeki keskin artıştan sorumludur. Akut ağrı ve ödem oluşmasında erken dönemde rol oynar. Permeabilitedeki histamine bağlı değişiklik, erken yanıtın içinde yer alır ve geçici bir süre için (en fazla 30 dakika) devam eder. Ancak permeabilitedeki artışın tümü 4 saat kadar sürebilir. Doku hasarı oluştuğunda görülen mast hücrelerinin degranülasyonunun mekanizması henüz tam olarak ispatlanamamıştır. Mast hücrelerinde oluşan direkt hasarın ya da aktive edilmiş kompleman komponentlerin veya vasoaktif peptidler gibi faktörlerin inisiyal üretiminin histamin salınımını stimüle ettiği düşünülmektedir. (47,67, 98)

Sonuç olarak histamin, enflamasyonda erken oluşan, geçici süreyle aktivasyon gösteren, devam eden doku değişikliklerine öncülük yapan ve sonraki olayların içinde anlamlı role sahip olmayan bir üründür. <sup>(67)</sup>

### **Kininler**

Yapı ve aktivasyonları birbirine benzer ve bradikinin, lysyl-bradikinin (Kallidin) ve methionyllslyl-bradykinin gibi tipleri olan çeşitli küçük peptidler kininleri oluşturur. Doku hasarına sebep olan herhangi bir süreç, histamin salınımında olduğu gibi, bradikinin üretimine öncülük eden bir seri olayı tetiklemektedir. Bradikinin plazma içinde inaktif ön madde formunda bulunur (Kininojen) ve Hageman faktörünün (Pıhtılaşma faktörü VII) aktivasyonu ile başlayan bir dizi reaksiyon içinde salınımına uğrar. Hageman faktörü, kıkırdak, kollagen, basal membran, sodyum urat kristalleri, proteolitik enzimler ve bakteriyel liposakkaridler gibi yüzey aktif ajanlarla temasa geçmesi ile aktifleşir. Faktör VII'nin bir fragmanı olan prekallikrein aktivatör (Faktör VIIa) üretilir ve bu ürün, plazma kallikrein'i aktif proteolitik form olan enzim kallikrein'e dönüştürür. Kallikrein, plazma-glikoprotein ön maddesi olan yüksek moleküler ağırlığa sahip kininojen'den bölerek bradikinin'i ayırır. Bradikinin faaliyeti, kininaz olarak isimlendirilen enzim tarafından hızla inaktif hale getirildiği için kısa sürelidir. <sup>(67)</sup>

Düz kasların kontraksiyonuna sebep olan bradikinin, arter ve venlerin güçlü fakat geçici vasodilatatörüdür. Araşidonik asit zinciri ile temas haline geçerek vasküler permeabilitenin artışına ve hiperaljeziye neden olur. <sup>(67,98,108)</sup>

Hücre membranı hasarından sonra, membran fosfolipidlerinden araşidonik asit salınımı gerçekleşir. Postoperatif komplikasyonlar olan ağrı ve

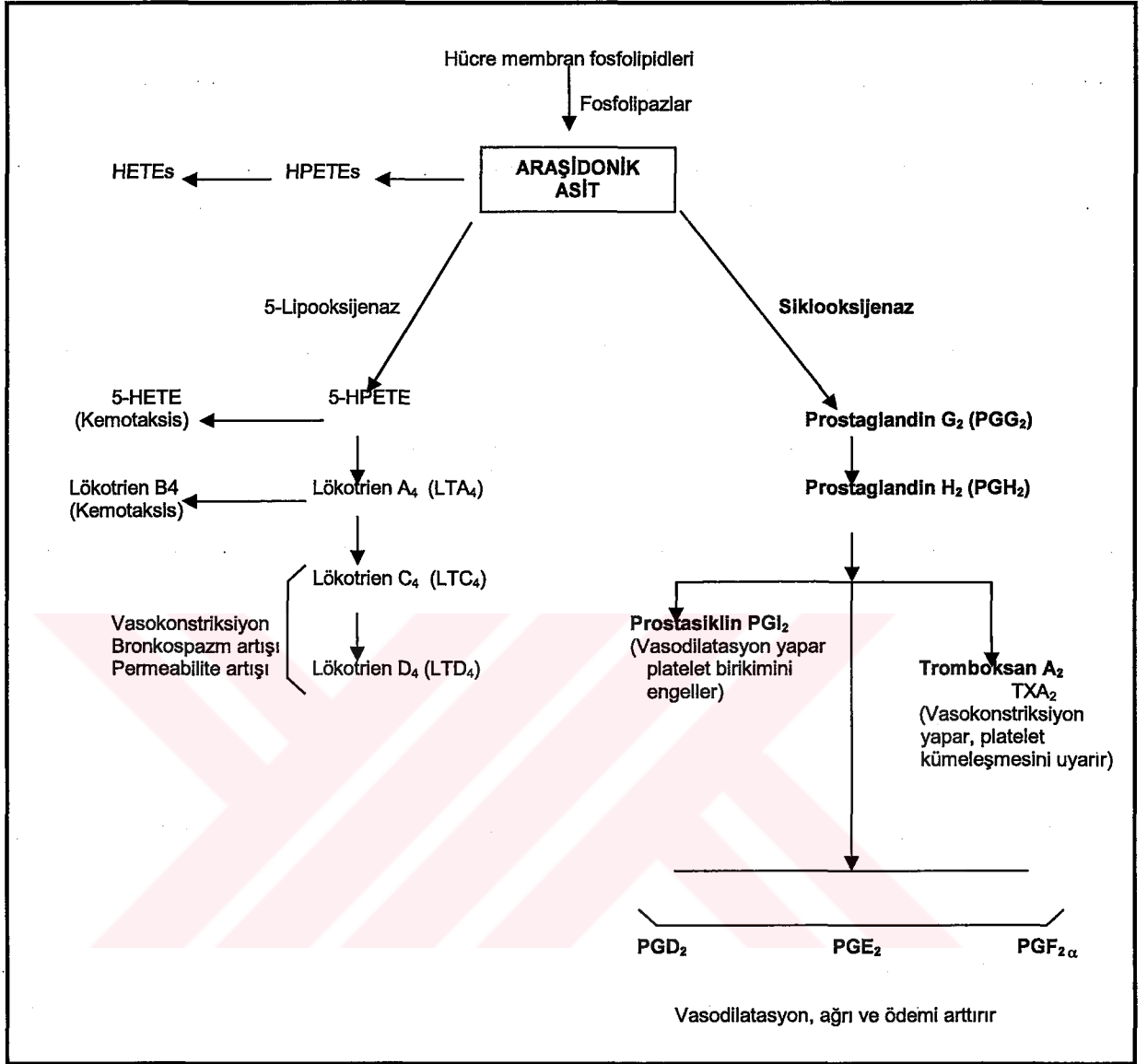
ödemin oluşmasında etkin rol oynayan araşidonik asit metabolitleri, non-steroid antienflamatuar ilaç kullanımının gerekçesini oluştururlar.

### **1. b. Enflamasyonun Oluşması - Araşidonik Asit Metabolitleri – Prostaglandinler ve Lökotrienler**

Hücrel fosfolipaz A<sub>2</sub> tarafından serbestlenen ve siklooksijenaz ile PGH<sub>2</sub> sentezi için gerekli bir substrat olan araşidonik asit, hücre membranındaki fosfolipidlerde büyük miktarda bulunan poliansatüre bir yağ asitidir. <sup>(104)</sup>

Enflamatuar uyarının başladığı anda, membran fosfolipidlerinden hücrel fosfolipaz A<sub>2</sub> aktivasyonu ile araşidonik asit serbestlenir. Bunun oluşması için nötrofil lizozomlarının önemli bir fosfolipaz kaynağı olduğuna inanılmaktadır. Aynı zamanda c5a gibi diğer kimyasal mediatörler de fosfolipazları aktive ederek araşidonik asit serbestlenmesinin başlamasında rol oynar. Bu madde bir yandan siklooksijenaz yolu ile prostaglandinlere, bir yandan da lipooksijenaz yolu ile lökotrienlere çevrilir (Tablo- 1).

Prostaglandinler (PG), organizmada çok yönlü etkileri olan endojen biyolojik aktif madde gruplarındandır. Kimyasal yapılarına ve hedefledikleri organ sistemlerine bağlı olarak farklılığa ve fonksiyona sahiptirler ve A, B, C, D, E ve F olmak üzere beş gruba ayrılırlar. PG'lerin ilk olarak enflamatuar eksudanın içinde yüksek seviyede gözlemlendiği çalışmalardan itibaren, enflamasyonun oluşma mekanizması içerisindeki mediatörlerin karşılıklı etkileşimlerinin rolü belirlenmeye başlamıştır. <sup>(67, 108)</sup>



Tabo-1: Araşidonik asit metabolizmasının sonucunda ortaya çıkan ürünlerin enflamasyondaki rolü

Araşidonik asit; prostaglandinler, prostasiklinler ve tromboksanlar gibi çeşitli biyolojik etkin faktörü üretmek üzere, prostaglandin endoperoksit sentetaz enziminin iki komponentinden biri olan siklooksijenazın varlığında moleküler oksijen ile reaksiyona girer.<sup>(47)</sup> İlk olarak hızlı bir şekilde PGG<sub>2</sub> oluşur. Prostaglandin endoperoksit sentetaz enziminin ikinci komponenti

hidroperoksidazdır ve  $PGG_2$ 'yi  $PGH_2$ 'e çevirir.  $PGG_2$  ve  $PGH_2$  plateletlerin agregasyonu ve serbestleşmesini stimüle ederler.<sup>(50)</sup>  $PGH_2$  ileri derecede dayanıksız bir moleküldür ve enzimatik olarak sikloksijenaz yolunun biyolojik aktif son ürünlerine dönüşür:

X  $TXA_2$  (Tromboksan)

X  $PGI_2$  (Prostasiklin)

X  $PGE_2$ ,  $PGD_2$ ,  $PGF_2$

Plateletler (Trombositler) tromboksan sentetaz enzimi içerir ve bu enzim  $PGH_2$ 'yi tromboksan  $A_2$ 'e ( $TXA_2$ ) çevirir.  $TXA_2$  güçlü platelet agregasyonu sağlayan bir maddedir; vasokonstriktördür ancak, dayanıksızdır ve hızla inaktif formu  $TXB_2$ 'ye döner. Diğer taraftan  $PGH_2$ , prostasiklin sentetaz enzimi aracılığıyla stabil olmayan ancak kuvvetli bir platelet antiagregatörü ve vasodilatatör olan prostasiklin'e ( $PGI_2$ ) dönüşür.  $PGD_2$  ise mast hücrelerindeki siklooksijenazın ana metabolitidir, vasodilatasyon yapan ve ödem oluşumunu arttıran  $PGE_2$  ile  $PGF_2$  üzerinden etkilidir.<sup>(50,82)</sup>

$PGE_2$ , ağrı ve ödemin başlamasında önemli bir role sahiptir. Bu prostaglandin, nosiseptörlerin (duyu nöronlarının reseptörleri) ve doku hasarının olduğu bölgede hiperalejinin oluşmasına önemli ölçüde katkıda bulunur. Oluşan hiperaleji, spontan ağrı, ağrı eşikinde azalma ve eşik üstü stimulusa karşı hassasiyette artış ile karakterizedir.<sup>(50,82)</sup>

Akut enflamatuar reaksiyonlarda prostaglandinler, sıvı ve eksudanın içinde, yara oluşumundan 6-12 saat kadar sonra histamin ve bradikinin gibi diğer mediatörlerin metabolize edilmesinin ardından ortaya çıkar.



Prostaglandinler doku içine yayıldıklarında enflamatuar reaksiyon sürecine birçok yoldan katılırlar. Bu katılım şu şekilde özetlenebilir:

1. Prostaglandinler enflamatuar sıvı içinde bulunurlar
2. Platelet aggregasyonunun içinde yer alırlar
3. Aggregasyon süresince plateletler tarafından, fagositoz sırasında ise nötrofiller ve makrofajlar tarafından üretilirler.
4. İntradermal olarak enjekte edildiklerinde vasodilatasyon indüklendiği gibi, vasküler permabilitede de artış görülür.
5. İntradermal olarak enjeksiyonları sonrasında histamin ve bradikininin yarattığı etkiye göre daha belirgin ve kuvvetli bir ağrıya sebep olurlar. <sup>(82)</sup>

Enflamasyon oluşumunda araşidonik asit mekanizması ile ilgili diğer bir evre olan lipooksijenaz yolunun önemi, enflamasyon öncesi önemli maddeleri oluşturmaktır. Bu yoldaki ilk reaksiyon lipooksijenaz enzimlerinin 5-, 12- ve 15-lipooksijenazlar tarafından metabolize edilerek hidroperoksiieikozatetraenoik asitlere (HPETE) dönüştürülmesidir. Platelet lipooksijenazı olan 12-lipooksijenaz, araşidonik asiti 12-HPETE'e çevirir. Ancak, nötrofillerde 5-lipooksijenaz önde gelen enzimdir ve bunun etkisiyle oluşan metabolitler iyice belirlenmiştir. Lökositlerde varolan 5-lipooksijenaz, araşidonik asidi 5-HPETE'ye çevirir. 5-HPETE dayanıksız bir ürün olduğu için 5-HETE'ye indirgenir ve LTA<sub>4</sub> sentetaz enziminin yardımıyla ağrı ve ödem mediatörü olan lökotrien A<sub>4</sub> (LTA<sub>4</sub>) meydana gelir. LTA<sub>4</sub> primer lökotrien olup, enzimatik hidrolizle LTB<sub>4</sub>'e çevrilir ya da glutasyon eklenmesiyle LTC<sub>4</sub>'e dönüşür. LTC<sub>4</sub> ise LTD<sub>4</sub>'e çevrilir ve sonuçta LTE<sub>4</sub> oluşur. LTB<sub>4</sub> kuvvetli bir kemotaktik madde olup nötrofillerin kümeleşmesine yol açar. LTC<sub>4</sub> ve LTD<sub>4</sub> birlikte öncelikle anafilaksinin yavaş

etkimeleri ile bilinen biyolojik aktif maddeleridir. Bunlar, vasokonstriksiyon, bronkospazm ve permeabilite artışına yol açar. Lipooksijenaz ürünleri de siklooksijenaz ürünleri gibi enflamasyon süreci içinde ağrı ve ödemin oluşmasında rol oynarlar. <sup>(82,108)</sup>

### **1. c. Siklooksijenaz**

Araşidonik asidin, prostaglandinler, prostasiklinler ve tromboksanlar gibi çeşitli biyolojik etkin faktörlerin üretimini sağlaması için siklooksijenaza (COX) ihtiyaç duyduğu bilinmektedir. Siklooksijenaz enflamasyon sürecinde yer alan bir enzimdir. Bundan dolayı, non-steroid antiinflamatuar ilaçlar siklooksijenaz enzimini inhibe ederek etkilerini gösterirler. <sup>(104)</sup>

1990 yılında Masferrer ve ark.,<sup>(58)</sup> fare peritoneal makrofajlarında in vivo ve insan monositlerinde in vitro olarak çalışarak, bakteriyel liposakkaridler (LPS) tarafından indüklenen prostaglandinlerin sentezinin, deksametazon tarafından inhibe edildiğini ve olaya yeni COX proteinlerinin sentezinin karıştığını rapor etmişlerdir. Bu çalışmadan bir yıl sonra, konstitütif (yapısal) enzim COX-1'den farklı bir isoform olarak, yeni bir indüklenebilir COX enzim tanımlanmıştır. İndüklenebilir enzim COX-2, yapısal enzim COX-1'den farklı bir gen yoluyla kodlanmaktadır. Her iki enzim de yaklaşık %60 homojeniteye ve araşidonik asidi PGH<sub>2</sub>'ye çevirmek için aynı affinite ve kapasiteye sahiptir. Bu enzimatik dönüşüm için önemli olduğu düşünülen aminoasit residiv'lerinin her iki yapıda da saklandığı bilinmektedir. <sup>(52)</sup>

COX-1, yapısal olarak hemen hemen tüm dokularda bazal durumda salınımına uğrar ve özellikle plateletlerden, vasküler endotelial hücrelerden, mideden ve böbrek tüplerinden açığa çıkarak yüksek seviyelere ulaşır; gastrik

mukoza bütünlüğünün korunması ile, (Bu özellik NSAİ ilaçların yan etkileri açısından önemlidir) hemostaz ve renal fonksiyonların sağlanmasında anlamlı role sahiptir.<sup>(90,104)</sup> COX-1'in enflamasyon sürecindeki görevinin, hipotetik olarak, normal fizyolojik süreci düzenleyen hormonları sirküle ettirmek suretiyle stimülasyona karşı yanıtta yer alan prostaglandinleri üretmek olduğu düşünülmektedir. Buna zıt olarak, COX-2'nin, enflamatuar süreç ile beraber artış gösteren prostaglandin popülasyonundan sorumlu olmadığı anlaşılmaktadır; genellikle normal durumda dokularda hiç bulunmaz veya çok az miktarda görülürse de, mitojenik stimulusu takiben veya enflamasyon sırasında 10-80 kat fazla miktarda açığa çıktığı düşünülmektedir. Bu fikri, enflamatuar mediatörler tarafından indüklenmesi ve indüksiyonun non-steroid antienflamatuar ilaçlar tarafından ortadan kaldırılması vermektedir. COX-2, büyüme faktörü, fibroblastlardaki interleokin-1, monositler ve makrofajlardaki LPS ile sinoviositlerden enflamasyon tarafından indüklenerek açığa çıkar.<sup>(30)</sup>

Enflamasyon sonucu oluşan postoperatif ağrı ve ödemi engelleme stratejisi, araziidonik asit zincirinin bloke edilmesini sağlayan non-steroid antienflamatuar ilaç medikasyonunun yeteneğinin bilinmesine bağlıdır.<sup>(47)</sup> Ancak, NSAİ ilaçların etki mekanizmasının bilinmesi için ağrı, ödem ve trismus'un oluşumu hakkında bilgi sahibi olmak gereklidir.

## **2. GÖMÜK ALT AKIL DIŞI OPERASYONLARI SONRASINDA GÖRÜLEN KOMPLİKASYONLAR**

### **2. a. Ağrı**

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Birliği'nin (International Association for the Study of Pain) açıklamasına göre fizyolojik olarak ağrı, kişide aktüel veya

potansiyel doku hasarı ile birleşen hoşnutsuzluk verici sensoriyal veya emosyonel deneyimdir. Ağrının ifade edilmesinin her zaman subjektif olduğu bilinmektedir. <sup>(61)</sup> Ağrı dört ana komponenti içerir:

- ◆ **Sensoriyal-diskriminatif (duyusal-ayırıcı) komponent:** Ağrılı uyarının, nosiseptif sistemde impuls olarak iletilmesi sonucu, uyarının yerinin, süresinin ve şiddetinin belirlenmesidir (nosisepsiyon).
- ◆ **Kognitif (bilişsel) komponent:** Yeri, süresi ve yoğunluğu belirlenen ağrılı uyarının, hastanın düşünsel düzeyinde, geçmiş deneyimleri ve gelecek beklentileri çerçevesinde değerlendirilerek bilişsel olarak ağrı hissinin belirlenmesidir.
- ◆ **Affektif (emosyonel) komponent:** Bilişsel olarak değerlendirilirken ağrılı uyarana verilen emosyonel cevaptır (Korku, huzursuzluk gibi).
- ◆ **Vegetatif ve somatomotor komponent:** Ağrılı impulsun oluşturduğu segmental spinal ve supraspinal refleks cevaptır. Vegetatif refleks yanıt terleme, nabız ve kan basıncı değişiklikleri, motor refleks cevap ise mimik, kaçma refleksi, tonus artışı, kontraksiyon ile kendini gösterebilir. <sup>(42)</sup>

Hasta için hasar habercisi olan ağrı, hekim için de bir semptom olarak kabul edilebilir. Ağrı sayesinde değerlendirmek, tanı koymak ve tedavi etmek kolaylaşır. Kişiye özgü olarak tüm boyutları ile yaşanan ağrı, neden ortadan kalkınca geçer. <sup>(15)</sup>

Akut ağrı, organizmada doku hasarı sonucu ortaya çıkan **enflamatuar yanıtın** gelişmesi sayesinde gerçekleşir.

Travma sonucu oluşan doku hasarına karşı organizmanın yanıtı, Lewis tarafından tanımlanan ve 'Üçlü Cevap' olarak adlandırılan bir takım nörohumoral

reaksiyonlar şeklindedir. Bu klasik cevap; kan akımının artması (kızarıklık), doku ödemi ve nosiseptörlerin sensitizasyonu (**hiperaljezi**) olarak tanımlanmaktadır. (70)

## **2. a. i. Nosiseptörlerin Sensitizasyonu – Hiperaljezi**

Lokalizasyon ve fonksiyonlarına göre nöronlar değişik terimlerle ifade edilmektedirler. Afferent nöron sinir impulsunu santral sinir sistemine, efferent nöronlar periferel alana doğru yönlendirirler. Afferent tipte duyuşal veya reseptör nöronlar (nosiseptörler), reseptör organlardan impulsarı alır ve taşırlar. Birinci duyuşal nöron primer veya 'first order neuron' olarak adlandırılırlar. İkinci (third order) nöronlar internöron olarak bilinirler ve bütün olarak santral sinir sisteminde yer alırlar. Motor veya efferent nöronlar ise, sinir impulslarını muskuler veya sekretuar etkiyi oluşturmak üzere naklederler. Her bir duyuşal reseptörü, impulsarı santral sinir sistemine taşıyan primer efferent nöronlara bağlanırlar. Sinir liflerinin kalınlıkları ve iletme hızları arasında ilişki olduğu bilinmektedir. Nöronlar en kalını A ve en incesi C tipi olmak üzere kalınlıklarına göre sınıflandırılmışlardır. A tipi lifler de çaplarına göre alfa, beta, gamma ve delta olmak üzere dört gruba ayrılmıştır. Delici-batıcı ve dokunmayla ilgili stimuluslar A-delta, yanma duyusu ise C lifleri ile iletilmektedir. Ancak, termal değişikliklere ait duyuşal iletiminin de A delta ve C lifleri ile sağlandığı bildirilmiştir. Bu nosiseptör lifler mukoza, cilt, periost, kas ve eklemlerle beraber periapikal kemik ve pulpada yayılım göstermişlerdir. Myelinli olan ve göreceli süratli kondüksiyon yeteneğine sahip A-delta lifleri, zararlı mekanik stimulusa primer olarak yanıt verdiği gibi aynı zamanda termal veya kimyasal stimulusa da duyarlıdırlar. Bu sinir grubu delici-batıcı, keskin, elektriksel stimulusu algılama

kalitesine sahip olarak ilk ağrı duyusunun inisiyal iletisini sağlamakla görevlidir. Nosiseptif sinirlerin ikinci major grubu myelinsiz yavaş kondüksiyon yeteneğine sahip olan C-polimodal liflerdir. Termal ve mekanik stimülasyonlar ile çeşitli kimyasal mediatörler gibi birçok uyarana yanıt verdikleri için '*polimodal*' olarak ifade edilmektedirler. C-polimodal sinir grubu bradikinin, potasyum, asetilkolin, lökotrienler ve prostaglandinlere karşı hassastırlar ve daha çok ikincil ağrıların hissedilmesinden sorumludurlar. İkincil ağrının, keskin delici batıcı ağrıdan sonra ortaya çıktığı ve genellikle künt ve yanmaya ait duyuları içerdiği ifade edilmiştir. <sup>(41,84)</sup>

Dokulardan gelen duyuşsal impuls, yorumlanmak ve değeriendirilmek üzere santral sinir sistemine, beyin sapının yüksek merkezine ve kortekse taşınır. Primer afferent nöron, stimulusu duyu reseptörlerinden alır. Bu duyuşsal impuls, primer afferent nöron aracılığıyla ve omuriliğın arka boynuzunda sekonder nöron (second order neuron) ile sinaps yapmak üzere dorsal kök yolunu kullanarak santral sinir sistemine taşınır. Daha sonra impuls, omurilikten, anterolateral sphinotalamik yolla yüksek merkezlere gönderilir. Yüksek merkezler değeriendirdikleri impulsları omuriliğe ve uygun hareketin verilmesi için primer efferent organa geri yollar. <sup>(68)</sup>

Enflamasyonun sebep olduğu ağrı, *geçici* tipte zararlı bir uyarının oluşturduğu ağrıdan bütünüyle farklı bir algı üretir. Periferal nosiseptörler, doku hasarı sırasında salınan enflamatuar mediatörlere karşı duyarlı hale gelirler. Duyarlı hale gelen bu sinir uçları, eşik üstü uyarılara karşı uzayan yanıt gösterir. Oluşan hiperaljezi spontan ağrı, azalan ağrı eşiği ve verilen stimulus için algılanan ağrının şiddetinde artış ile karakterizedir. <sup>(41)</sup>

Ağrı impulsuna sebep olan travma sonucu hücre içindeki potasyum ve histamin hücre dışına çıkar. Bu iki madde polimodal nosiseptörlerin eksitasyonunu sağlar ve cilt altına enjekte edildiklerinde ağrıya neden olurlar. Bu maddelerle birlikte hücre dışına çıkan bradikinin ve serotonin de nosiseptörlerin sensitizasyonu ve aktivasyonundan sorumludur. <sup>(68)</sup> Çok güçlü bir aljezik olan bradikinin, C lifi mekanik ısı reseptörlerini aktive eder. Serotonin ise aljezik oluşunun yanı sıra özellikle derideki hiperemi ve ödemin nedenidir. <sup>(70)</sup> Duyusal nosiseptörleri doğrudan stimüle eden bu maddeler 'Aljezik mediatörler' adını alırlar. <sup>(50)</sup>

Doku hasarı bölgesinde sentezlenen diğer bileşikler araşidonik asit metabolizma ürünleri olan ve enflamatuvar mediatörler olarak bilinen prostaglandin ve lökotrienlerdir. <sup>(68)</sup> Bu maddeler nosiseptörlerin aljezik etkenlere karşı duyarlılığını arttıran ve ağrı yapıcı etkilerini güçlendiren 'hiperaljezik ağrı mediatörleri'dirler. Özellikle siklooksijenaz enziminin varlığında metabolize olan prostaglandin E<sub>2</sub> ağrı ve ödem oluşumunda anlamlı role sahiptir. <sup>(47,50, 104)</sup>

Bradikininler aktive olmak için prostaglandin'e gereksinim duyarlar; prostaglandinlerin salınımını ise bradikininler stimüle ederler. Bu da hiperaljeziye neden olan pozitif geri bildirimli bir mekanizmanın oluşmasına sebep olur. Prostaglandinler, sensitizasyona uğramış primer afferent sinirlerde antidromik impulsların oluşmasına ve sinir uçlarından P maddesinin salınımına neden olurlar. P maddesi mast hücrelerinden salınan serotonin ile birlikte vasküler permabilitenin artmasına neden olur ki bu daha fazla bradikinin salgılanması demektir. Oluşan bradikininin prostaglandini stimüle etmesi yeniden P maddesi salınımını başlatır. Son salınan P maddesi ise

nosiseptörlerin sensitizasyonuna ve bir kısır döngünün meydana gelmesine yol açar. Oluşan bu pozitif geri bildirimli mekanizma, nosiseptörlerin ve primer efferentlerin süregen sensitizasyonu sonucunda 'hiperaljezi'nin ortaya çıkmasına neden olur.<sup>(20,47,68,70)</sup>

## **2. a. ii. Operasyon Sonrası Oluşan Ağrının Ölçümü**

Hasta tarafından ağrı olarak tanımlanan bir duyguyu hekim de öyle kabul etmelidir. Bu noktada hastaya ağrının niceliği, -eğer fizyopatolojik kökenine inilmek isteniyorsa- niteliği ve yaşadığı ağrıdan ne kadar etkilendiği sorulmalıdır. Bu sayede, ağrının her üç komponentine (duyusal, bilişsel, emosyonel) ait cevaplar elde edilmiş olur. Bunun için tüm komponentleri irdeleyen listeler içinde Melzack'ın 1975 yılında hazırladığı 'Mc Gill Ağrı Soru Formu' en kapsamlı olanıdır. Ancak, affektif ve kognitif komponentler birbirlerine yakın olduklarından, bir arada ele alınmak suretiyle ağrı, pratik olarak duyusal ve bu olayın kişide oluşturduğu düşünsel rahatsızlıkları kapsayan emosyonel durum olmak üzere iki bölümde değerlendirilebilir. Melzack, 1985 yılında bu görüşe uygun olarak iki komponenti içeren daha kısa bir ağrı soru formu hazırlamıştır.<sup>(42)</sup>

Emosyonel komponent akut ağrılı hastada korku ve endişe olarak yaşanır. Postoperatif ağrıda olduğu gibi, neden biliniyorsa, emosyonel komponent hafif yaşanır. Bu yüzden, özellikle postoperatif dönemde hastanın ağrı şiddeti öncelikli olarak göz önüne alınacak olursa, uygulanmakta olan ilacın ağrının şiddetine etkisi ile hasta, emosyonel ve bilişsel komponentler yönünden de rahatlayacaktır. Hastaya özgü olan ağrı şiddeti ise hasta tarafından saptanmalı ve ilk görüşmede mutlaka belirlenerek kaydedilmelidir.<sup>(42)</sup>



Huskisson skalasında ağrı şiddetini görsel olarak değerlendirme veya grafik üzerinde derecelendirme yöntemleri kullanılmıştır (Visual analogue scale - VAS). Bu amaçla araştırmacı bir cetvelden yararlanmaktadır. Skalanın başlangıcı '0' noktası olarak belirtilerek, ağrısız bölge tanımlanmakta, son bölümü '100', yani düşünülebilecek en şiddetli ağrı olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, ölçek üzerinde 'Hafif', 'Orta' ve 'Şiddetli' ağrıyı gösteren üç eşit bölümün bulunduğu VRS (verbal rating scale - Sözel skala) sıklıkla kullanılan ağrı şiddetini derecelendirme yöntemidir. <sup>(42,110)</sup>

## 2. b. Ödem

Ödematöz postoperatif yanıt, kan elemanlarının interstisiyel aralığa akımına izin veren vasodilatasyon ve artmış vasküler permeabilite sonucunda ortaya çıkar. Bu süreç enflamasyonun önemli bir bölümünü oluşturur. <sup>(47)</sup>

Ödem oluşumu sırasında, hasara sebep olan uyarının etkisi ile önce kan akış hızının artışına yol açan ve kısa süreli vasokonstriksiyondan sonra görülen arteriyol dilatasyonu ile karakterize vasküler çap değişiklikleri meydana gelir. Böylelikle, arteriol, venül ve kapillerler içindeki kan akışı hızlanır. Normal koşullarda, arteriyol ve venül endotelleri bitişiktir ve 90-150 Å boyutlarında porlara sahiptirler. Enflamasyonun ilk basamağında, vasodilatasyonla beraber porların boyutlarında normalden 5 misli artış görülür. Bu değişiklik sonucu, damar dışına çıkan sıvı, normalin 6-7 katına ulaşır. İnterstisiyel aralığa sıvı ile beraber aynı oranda, kristaloid ve sırasıyla albumin, globulin ve fibrinojen olmak üzere protein geçişi de izlenir. Sonuçta, çevre dokularda fazla miktarda sıvı ve protein birikimi ile beraber 'Ödem' oluşur. <sup>(13)</sup>

Damar duvarlarının permeabilitesindeki artış sadece 'por'ların boyutlarındaki değişimle değil, aynı zamanda filtrasyon basıncındaki değişikliklerle karakterizedir. Normal koşullarda, kapillerlerin arteriyel uçlarındaki hidrostatik basıncın çevre dokulardaki osmotik basınçtan daha fazla olması nedeniyle, sıvı dolaşımın dışına geçiş gösterir. Kapillerlerin venöz ucunda ise hidrostatik basınç, çevre dokuların osmotik basıncı altına düşer ve sıvı dolaşıma geri döner. Bu süreç, 'Starling'in Hipotezi' olarak bilinir.<sup>(13)</sup>

Enflamasyon sırasında doku aralığına plazma proteinlerinin kaçıışı, ekstravasküler osmotik basıncın artmasına neden olur ve kapillerlerin venöz uçlarına sıvının dönüşü engellenir. Bu durum, oluşacak ödeme zemin oluşturur. Enflamasyon sonucu oluşan sıvı, belli nonenflamatuvar durumlardaki ödem sıvısına göre daha yüksek spesifik ağırlığa ve protein içeriğine sahiptir ve fibrinojen içermesinden dolayı pıhtılaşmaya hazırdır. Bu özellikteki sıvı, 'eksüda' olarak isimlendirilirken, kalp yetmezliği gibi nonenflamatuvar durumlarda oluşan daha düşük ağırlığa ve az protein içeriğine sahip sıvıya ise 'transüda' denir.<sup>(13, 47)</sup>

Akut enflamasyona yol açan irritan ortadan kaldırıldığında enflamatuvar süreçte çözünme başlar. Ödem sıvısının kana ait harap olmuş ve fagosite edilmiş hücresel elemanlar ile beraber drenajı, lenfatikler veya venler yoluyla gerçekleşir.<sup>(13)</sup>

Prostaglandinlerin ödem oluşumunda tek başına etkin olmadıkları ve bu olayda az düzeyde rol aldıkları düşünülmektedir. Hiperalejiye neden olan pozitif geri bildirimli bir mekanizmanın oluşmasına sebep olan prostaglandin-bradikinin ilişkisi sonucu bradikininlerin sürekli serbestleşmesi, klinik ağrının

uzamış sürecinin kısmen bu plazma ekstrasvasasyonu ile oluştuğunu göstermektedir. Bu yüzden travmatik dokularda siklooksijenaz enziminin inhibisyonu yoluyla prostaglandinlerin artışının sınırlandırılması sonucunda enflamasyona bağlı olarak ortaya çıkan ödem ve hiperaljezinin azaldığı düşünülmüştür. (2, 47)

## 2. b. i. Operasyon Sonrası Oluşan Ödemin Ölçümü

Yıllardır birçok araştırmacı ödemin objektif ölçümü ve hasta popülasyonları arasında karşılaştırma yapılması amacıyla çeşitli ölçüm tekniklerini kullanmaktadırlar. Bu tekniklerden çoğu cilt yüzeyinin değişen konturlarını indirekt olarak değerlendirilmesine yarayan ölçümlerdir. **Oluşan fasiyal ödemi ölçmeye yönelik teknikler şöyle sıralanabilir: (Pedersen'e göre).** (73)

### ◆ Tek boyutlu ölçüm sağlayan teknikler:

**İp ve pergel kullanılmasıyla yapılan ölçümler:** Operasyonun neden olduğu şişliğin yanak bölgesinde değerlendirilmesi amacıyla ağız köşesi ile kulak memesi arasındaki mesafenin ipek sütür materyeli kullanılarak kaydedilmesi veya yanak kalınlığının pergel yardımıyla ölçümüne dayanan bir yöntemdir. (51)

**Face-bow:** Fasiyal konturdaki şişlik nedeniyle oluşan değişikliklerin, tek pin veya pin indeks sistemi içeren modifiye face-bow apareyler ile ölçülmesidir. (12,86,98)

### **Ultrasonografi**

İtalyan bilim adamı Spallanzi, XVIII. yy. sonlarına doğru, insan kulağının duyma aralığının üstündeki frekanslardaki ses dalgalarının yarasalar tarafından yön bulma amacıyla kullanıldığını saptamıştır. Yüksek frekanslı sesler, XIX.

yy.'da yapay olarak üretilmeye çalışılmış, 1847'de Joule'un magnetostriction'u, 1880'de Pierre ve Jacques Curie'nin piezoelektrik etkiyi bulması, 1917'de Langevin ve Chilowsky'nin denizaltıları saptamak için pulse-echoe tekniğini yerleştirmesiyle, ultrasonografi prensipleri fizik alanında gelişmeler göstermiştir.<sup>(37,76)</sup>

Ultrasonografiye ait prensipler, 1950 yılında yumuşak dokuların görüntülenmesi başarılararak, hastalıkların tanı ve tedavisi amacıyla kullanılmaya başlanmıştır.<sup>(37)</sup>

Sesin kulak içinde algılanmasına ait fenomen, bir ortam içinde oluşturulan titreşimlerin kulak zarı önündeki hava basıncında oluşturduğu periodik değişikliklerdir. İnsan kulağının duyarlı olduğu titreşim aralığı 20 Hz-20 kHz arasındadır. Bu sıklık basınç değişikliklerini yaratmada gerekli olan kuvvetin iletimi için hava, su, doku gibi kitlesel bir transport aracısı gereklidir. Sözü geçen titreşimlerin 20 Hz altında olanlarına 'Infrasound', 20 kHz'in üzerinde olanlarına ise 'Ultrasound' denir.<sup>(16,109)</sup>

Ultrasonik tarayıcılar, bir *transducer* tarafından yüksek frekanslı ses dalgalarına dönüştürülen elektriksel impulsları oluşturan cihazlardır. Bu ses dalgaları *transducer*'ı akustik ses dalga paketleri şeklinde terkeder ve muayene edilen dokulara geçiş gösterir. Ses dalgalarının yüksek frekanslarından dolayı, hava yetersiz kalan bir ileticidir . Bu yüzden *transducer*, cilde bir jel veya su banyosu aracılığıyla temas ettirilmelidir.<sup>(21)</sup>

Ultrason dalgaları doku ile karşılıklı etkileşime girdiğinde, dokunun akustik özelliklerine göre dirençle karşılaşır. Akustik empedans olarak isimlendirilen bu durumun belirlenmesinde doku yoğunluğu ve ses dalgalarının

doku içindeki hızı da önemli bir faktördür. Bir akustik empedansa sahip dokudan diğerine geçerken ses enerjisinin bir bölümü yansıtılır, bir kısmı penetrasyonuna devam eder ve diğer bir bölümü de vibrasyonel enerji şekline dönüşür. Dokunun ekojenitesi, sertliğine, dolayısıyla içindeki kollagene bağlı olup akustik dalgaların gücünü etkiler. Transducer'a yansıyan ses dalgaları tekrar elektrik enerjisine çevrilip amplifiye edilerek görüntülenme sağlanır. Ses dalga paketlerinin frekansı ne kadar yükselirse, dokuların veya organların ayırılması kolaylaşır ve daha küçük yapılar görüntülenebilir. <sup>(109)</sup>

Alt akıl dişlerinin operatif olarak çıkarılmasından sonra oluşan ödemin boyutlarının saptanmasında tek boyutlu ölçüm elde edilmesine rağmen, ultrason kullanımı ile masseter kası ve cilt altı dokudaki şişliğin artış miktarı direkt olarak elde edilebilir. Ayrıca ultrason, hastanın konumunda değişiklik olmadan kısa sürede uygulanan, non-invazif ve pahalı olmayan bir yöntemdir. <sup>(8,109)</sup>

#### ◆ İki boyutlu ölçüm sağlayan teknikler

**Fotografik ölçümler, baryum sülfat uygulaması ile beraber A-P radyograflar:** Operasyon öncesi ve sonrasında, belirlenmiş bir mesafeden çekilen yüz fotoğraflarının süperimpoze edilmesi yoluyla şişliğin artışının hesaplanması eski ancak kabul edilmiş bir yöntemdir. Aynı zamanda, yanak bölgesine baryum sülfat sürülerek çekilen A-P radyograflarda, baryum sülfatın oluşturduğu opak görüntünün milimetrik kağıtlar üzerinde izdüşümlerini işaretleyerek oluşan şişliğin ölçülmesi, iki boyutlu değerlendirme yapılmasını sağlamıştır. <sup>(102)</sup>

◆ **Üç boyutlu ölçüm sağlayan teknikler:**

**Stereofotogramatik ölçümler:** Hastanın başı sabit konumda iken, belli mesafelerdeki senkronize çalışan iki kamera kullanarak yüzünün lateral yönden filmlerinin çekilmesi ile meydana gelen şişliğin topografyasının belirlenmesini sağlayan ve artışı üç boyutlu olarak ölçmeye yarayan bir metoddur. <sup>(73)</sup>

**Fasiyal plethysmograflar:** Fasiyal konturdaki değişiklikleri hareket edebilir kollara sahip bir aparey ile üç boyutlu olarak ölçmeye yarayan bir yöntemdir. <sup>(63)</sup>

**Bilgisayarlı tomografi:** Pahalı bir yöntem olmasına rağmen güvenilir volümetrik ölçümlerin yapılmasını sağlayan bir görüntüleme sistemidir. <sup>(6)</sup>

## **2. c. Trismus**

Ağız açıklığında kısıtlanmayı ifade eden trismus çeşitli nedenlerle ortaya çıkabilir. Özellikle alt akıl dişinin operatif olarak çıkarılmasından sonra çiğneme kaslarından m.masseter ile m. pterygoideus internus'un travmaya uğraması ve postoperatif dönemde oluşan ödemin yayılarak sözü geçen kasları etkilemesi sonucunda gelişen bir komplikasyondur.

Trismus, alt akıl dişi operasyonlarından sonra ortaya çıkan komplikasyonlar içinde en kolay objektif ölçüm elde etme olanağı verenidir. Maksimum ağız açıklığı sırasında interinsizal mesafenin metrik olarak değeri trismusun seviyesinin objektif olarak gözlenmesini sağlar. Ancak, özellikle postoperatif dönemde oluşan ağrının etkisinden dolayı, hastanın ağzını mümkün olduğu kadar çok açmasını sağlamak güç olacaktır. <sup>(3, 34)</sup>

### 3. GÖMÜK ALT AKIL DİŞLERİNİN CERRAHİ ÇEKİMLERİ

#### SONRASINDA KARŞILAŞILAN ŞİKAYETLERİN KONTROLÜ

Postoperatif yakınmaların şiddetinde azalma sağlanabilmesi amacıyla enflamatuvar sürecin derecesi farmakolojik olarak kontrol edilebilir. Bu amaçla dişhekimliğinde kullanılan ajanlar şunlardır <sup>(3,47,85)</sup> :

##### 1) Analjezikler

- a. Opioid (Santral etkili)
- b. Nonopioid (Periferik etkili)

##### 2) Antienflamatuvar ilaçlar

- a. Steroidal antienflamatuvar ilaçlar
- b. Non-steroidal antienflamatuvar ilaçlar
- c. Enzim preparatları (Hyalüronidaz, streptokinaz)

##### 3) Antibiyotikler

##### 4) Diğer ilaç ve yöntemler

- a. Trankilizanlar
- b. Antihistaminikler
- c. Akapunktur

#### 3. a. Opioid Analjezikler

'Opiate', opiumdan türetilen ilaçları isimlendirmek için kullanılırken, morfin benzeri etkisi olan doğal veya sentetik tüm ilaçlar için 'Opioid' teriminden söz edilmektedir. <sup>(106)</sup>

Opioid analjezikler primer olarak ağrının giderilmesiyle ilgili olarak kullanılan ilaçlardır. Bu gruptaki ilaçlar sadece analjezik olarak kullanılmamakta, bunun yanında terapötik antitusif ve konstipatif etkilerinden de

faydalanılmaktadır. Ancak, respiratuar depresyon, pupiller konstriksiyon ve istenmeyen durumlardaki konstipatif etkileri oldukça ciddi sorunlardır. Opioidlerin sürekli kullanımlarında, analjezik etkilerine karşı tolerans gelişmekte ve bunun sonucunda da fiziksel ve bazen psikolojik bağımlılık ortaya çıkmaktadır.<sup>(35)</sup> Opioidlerin spesifik olarak santral sinir sistemi ve periferik sahada oluşturdukları etki mekanizması henüz tam olarak anlaşılamamıştır. 1970'lerin başlarında, santral sinir sisteminde 'opiate reseptörler' olarak isimlendirilmiş olan opioidler ile stereo-spesifik ve reversibl olarak kombine sahalar keşfedilmiştir; opioidlerin bu reseptörlere bağlanmasıyla spesifik farmakolojik yanıtlar elde edilmektedir.<sup>(35)</sup>

### **3. b. Non-Opioid Analjezikler**

Non-opioid analjezikler, benzer etki mekanizmasına sahip ve klinik olarak önemli olan antipiretik, antiinflamatuar, analjezik özellikleri paylaşan çeşitli gruptaki ilaçları içermektedir. Periferik etkili analjezikler olan bu ilaçlar, oral yoldan alınabilmeleri, terapötik dozlarının santral sinir ve respiratuar sistem depresyonuna yol açmaması ve etkili ağrı giderici özellikleri nedeniyle yaygın olarak kullanılmaktadırlar.<sup>(18)</sup>

Nonopioid ajanlar, prototiplerine göre tanımlanarak 'Aspirin benzeri' ilaçlar olarak tanınırlar. Bu gruptaki ilaçlar daha yaygın olarak ve antiinflamatuar etkilerinden dolayı '*Non Steroidal Anti Enflamatuarlar*' (NSAI) olarak bilinirler. NSAI ilaçlar, zayıf asitlerdir ve diklofenak, ibuprofen, piroksikam vs. gibi ajanlar bu gruba girerler. Parasetamol birçok yönden aspirine benzerse de doğal bir bileşiktir ve anlamlı bir antiinflamatuar etkiye sahip değildir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO), aspirin benzeri ilaçları genellikle orta şiddetli analjezikler



olarak sınıflandırırken, opioid ilaçları kuvvetli ve hafif opioidler olarak iki alt gruba bölmüştür. <sup>(106)</sup>

### **3. c. Antienflamatuar İlaçlar**

Oral cerrahi uygulamalar sonucu oluşan ağrı, ödem ve trismus gibi şikayetler, glukokortikosteroidlerin membran stabilize edici antiöksudatif etkisinden veya non steroidal ilaçların siklooksijenazı inhibe etme özelliğinden faydalanılarak azaltılmaktadır. <sup>(65)</sup>

#### **3. c. i. Steroidal Antienflamatuar İlaçlar**

Kortikosteroidlerin antienflamatuar etkisinden ilk olarak 1949 yılında Hench ve arkadaşları tarafından romatoid artrit'in tedavisi amacıyla yararlanılmıştır. 1950'li yıllarda ise oral cerrahi uygulamalarından sonra hidrokortizonun antienflamatuar olarak kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır. <sup>(36)</sup>

Kortikosteroidlerin vücut fonksiyonları üzerinde çok sayıda etkisi vardır. Bu maddeler karbohidrat, protein, yağ ve purin metabolizması; elektrolit ve su dengesi; böbrek, iskelet-kas, kardiyovasküler ve sinir sistemleri üzerine etkilidirler. Kortikosteroidlerin işlevlerinden belki de en önemlisi kapiller dilatasyon, ödem formasyonu, fibrin depozisyonu, lökosit migrasyonu ve fagositoz ile birlikte etki göstermek yoluyla enflamasyonun engellenmesi veya baskılanmasıdır. <sup>(36)</sup>

İstenen antienflamatuar etkinin elde edilmesi için, kortikosteroidlerin vücutta salınımına uğrayan normal fizyolojik seviyesini aşan dozda uygulanması gerekir. Sıklıkla eksojen olarak verilen kortikosteroidler kandan 24 saatten az sürede elimine edilse de, antienflamatuar etkilerinin üç gün sürdüğü belirtilmiştir. <sup>(2,11,36,39)</sup> Hidrokortizonun normal koşullar altında adrenal bez

tarafından günlük salınımı 15-30 mg.'dır. Ancak, stressli koşullarda günde 300 mg. hidrokortizon üretilebilmektedir. (2,36)

Kortikosteroidlerin etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Ancak, yakın zamanda yapılan çalışmalarda, c<sub>11</sub> pozisyonundaki bir keton ile steroidlerin, karaciğer tarafından, glukokortikoid etki için gerekli olan aktif 11-hidroksil formuna metabolize edildikleri bildirilmiştir. Steroidlerin lenfokin, prostaglandin, serotonin, bradikinin, kortisol, *migratory inhibiting factor* ve  $\beta$ -endorfin seviyelerini azalttığı gösterilmiştir. (40,41,66) Bazı araştırmacılar, steroidlerin hücre membranının stabilizasyonunu sağladığını ve lenfositler, monositler, eosinofiller üzerinde baskılayıcı etkileri olduğunu belirtmişlerdir. (36,46)

### **3. c. ii. Non Steroidal Antienflamatuar İlaçlar**

Aspirinin geçmişi, salisilat içeren bitki preparasyonlarının kullanıldığı çok eski dönemlere dayanır. Celcius, tarif ettiği dört klinik enflamasyon bulgusunu ortadan kaldırmak ve hastayı rahatlatmak için söğüt ağacının yapraklarından elde ettiği ekstreleri kullanmıştır. Artan vücut ısısının düşürülmesi amacıyla söğüt kabuklarının kullanımının ilk klinik denemesi 1763 yılında Edward Stone tarafından rapor edilmiştir. Söğüt kabuğunun, vücutta metabolize edildiğinde, salisilik asite ayrılan salisilik alkol içerdiğini ilk olarak 1829 yılında Leroux keşfetmiştir. Bayer'de bir bilim adamı olan Felix Hoffman, salisilatın acı tadını azaltmak amacıyla 1897 yılında salisilik asitin asetilatlandırılmış formunun sentezini sağlamıştır. 1899'da Dreser asetilsalisilik asitin ilk farmakolojik denemesini başlatmıştır ki bu preparasyon, aspirin ticari ismi altında Bayer firmasının orijinal olarak tüm dünyada pazarlamasını yaptığı ilaçtır. 1893 yılında asetaminofen de tanıtılmış ancak 1949 yılına kadar yaygın kullanım alanı

bulamamıştır. Aspirinin birçok değişik olası etki mekanizmaları bulunmaktadır. Ancak, bunların arasında en fazla kabul göreni 'siklooksijenaz enzimi ile irreversibl etkileşim göstermesi sayesinde prostaglandin sentezinin inhibisyona uğraması'dır. Bugün endometasinle yapılan çalışmalar sayesinde siklooksijenazın diğer birçok irreversibl inhibitörleri tanıtılmıştır. Kimyasal yapıları birbirine zıt olmasına rağmen bu ilaçlar, benzer terapötik etkinliklerinden dolayı aynı grup içinde toplanırlar.<sup>(106)</sup>

• **NSAI İlaçların Sınıflandırılması**<sup>(69)</sup>

**I. Asidik ilaçlar**

1. Salisilik asit türevleri: Aspirin, sodyum salisilat, kolinmagnezyum trisalisilat, salsalat, salisilsalisilik asit, sulfasalazin
2. Propiyonik asit türevleri: İbuprofen, naproksen, flurbiprofen, ketoprofen, fenoprofen, tiaprofenik asit, oksaprozin
3. Asitik asit türevleri:
  - a) İndolasetik asit: Endometazin, sulindak, etodolak, tolmetin
  - b) Heteroaril asetik asit: Ketorolak
  - c) Fenilasetik asit: Diklofenak
4. Fenamik asit türevi: Mefenamik asit, meklofenamik asit, flufenamik asit, etofenamat
5. Enolik asit türevleri:
  - a) Oksikamlar: Piroksikam, tenoksikam
  - b) Pirazolonlar: Fenilbutazon, oksifenbutazon, dipiron, azoprazon

**II. Nonasidik ilaçlar**

- a) Alkanonlar: Nabumeton, prokuazon

b) COX-2 selektif inhibitörleri: Nimesulide, meloksikam

c) COX-2 spesifik inhibitörleri: Celecoxib, rofecoxib

### III. Analjezik antipiretik ilaçlar: Paraminofenol türevleri (asetaminofen)

#### • Antienflamatuar İlaçların Etki Mekanizması

Vane ve arkadaşları 1971 yılında, aspirinin ve endometasin'in Gine domuzu akciğer homojenatlarında, insan plateletlerinde ve köpek dalağında in vivo olarak COX enzimini inhibe ettiğini ve dolayısıyla tüm prostanooidlerin sentezini engellediğini göstermiştir. Böylelikle, NSAİ ilaçların enflamasyona karşı araziidonik asidin prostaglandine dönüşmesini inhibe etme ve periferik prostaglandin üretiminde azalmaya sebep olma özelliği ortaya çıkmış oldu.<sup>(59,104)</sup>

1990 yılında, Masferrer ve arkadaşlarının COX-2 isoformlarını bulması daha az yan etkiye sahip selektif inhibitörlerin geliştirilmesine imkan tanımıştır.<sup>(58,59)</sup>

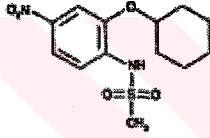
Non-selektif NSAİ ilaçların yol açtığı gastrointestinal (GI) komplikasyonlardan dolayı, GI toksisitenin azaltılmasını hedefleyen çalışmalar yapılmıştır.<sup>(59)</sup> Asit salınımını baskılayan H<sub>2</sub>-reseptör antagonistleri kullanılmış ancak yetersiz sonuç alınmıştır.<sup>(59)</sup> En sık uygulanan prostaglandin analogu olan *misoprostol*, GI semptomları azaltabilmekte ancak diare'ye neden olmaktadır. Çeşitli NSAİ ilaçların, asit üretiminin inhibitörü olan ajanlarla *-omeprazole gibi-* birlikte verilmesi GI irritasyona karşı sınırlı yarar sağlamaktadır. *Sukralfat*, GI traktusu örtüleyen visköz topikal bir ajandır ancak NSAİ ilaçlara bağlı oluşan GI toksisitenin azaltılmasındaki faydası kesin olarak belirlenememiştir. Bir *nonasitik prodrug* olan *nabumetone* ve etodolak'ı 'COX-2 inhibitörleri' olarak

nitelemek istenilmesine rağmen bu ilaçların geliştirilmiş GI güvenilirlikleri, selektif COX-2 inhibisyonunun dışında kalan özelliklerine bağlı olarak ortaya çıkar. Ancak, bu yaklaşımlardan hiçbirisi oluşan GI yan etkilerin ortadan kaldırılması açısından tatmin edici değildir. <sup>(59)</sup>

### 3. c. iii. Selektif COX-2 İnhibitörleri

Günümüzde sahip oldukları terapötik potansiyel ve GI sistem açısından güvenilirlikleri nedeniyle COX-2 inhibitörlerin kullanımı yaygınlaşmaya başlamıştır. Bu ilaçlardan sıklıkla tercih edilenleri şunlardır:

#### NS-398:



*Methanesulfonamide, N-(2-(cyclohexylamino)-4-nitrophenyl)*

COX-2 selektivitesi çok yüksek bir kimyasal bileşiktir. Bu ajanın koyun plasentasında in vitro olarak endometasine eşit güçte COX-2 inhibisyonuna yol açtığı gösterilmiştir. Ancak, COX-1 üzerinde herhangi bir etkisi yoktur. NS-398'in COX-2/COX1 oranı üzerine bir çalışma henüz mevcut değildir. <sup>(104)</sup>

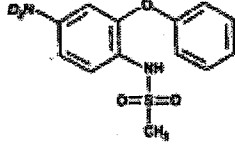
**Meloksikam:** Enolik asit türevi olup yeni bir ilaçtır. İnsan rekombinant enzimleri üzerinde yapılan çalışmalarda COX-2/COX-1 oranı yaklaşık 0.01 olarak bulunmuş bir selektif COX-2 inhibitörüdür. <sup>(104)</sup> Oral ve parenteral formları mevcuttur. Karaciğerde aktif metabolitlerine ayrılan bu ilaç vücuttan eşit oranda idrar ve feçesle atılır. Plazma yarı ömrü 20 saattir ve uzun etkili olduğu için günde bir kez kullanılır. <sup>(69)</sup>

**Celecoxib:** Romatoid artrit ve osteoartrit'e etkisi bilinen ancak analjezik etkisi göreceli olarak daha az olan bir ilaçtır. Yeni grup ilaçlardan olan celecoxib üzerine yapılan in vitro çalışmada ilacın COX-2 selektivitesinin 375 kez fazla olduğu görülmüştür. <sup>(26)</sup>

Celecoxib, oral uygulama ile, pik plazma seviyesine 3 saat sonunda ulaşır. İlaç hepatik metabolizma yoluyla elimine edilir ancak idrar ve feçeste %3 oranında değişmeden kalabilmektedir. Oral yoldan günde 200 mg. tek doz veya 100 mg.'dan iki doz alınır. Romatoid artrit tedavisinde etki gösterdiği doz günde 2 kez 200 mg. olmak üzere toplam 400 mg.'dır. <sup>(59)</sup>

**Rofecoxib:** Düşük dozları osteoartrit, yüksek dozları ağrı ve romatoid artrit tedavisi için kullanılan rofecoxib'in uygulama dozları 12.5, 25 ve 50 mg.'dır. Oral kullanımdan sonra iyi bir şekilde absorbe edilir. Plazma proteinlerine bağlanma oranı %87 olup, plasenta ve beyin omurilik bariyerini aşma özelliğine sahiptir. Karaciğerdeki sitosolik enzimler aracılığıyla metabolize olur ve safrada inaktif glukoronid metaboliti şekline dönüşerek itrah edilir. <sup>(59)</sup>

Ehrich ve Dallob'un, <sup>(29)</sup> celecoxib, rofecoxib ve ibuprofenin analjezik etkilerinin karşılaştırılması amacıyla yaptıkları çalışmada, rofecoxib(50 mg.), celecoxib'e (200 mg.) göre daha üstün, ibuprofen (400 mg.) ile eşdeğer bulunmuştur. Rofecoxib'de ağrının ortadan kalkma süresinin celecoxib ve ibuprofen'e kıyasla daha uzun olduğu saptanmıştır.

**Nimesulide:**

*Methanesulfonamide, N-(4-nitro-2-phenylphenyl)-*

**Farmakodinamik özellikler**

Nimesulide, antipiretik ve analjezik özelliklere sahip bir non-steroidal antienflamatuar ilaçtır. Bu bileşik zayıf asidiktir ( $pK_a=6.5$ ) ve diğer NSAİ ilaçlardan, kimyasal yapısında asitik grup olarak yer alan sulfonanilide kısım nedeniyle ayrılır. <sup>(23,57)</sup>

**Antienflamatuar etki**

Nimesulide, diğer tüm NSAİ ilaçlarda olduğu gibi, COX-2'nin baskılanması sonucu endojen prostaglandinlerin sentezini inhibe etmek yoluyla etki gösterir. Nimesulide'in COX-2 üzerindeki selektif etkisi sayesinde bu ilaç, özellikle gastrik prostaglandin sentezi ve endotelial prostasiklin sentezi (kanama riski) gibi NSAİ ilaçların bilinen önemli yan etkilerine sahip değildir. <sup>(78)</sup> Öte yandan, COX-1 ve COX-2 enzimlerine karşı inhibisyon etkisi ve oranının belirlendiği çalışmalar sonucunda, selektivite oranı 10'un üzerinde olan NSAİ ilaçlar arasında nimesulide'in %0.1'lik inhibisyon potansiyeli ile en önde gelen ajanlardan biri olduğu ortaya konmuştur. <sup>(30,78,104)</sup> (Tablo-2)

İlaç	COX-2/COX-1 oranı
Piroksikam	250
Tolmetin	175
Asetilsalisilik asit	166
Sulindak	100
Endometasin	60
Tolfenamik asit	16.7
Ibuprofen	15
Parasetamol	7.4
Sodyum salisilat	2.8
Flurbiprofen	1.3
Carprofen	1
Meloksikam	0.8
Diklofenak	0.7
Naproksen	0.6
Nimesulide	0.1

**Tablo-2:** Nimesulide ve diğer NSAİ ilaçların COX-1 ve COX-2'e karşı karşılaştırmalı aktivite oranları

Ayrıca, ilacın etki mekanizmasının daha karmaşık olduğu ve etkisini; 'serbest radikallerin oluşumunun engellenmesi ve hipoklorik asit bağlayıcı özelliği', 'lökosit agregasyonu ve kemotaksisini önleyici aktivitesi', 'histamin salınımı üzerine etkileri', 'nötrofil myeloperoksidaz yolu', 'bradikinin aktivitesi', 'tumor-necrosis faktor- $\alpha$  salınımı', 'kıkırdak degradasyonu', 'metalloproteaz sentezi', 'fosfodiesteraz tip IV inhibisyonu', 'platelet agregasyonu ve platelet aktive edici faktörün sentezi' gibi çeşitli mekanizmalar yoluyla gösterdiği belirtilmiştir. <sup>(23)</sup>

Yapılan çalışmalarda nimesulide'in, prostaglandin sentezinin COX-2 inhibisyonunun bloke edilmesi yoluyla inhibe edilmesine ek olarak oksijenin serbest radikallerinin de üretimini engellediği gösterilmiştir. Enflamasyon bölgesinde proteinaz, özellikle elastaz ile antiproteinazlar dengeli durumda bulunurlar. Antiproteinazları 'elastaz spesifik protein inhibitör' veya ' $\alpha_1$ -antitripsin ( $\alpha_1$ -AT)' oluşturur. Hipoklorik asit, metalloproteazları ve  $\alpha_1$ -AT'i inaktive eder. Elastaz/antielastaz dengesi ise nötrofil akümüülasyonunun yoğun olduğu



dönemde elastaz lehine bozulur ve doku yıkımı oluşur. Nötrofil elastaz inhibe edilirse doku yıkımı da engellenebilir. Nötrofiller fagositoz için aktifleştğinde, nötrofillerde myeloperoksidaz artışı olur ve bu enzim aktif hale geçtiğinde enflamasyon alanında artmış olan hidrojenperoksid'in yıkımı gerçekleşir. Yıkım ürünleri olarak hipoklorik asit, OH radikali ve O<sub>2</sub> radikali ortaya çıkar. Nimesulide varlığında ortama  $\alpha_1$ -AT eklendiğinde, nimesulide serbest O<sub>2</sub> radikallerini bağlayıp  $\alpha_1$ -AT'in inaktivasyonunu engellemektedir. Böylece, nimesulide enflamasyon sahasında dokunun kendi kendini sindirimini önlemekte ve ilacın serbest radikalleri bağlamasıyla antioksidan aktivitesi ortaya çıkmaktadır. (22,23,49,83)

Nimesulide'in O<sub>2</sub> radikallerinin üretimi üzerindeki etkisi nötrofillerde bulunan sitosolik fosfodiesteraz tip IV (cAMP-spesifik, c-AMP'i parçalayan) üzerindeki inhibitör etkisi ile bağlantılı olabilir. Bu enzim c-AMP'i parçalar ve dolayısıyla inhibe olduğunda hücrede c-AMP artışı olur. Bu artış ise fosfolipaz A<sub>2</sub>'i inhibe ettiğinden bu sayede enflamatuvar yanıt engellenir. Diğer taraftan, c-AMP artışı proteinkinaz'ı uyarır. Bu enzim polimorf nüveli lökositlerin kemotaksisini ve serbest O<sub>2</sub> radikalinin oluşumunu engeller. Nimesulide, bu yolla da indirekt olarak antioksidan aktivite göstermektedir. (78)

Tool ve ark.,<sup>(97)</sup> nimesulide'in in vitro olarak nötrofillerde bulunan platelet aktive edici faktör'ün (PAF) sentezini de inhibe ettiğini göstermişlerdir. In vitro olarak aktive edilen nötrofillere nimesulide uygulandıktan sonra PAF, lökotrien B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>) ve c-AMP düzeyleri ölçülmüş, c-AMP'nin yüksek, PAF ve LTB<sub>4</sub> düzeylerinin düşük olduğu saptanmıştır. Nimesulide'in PAF sentezini nasıl

inhibe ettiği tam olarak bilinemesi de, bu inhibisyonun fosfodiesteraz IV'ün ve ardından fosfolipaz A<sub>2</sub>'nin inhibisyonuyla sağlandığı açıklanmıştır.

İnsan bazofil ve doku mast hücrelerinden histamin salınımının nimesulide tarafından *in vitro* olarak inhibisyonu, ilacın fosfodiesteraz tip IV enzimini bloke etme yeteneği ile ilişkilidir. Nimesulide'in hem histamin salınımını azaltıp, hem de TXB<sub>2</sub> sentezini inhibe ederek anafilaktik reaksiyon gelişimini engellediği gösterilmiştir. (23, 49,78)

### **Antipiretik ve Analjezik Etki**

Ferreira,<sup>(32)</sup> sıçan ön bacağı hiperaleji modelini kullanarak nimesulide'in, interlökin-1 $\beta$  ve interlökin-8'in mediatörlüğünü yaptığı hiperalejinin üzerinde etkisi olmaksızın, bradikinin ve tümör nekrotize edici faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) antagonisti olduğunu rapor etmiştir. Araştırmacı, ilacın hiperaleji üzerinde direkt etkisinin olmadığını ve diğer hiperalejik sitokinlerden sorumlu olan TNF- $\alpha$ 'nın salınımını inhibe ederek antipiretik etkisini gösterdiğini ifade etmiştir.

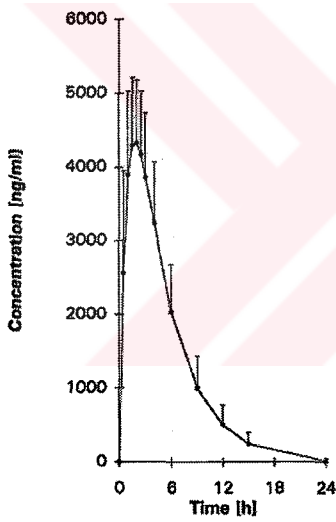
Osteoartritis, kanser, kulak, üst solunum yollarının enflamatuar hastalıkları, prostatovesiculitis, akut tromboflebitis, ürogenital enflamasyon ve travmatik yaralanmalarda uygulanmasıyla ilgili olarak yapılan çalışmalarda nimesulide'in etkin ağrı kesici özelliği olduğu saptanmıştır. Ayrıca, postoperatif ağrı tedavisinde kullanıldığında, karşılaştırıldığı ajanlara göre en azından eşit seviyede veya üstün analjezik etkinliğe sahip olduğu ortaya çıkmıştır. (4,23,81,91,105)

### **Farmakokinetik Özellikler**

#### **Emilimi ve dağılımı**

Lücker ve ark.,<sup>(55)</sup> sağlıklı erişkin bireylere nimesulide tabletlerin 50-200 mg. arasında değişen dozlarda oral yoldan verilmesi ile yapılan çalışmalardan

sonra elde edilen sonuçları birarada değerlendirmiş ve sözü geçen dozlarla, 1.98 – 9.85 mg/lt arasında değişen ortalama maksimum plazma konsantrasyon değerlerine ( $C_{max}$ ), 1.67 – 3.17 saatler ( $t_{max}$ ) arasında ulaşıldığını belirtmişlerdir. 100-200 mg.'lık granül formlarının uygulanmasından sonra ise benzer  $C_{max}$  değerlerine (4.11-5.60 mg/lt) daha kısa sürede (1.22-2.08 saat) ulaşılmıştır. Ptacek ve ark.,<sup>(77)</sup> 26 gönüllü birey üzerinde yaptıkları çalışmada nimesulide 100 mg. tek doz uygulaması sonrasında 24 saat boyunca periyodik olarak alınan örneklerde maksimum plazma seviyesine uygulamadan 1.8 saat sonra ulaşıldığını ve ilacın yarı ömrünün 3 saat olarak belirlendiğini açıklamışlardır (Grafik-1).



**Grafik-1:** 100 mg tek doz uygulamasından sonra nimesulide ortalama plazma konsantrasyon grafiği

Yedi gün boyunca günde 2 kez 100 mg. verilen nimesulide'in oral yoldan uygulamasında steady state (kararlı durum) için *ortalama*  $C_{max}$ , tek doz uygulamasına göre biraz daha yüksek (3.11mg/lt X 2.86 mg/lt) bulunmuştur. Ancak,  $t_{max}$  (2.67saat X 2.63 saat) ve AUC değerleri (22.56mg/lt X 22.69 mg/lt) için anlamlı bir fark gözlenmemiştir. <sup>(23)</sup>

Ugazio ve ark.'nın<sup>(100)</sup> çalışmasında rektal yoldan uygulanan nimesulide'in oral tablet formlarına göre biyoyararlanım oranının %54-65 arasında artış gösterdiği belirlenmiştir. 100-200 mg. rektal nimesulide uygulaması sonrası  $t_{max}$  daha uzun (3-4.58 saat) ancak  $C_{max}$  (2.14-2.32 mg/lit) daha düşük olarak saptanmıştır.

Lücker ve ark.'nın<sup>(55)</sup> çalışmasında yemek sonrası verilen 100 mg. nimesulide oral tablet uygulamalarında  $C_{max}$  değerlerinde aç karnına yapılan uygulamalara göre %21 oranında düşüş saptanmıştır. AUC (Area under the plasma-time concentration curve – *plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinin altında kalan alan*) için herhangi anlamlı bir değişiklik gözlenmemiş olup bu sonuçlar gıda alımının nimesulide emilim oranında veya zamanında çok sınırlı etki oluşturduğunu ortaya çıkarmıştır.

### **Metabolizma ve Eliminasyonu**

Nimesulide'in metabolize edildiği organ karaciğerdir. Tek doz 200 mg. oral uygulama sonrasında ilacın yüksek seviyede metabolize edildiği (idrarda değişmeden kalan miktar %1-3 dolayındadır) ve metabolitlerin idrarda  $\approx$ %70, feçeste ise  $\approx$ %20 oranında saptandığı belirlenmiştir.<sup>(56)</sup> İlacın başlıca metaboliti 4-hidroksi-nimesulide'dir ve bileşiğin anti-enflamatuar aktivitesinde rol aldığı belirtilmiştir.<sup>(23)</sup>

Nimesulide plazma proteinlerine %99 oranında bağlanma kapasitesine sahiptir. Bağlanmamış kısımlar geniş bir konsantrasyon aralığında sabit kalmaktadır (0.8-19.4 mg/lit). Bundan dolayı, doz artışı etkinin artışına sebep olmaz. Karaciğer ve böbrek yetmezliği durumunda ise albumine bağlanma azaldığından doz azaltılması gerekebilir.<sup>(23)</sup>

**b) Terapötik Etki (Postoperatif ağrı ve enflamasyon için)**

Nimesulide'in analjezik etkisinin, antienflamatuar/analjezik etkinliği bilinen diğer NSAİ ilaçlara göre anlamlı farklar göstermediği fakat antienflamatuar etkinliğinin daha fazla olduğu ortaya konulmuştur.<sup>(23)</sup>

**Tolerabilite**

Nimesulide'in iyi bir tolerabilite profiline sahip olduğu bilinmektedir. Ancak, en çok rapor edilen yan etkileri de şunlardır:

**Gastrointestinal rahatsızlıklar:** Epigastrik ağrı, mide yanması, mide bulantısı, diare, kusma

**Cilt reaksiyonları:** Döküntü, kaşıntı

**Merkezi sinir sistemi etkileri:** Baş dönmesi, sersemlik hissi, uyku hali, baş ağrısı.<sup>(23)</sup>

Nimesulide, tavsiye edilen dozlar uygulandığında, astım problemi olan ve aspirin hipersensitivitesine sahip veya bazı NSAİ ilaçlara karşı intoleransı bulunan hastalar tarafından gayet iyi tolere edilebilmektedir.<sup>(14)</sup>

Osteoartritis için günde iki kez olmak üzere 100 mg. (toplam 200 mg) nimesulide granül uygulamasını içeren bir çalışmada, 133 hastadan 7'sinin karaciğer enzim değerlerinde (Aspartat aminotransferaz, alanin aminotransferaz veya alkalın fosfataz) %20 artış, 2'sinde yükselmiş plazma kreatinin değeri ve 7'sinde ise plazma ürik asit değerlerinde artış saptanmıştır.<sup>(27)</sup> Nimesulide hakkında renal tolerabilite çalışmaları yapan Warrington ve ark.,<sup>(107)</sup> gönüllü 16 genç sağlıklı erkek bireye 7 gün boyunca 400, 600, 800 mg/gün gibi yüksek dozlar uygulamışlardır. Araştırmacılar, günde 800 mg. nimesulide uygulanan 2 hastada orta şiddette renal toksisite gözlemişlerdir. Klinik uygulama dozlarının

yukarısında çok üstünde olan 400 ve 600 mg/gün uygulamalarında dahi nimesulide, gönüllü bireyler tarafından iyi tolere edilmiştir. <sup>(23)</sup>

Sağlıklı genç gönüllülerde minimal renal toksisite gösteren nimesulide'in, özellikle yaşlı bireylerde olmak üzere renal fonksiyon azalması veya kısıtlanması görülen hastalarda kullanılması pek tavsiye edilmemektedir. <sup>(23)</sup>

NSAI ilaçlar hepatotoksik olarak değerlendirilmektedirler. Pratik olarak tüm NSAI ilaçlar hepatik transaminazların asemptomatik olarak artmasına neden olurlar. <sup>(53,60,72)</sup> Bu ilaçların aynı zamanda akut hepatit ve fulminant karaciğer yetmezliği, hatta ölüme sebep olacak seviyede karaciğer yetmezliğine neden oldukları bildirilmiştir. <sup>(60)</sup>

### **İlaç Etkileşimleri**

Nimesulide plazma proteinlerine bağlanır ve bağlantı alanlarından fenofibrat, salisilik asid, valproik asid ve tolbutomid gibi ilaçlar tarafından koparılabilir. Aynı durum, warfarin, serfoperazon, furosemid ve glibenklamid için geçerli değildir. Buna karşılık, nimesulide, metotraksat ve furosemid'i plazma proteinlerine bağlantı yerlerinden koparabilir. <sup>(74)</sup> Dozu günlük protrombin zamanına göre düzenlenmiş warfarin ile 11 gün boyunca günde 100 mg. nimesulid uygulanmış 12 sağlıklı gönüllü üzerine yapılan çalışmada bu iki ilaç arasında bir etkileşime rastlanmamıştır. Her gün 5 mg. warfarin verilen 10 hasta üzerinde yapılan 7 günlük 100 mg. nimesulid uygulaması hemokoagülatif parametrelerde (Protrombin zamanı, parsiyel tromboplastin zamanı, plazma fibrinojen seviyesi, kanama zamanı) anlamlı bir azalmaya neden olmamıştır. <sup>(23)</sup>

Steinhauslin ve ark.'nın <sup>(93)</sup> aynı anda furosemid uygulanmakta olan 8 gönüllü bireye 5 gün boyunca günde iki defada verilen toplam 200 mg.

nimesulid ile yapılmış olan araştırmalarında, furosemid'in AUC değerinde (*plazma konsantrasyonu-zaman eğrisinin altında kalan alan*) ve diüretik etkisinde azalma görülmüştür. Diüretik etkinin azalması, böbreklerdeki prostaglandin sentezinin inhibisyonuna bağlanmaktadır.

Auteri ve ark.,<sup>(9)</sup> günde 200 mg. nimesulid ve 400 mg. teofilin'in beraber verildiği kronik obstruktif akciğer hastalığına sahip 10 erişkin bireyde, teofilinin AUC değerlerinde azalma saptandığını bildirmişlerdir. Yazarlar, nimesulide'in iyi tolere edildiğini ve akciğer fonksiyon parametrelerinde anlamlı bir değişikliğe sebep olmadığını açıklamışlardır.

Orta seviyede kalp krizine yakalanmış 9 hasta üzerinde kısa dönem (7 gün) uygulanan 100 mg./gün nimesulid, plazma digoksin için steady-state (Denge durumu) konsantrasyonlarında bir etki oluşturmamıştır.<sup>(10)</sup> Tip II diabet problemi olan ve antidiabetik ilaçlarla (Gliklazid, glipizid, glibornuride, metformin) tedavisi devam eden 10 hasta üzerinde aynı doz ve süredeki uygulamada nimesulide'in, açlık kan şekeri ile glukoz toleransını etkilemediği bildirilmiştir.<sup>(23)</sup>

#### **4. İLAÇ KONSANTRASYONU-ETKİ İLİŞKİSİNİN BELİRLENMESİ**

##### **AMACIYLA FARMAKOKİNETİK- FARMAKODİNAMİK MODEL**

##### **OLUŞTURMA**

İlacın dozu ile plazma ve diğer vücut sıvılarında meydana gelen ilaç konsantrasyonları arasındaki ilişki farmakokinetiğin konusudur. Doz veya onun oluşturduğu konsantrasyon ile etki şiddeti arasındaki ilişki ise farmakodinamiğin alanına girer.<sup>(50)</sup>

Hayvan ve insanlarda ilaçların zamana dayalı farmakolojik etkilerinin ölçülmesi temel alınarak verilerin analiz edildiği ve yorumlandığı matematiksel PK/PD modelleri geliştirilmiştir. Bu modellerin temel aldığı prensipler şunlardır:

- a) Biyolojik sıvılarda bulunan ilacın ölçülmesi ve değerlendirilmesi için güvenilir metodolojilerin varlığı ve etkinin ölçülmesi için daha fazla olanak
- b) Doğru ve iyi yerleştirilmiş matematiksel sub-modeller. Örneğin, doz-konsantrasyon/etki ilişkisi için kullanılan Hill denklemi.

Plazmada ilaç düzeyinin görüntülenmesi ile ilişkili yeni gelişmeler (*Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi*) PK/PD korelasyonu ile ilgili konuya yönelik ilgi ve tartışmaların artmasını sağlamıştır.<sup>(92)</sup> PK-PD modeller, ilaç plazma konsantrasyonları ve ilaçların oluşturduğu etkiler üzerine değişkenlik gösteren salınım oranlarını saptamak üzere kullanılırlar.<sup>(103)</sup> Örneğin, Hossain ve Ayres, ateşli çocuklarda asetaminofen için 12 saatte bir oral yolla verilen ve kontrollü salınım gösteren bir form geliştirmek için PK/PD modeli oluşturmuşlardır. Ağrı rahatlama skorları ve vücut ısısındaki azalmalar, etkin ilaç konsantrasyonlarını belirlemek üzere farmakokinetik eğriler üzerine süperimpoze edilmiştir. Böylece, ilacın etkisinin maksimum olduğu doz ve doz aralığı belirlenmiştir.<sup>(44)</sup>

Birçok çalışmada terapötik ve/veya yan etkiler plazma ilaç konsantrasyonları ile ilişkilendirilmiştir. Klinik ilaç araştırma ve geliştirme süreçleri, kinetik-dinamik modellerin hesaplanabilir potansiyelleri tarafından verimli hale getirilebilir. PK/PD model oluşturma yoluyla değişik preparatların çeşitli doz ve şekilleri için ilaç konsantrasyonları ve konsantrasyonla ilişkili etkiler ortaya çıkarılabilir. Kinetik-dinamik ilişkinin bilinmesi doz seçimi için rasyonel kararlar alınmasını sağlayacak sonuçlara ulaştırabilir. Bunun ötesinde,



PK/PD model uygulamaları, risk grubundaki hastalarda ve ilaç etkileşimlerinde uygun dozların verilmesine yönelik bir zemin oluşturabilir.<sup>(103)</sup>

#### **4. a. Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (High pressure liquid chromatography – HPLC)**

Kromatografinin kelime anlamı 'renk yazımı'dır. Eski Yunanca'da chromatus; renk, graphein ise yazmak demektir Bugün kromatografi 'Ayırma Bilimi anlamına gelmektedir. Kromatografi, ayrılacak bileşenlerin iki faz arasında dağıtılması esasına dayanır. Bu fazlardan biri geniş bir yüzey alanına yayılmış sabit bir yatak oluştururken, diğer faz hareketli olup sabit fazın üzerinden akarak ilerler. Bir karışımdaki bileşenlerin her türlü fiziksel ve kimyasal özellikleri ne kadar farklı olursa, söz konusu karışım o kadar kolay ayrılabilir.<sup>(43)</sup>

Benzer amaçlı birçok fiziksel ve kimyasal yöntemlerden kromatografiyi ayıran başlıca özellik, karşılıklı olarak birbirleriyle karışmaz iki fazın temas halinde ve bir fazın sabit, diğerinin hareketli şekilde bulunmasıdır. Hareketli faza dahil edilen örnek karışım, hareketli faz tarafından sistemden taşındıkça iki faz arasında çok zaman bir seri etkileşimlere uğrar. Bu etkileşimler, sabit fazı taşıyan bir kolondan geçen hareketli fazın etkisi altında, bireysel komponentlerin göç hızını idare eder. HPLC yöntemi ile molekül ağırlığı 50'den bir kaç milyona kadar olan maddeler analiz edilebilirler.<sup>(43)</sup>

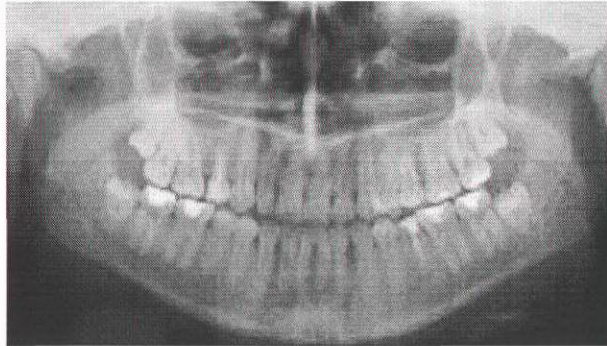
## GEREÇ VE YÖNTEM

### 1. GEREÇ

Bu çalışmada, Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Kliniği'ne başvuran ve herhangi bir sistemik hastalığı bulunmayan, 19 – 26 yaşları arasındaki 17'si kadın, 11'i erkek olmak üzere toplam 28 hastadan yararlanıldı. Bu hastalar, daha önceden çekim endikasyonu konulmuş ve Pell - Gregory klasifikasyonunda 2B sınıfına giren çift taraflı simetrik gömük veya yarı gömük alt akıl dişlerine sahip olmaları (Resim 1.) nedeniyle seçildiler (Tablo-1).

	Hasta sayısı	Olgu sayısı
KADIN	17	34
ERKEK	11	22
TOPLAM	28	56

**Tablo-3:** Cinsiyet ve yaş gruplarına göre hasta ve olgu dağılımı



**Resim-1:** Çift taraflı simetrik gömük alt akıl dişleri

Operasyon sonrasındaki Şikayetlere karşı ve farmakodinamik-farmakokinetik iliŐkiyi veriliş zamanına göre araŐırmak üzere kullanılacak NSAİ ilaĉ olarak nimesulide (Mesulide<sup>®</sup> tablet, 100 mg<sup>1</sup>.) seĉildi.

Cerrahi uygulamalar iĉin, akıl diş operasyonlarında kullanılan rutin cerrahi enstrümanlar, lokal anesteziik solüsyon olarak %3'lk prilokain hidroklorür (Citanest-octa<sup>®2</sup>) ve kemik frezleme iŐemi sırasında soĉutma ve irrigasyonun saĉlanması amaciyla serum fizyolojik kullanıldı.

Aĉız aĉıklıĉı iĉin lĉekli pergelden, preoperatif dönemde saĉlıklı masseter kası ve cilt altı doku kalınlıĉı ile operasyon sonrasında oluşan ödemin lĉlmesi iĉin ATL<sup>®3</sup> marka ultrason cihazından faydalanıldı (Resim-2).



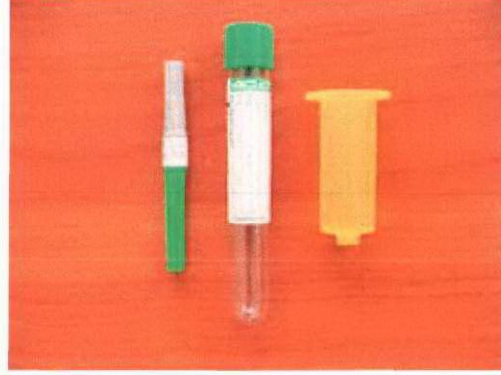
**Resim-2:** demi deĉerlendirmek amaciyla kullanılan ultrason cihazı

<sup>1</sup> Pfizer İlaĉları A. Ő, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup> Astra Zeneca İlaĉ San ve Tic. Ltd. Ői. Üretici firma; EczacıbaŐ İlaĉ San ve Tic. A. Ő İstanbul

<sup>3</sup> Bothwell, WA, USA

Çalışmaya alınan hastaların kanları 21 gauge kalınlığında kanül<sup>4</sup> ve vacutainer kullanılarak 9 ml.'lik lithium heparinli tüplerde<sup>5</sup> toplandı (Resim-3).



**Resim- 3:** Vacutainer ve lithium heparinli tüp

Hastalardan alınan kanların plazmalarının ayrıştırılması için 'Harrier 18/60'<sup>6</sup> marka santrifüj cihazından yararlanıldı (Resim-4).



**Resim- 4:** Santrifüj cihazının görüntüsü

<sup>4</sup> Greiner, bio-one, Austria

<sup>5</sup> Greiner, bio-one, Austria

<sup>6</sup> Sanyo Inc., Japan

HPLC ile nimesulide miktar tayini yapabilmek için test maddesi ve plazmaya uygulanacak ekstraksiyon yöntemi içerisinde başka bir antiinflamatuvar özellikte ajan olan NS-398<sup>7</sup> {methanesulfonamide, N-[2-(cyclohexyloxy)-4-nitro-phenyl]-} iç standart olarak kullanıldı (Resim 5). H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>, NaOH, toluen ise ekstraksiyonda gereken reaktiflerdi. Ekstraksiyon sırasında santrifüj (Harrier 18/80 ), çalkalayıcı (IKA HS 501), vorteks (Heidolph 54111), vakum kondansatör (Turbovap LV Zymark), mikrosantrifüj (Eppendorf) tüp (1.5 ml), ultrasonik su banyosu (Transsonic TS 540) ve otomatik pipetler (Brand) kullanıldı.

Toplanan insan plazması örneklerinde nimesulide miktar tayini yapmak için uygulanan HPLC yönteminde mobil faz (metanol-sitrat-7-fosfat tamponu) hazırlamak amacıyla reaktif olarak asetonitril, metanol, sitrik asit, sodyum dihidrojen sülfat ve HPLC için uygun saflıkta su kullanıldı. Ayrıca, üretici firmadan<sup>8</sup> etken madde olan nimesulide (methanesulfonamide, N-[4-(cyclohexyloxy)-4-nitro-phenyl]-) sağlandı.



Resim- 5: NS-398 20 mg.

<sup>7</sup>Cayman Chemicals, Ann Arbor, MI, USA

<sup>8</sup>Helsinn, İsviçre

Ekstraksiyon sonrası hazırlanan örneklerin enjeksiyonu için otomatik enjektörden<sup>9</sup> ve nimesulide'in saptanması için HP1100 UV dedektörden<sup>10</sup> faydalanıldı. Yapılan analizlerle ilgili ayrıntılı görüntü ve bilgi edinilmesi için Ege Üniversitesi İlaç Geliştirme ve Farmakokinetik Uygulama Araştırma Merkezi Laboratuvarı'nda bulunan bilgisayar sistemi ve yazılım programı<sup>11</sup> kullanıldı (Resim- 6).



Resim- 6: HPLC sistemin görüntüsü

## 2. YÖNTEM

Klinik çalışmalara başlanılmadan önce, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 5/1/2000 tarihinde onay alındı.

Hastalardan alınan ayrıntılı anamnezden sonra bu bireyler, çalışmaya alınma kriterlerimize göre değerlendirildiler. Koşulları uygun olan hastalara 'Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu' okutulduktan sonra kabul edenlere bu metin imzalatıldı.

<sup>9</sup> Spark®, USA

<sup>10</sup> HP1100® G1314A, USA

<sup>11</sup> HP1100 – yazılım:HP-Chem station vers.1100

### Çalışmaya alınma kriterleri

- Simetrik gömük akıl dışı operatif çekim endikasyonu konmuş olan hastalar
- Herhangi bir akut enflamasyonu bulunmayan hastalar
- Cerrahi girişime engel herhangi bir sistemik rahatsızlığı bulunmayan hastalar
- Operasyondan en az iki hafta öncesine kadar herhangi bir ilaç tedavisi uygulanmamış olan hastalar
- Hamilelik veya loğusalık döneminde olmayan hastalar
- NSAİ ilaçlara karşı aşırı duyarlılık göstermeyen hastalar

**Tablo- 4:** Hastaların operasyondan önce nimesulide uygulanarak yapılan çalışmaya alınma kriterleri

## 2. a. Farmakodinamik Verilerin Elde Edilmesi

Onay alınmış hastaların birinci ve ikinci operasyonları, randomizasyon esasına göre her iki gruba dahil edilecek şekilde düzenlendi.

**A Grubu :** Operasyondan dört gün önce nimesulide kullanımına başlayan grup

**B Grubu :** Operasyondan bir gün önce nimesulide kullanımına başlayan grup

Hastaların opere edilecek taraftaki yarım çeneleri üzerinde, girişimden bir hafta önce, Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyodiagnostik Anabilim Dalı'nda, cilt altı doku ve masseter kası ultrasonografik ölçümleri yapılarak elde edilen görüntüler arşivlenmek üzere print edildi. Ultrason ölçümlerinin yapılması için önce hastaların yatar konumda ve sabit pozisyonda kalmaları sağlandı ve kendilerinden en kuvvetli biçimde dişlerini sıkmaları istendi. Bu sırada prob mandibula alt kenarına paralel şekilde masseter kasının üzerinde konumlandırıldı ve en fazla kasılan saha monitörde görüntülenerek ölçüm alanı olarak kullanıldı. İstirahat konumunda iken sözkonusu alanda cilt altı dokuların ve masseter kasının maksimum kalınlık gösterdiği noktalar arası mesafeler

milimetrik düzeyde ölçüldü. Ultrasonografik uygulamalar, saatte 5-11 mHz'lik prob kullanılarak yapıldı (Resim-7).



**Resim- 7:** Ultrason ölçümleri için probun yerleştirilmesi

Operasyondan önce, tüm hastalara ilaçları randomizasyon şemasında belirtilen düzende verilmiş olup operasyonu yapan hekim, hastanın kaç gün önce ilaç kullanımına başladığı konusunda bilgilendirilmedi. Ancak, hastalardan ilaçlarını sabah, akşam tam 12 saatlik aralıklarla almaları istendi ve operasyonlara sabah dozundan 15 dakika sonra başlandı.

Operasyon sabahı, hastalardan ağızlarını mümkün olduğu kadar açmaları istenerek alt ve üst santral kesici dişlerin insizal kenarları arasındaki mesafe pergel ile milimetrik olarak ölçüldü. Bu işlem birer dakika ara ile üç kez yapıldı, bulunan değerlerin aritmetik ortalaması alındı ve hastaların maksimum ağız açıklığı belirlenerek arşivlenmek üzere kaydedildi (Resim-8).



**Resim-8:** Hastanın maksimum ağız açıklığının ölçümü



Operasyon için gerekli hazırlıklar tamamlandıktan sonra, lokal anestezi yapılmadan hemen önce 21 gauge kanül ve vacutainer ile hastalardan kan alındı. Alınan kan, 9 ml'lik lithium heparin içeren tüplerle analizlerin yapıldığı 'Ege Üniversitesi İlaç Geliştirme ve Farmakokinetik Merkezi Laboratuvarı'na taşındı.

Tüm operasyonlar için toplam 2.5 cc. lokal anestezik madde kullanılarak mandibüler blok sağlandı.

Operasyonlarda ensizyon, trigonum retromolare bölgesinde kret üzerinden başlatılıp, alt ikinci molar dişin distalinden, geniş tabanlı bir lambo oluşturmak amacıyla yaklaşık 120° açı verilerek vestibulum oris'e indirildi ve alt birinci molar dişin distal hizasında sonlandırıldı. Raspatorium ile mukoperiostal lambo kaldırılarak kemik açığa çıkarıldı. Kemik retansiyonunu kaldırmak için serum fizyolojik ile soğutulan rond frezlerden faydalanıldı. Yeterli miktarda kemik frezlendikten sonra elevatör ve davye yardımıyla diş çıkarıldı. Diş folikülü ortamdaki uzaklaştırılıp artıklar kürete edildi ve keskin kemik kenarları yuvarlatılarak kavitenin içi 10 cc. serum fizyolojikle yıkandı. Lambonun yerine adapte edilmesinden sonra yara 3.0 ipek iplikle primer olarak suture edildi. Operasyon sahasını örtüleyen gaz bezi tampon ısırtılan hastalar 45 dakika gözlem altında tutuldu ve gerekli kontroller yapıldı.

Operasyonlara başlanmasından itibaren girişimin evrelerinde harcanan zaman ve toplam çalışma süresi hesaplanarak kaydedildi. Tüm operasyonlar aynı hekim ve yardımcıları tarafından gerçekleştirildi. Ancak, hastanın randomizasyon şemasına göre hangi gruba ait olacağı önceden danışman öğretim üyesince belirlendi ve bu konuda ameliyat ekibine bilgi verilmedi.

Hastalara, operasyondan önce başlatılan 2x1 100 mg. nimesulide uygulamasına devam etmeleri hatırlatılmış olup, kendilerine ödemi önleyecek başka bir tavsiyede bulunulmadı. Buna karşılık, ilk gün 6.'ncı saatteki ağrı ölçümünün yapılmasından sonra ağrının şiddetine göre gerek duyulursa parasetamol grubu bir ilaç almaları tavsiye edildi.

Hastalardan, postoperatif 6. saatte tekrar 9 ml. kan alınarak lithium heparinli tüp içinde, yukarıda belirtilen merkezin laboratuvarına götürüldü. Kan alındıktan hemen sonra, hastalardan 'Sözel Ağrı Skalası' üzerinde hissettikleri ağrı şiddetini işaretlemeleri istendi.

1	2	3	4	5
Ağrısız	Hafif	Orta	Şiddetli	Düşünülebilecek en şiddetli ağrı
<b>Huskisson Ağrı Skalası</b>				

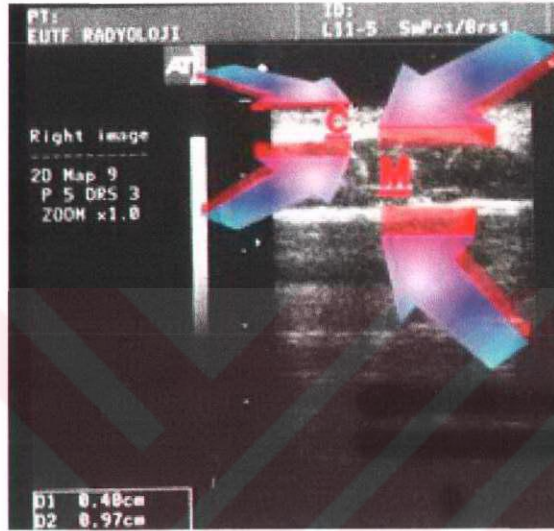
Postoperatif 48. saatte (2. gün), sabah dozlarını almadan önce hastalardan vacutainer ile tekrar kan alınıp söz konusu merkeze taşındı. Hastalardan 'Sözel Ağrı Skalası'nda ağrı şiddetini işaretlemeleri istendi ve yukarıda belirtilen yöntemle ağız açıklığı ölçümü yapılarak trismus düzeyi belirlendi. E.Ü. Tıp Fakültesi Radyoloji Kliniği'nde yapılan ölçümlerle ödem sonucu oluşan doku kalınlığı artışı belirlenip, print edildi (Resim- 9).



**Resim- 9:** Postoperatif dönemde oluşan ödemin ölçümü

Aynı işlem ve ölçümler postoperatif 72. saat (3. gün) ve 168. saatlerde(7. gün) tekrarlandı.

Tüm hastalarımızdan operasyon öncesinde saptanan, ultrasonografik masseter kası kalınlıkları ile postoperatif 48., 72. ve 168. saatlerde elde edilenler karşılaştırılarak ödemin neden olduğu farklar hazırlanmış olan izleme formlarına işlendi (Resim-10).



C: Cilt altı doku kalınlığı

M: Kas kalınlığı

C+M: Toplam kalınlık

Resim-10: Hastamıza ait ultrason örneği

Her operasyon için 48, 72 ve 168. saatlerde oluşan ödemin operasyon öncesi ölçümlere göre farkları belirlendi. Daha sonra,  $\% \text{ ödem} = (\text{ölçüm}_t - \text{ilk ölçüm}) / \text{ilk ölçüm}$  formülü kullanılarak ödemin seviyesindeki artma ve azalmanın  $\%$  olarak oranı hesaplandı. Aynı şekilde, hasta izleme formlarına işlenmiş olan trismus ait ağız açıklığı ölçümleri için  $[\% \text{ trismus} = (\text{ölçüm}_t - \text{ilk ölçüm}) / \text{ilk ölçüm}]$  formülü kullanılarak ağız açıklığındaki zamana bağlı değişimlerin oranı hesaplandı. Her süre için saptanan ödem ve trismus ait  $\%$  oran değerleri kaydedildi.

Birinci operasyonlar ile ilgili tüm işlemler tamamlandıktan sonra başka herhangi bir tedavi ya da ilaç uygulaması olmadan en az 3 haftalık sürenin

geçmesi beklendi ve hastaların ikinci operasyonları, diğer grup içinde değerlendirilecek şekilde aynı yöntemle gerçekleştirildi.

Operasyon öncesinde ve farmakodinamik verilerin toplandığı dönemlerde elde edilen tüm kan örnekleri, alındıktan hemen sonra İlaç Geliştirme ve Farmakokinetik Uygulama Araştırma Merkezi Laboratuvarı'na taşındı ve orada zaman kaybedilmeden 10 dakika süreyle 6000 devir/dk hızla santrifüjlenerek plazmaları ayrıştırılıp cam laboratuvar tüplerine toplandı. Plazma örnekleri, aynı laboratuvar da 'Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografi' (High-performance liquid chromatographic - HPLC) yöntemi ile ilacın kantitatif plazma düzeyinin saptanmasına yönelik olarak -20°C'lik ortamda saklandı.

## **2. b. Farmakokinetik Verilerin Elde Edilmesi**

Farmakokinetik verileri elde etmek için, önce boş insan plazmasına 1/1000 ve 1/100'lük nimesulide ile 1/100'lük NS-398 eklendi. Ekstraksiyon işlemi uygulanarak geri kazanım çalışmaları yapıldı. Sonra nimesulide'in artan konsantrasyonda çözeltileri hazırlanarak kalibrasyon eğrileri çizildi. Hem yukarıdaki işlemler, hem de hasta plazmalarındaki nimesulide'in tayini için hepsine 50 µl H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ve 300 µl toluen eklendi ve asidik faza çekilmek üzere 20 dakika çalkalandı. Elde edilen çözeltiler 10 dakika 10000 devirde santrifüjlendi ve üst kısımda biriken organik faz (toluen fazı) ependorf tüplerinde toplandı. Geri kazanımın yüksek olmasını sağlamak için alt kısımda kalanın üzerine toluen eklenip tekrar aynı çalkalama ve santrifüj işlemlerinden geçirilerek toplanan üst faz, birincisinin üzerine eklendi. Daha sonra, biriken toluen fazı 225 µl NaOH ile nötral konuma getirildi ve 20 dakika çalkalanıp 10 dakika santrifüjlenerek altta kalan alkali faz yeni ependorf tüplerde toplandı. Bu yeni

çözeltilere tekrar toluen fazını oluşturmak üzere 100 µl H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub> ve 800 µl toluen eklendi. Bir kez daha 20 dakika çalkalanıp 10 dakika santrifüjlendikten sonra oluşan üst fazlar yeni tüplere aktarıldı ve geri kalan alt fazın üzerine 800 µl toluen konularak aynı çalkalama ve santrifüj işlemlerinden geçirildi. Toplanan üst fazlar öncekilere eklendi ve elde edilen bu çözeltiler azot gazı ile kurutuldu.

Hazırlanan örnekleri kolondan geçerken sürükleyecek olan mobil fazın hazırlanması için her analiz günü ayrı metanol-sitrat-7-fosfat tamponu hazırlandı. Kolon mobil faz ile 0.2ml/dk hızda en az 3 saat şartlandırıldı. Dedektör önceden nimesulide'in tayini için gerekli dalga boyu ( $\lambda=254$  nm) için ayarlandı. Kolon geçiş hızı 1 ml/dk olarak düzenlendi ve kromatogram bitiş süresi 15 dk'ya ayarlanıp zemin düzeyi ve sızıntı kontrolü yapıldı. Azot gazıyla kurutulan örnekler, ultrasonik banyoda çözülmeye bırakıldı ve elde edilenler mobil fazda çözülerek otomatik enjektör ile 50 µl olarak sisteme enjekte edildi. Daha önceden boş plazmalara nimesulide ve iç standart ekilerek hazırlanan çözeltilerin kullanılmasıyla nimesulide için HPLC yöntemi oluşturuldu. Ortaya çıkan kalibrasyon eğrilerinde, nimesulide için kromatografik retansiyon zamanları 5.9 - 6.050'nci dakikalar olarak saptandı. Hastalardan toplanan plazma örnekleri ile, belirtilen zamanlarda nimesulide için kalibrasyon eğrilerine uyan pik grafikler elde edildi.

Her hasta için örneklerin alındığı saatlerdeki ilaca ait pik plazma seviyeleri zamana uyarlanıp grafiğe geçirilerek araştırmamızda uyguladığımız doz ve veriliş sürelerine göre nimesulide'in postoperatif dönemdeki farmakokinetiği ortaya çıkarıldı.

Farmakokinetik verilerin istatistiksel değerlendirilmesi için *General Linear Model Test* uygulandı. Aynı test, farmakodinamik unsurlardan ödem ve trismus için de kullanıldı. Ağrının istatistiksel aralığında ise Friedman ve Wilcoxon Signed Ranks Test'ten yararlanıldı.



# BULGULAR

## 1.PLAZMA KONSANTRASYON DÜZEYLERİ (FARMAKOKİNETİK BULGULAR)

Operasyondan 4 gün önce nimesulide'e başlayan (A grubu) ve girişimden 1 gün önce aynı ilaç uygulanan (B grubu) hastalardan operasyondan

HASTA No	A GRUBU					B GRUBU				
	PKA.0	PKA.6	PKA.48	PKA.72	PKA.168	PKB.0	PKB.6	PKB.48	PKB.72	PKB.168
1	0,008866	0,021759	0,406496	0,473488	0,393595	0,080327	0,222946	0,231697	0,189281	0,02625
2	0,446808	0,638545	1,117887	0,666528	0,517987	0,581024	0,673184	0,839451	0,82199	0,488814
3	0,791975	0,511018	0,263407	0,361167	0,650346	0,859803	0,453739	0,516773	0,330068	0,076928
4	0,934365	0,505115	0,57894	0,042776	0,035745	0,567309	0,395261	0,693732	0,484201	0,043082
5	1,267838	1,059377	1,77107	1,597075	1,336265	0,819893	0,923778	1,300394	1,491292	0,989091
6	1,214958	0,909938	0,63768	0,657789	0,684743	1,077795	1,019745	0,979528	0,614784	0,252079
7	0,496698	0,372559	0,672425	0,954017	0,081006	0,591604	0,640768	0,433874	0,812766	0,047998
8	0,067384	0,418639	0,495532	0,410134	0,418384	0,093562	0,429005	0,693338	0,66715	0,386321
9	0,441103	0,293012	0,014914	0,356092	0,114235	0,499878	0,381969	0,519592	0,422284	0,014914
10	0,222684	0,370617	0,321961	0,365058	0,259844	0,496269	0,297863	0,357739	0,344931	0,277312
11	0,11778	0,906042	1,093954	0,761007	0,785824	0,228512	0,925658	1,14999	1,124473	0,170698
12	0,06724	0,450093	0,172934	0,104273	0,144521	1,00403	0,540534	0,787728	0,046176	0,488722
13	0,346419	0,321795	0,384302	0,262433	0,408343	0,523206	0,288138	0,35423	0,445072	0,35704
14	1,103001	1,180318	1,344516	1,207603	1,936074	0,252116	0,084208	0,535389	0,458714	0,107927
15	0,314468	0,355188	0,807137	0,530857	0,507284	0,243701	0,251701	0,391448	0,479126	0,058897
16	0,275061	0,63551	0,868658	0,238784	0,31477	0,20839	0,192024	0,500643	0,128743	0,107282
17	1,575497	1,839017	1,740009	1,834751	1,314204	1	1,561222	0,823505	1,078322	1,081575
18	0,385345	0,184921	0,596221	0,556891	0,199289	0,041604	0,156187	0,424744	0,279731	0,061448
19	1,085076	0,431641	0,589092	0,564296	0,443414	0,707481	0,541266	0,98731	0,684693	0,871267
20	0,831572	0,651957	0,694792	0,881804	0,373742	0,265443	0,678952	0,790048	0,737629	0,036887
21	0,752319	0,750864	0,934525	0,646957	0,606812	0,862181	0,553764	0,218268	0,285095	0,184025
22	0,744734	0,958624	1,495831	1,268635	0,797682	0,651444	1,039941	0,529737	0,501306	0,544059
23	0,307954	1,035779	0,871431	0,136701	0,284476	0,814413	0,570483	0,093459	1,375522	0,260998
24	0,934066	0,628099	0,591637	0,531388	0,460131	0,749685	0,518712	0,537337	0,413391	0,568197
25	1,210825	0,679657	0,318223	0,827588	0,318223	0,842142	0,686511	0,958568	0,315222	0,210988
26	0,813174	1,022951	1,1653	1,106031	1,113133	0,474696	1,092217	1,205231	1,157111	0,176326
27	0,590536	0,450212	0,657672	0,3752	0,446145	0,472222	0,25433	0,406761	0,363516	0,569456
28	0,260229	0,379790	0,342685	1,439521	0,498376	0,289966	0,37979	0,67352	0,838147	0,80374
<b>Ortalama</b>	<b>0,628856</b>	<b>0,641537</b>	<b>0,748187</b>	<b>0,684244</b>	<b>0,551593</b>	<b>0,54768</b>	<b>0,562639</b>	<b>0,640501</b>	<b>0,603241</b>	<b>0,330797</b>
<b>Std. Hata</b>	<b>0,075314</b>	<b>0,0796474</b>	<b>0,079647</b>	<b>0,080837</b>	<b>0,076096</b>	<b>0,053656</b>	<b>0,058556</b>	<b>0,053732</b>	<b>0,064607</b>	<b>0,056005</b>

Tablo-5: A ve B gruplarında farklı zamanlara ait plazma nimesulide düzeyleri

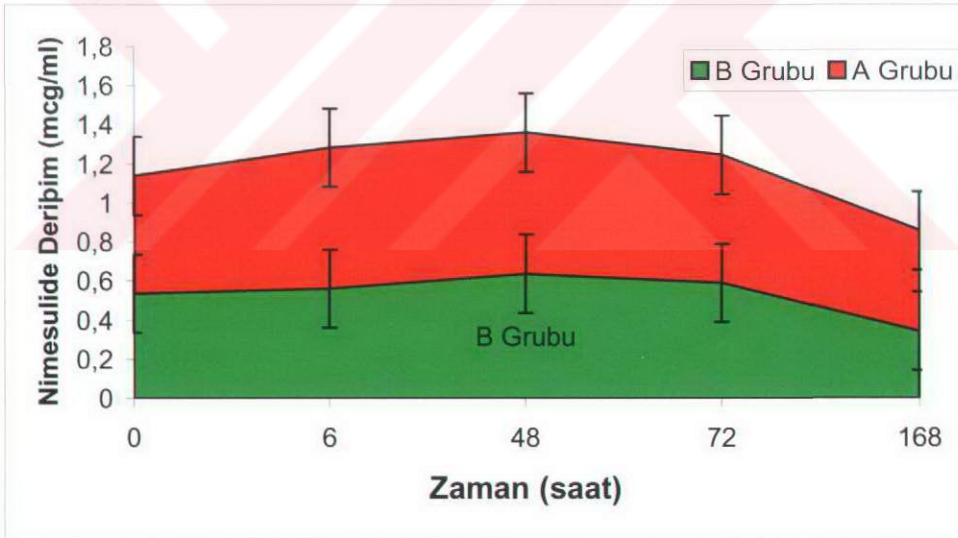
hemen önce, 6 saat sonra ve 48., 72., ve 168. saatlerde alınan kan örneklerinden HPLC ile ölçülen nimesulide plazma düzeyleri Tablo-5'de görülmektedir.

A ve B grubunda 0, 6, 48, 72 ve 168. saatlerdeki nimesulide plazma düzeylerini karşılaştırmak amacıyla belirtilen zamanlara ait konsantrasyon düzeylerinin ortalamaları Tablo-6'da belirtilmiştir.

	0.saat	6.saat	48.saat	72.saat	168.saat
A GRUBU	0,603668	0,72293716	0,722937	0,655164	0,513491
B GRUBU	0,534873	0,56148074	0,63808	0,591411	0,344488

**Tablo-6:** A ve B gruplarına ait farmakokinetik verilerin ortalaması (mcg/ml)

Bu ortalamaların 0, 6, 48, 72 ve 168. saatlere göre dağılımı Grafik-2'de izlenmektedir.



**Grafik-2:** A ve B gruplarına ait plazma nimesulide düzeylerinin zamana karşı dağılımı

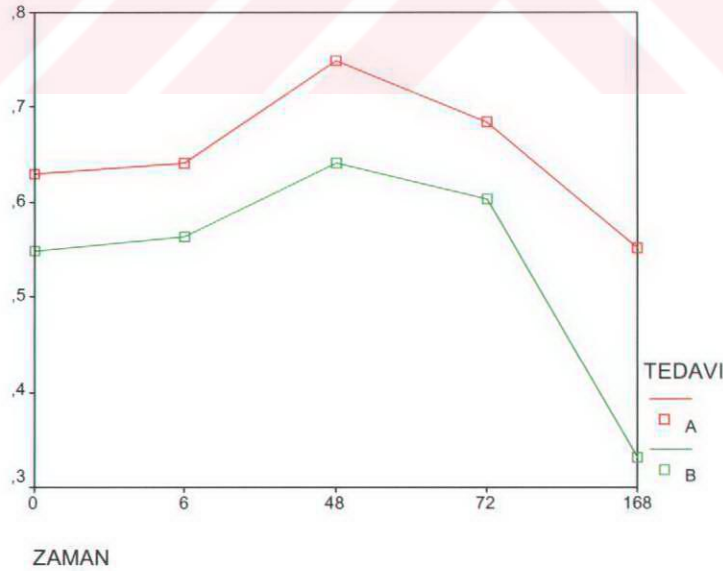
Belirtilen zamanlardaki ortalama nimesulide düzeyleri açısından gruplar arasında ortaya çıkan farkların istatistiksel yönden anlamlı olup olmadığını saptamak amacıyla uygulanan Genel Lineer Model Test Analizi sonuçları Tablo-7'de gösterilmiştir.



KAYNAK	KARELER TOPLAMI	SERBESTLİK DERECESESİ	KARELER ORTALAMASI	F	p DEĞERİ
TEDAVİ GRUPLARI	0,908	1	0,908	5,192	0,031
TEDAVİ GRUBU HATALARI	4,723	27	0,175		
ZAMAN	2,015	4	0,504	6,580	0,000
ZAMAN HATASI	8,271	108	7,658E-0,2		
TEDAVİ GRUBU/ZAMAN	0,208	4	5,195E-02	1,019	0,401
HATA (TEDAVİ GRUBU/ZAMAN)	5,506	108	5,098E-02		

**Tablo-7:** A ve B gruplarına ait değerlerin karşılaştıran Genel Lineer Model Test tablosu

Tablo 7.'de grupların karşılaştırılması ile elde edilen  $p=0.031$  değerinin  $p=0,05$ 'den küçük olması nimesulide plazma düzeyleri yönünden A ve B grupları arasında anlamlı fark oluştuğunu göstermektedir. 0. (Operasyondan hemen önce), 6., 48., 72, ve 168 saatlerde nimesulide plazma konsantrasyonlarında A grubu yönünde oluşan fark, istatistiksel verilerin ışığında Grafik-3'e yansıtılmıştır.



**Grafik-3:** A ve B gruplarının plazma ilaç düzeyi-zaman eğrileri

## 2. OPERASYON SONRASINDA OLUŞAN AĞRI, ÖDEM VE TRİSMUS İLE İLGİLİ BULGULAR (FARMAKODİNAMİK BULGULAR)

### 2. a. Ağrı

Huskisson Ağrı Skalasına göre A ve B grubu uygulamaları sonrasında kaydedilen ağrı şiddetine ait değerler Tablo-8 ve Tablo-9'da gösterilmiştir.

A GRUBU Hasta No.	AĞRI			
	6. SAAT	48. SAAT	72. SAAT	168. SAAT
1	3	2	1	1
2	2	1	1	1
3	2	1	1	1
4	2	2	1	1
5	2	1	1	1
6	3	2	2	1
7	2	1	1	1
8	2	1	1	1
9	2	1	1	1
10	2	1	1	1
11	2	1	1	1
12	3	2	2	1
13	2	2	1	1
14	2	1	1	1
15	2	1	1	1
16	3	2	1	1
17	2	2	1	1
18	3	2	2	1
19	3	2	1	1
20	2	2	1	1
21	3	2	1	1
22	2	2	1	1
23	2	2	1	1
24	2	1	1	1
25	3	2	1	1
26	2	1	1	1
27	3	2	2	1
28	2	2	2	1

**Tablo-8:** A grubundaki uygulamalara ait ağrı şiddeti bulguları  
*Ağrı düzeyleri: 1-hiç 2-hafif 3-orta 4-şiddetli 5-dayanılmayacak kadar şiddetli*

A grubu uygulamalarından sonraki 6. saatlerde yapılan değerlendirmelerde 9 hasta orta, 19 hasta ise hafif düzeyde ağrı duydu.

48. saatlerdeki belirlemelerde ise, 16 hastada hafif düzeyde ağrı varken, 12'sinde mevcut değildi.

72. saatlerde, hafif düzeyde ağrı duyan 5 hastaya karşılık, 23 hastada yakınma yoktu.

168. saatlerde hiçbir hastada ağrı söz konusu değildi.

B GRUBU Hasta No.	AĞRI			
	6. SAAT	48. SAAT	72. SAAT	168. SAAT
1	3	2	2	1
2	3	2	1	1
3	3	2	1	1
4	3	2	2	1
5	2	1	1	1
6	4	3	3	1
7	2	1	1	1
8	2	1	2	1
9	3	2	2	1
10	2	2	2	1
11	2	2	1	1
12	4	2	2	1
13	3	2	1	1
14	2	2	1	1
15	3	2	1	1
16	3	2	2	1
17	2	2	2	1
18	4	3	2	1
19	3	2	1	1
20	3	2	1	1
21	3	3	2	1
22	3	2	1	1
23	3	2	1	1
24	2	1	1	1
25	3	2	2	1
26	2	1	1	1
27	3	2	2	1
28	2	2	1	1

Tablo-9: B grubundaki uygulamalara ait ağrı şiddeti bulguları

B grubu uygulamalarından sonraki 6. saatlerde yapılan değerlendirmelerde, 3 hastada şiddetli, 15'inde orta, 10'unda ise hafif ağrı mevcuttu.

48. saatlerde 3 hastada orta, 20'sinde hafif düzeyde ağrı saptanırken, 5 hastada yakınma yoktu.

72. saat değerlendirmelerinde hastalardan 1'i orta, 12'si hafif ağrıdan söz ederken, 15 hastada ağrı saptanmadı.

168. saatlerde ağrı ile ilgili bir bulguya rastlanmadı.

Ağrı şiddetine ait söz konusu verilerin kesikli değer oluşturması nedeniyle öncelikle ağrı şiddetleri açısından A ve B grupları arasında 6, 48, 72, 168. saatlerde herhangi bir farkın olup olmadığını ortaya koyabilmek için nonparametrik testlerden Friedman Testi ile elde edilen ortalama dizilim değerleri Tablo-10'da gösterilmiştir.

	Ortalama dizilim
A.6	6,73
A.48	4,29
A.72	3,00
A.168	2,48
B.6	7,50
B.48	5,48
B.72	4,04
B.168	2,48

**Tablo-10:** A ve B grubundaki ağrı şiddetine ait değerlerin ortalama dizilim tablosu.

Söz konusu ortalama dizilimlere ait test istatistiği Tablo-11'de verilmiştir.

N	28
Ki-kare	152,888
Serbestlik derecesi	7
<b>p değeri</b>	<b>0,00</b>

**Tablo-11:** Friedman Test istatistiği tablosu

Tablo-11'de Friedman Test istatistiği sonucunun  $p=0,05$  değerinden küçük olması ağrı şiddetine ait değerler açısından A grubu lehine istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğunu göstermektedir.

Bu farkın saptanması ile çiftli karşılaştırma yapılması öngörüldüğünden Wilcoxon Signed Ranks Testi uygulandı. Sözü geçen farklara ait test değerleri Tablo-12'de izlenmektedir.

		N	Ortalama dizilim	Dizilimlerin toplamı
B.6-A.6	Negatif dizilim	0 <sup>a</sup>	0,00	0,00
	Pozitif dizilim	12 <sup>b</sup>	8,0	120,00
	Kuyruk	16 <sup>c</sup>		
	Total	28		
B.48-A.48	Negatif dizilim	0 <sup>d</sup>	0,00	0,00
	Pozitif dizilim	10 <sup>e</sup>	5,50	55,00
	Kuyruk	18 <sup>f</sup>		
	Total	28		
B.72-A.72	Negatif dizilim	1 <sup>g</sup>	6,00	6,00
	Pozitif dizilim	10 <sup>h</sup>	6,00	6,00
	Kuyruk	17 <sup>i</sup>		
	Total	28		
B.168-A.168	Negatif dizilim	0 <sup>j</sup>	0.00	0,00
	Pozitif dizilim	0 <sup>k</sup>	0.00	0,00
	Kuyruk	28 <sup>l</sup>		
	Total	28		

**Tablo- 12:** A ve B grubu uygulamaları sonrası her bir zaman diliminde elde edilen negatif-pozitif kuyruk ve ortalama dizilim tabloları

a)B.6<A.6 b)B.6>A.6 c)A.6=B.6 d)B.48>A.48 e)B.48>A.48 f)A.48=B.48 g)B.72<A.72 h)B.72>A.72 i)A.72=B.72 j)B.168<A.168 k)B.168>A.168 l) A.168=B.168

6. saatlerde; 12 kişide B grubu uygulaması sonucu oluşan ağrı, A grubundakine göre daha fazla oldu. 16 hastada A ve B uygulamaları arasında ağrı yönünden fark bulunamadı.

48. saatlerde; 10 hasta A grubu uygulaması sonucu daha az ağrı hissetti.

Geri kalan 18'inde A ve B grubu uygulamaları ağrı yönünden eşit sonuç verdi.

72.saatlerde, bir hasta B uygulaması sonucunda A uygulamasına göre daha az ağrı duydu. 10 hastaya B grubu uygulaması daha fazla ağrı hissettirdi. 17 hastanın A ve B uygulamaları sonucu eşit düzeyde ağrı duyduğu belirlendi.

168 saatlerde ise, tüm hastaların artık ağrı duymadıkları saptandı.

A ve B grubunda elde edilen ağrı şiddetine ait değerlerin Wilcoxon Signed Ranks Test uygulanmasıyla elde edilen istatistiksel değerler Tablo-13'de gösterilmiştir.

	B.6-A.6	B.48-A.48	B.72-A.72	B.168-A.168
Z	-3,464 <sup>a</sup>	-3,162 <sup>a</sup>	-2,714 <sup>a</sup>	0,000 <sup>b</sup>
Asimtotik çift yönlü p değeri	0,001	0,002	0,007	1,000

**Tablo-13:** A ve B gruplarında kaydedilen ağrı şiddetine ait Wilcoxon Signed Ranks Test değerleri

Tablo-13'e göre 6. saat için elde edilen  $p=0,001$  değeri  $p=0,05$ 'den küçük olduğu için gruplar arasında ağrı şiddeti açısından istatistiksel olarak A grubu lehine anlamlı fark vardır. Aynı şekilde, 48. ve 72. saatlerde de ikinci ve üçüncü sütunda görülen  $p=0,002$  ve  $p=0,007$ ;  $p=0,05$ 'den küçük olduklarından A ve B grupları arasında ağrı şiddeti açısından A grubu yönünde anlamlı fark bulunduğu anlaşılmaktadır.

A ve B grupları için 168. saatteki ağrıya ait değerler ile yapılan teste bulunan  $p=1,00$  değeri,  $p=0,05$ 'den büyük olduğu için iki grup arasında istatistiksel bir fark saptanmadı. Bu sonuç, her iki operasyon sonucu bir hafta sonra ağrı ile ilgili bir semptomun kalmadığını istatistiksel olarak gösteren bir bulgudur.

## 2. b. Ödem

A ve B gruplarında 0., 48., 72. ve 168. saatlerde elde edilen ultrasonografik ölçümlerin yanısıra ödem miktarındaki zamana bağlı farklar ile ödemdeki değişikliklerin % oranı hesaplandı. Ölçüm ve hesap sonuçları Tablo-14 ve 15'de gösterilmiştir.

A GRUBU	0. SAAT	48. SAAT	72. SAAT	168. SAAT	48 SAAT FARK	72 SAAT FARK	168 SAAT FARK	48. SAAT%	72.SAAT %	168. SAAT %
1	12,8	15,7	15	12,1	2,90	2,20	-0,70	22,66	17,19	-5,47
2	16,9	19,6	18,6	16,3	2,70	1,70	-0,60	15,98	10,06	-3,55
3	14,6	16,6	15,9	15,1	2,00	1,30	0,50	13,70	8,90	3,42
4	14	14,9	14,2	13,3	0,90	0,20	-0,70	6,43	1,43	-5,00
5	13,7	14,9	14,7	13,2	1,20	1,00	-0,50	8,76	7,30	-3,65
6	16,1	16,9	16,1	15,8	0,80	0,00	-0,30	4,97	0,00	-1,86
7	11,2	15,3	13,9	12,4	4,10	2,70	1,20	36,61	24,11	10,71
8	16,2	17,1	16,8	16,4	0,90	0,60	0,20	5,56	3,70	1,23
9	15,3	17,4	17,4	14,9	2,10	2,10	-0,40	13,73	13,73	-2,61
10	15,9	17,9	17,3	14,7	2,00	1,40	-1,20	12,58	8,81	-7,55
11	15,3	16,7	16,3	15,6	1,40	1,00	0,30	9,15	6,54	1,96
12	8,5	12,5	12,6	11,4	4,00	4,10	2,90	47,06	48,24	34,12
13	16,9	17,1	15,6	15,7	0,20	-1,30	-1,20	1,18	-7,69	-7,10
14	16,9	19,4	16,1	15,1	2,50	-0,80	-1,80	14,79	-4,73	-10,65
15	14,5	18,2	16,2	14,7	3,70	1,70	0,20	25,52	11,72	1,38
16	18,3	20,4	19,2	18,3	2,10	0,90	0,00	11,48	4,92	0,00
17	12,4	16,8	13,1	12,1	4,40	0,70	-0,30	35,48	5,65	-2,42
18	15	17,1	16,5	15,9	2,10	1,50	0,90	14,00	10,00	6,00
19	15,8	17,3	16,8	16,7	1,50	1,00	0,90	9,49	6,33	5,70
20	13,8	15,7	15,6	13,8	1,90	1,80	0,00	13,77	13,04	0,00
21	11,9	14,3	16	12,7	2,40	4,10	0,80	20,17	34,45	6,72
22	10,3	13,2	12,5	11,7	2,90	2,20	1,40	28,16	21,36	13,59
23	13,5	14,8	14,6	12,9	1,30	1,10	-0,60	9,63	8,15	-4,44
24	16,5	17,1	16,9	15,7	0,60	0,40	-0,80	3,64	2,42	-4,85
25	16,6	17,6	16,8	16,5	1,00	0,20	-0,10	6,02	1,20	-0,60
26	18	20,2	18,2	17,2	2,20	0,20	-0,80	12,22	1,11	-4,44
27	15,4	17,9	16,8	15,1	2,50	1,40	-0,30	16,23	9,09	-1,95
28	9,5	12,6	13,5	11	3,10	4,00	1,50	32,63	42,11	15,79
<b>Ortalama</b>								<b>16,12784</b>	<b>11,04009</b>	<b>1,231414</b>
<b>Std. hata</b>								<b>2,11728</b>	<b>2,441816</b>	<b>1,701241</b>

Tablo-14: A grubundaki her hastanın preoperatif ve postoperatif doku kalınlıkları ile ödem değişimlerinin % oran verileri

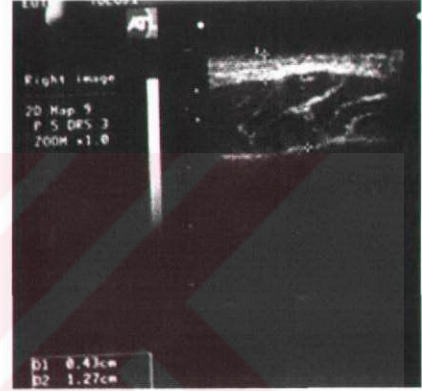
B GRUBU	0. SAAT	48. SAAT	72. SAAT	168. SAAT	48 SAAT FARK	72 SAAT FARK	168 SAAT FARK	48. SAAT%	72.SAAT %	168. SAAT %	
1	11,7	15,5	15,1	12,1	3,8	3,4	0,4	32,48	29,06	3,42	
2	16	16,2	15,1	14,8	0,2	-0,9	-1,2	1,25	-5,63	-7,50	
3	15	19	17,5	15,5	4,0	2,5	0,5	26,67	16,67	3,33	
4	12,1	13	12,2	11,3	0,9	0,1	-0,8	7,44	0,83	-6,61	
5	13,7	15,2	17	12,2	1,5	3,3	-1,5	10,95	24,09	-10,95	
6	15,1	16,5	15,5	14,8	1,4	0,4	-0,3	9,27	2,65	-1,99	
7	13,6	17,6	16	13,4	4,0	2,4	-0,2	29,41	17,65	-1,47	
8	15,3	16,1	15,8	15,5	0,8	0,5	0,2	5,23	3,27	1,31	
9	15,1	19,8	19,8	16,1	4,7	4,7	1,0	31,13	31,13	6,62	
10	14,8	18,2	17,2	16,1	3,4	2,4	1,3	22,97	16,22	8,78	
11	17,3	20,6	18,5	17	3,3	1,2	-0,3	19,08	6,94	-1,73	
12	7,2	10,3	10,5	8,7	3,1	3,3	1,5	43,06	45,83	20,83	
13	17,4	20,5	17,8	17,7	3,1	0,4	0,3	17,82	2,30	1,72	
14	14,6	17,3	16,2	15,3	2,7	1,6	0,7	18,49	10,96	4,79	
15	14,8	17,4	15,1	14,6	2,6	0,3	-0,2	17,57	2,03	-1,35	
16	18	20,4	19,4	18	2,4	1,4	0,0	13,33	7,78	0,00	
17	14	16,5	16,1	14,5	2,5	2,1	0,5	17,86	15,00	3,57	
18	14	16,7	14,8	14,2	2,7	0,8	0,2	19,29	5,71	1,43	
19	13,7	17	14,7	13,7	3,3	1,0	0,0	24,09	7,30	0,00	
20	14,5	17,8	16,1	14,1	3,3	1,6	-0,4	22,76	11,03	-2,76	
21	13,2	17,4	17	14,5	4,2	3,8	1,3	31,82	28,79	9,85	
22	10,2	14	12,3	11,9	3,8	2,1	1,7	37,25	20,59	16,67	
23	14,5	15,7	15,5	14,4	1,2	1,0	-0,1	8,28	6,90	-0,69	
24	16	21,3	21,1	17,2	5,3	5,1	1,2	33,13	31,88	7,50	
25	14,5	17,5	15,6	14,5	3,0	1,1	0,0	20,69	7,59	0,00	
26	12,8	14,8	15	13,9	2,0	2,2	1,1	15,63	17,19	8,59	
27	11,7	14,5	13,4	12,7	2,8	1,7	1,0	23,93	14,53	8,55	
28	10	13,3	13,8	12,8	3,3	3,8	2,8	33,00	38,00	28,00	
								<b>Ortalama</b>	21,20869	14,86619	3,568642
								<b>Std. hata</b>	1,950264	2,357961	1,570442

Tablo-15: B grubundaki her hastanın preoperatif ve postoperatif doku kalınlıkları ile ödem değişimlerinin % oran verileri





**Resim-11:** Operasyondan 4 gün önce (A) nimesulide uygulanan bir hastamızın 48 saat sonraki ekstraoral görünümü ile bu süredeki ultrasonografisi (kas+ciltaltı doku kalınlığı=1.45 cm.)

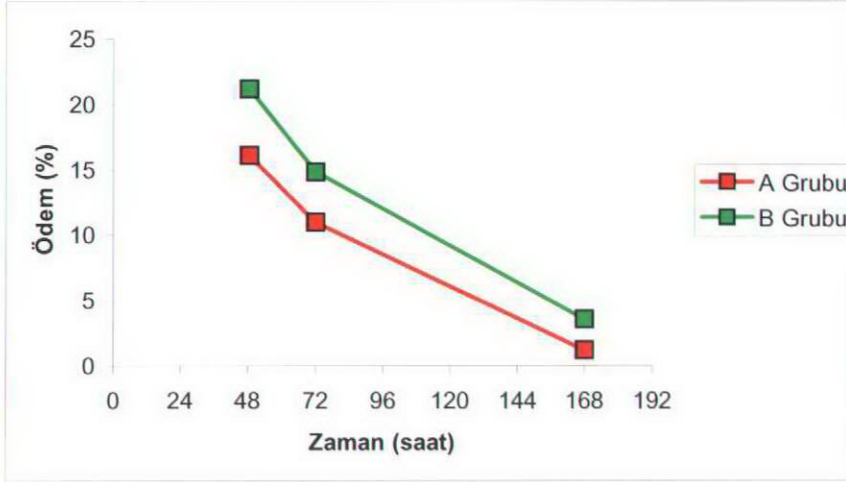


**Resim-12:** Aynı hastamızın girişimden bir gün önce (B) nimesulide verilerek uygulanan operasyonundan 48 saat sonraki ekstraoral görünümü ile ultrasonografisi (kas+cilt altı doku kalınlığı=1.70 cm.)

A ve B grubundaki ödeme ait % değişikliklerin 48, 72 ve 168. saatlerdeki veri ortalamaları alınarak Tablo-16 oluşturuldu. Elde edilen bu sonuçlara göre postoperatif dönemde A ve B grupları arasında oluşan fark Grafik 4'te izlenmektedir.

	48 SAAT	72 SAAT	168 SAAT
<b>A GRUBU</b>	16,12784	11,04009	1,231414
<b>B GRUBU</b>	21,20869	14,86619	3,568642

**Tablo-16** A ve B gruplarında 48, 72 ve 168. saatlerde ödeme ait ortalamalar (%)



**Grafik-4:** İki grupta ödem için belirlenen % oran değişimlerinin zamana bağlı olarak dağılımı

Hastaların A ve B gruplarında 48, 72 ve 168. saatlerde yapılan ölçümler sonucu hesaplanan % ödem değişimlerinden varyans analizi sonucu elde edilen veriler Tablo-17'de sunulmuştur

KAYNAK	KARELER TOPLAMI	SERBESTLİK DERECEŚİ	KARELER ORTALAMA S I	F	p DEĞERİ
TEDAVİ GRUPLARI	590,013	1	590,013	6,884	0,014
TEDAVİ GRUBU HATALARI	2314,056	27	85,706		
ZAMAN	7628,810	2	3814,405	99,283	0,000
ZAMAN HATASI	2074,657	54	38,420		
TEDAVİ GRUBU/ZAMAN	52,820	2	26,410	1,208	0,307
HATA (TEDAVİ GRUBU/ZAMAN)	1180,160	54	21,855		

**Tablo-17:** A ve B grubu nimesulide uygulaması sonrası, hastalarda zamana bağlı % ödem değişimi - Genel Lineer Model Test Tablosu -

Genel Lineer Model Test Analizi tablosunda tedavi gruplarının karşılaştırıldığı sütunda görülen  $p=0.046$  istatistiksel değeri  $< p=0,05$  olduğu için tedavi grupları arasında % ödem değişimi açısından A grubu lehine anlamlı fark vardır.

Yapılan Genel Lineer Model Test Analizi'nde ortaya çıkan A ve B grubu sonuçlarını karşılaştırabilmek için 'Çiftli Karşılaştırma Tablosu' oluşturuldu (Tablo-18).

GRUP	Ölçüm zamanlarındaki ortalamaların fark değeri	Standart hata	p Değeri	Farklar için %95 güven aralığı	
				Alt değer	Üst değer
A B	-3,748	1,429	0,014	-6,679	-8,17
B A	3,748	1,429	0,014	0,817	6,679

**Tablo-18:** A ve B gruplarında zamana bağlı % ödem değişimine ait çiftli karşılaştırma tablosu

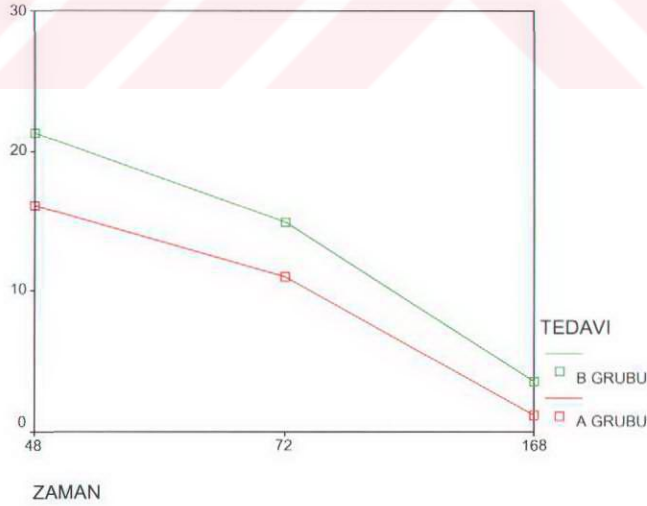
İki grupta ortaya çıkan ölçüm zamanlarına ait ortalamaların fark değeri (-3,748), B grubundaki % ödem değişimlerinin A grubunda oluşanlardan daha büyük olduğunu göstermektedir. Bu farkın negatif olması, operasyondan dört gün önce başlanan ilaç uygulaması ile ölçülen % ödem oranındaki azalmanın diğer uygulamaya göre daha fazla olduğunu açıklamaktadır. Ayrıca,  $p=0,014$ 'nın  $p=0,05$ 'den küçük olması ile A grubundaki tedavinin, ödemin azaltılması bakımından da daha başarılı olduğunu istatistiksel olarak kanıtlamaktadır.

İki gruptaki uygulamalara bağlı % ödem değişim oranlarının zamanla azalmasında farklılık olup olmadığını anlamak amacıyla, her iki grubun birlikte değerlendirilip zamana karşı % ödem farklarının çiftli olarak karşılaştırıldığı istatistiksel değerler oluşturuldu (Tablo-19).

ZAMAN	ZAMAN	Ortalama fark (Tedavi-Zaman)	Standart hata	p Değeri	Farklar için %95 güven aralığı	
					Alt değer	Üst değer
48	72	5,715	1,151	0,00	2,776	8,654
	168	16,268	1,040	0,00	13,613	18,924
72	48	-5,715	1,151	0,00	-8,654	-2,776
	168	10,553	1,307	0,00	7,217	13,889
168	48	-16,268	1,101	0,00	-15,590	-19,590
	72	-10,553	1,307	0,00	-13,889	-7,217

**Tablo-19:** A ve B grubu uygulamalarına göre zamana bağlı % ödeme değişim oranlarının 'Çiftli Zaman Karşılaştırma' tablosu

Söz konusu tabloda 48-72. saatler arasında uygulama kıyaslaması ortalama farkı 5,715; 48-168. saatler arasındaki 16,268 ve 72-168. saatler arasındaki ise 10,553 olarak bulundu. Bu kıyaslamalar için elde edilen  $p=0,00$  değerlerinin,  $p=0,05$ 'den küçük bulunması ve iki grupta da zamana bağlı olarak ödemelerde fark değerlerinin pozitif olması nedeniyle, % ödeme değişiklikleri her iki grup için anlamlı bulundu (Grafik-5).



**Grafik- 5:** İstatistiksel değerlendirmeler sonucu A ve B gruplarına ait 48-72, 48-168 ve 72-168. saatler arasında oluşan % ödeme azalmasının karşılaştırmalı olarak grafiksel görünümü

Yukarıdaki grafikte B grubuna ait eğim çizgilerinin daha yukarıda olması % ödem değerlerinin 48. saatte daha büyük ve azalmanın bu saatten itibaren daha küçük olduğunu göstermektedir. Her iki gruba ait çizgilerin birbiri ile kesişmemesi de A grubu yönündeki anlamlı farkı yansıtmaktadır

## 2. c. Trismus

Hastaların A ve B grubunda yapılan operasyonları öncesinde 48., 72. ve 168. saatlerde elde edilen maksimum ağız açıklığına ait sonuçlar ve oluşan trismus miktarındaki zamana bağlı farklar ile trismusun seviyesindeki değişikliklerin % oranı hesaplandı (Tablo- 20)

A GRUBU	0. SAAT	48. SAAT	72. SAAT	168. SAAT	48 FARK	72 FARK	168 FARK	48.SAAT %	72.SAAT %	168.SAAT %
1	49	44	45	49	-5,00	-4,00	0,00	-10,20	-8,16	0,00
2	50	40	44	49	-10,00	-6,00	-1,00	-20,00	-12,00	-2,00
3	49	44	45	49	-5,00	-4,00	0,00	-10,20	-8,16	0,00
4	46	38	40	46	-8,00	-6,00	0,00	-17,39	-13,04	0,00
5	42	37	39	43	-5,00	-3,00	1,00	-11,90	-7,14	2,38
6	43	31	31	39	-12,00	-12,00	-4,00	-27,91	-27,91	-9,30
7	46	38	40	46	-8,00	-6,00	0,00	-17,39	-13,04	0,00
8	51	41	42	50	-10,00	-9,00	-1,00	-19,61	-17,65	-1,96
9	60	48	52	53	-12,00	-8,00	-7,00	-20,00	-13,33	-11,67
10	49	39	42	48	-10,00	-7,00	-1,00	-20,41	-14,29	-2,04
11	46	38	41	46	-8,00	-5,00	0,00	-17,39	-10,87	0,00
12	28	23	24	25	-5,00	-4,00	-3,00	-17,86	-14,29	-10,71
13	51	39	43	51	-12,00	-8,00	0,00	-23,53	-15,69	0,00
14	43	31	34	43	-12,00	-9,00	0,00	-27,91	-20,93	0,00
15	52	44	48	52	-8,00	-4,00	0,00	-15,38	-7,69	0,00
16	47	32	37	45	-15,00	-10,00	-2,00	-31,91	-21,28	-4,26
17	45	41	40	46	-4,00	-5,00	1,00	-8,89	-11,11	2,22
18	38	25	28	38	-13,00	-10,00	0,00	-34,21	-26,32	0,00
19	38	22	24	35	-16,00	-14,00	-3,00	-42,11	-36,84	-7,89
20	50	34	36	49	-16,00	-14,00	-1,00	-32,00	-28,00	-2,00
21	56	39	43	56	-17,00	-13,00	0,00	-30,36	-23,21	0,00
22	53	42	49	50	-11,00	-4,00	-3,00	-20,75	-7,55	-5,66
23	47	42	43	47	-5,00	-4,00	0,00	-10,64	-8,51	0,00
24	54	34	38	53	-20,00	-16,00	-1,00	-37,04	-29,63	-1,85
25	41	35	38	42	-6,00	-3,00	1,00	-14,63	-7,32	2,44
26	52	44	47	52	-8,00	-5,00	0,00	-15,38	-9,62	0,00
27	44	28	33	44	-16,00	-11,00	0,00	-36,36	-25,00	0,00
28	55	39	40	55	-16,00	-15,00	0,00	-29,09	-27,27	0,00
<b>Ortalama</b>								<b>-22,1596</b>	<b>-16,6374</b>	<b>-1,86803</b>
<b>Std. hata</b>								<b>1,743183</b>	<b>1,596435</b>	<b>0,716586</b>

**Tablo-20** Her hastanın A grubunda yapılan operasyonları için elde edilen preoperatif ve postoperatif ağız açıklığına ait sonuçlar ve oluşan trismusun % oran değişimlerine ait verileri

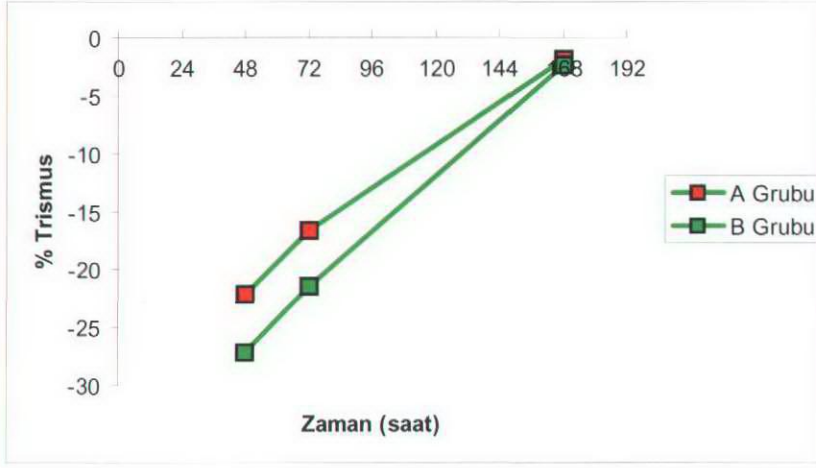
B GRUBU	0. SAAT	48. SAAT	72. SAAT	168. SAAT	48 FARK	72 FARK	168 FARK	48.SAAT %	72.SAAT %	168.SAAT %	
1	50	40	44	49	-10,0	-6,0	-1,0	-20,00	-12,00	-2,00	
2	49	44	45	49	-5,0	-4,0	0,0	-10,20	-8,16	0,00	
3	50	40	44	49	-10,0	-6,0	-1,0	-20,00	-12,00	-2,00	
4	46	32	34	46	-14,0	-12,0	0,0	-30,43	-26,09	0,00	
5	43	31	31	39	-12,0	-12,0	-4,0	-27,91	-27,91	-9,30	
6	42	37	39	43	-5,0	-3,0	1,0	-11,90	-7,14	2,38	
7	46	32	34	46	-14,0	-12,0	0,0	-30,43	-26,09	0,00	
8	50	43	43	51	-7,0	-7,0	1,0	-14,00	-14,00	2,00	
9	60	44	47	59	-16,0	-13,0	-1,0	-26,67	-21,67	-1,67	
10	50	37	39	47	-13,0	-11,0	-3,0	-26,00	-22,00	-6,00	
11	45	32	34	43	-13,0	-11,0	-2,0	-28,89	-24,44	-4,44	
12	28	21	24	28	-7,0	-4,0	0,0	-25,00	-14,29	0,00	
13	50	33	37	48	-17,0	-13,0	-2,0	-34,00	-26,00	-4,00	
14	45	35	38	45	-10,0	-7,0	0,0	-22,22	-15,56	0,00	
15	52	41	46	52	-11,0	-6,0	0,0	-21,15	-11,54	0,00	
16	45	26	28	45	-19,0	-17,0	0,0	-42,22	-37,78	0,00	
17	45	39	40	45	-6,0	-5,0	0,0	-13,33	-11,11	0,00	
18	38	22	24	35	-16,0	-14,0	-3,0	-42,11	-36,84	-7,89	
19	38	25	28	38	-13,0	-10,0	0,0	-34,21	-26,32	0,00	
20	51	38	43	49	-13,0	-8,0	-2,0	-25,49	-15,69	-3,92	
21	56	37	42	54	-19,0	-14,0	-2,0	-33,93	-25,00	-3,57	
22	53	44	49	52	-9,0	-4,0	-1,0	-16,98	-7,55	-1,89	
23	48	39	39	47	-9,0	-9,0	-1,0	-18,75	-18,75	-2,08	
24	54	22	24	53	-32,0	-30,0	-1,0	-59,26	-55,56	-1,85	
25	41	32	36	41	-9,0	-5,0	0,0	-21,95	-12,20	0,00	
26	52	41	44	50	-11,0	-8,0	-2,0	-21,15	-15,38	-3,85	
27	45	25	28	38	-20,0	-17,0	-7,0	-44,44	-37,78	-15,56	
28	55	35	38	55	-20,0	-17,0	0,0	-36,36	-30,91	0,00	
								<b>Ortalama</b>	<b>-27,1075</b>	<b>-21,4189</b>	<b>-2,34443</b>
								<b>Std. Hata</b>	<b>2,097315</b>	<b>2,132056</b>	<b>0,712134</b>

**Tablo-21:** Her hastanın B grubunda yapılan operasyonları için elde edilen preoperatif ve postoperatif ağız açıklığına ait sonuçlar ve oluşan trismusun % oran değişimlerine ait verileri

A ve B grubu operasyonlardan sonra oluşan trismusla ait % değişim oranlarına ait 48, 72 ve 168. saatlerdeki verilerin ortalaması alınarak tablo oluşturuldu (Tablo-22). Elde edilen sonuçlar belirtilen zamana göre grafiğe geçirelerek postoperatif dönemde A ve B grupları arasında oluşan fark görüntülendi (Grafik-5).

	48 SAAT	72 SAAT	168 SAAT
<b>A GRUBU</b>	-22,1596	-16,6374	-1,86803
<b>B GRUBU</b>	-27,1075	-21,4189	-2,34443

**Tablo-22:** A ve B gruplarında 48, 72 ve 168. saatlerde elde edilen trismusla ait ortalamalar (%)



**Grafik- 6:** Her iki grupta trismus için belirlenen % oran değişimlerinin zamana bağlı olarak dağılımı

Tablo-22'de görülen trismusla ait oransal değişimler için (ağız açıklığında kısıtlanmadan dolayı) y-ekseni boyunca negatif yönde dağılım gösteren bu grafikte A ve B gruplarının 48. ve 72. saatlerdeki sonuçlarına ait farklar standart hata aralıklarına göre dizilimlerinde açıkça görülebilmektedir. Ancak, 168. saatte ortalama ağız açıklığı değerlerinin her iki grup için ilk ağız açıklığı ortalama ölçüm değerlerine yakın çıktığı grafiğe yansımaktadır.

Hastaların A ve B gruplarındaki 48, 72 ve 168. saatlerde yapılan ölçümler sonucu hesaplanan % trismus değişimlerinden Genel Lineer Test Modeli Analizi sonucu elde edilen veriler Tablo 23'de sunulmuştur:

KAYNAK	KARELER TOPLAMI	SERBESTLİK DERECEİ	KARELER ORTALAMASI	F	p DEĞERİ
TEDAVİ GRUPLARI	486,084	1	486,084	6,022	0,021
TEDAVİ GRUBU HATALARI	2179,224	27	80,712		
ZAMAN	15404,702	2	7702,351	155,667	0,00
ZAMAN HATASI	2671,905	54	49,480		
TEDAVİ GRUBU/ZAMAN	179,933	2	89,967	6,965	0,002
HATA (TEDAVİ GRUBU/ZAMAN)	697,513	54	12,917		

**Tablo-23:** A ve B grubu nimesulide uygulaması sonrası, hastalarda zamana bağlı % trismus değişimi. – Genel Lineer Model Test Tablosu-

Genel Lineer Model Test Analizi tablosunda tedavi gruplarının karşılaştırıldığı sütunda görülen test istatistiği sonucuna ait  $p=0.021$  değeri  $< p=0,05$  olduğu için trismus ait % değişim oranlarına göre, A grubu lehine olan anlamlı fark istatistiksel olarak görülmektedir. 168. saatlerde ağız açıklığı ölçümlerinin her iki grupta da, operasyon öncesi ölçümlere çok yakın değerlere sahip olduğu grafikte ortaya çıkmıştır.

Yapılan Genel Lineer Model Test Analizi sonucunda ortaya çıkan A ve B grubu uygulama sonuçlarını karşılaştırabilmek için 'Çiftli Karşılaştırma Tablosu' oluşturuldu (Tablo-24).

				Farklar için %95 güven aralığı		
GRUP		Ölçüm zamanlarındaki ortalamaların fark değeri	Standart hata	p Değeri	Alt değer	Üst değer
A	B	3,402	1,386	0,021	0,558	6,246
B	A	-3,402	1,386	0,021	-6,246	-0,558

**Tablo-24:** A ve B gruplarının trismus % değişim oranlarına ait çiftli karşılaştırma tablosu

Çiftli karşılaştırma tablosunda görülen, zamana göre A ve B grubu uygulamaları arasındaki ortalama fark değeri olan 3,402; A grubunda elde edilen trismus ait % değişim oranlarının B grubundakilerden daha büyük olduğunu göstermektedir. Bu farkın pozitif olması, hastaların operasyondan dört gün önce başlanan ilaç uygulaması ile sağlanan % trismus değişimi oranındaki zamana bağlı yükselişin ve dolayısıyla ağız açıklığındaki artışın diğer uygulamaya göre daha fazla olduğunu kanıtlamaktadır. Ayrıca,  $p=0,021$ 'in  $p=0,05$  değerinden küçük olması nedeniyle, A grubundaki tedavinin trismus oluşumunun azaltılması açısından daha başarılı olduğu istatistiksel olarak ifade edilebilmektedir.

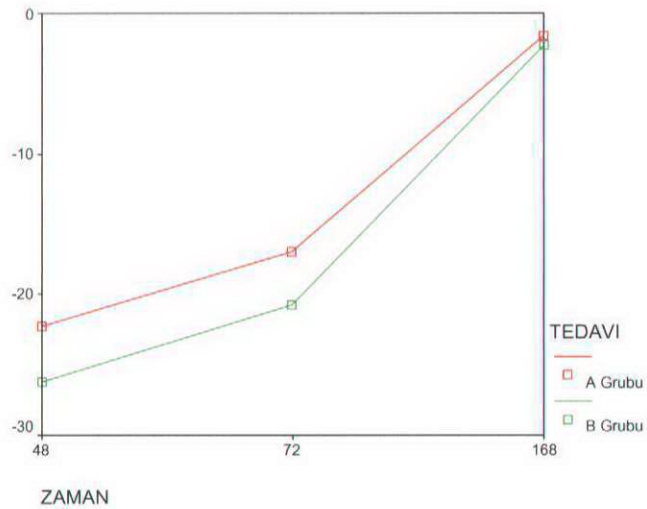


A ve B gruplarındaki uygulamalara bağlı trismus % değışim oranlarının zamanla birlikte azalmasında farklılık olup olmadığını anlamak amacıyla her iki grup birlikte değerlendirilerek bu değerler çiftli olarak karşılaştırıldı. Yapılan analizlere göre ortaya çıkan sonuçlar Tablo-25'de gösterilmiştir.

ZAMAN	ZAMAN	Ortalama fark (Uygulama - Zaman)	Standart hata	p Değeri	Farklar için %95 güven aralığı	
					Alt değer	Üst değer
48	72	-5,605	0,498	0,00	-6,876	-4,335
	168	-22,527	1,632	0,00	-26,693	-18,362
72	168	-16,922	1,546	0,00	-20,869	-12,975

**Tablo. 25** A ve B grubu uygulamalarına bağlı trismus a ait % değışim oranlarının 'Çiftli Zaman Karşılaştırma' Tablosu

Söz konusu tabloda uygulama-zaman kıyaslaması ortalama farkları; 48-72. saatler arasında -5,605, 48-168. saatler arasında -22,527 ve 72-168. saatler arasında ise -16,922 olarak bulundu. Bu kıyaslamalar için elde edilen  $p=0,00$  değerleri  $<p=0,05$  olduğu için (zamana bağlı olarak trismus fark değerlerinin negatif olması nedeniyle) trismus a ait % değışim oranları her iki grup için anlamlı bulundu (Grafik-7).

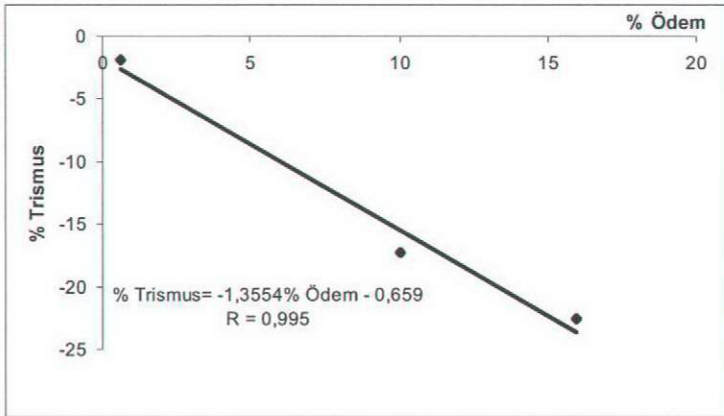


**Grafik-7:** İstatistiksel değerlendirmeler sonucu A ve B grupları arasında ortaya çıkan ve 48, 72, 168. saatlerde oluşan % trismusun oransal değışimlerinin görüntüsü

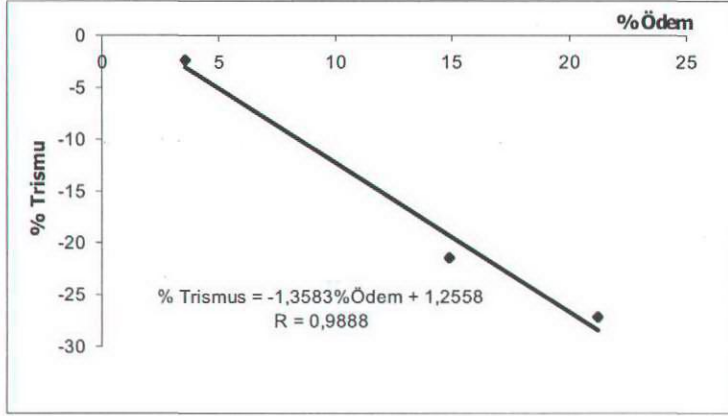
Yukarıdaki grafikte B grubuna ait eğim çizgilerinin daha aşağıda olması; trismusa ait % oransal değişime ait değerlerin, (grafik y-ekseni boyunca negatif yönde hazırlandığı için) 48. saatten itibaren azalma gösterdiğini ancak, bu azalmanın verilerin toplandığı tüm saatlerde A grubunda daha fazla olduğunu ortaya koymaktadır. Her iki gruba ait çizgilerin birbiri ile kesişmemesi de ağız açıklığında kısıtlanmanın azalmasında A grubundan yana olan anlamlı farkı yansıtmaktadır.

### 3. TRİSMUS – ÖDEM KORELASYONU

Bağımsız değişken olarak % trismusu kabul edip gerekli ölçümleri aldığımız süreler ortak payda haline getirildiğinde, bu zamanlardaki % ödem ve % trismus'un oluşturduğu farmakodinamik değerler arasındaki ilişkinin A grubu için %99,5, B için ise %98,88 olduğu ortaya çıktı. Böylece, ödemdeki değişikliğin aynı oranda trismusa yansıdığı istatistiksel olarak saptandı (Grafik-8 ve Grafik-9).

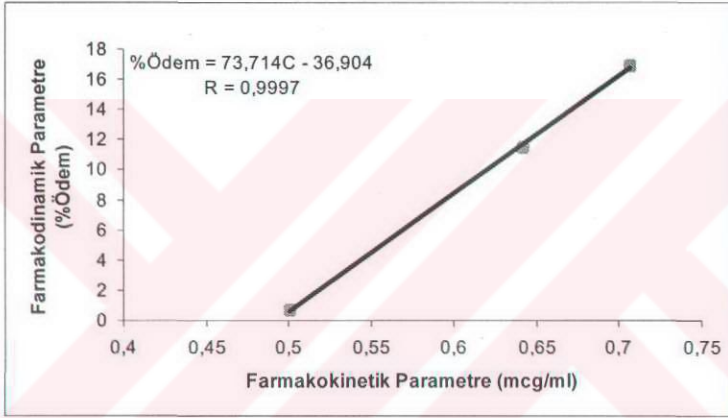


**Grafik-8:** A grubu için % ödem ve % trismus değişimleri arasında kurulan ilişki

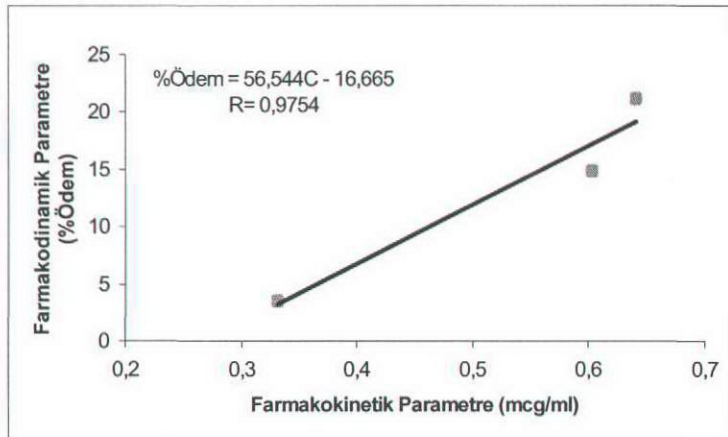


**Grafik-9:** A grubu için % ödeme ve % trismus değişimleri arasında kurulan ilişki

#### 4. FARMAKODİNAMİK – FARMAKOKİNETİK KORELASYONLAR



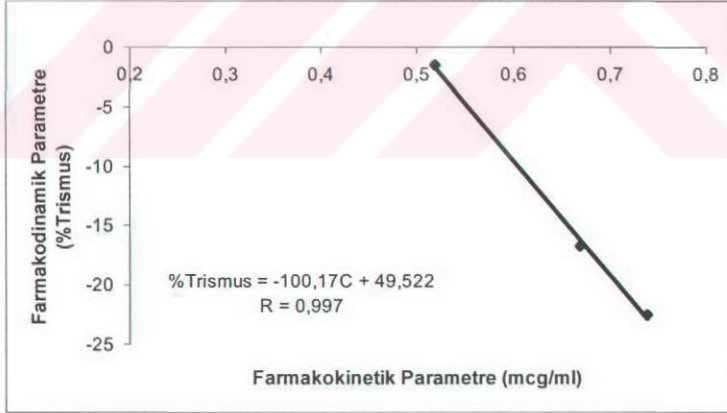
**Grafik-10:** A grubundaki ödeme ait % oransal değişim ile plazma konsantrasyon düzeyleri arasındaki ilişki



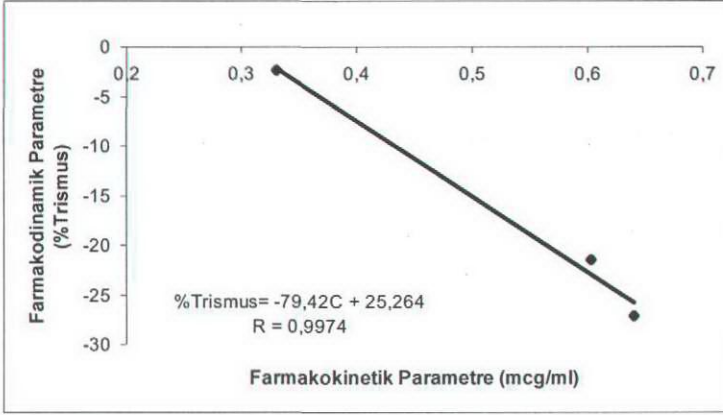
**Grafik-11:** B grubundaki ödeme ait oransal değişim ile plazma konsantrasyon düzeyleri arasındaki ilişki

Tedavi grupları arasındaki farkın belirlenebilmesi için, seçilen zaman birimlerinde elde edilen % ödem değişimleri arasında herhangi bir ilişkinin var olup olmadığını anlamak amacıyla basit lineer regresyon modeli kullanıldı. Söz konusu modelde bağımsız değişken olarak 48., 72. ve 168. saatlerdeki nimesulide düzeyleri ile ödem değişim oranları birebir eşleştirildi. Bu eşleşme sonucunda elde edilen ilişkinin büyüklüğü A grubu için %99,97, B grubu için 0,9754 oldu. Verilen eşitlikteki "C" herhangi bir düzeydeki nimesulide konsantrasyonunu, % ödem ise bu konsantrasyonda ödemdeki değişimin % oranını ifade etmektedir (Grafik 10-11) .

Aynı korelasyon trismus – plazma konsantrasyonu arasında da kurulabilir.



**Grafik-12:** A grubu için trismus a ait % oranında değişim ile plazma konsantrasyon düzeyleri arasındaki ilişki



**Grafik-13:** B grubu için trismusla ait % oranında değişim ile plazma konsantrasyon düzeyleri arasındaki ilişki

Bağımsız değişken olarak 48, 72 ve 168. saatlerdeki nimesulide düzeyleri kabul edildiğinde, trismus % değişimleri ile plazma konsantrasyonları arasında A grubu için elde edilen ilişkinin büyüklüğü 0,997, B grubu için 0,9974 olarak bulundu. Böylece her iki grup için trismusun değişim oranları % 100'e yakın korelasyon gösterdi.

## TARTIŞMA

---

Tıbbın diğere branşlarında olduğu gibi, oral cerrahide de operasyon sonrası ortaya çıkabilen rahatsızlıkları önlemeye ya da hiç olmazsa bunları kontrol etmeye yönelik çalışmalar son yüzyılda literatürü geniş ölçüde işgal etmiştir. Hastaya konforlu bir postoperatif süreç sunabilmek ve aynı zamanda işgücü kayıplarını azaltmak amacını güden bu çalışmalar, enflamasyon mekanizması aydınlanlandıkça hız ve boyut kazanmaktadır.

Günümüzde tüm cerrahi branşlardaki hekimlere firmalarca en çok sunulan ilaçların başında NSAI'lar gelmektedir. Salisilat içeren botanik preparasyonlarının antienflamatuar özelliklerinin antik dönemde kullanılmasından bu yana geçen zamanda aynı etkiye sahip birçok ilaç geliştirilmesine rağmen, bu ajanların önemli bir özelliği hiç değişmemiştir: *Antienflamatuar ilaçların etkileri tedavi edici değil palyatiftir.* Antienflamatuar ilaçlar enflamasyonun semptomlarını hafifletseler de hastalığın sebebinin ortadan kaldırılması bakımından anlamlı bir etkiye sahip değildirler. Örneğin, romatoid artritiste tedavisinde kullanıldıklarında kızarıklık, şişme ve ağrıya etkili oldukları halde tutulum gösteren eklemin destrüksiyonu üzerine herhangi bir etkileri yoktur. <sup>(99)</sup>

Enflamatuar stimulusun ortadan kaldırılmasındaki başarısızlıklarının yanında, antienflamatuar ilaçlar başka sorunlara da yol açabilirler. Bu gruptaki

bazı ajanlar enflamatuar yanıtın süpresyonuna yol açarak vücudun savunma mekanizmasını olumsuz yönde etkileyebilirler. Birçok antienflamatuar ilacın yan etki oluşturma insidansı oldukça yüksektir. Gerçekte, bu grup ajanların etkinliği ve toksisiteleri birbiriyle oldukça ilintilidir. Bu tip ilaçların kronik kullanımı toksik etkilerin görülme olasılığını arttıracaktır. Bu yüzden enflamasyonun tedavisinde kullanılacak olan ilacın seçimi önemli bir karardır. <sup>(99)</sup>

NSAI ilaçların genel olarak hepatotoksik oldukları ve hepatik transaminazları yükselttikleri bilinmektedir. Bu çalışmamızda kullandığımız nimesulide'in akut hepatit ve fulminant karaciğer yetmezliğine neden olduğu rapor edilmiştir. Nimesulide'in büyük ölçüde karaciğerde metabolize edildiği ve ortaya çıkan ürünün 4-hidroksi-nimesulide olduğu bilinmektedir. <sup>(23)</sup> Literatürde nimesulide'e bağlı olarak gelişen ikisi ölümle sonuçlanmış 13 şiddetli karaciğer yetmezliği olgusu mevcuttur. <sup>(5,60)</sup> Bu olgularda şiddetli karaciğer yetmezliğine bağlı olarak gelişen tabloda ortak potansiyel özellikler ortaya çıkmıştır: 13 hastadan 11'i kadın (%84), yaş ortalaması 62.5 ve ortalama nimesulide tedavi süresi 62 gündür. Her olguda transaminlerin en az iki katına ve en fazla, normal seviyenin 40 misline kadar ulaştığı belirtilmiştir. <sup>(60)</sup> Nimesulide uygulamaları sonucu ortaya çıkan bu klinik tablonun mekanizması tam bilinmemekte olup, bu husus araştırmalara gereksinim göstermektedir. <sup>(23)</sup> Bu arada şiddetli karaciğer yetmezliği olgularının yalnızca nimesulide'de görülmediğini, örneğin diklofenak alınımına bağlı olarak 3 hepatit, 8 hepatik enzim artışı nedeniyle oluşan yetmezlik olgusu rapor edildiğini de belirtmek gerekir. <sup>(28)</sup> Ayrıca, NSAI ilaçlara bağlı karaciğer yetmezliğinin, bu preparatların uzun süre kullanıldıktan sonra oluştuğunu da göz önüne almakta yarar görüyoruz.

NSAI ilaçlar kendi aralarında farklılıklar gösterirler; bazıları daha iyi analjezik, bazıları ise daha etkili anti-enflamatuardır. Bu grupta yer alan ilaçlar, yol açtıkları yan etkilerin derecesine göre de değişkenlik göstermektedirler. NSAI ilaçlar arasında, COX-1 ve COX-2 enzimlerinin relatif inhibisyonuna bağlı olarak belirgin farklılıklar bulunmaktadır. COX-1 ve COX-2'nin relatif IC<sub>50</sub> (COX aktivitesinin %50'sinin inhibisyonunu üretmek için gerekli olan konsantrasyon) değerleri hesaplanabilir. COX-2/COX-1 oranı bu enzimlerin relatif inhibisyonunu gösterir. Tercih edilen ilaç, bu oranın yüksek olduğu değere sahip olmalıdır; çünkü bu yüksek oran, bileşiğin göreceli spesifik COX-2 inhibitörü olduğunu gösterir. Ayrıca, epidemiyolojik çalışmalar yüksek oranda COX-2 inhibitörü olan NSAI ilaçların güvenli kullanım profiliyle çok yakın korelasyon gösterdiğini ortaya koymaktadır. <sup>(106)</sup>

COX-1 enzimini inhibe etmek yoluyla antienflamatuvar etkinlik gösteren ilaçlarda COX-2 selektivitesi az olduğu için, midede sentezlenen ve mide mukozasını koruyan PGE<sub>2</sub> sentezi de bloke edilir. COX-2 enziminin daha fazla olduğu yerlerde selektif etki gösteren nimesulide için *in vitro* olarak prostaglandin üretim testleri uygulandığında, diğer NSAI ilaçlara göre daha az yanıt alınmış ve göreceli olarak PGE<sub>2</sub> sentezinin zayıf inhibitörü olduğu belirtilmiştir. <sup>(23,78,94)</sup> Nimesulide'in COX-1 enzimine göre COX-2 enzimi üzerindeki selektivite oranı >1000'dir. <sup>(78,94,104)</sup>

NSAI'lardan beklenen etki enflamasyon belirtilerini ve özellikle ağrıyı kontrol etmeleridir. Cerrahi girişimlerin çoğunda olduğu gibi, gömük alt akıl dışı operasyonlarından sonra doku travmasının neden olduğu enflamatuvar yanıtın sonucu olarak ağrı ortaya çıkmaktadır. <sup>(25,86,98)</sup>



Moore ve ark.,<sup>(64)</sup> sözü geçen operasyonlardan sonra hastaların %90'ının şiddetli ağrı nedeniyle analjezik ilaca gereksinim duyduklarını bildirmişlerdir.

Postoperatif dönemde, enflamasyonun 2. fazında başlayan hiperaljezi, maksimum şiddetine 12 saat içinde ulaşır.<sup>(17,75)</sup> Sisk ve ark.,<sup>(89)</sup> ağrının, inisiyal cerrahi yaralanmadan sonra 4.'cü saatte pik noktaya ulaştığını belirtmişlerdir. Bu dönem, enflamasyonun, prostaglandinlerin mediatörlüğünü yaptığı 3.'cü fazıdır.<sup>(85,89)</sup> Cooper ve ark.,<sup>(19)</sup> postoperatif ağrının 1.'ci saatte başladığını ve maksimum seviyeye 5.'ci saatte ulaştığını belirtmişlerdir. Chapman<sup>(17)</sup> ise, gömük alt akıl diş operasyonlarına bağlı olarak gelişen ağrının en az 2 gün sürdüğünü ve maksimum şiddetine lokal anestezi maddenin etkinliğine göre 6-8.'ci saatlerde ulaştığını rapor etmiştir.

Araştırmamızda, ilaç kullanımına operasyondan önce başlanılmasına rağmen, her iki grupta yapılan operasyonların tümünde ağrının 5.'ci saatten sonra başladığını gözledik.

Çalışmamızda kullandığımız nimesulide'in analjezik etkisi birçok çalışmada karşılaştırmalı olarak araştırılmıştır. Ragot ve ark.,<sup>(80)</sup> diş çekimi sonrasında 134 hastaya tek doz 100 mg. nimesulide, 250 mg. niflumik asit veya plasebo uygulayarak yaptıkları bir çalışmada nimesulide ve niflumik asit'in birbirine yakın analjezik etkiye sahip olduğunu ve plasebo grubuna göre anlamlı farklar ortaya çıktığını bildirmişlerdir.

Diş çekimi veya oral cerrahi sonrası 64 hastayı içeren ve nimesulide (200 mg./gün, 3 gün boyunca) ile naproksen'in (500 mg./gün, 3 gün süreyle) karşılaştırıldığı Arbex ve Wassal'in<sup>(7)</sup> çalışmasında nimesulide'in 30. ve 60.

dakikalar arasında diğetine göre daha etkin analjezik etki gösterdiği açıklanmıştır.

Çok merkezli ve 431 hastayı içeren başka bir çalışmada oral yoldan verilen tek doz 100 mg. Nimesulide ile 500 mg. mefenamik asit ve plasebo grupları diş çekimi sonrasında karşılaştırılmışlardır. Bu çalışmada, nimesulide uygulanan grupta, mefenamik asit ve plasebo grubuna göre postoperatif ağrı etkinliğinde anlamlı farklar bulunmuştur. Buna ek olarak, nimesulide kullananlarda çalışma boyunca ek analjezik (Parasetamol) gereksiniminin diğer gruplara göre çok daha az olduğu gözlenmiştir.<sup>(79)</sup>

Ferrari ve Riebenfeld,<sup>(31)</sup> travma, malformasyon ve kanser operasyonlarını içeren maksillofasiyal cerrahi uygulanmış hastalar üzerinde yaptıkları bir araştırmada oral yoldan verilen 200 mg/gün nimesulide ile 500 mg/gün naproksen alan iki grupta eşdeğer analjezik etkinlik saptamışlardır.

Çalışmamızda nimesulide, etkili bir analjezik olarak değerlendirildi. Nitekim, hiçbir hastamız ek olarak parasetamol alma gereksinimi duymadı.

Analjezik etki değerlendirmelerinde plasebo kontrol grupları ile karşılaştırmalar yapmak uygun gibi görünse de etkinliği kanıtlanmış ilaçlar söz konusu olduğunda, hastaları hiperaljezi oluşana dek ilaçtan yoksun bırakmak günümüzün tıp etiğine uygun bir davranış değildir.<sup>(17)</sup> Bu nedenle çalışmamızda plasebo grubu oluşturmadık.

Çalışmamızda nimesulide'in operasyondan dört gün önce (A grubu) ve bir gün önce (B grubu) verildiği olgular arasında analjezik etki açısından anlamlı fark ortaya çıktı. Akut enflamasyonun belirtilerinden biri olması nedeniyle ağrının antienflamatuar etkiyle önlenmesi mantıklıdır. Ancak, oluşan ağrının

kontrolü söz konusu olduğunda, NSAİ ilaçların analjezik etkilerinin hızla kendini gösterdiği düşünüldüğünde, yalnızca analjezik etki istenen olgular için bu preparatlara o denli erken başlanılmasına gerek olmadığı ortaya çıkar.

Bir komplikasyon olarak değerlendirilmesine rağmen gerçekte ödem, travmaya veya yaralanmaya karşı gelişen fizyolojik bir yanıt olan enflamasyonun en belirgin klinik görüntülerinden biridir. Her cerrahi girişimden sonra birçok faktöre bağlı olarak değişik seviyelerde ödem görülür veya oluşması beklenir. Bu konuda önemli olan, ne kadar ödem oluşacağı ve ödemin nerede görüleceğidir.<sup>(2)</sup>

Ödem, osmotik basıncın artışı, kapiller permeabilitenin değişmesi, travmaya uğramış sahada damar dışına sıvının transüstasyonu ve plazmadan türeyen fibrinojenin fibrine çevrilmesi ile oluşan pıhtı tarafından lokal lenfatik sistemin obstrüksiyonu sonucunda ortaya çıkar.<sup>(2)</sup> Hupp,<sup>(46)</sup> doku hasarı ve yaralanma arttıkça ödemde de artış olduğunu belirtmiştir. Yazar, aynı zamanda, ödemin sahadan sahaya farklılık göstereceğini ve altındaki yapılara bağlantısı sıkı olan dokularda şişliğin az düzeyde, gevşek bağ dokusuna sahip alanlarda ise daha yoğun miktarda oluştuğunu not etmiştir.

Alt akıl dişlerinin operatif çekimleri sırasında görülen ödem, bölgenin anatomik yapısı nedeniyle, hasta tarafından daha vahim ve olumsuz olarak algılanır. Operasyon sahasının çiğneme kaslarına ve yutağa yakın komşuluk göstermesi ödemi, bir şişliğin ötesinde trismus, yutkunma güçlüğü ve beslenme sorunları gibi şikayetlerin baş sorumlusu konumuna getirir.

Bazı araştırmacılar müsküler (zayıf yanaklı) tip hastalarda, sellüler (dolgun yanaklı) tiplere göre daha az ödem meydana geldiğini vurgulamışlardır.

(71,95) Ayrıca, kızıl saçlı, sarışın ve ince cilt yapısına sahip bireylerde, esmer tenlilere göre daha fazla şişlikle karşılaşıldığı bildirilmiştir. (62)

Oral cerrahi uygulamaları sonucu oluşan ödem ile operasyon süresi arasında önemli bir ilişki olduğu belirtilmiş, periosta yapılan travmanın ödemi arttıracaklarını, dişin pozisyon ve şekli nedeniyle güçlükle yapılan operasyonlardan sonra daha fazla ödem beklenmesi gerektiği rapor edilmiştir. (38) Bu görüş çok mantıklı olmakla beraber, çalışmamızdaki operasyonların süreleri arasında çok önemli farklar olmaması nedeniyle somut bir kanıt sunma durumunda değiliz.

Laskin, (54) ödemin maksimum seviyeye 24-48.'ci saatler arasında vardığını, Peterson (75) ise bu sürecin 48-72.'ci saatler arasında gerçekleştiğini ve genellikle postoperatif 1.'ci haftada ödemin çözüldüğünü bildirmiştir. Kaufman, (48) ilk 48 saat içerisinde beliren ödemi cerrahi travmanın belirtisi olarak tanımlamıştır. Peterson, (75) üçüncü günden sonra artmaya devam eden şişliğin, postoperatif ödem olmadığını ve sebebinin enfeksiyon olarak düşünülmesi gerektiğini öne sürmüştür.

Çalışmamızda ödemin genellikle operasyondan 48 saat sonra en üst düzeye çıktığını saptamakla bu görüşleri doğrulamış olduk.

Postoperatif dönemdeki ağrıdan dolayı, trismus belirlemek ve ölçmek amacıyla hastanın ağzını mümkün olduğu kadar çok açmasını sağlamak hekim için zordur. Bunun sağlanması için gösterilecek çabanın kişiden kişiye değişebileceğini vurgulayan Amin ve Laskin (3) ile Garcia ve ark., (34) operasyon sonrası ölçümlerin aynı hekim tarafından yapılmasını gerekli görmüşlerdir.

Amin ve Laskin,<sup>(3)</sup> ağız açıklığında kısıtlanmayı postoperatif dönemde ikinci ve yedinci günde ölçüp operasyon öncesi dönemdeki ölçümle karşılaştırarak trismus oranını aşağıdaki formülle hesaplamışlardır:

**Trismus oranı (%) = preoperatif ölçüm – postoperatif ölçüm / preoperatif ölçüm x 100**

Biz de çalışmamızda ikinci, üçüncü ve yedinci günde trismus oranını belirlemede aynı formülden yararlandık ve ölçümlerin her zaman aynı hekim tarafından yapılmasına özen gösterdik.

Çalışmamızda her iki hasta grubu için de postoperatif ödem-trismus ilişkisini istatistiksel korelasyon eğrisi oluşturarak araştırdık. Sonuçta, bu iki patolojik durum arasında tam bir korelasyon saptamakla ödem-trismus paralellliğini vurgulayan yazarları<sup>(1,47,95, 101)</sup> doğrulamış olduk.

Oral cerrahide postoperatif şikayetlere karşı NSAİ ilaçlar yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Bu preparatlar genellikle operasyon sırasında reçete edilmekte veya operasyon sabahı uygulanmaya başlanılmaktadır. Çalışmamızda ise simetrik gömülü dişler nedeniyle iki ameliyat geçirmesi gereken hastalara bir keresinde bir, diğer girişimde ise dört gün öncesinden nimesulide tedavisini başlattık. Araştırmamızın sonuçları operasyondan dört gün önce ilaca başlanan olgularda plazma konsantrasyonlarının anlamlı oranda daha yüksek bulunduğunu ve bu gruptaki postoperatif ödem ve trismus düzeylerinin diğer gruba göre istatistiksel yönden daha düşük olduğunu göstermiştir.

Plazmadaki ilaç konsantrasyonları ile ödem ve ayrıca trismus arasında istatistiksel olarak elde edilen korelasyonlar, A grubundaki olumlu klinik verilerin dört gün önceden nimesulide'e başlanıp yüksek düzeyler sağlanmasına bağlı olduğunu kanıtlamıştır. Çalışmamızın farmakokinetik ve farmakodinamik

bulguları NSAİ ilaçların operasyondan önce verilmesini savunan yazarları<sup>(17,25,45,47,64,89,95,96)</sup> ve çalışmamızın kurgusunu haklı çıkarmıştır. Bu araştırmacılardan Timoçin ve ark.,<sup>(96)</sup> gömük alt akıl dişleri operasyonlarından üç gün önce tenoksikam verdikleri hastaların, bu ilacı postoperatif alanlara ve plasebo grubuna göre anlamlı derecede az ödem oluşturdıklarını ultrason ölçümleri ile sergilemiştir. Hotz'da<sup>(45)</sup> NSAİ'lerin ödem üzerinde yeterince etkili olabilmeleri için en az 3 gün öncesinden verilmeleri gerektiğini vurgulamıştır. Preoperatif NSAİ uygulamasının gerekliliği şu şekilde açıklanmaktadır: Prostaglandinlerin, bradikinin ve histamin tarafından başlatılan ödematöz yanıt ve ağrıyı arttırdığı bilinmektedir. Operasyon travmasına bağlı ödem oluşumu vasodilatasyonun artışı ve interstisiyel aralığa kan elemanlarının geçişine izin veren permeabilite artışıyla açıklanmaktadır. Plazma ekstravasasyonu olarak açıklanan bu süreç, enflamasyonun en önemli basamağıdır. Klinik ağrının süresinin, plazma ekstravasasyonu nedeniyle bradikinin gibi önemli mediatörlerin sürekli ortamda kalması yüzünden uzadığı belirtilmiştir. Bu da, bradikininlerin aktif hale gelmesi için prostaglandinlere gereksinim duyması ve bradikininlerin de prostaglandinleri stimüle etmesiyle oluşan pozitif feed-back mekanizmasıyla açıklanmaktadır. Nosiseptörlerin süregen sensitizasyonuna ve hiiperaljeziye sebep olan bu mekanizma, cerrahi travmayla oluşan enflamasyona ait klinik belirtilerin süresinin uzamasına önemli ölçüde katkıda bulunur.

NSAİ'lar siklooksijenazın inhibisyonunu sağlayarak prostaglandinlerin sentezini engellerler. Operasyondan önce başlatılan bu ilaçların emilim ve dağılımının doku travması oluşmadan ve özellikle prostaglandin sentezi olmak

üzere enflamatuar yanıt başlamadan gerçekleşmesi çok önemlidir. Bilindiği gibi ilaçların, vücutta minimum konsantrasyonun üzerinde bulunmaları gerekir. İlacın dozu artırıldığında, etki de doza bağımlı olarak artar; konsantrasyon belli sınıra ulaştığında etki maksimuma erişir. Konsantrasyonun bu sınırın üzerine çıkması, etkide artık daha fazla bir artışa neden olmaz. İlacın plazmadaki konsantrasyonunun zamana göre seyrini veya başka bir deyişle konsantrasyon profilini gösteren eğrinin şekli, esas olarak, ilacın tek doz veya uzun süren tedavide olduğu şekilde, tekrarlanan dozlar halinde verilmesine göre değişir. Ayrıca ilacın veriliş yoluna ve dozuna göre de değişiklikler görülür.

Yinelenen uygulama ile ilk bir veya birkaç gün içinde ilacın plazma konsantrasyonu istenilen düzeye çıkar. Böylece terapötik etki, ilacın birçok kez uygulanmasından sonra başlar. Bu durumda, ilk uygulamadan sonraki dozlar öncekinin sağladığı plazma düzeyi sıfıra yaklaşmadan çok önce verilecek biçimde ayarlanmalıdır. Böylece, bir dozun absorpsiyonu ile dolaşıma giren ilaç, öncekinin kalan plazma konsantrasyonu üzerine eklenir. Bu nedenle, plazmadaki ilaç konsantrasyonu, yinelenen doz sayısı arttığında giderek yükselir. İlacın eliminasyon hızı konsantrasyon ile orantılı olarak arttığından, sonuçta ulaşılan konsantrasyon düzeyinde, iki uygulama arasında vücutta elimine edilen ilaç miktarı ilacın dozuna eşit duruma gelir. Bu plazma konsantrasyonuna 'kararlı durum' (steady state) konsantrasyonu denir. Böyle bir durumda, ilacın plazma düzeyinin 'plato'ya eriştiği söylenir. İlaç konsantrasyonunun kararlı duruma erişme hızı, eliminasyon yarılanma ömrüne bağlıdır. Uygulanmaya başlanmasından itibaren eliminasyon yarılanma

ömrünün dört-altı katına eşit bir süre sonra ilacın plazmada platoya eriştiği kabul edilir.<sup>(50)</sup>

Oral yoldan uygulanan nimesulide'in eliminasyon yarılanma ömrü ortalama 3, 21 saat olduğuna göre, 12 saatte bir 100 mg. verildiğinde bu ilacın kararlılık durumuna ancak 3 günün sonunda erişebileceği ortaya çıkar. Bu bakımdan operasyon nedeniyle antienflamatuvar etki istenen olgularda, NSAİ ilaçlara uygun zamanda başlanabilmesi için hastalara, girişim planlanırken bilgi ve talimat verilmesine özen gösterilmelidir.

Çalışmamızda nimesulide, gerçeğe varabilmek için örnek olarak kullanılmış bir antienflamatuvardır. NSAİ'lerle ilgili birçok konunun aydınlanabilmesi için literatürde fazla görülmeyen bu tür çalışmaların, aynı etkiye sahip birçok ilaçla kesintisiz olarak sürdürülmesi gereğine inanıyoruz.



## SONUÇ

---

Çift taraflı simetrik gömülü alt akıl dişlerine sahip 28 hastada operasyonlardan birinde girişimden 4 gün önce (A Grubu), diğerinde ise bir gün önce (B Grubu) nimesulide tedavisine başlanarak bulguların farmakokinetik ve farmakodinamik yönden karşılaştırıldığı çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edildi:

1. Nimesulide, hastalarımızın tümü tarafından çok iyi tolere edilmiş olup herhangi bir yan etkiye rastlanmadı. Ayrıca, 56 operasyonun hiçbirinde sekonder kanama, alveolitis, iyileşme bozukluğu ve parestezi gibi komplikasyonlar görülmedi.
2. A ve B operasyonlarından hemen önce ve 6, 48, 72 ve 168 saat sonra alınan kanlardan ayrıştırılan plazmaların hepsinde HPLC yöntemiyle nimesulide saptandı. Veriler karşılaştırıldığında A grubu'nda diğer gruba göre tüm zamanlarda istatistiksel yönden anlamlı derecede daha yüksek konsantrasyonlar belirlendi.
3. Operasyondan 4 gün önce nimesulide'e başlanan A Grubunda ağrı, ödem ve trismus diğer uygulama modeline göre, belirtilen tüm zamanlarda istatistiksel açıdan anlamlı derecede hafif düzeyde oluştu.
4. Doruk noktasına 48 saatte ulaşan ödem ve trismusun 72 saat sonra gerileyerek 168 saate kadar kaybolduğu izlendi. Ödem ve trismus arasında istatistiksel bakımdan çok yakın bir korelasyon ortaya çıktı.

5. Nimesulide'in çeşitli zamanlardaki plazma konsantrasyonları ile ödem ölçüm değerleri arasında istatistiksel yönden anlamlı bir ilişki belirlendi. Benzer bir korelasyon, plazmadaki düzeylerle trismus ölçüm değerleri arasında da saptandı.
6. Çalışmamızın bulguları NSAİ ilaçların operasyondan 3-4 gün önce uygulanmaya başlanılmasına ilişkin görüşleri desteklemektedir.
7. Çok yaygın bir şekilde kullanılmakta olan NSAİ'ların daha bilinçli uygulanılışını sağlamak amacıyla, bu gruptaki çeşitli ilaçlarla farmakokinetik-farmakodinamik ilişkiye dayalı çalışmaların sürdürülmesi gerekmektedir.



## ÖZET

---

Çekim endikasyonu konmuş çift taraflı simetrik gömülü alt akıl dişlerine sahip 28 hastada, operasyonlardan birinde girişimden dört gün, (A Grubu) diğerinde ise bir gün önce (B Grubu) nimesulide uygulamaya başlayarak, operasyon sonrası dönemde kandaki ilaç konsantrasyonu (Farmakokinetik veriler) ile ağrı, ödem ve trismus yakınmalarını (Farmakodinamik veriler) karşılaştırmayı amaçladık.

A ve B grubundaki operasyonlardan hemen önce, 6., 48., 72. ve 168. saatlerde hastalarımızdan kan alınarak plazmaları ayrıştırıldı ve HPLC ile nimesulide düzeyleri ölçüldü.

Operasyonlardan önce ve 48.,72., 168. saat sonra ultrason ile ödem ölçülerek oluşan farklar % değişim oranları şeklinde kaydedildi. Belirtilen sürelerde hastaların maksimum ağız açıklıkları da ölçüldü ve elde edilen değerler ile oluşan farklar aynı şekilde oranlanarak hesaplandı.

Girişimlerden sonraki 6., 48., 72. ve 168. saatlerde ise, Sözel Ağrı Skalası kullanılarak hastaların ağrı düzeyleri belirlendi.

Elde edilen verilerin istatistiksel değerlendirmelerinde, A uygulamasında elde edilen ilaç düzeylerinin B grubuna göre anlamlı oranda yüksek olduğu saptandı.

Operasyondan 4 gün önce nimesulide'e başlandığında oluşan ağrının, diğer gruba göre, istatistiksel açıdan anlamlı derecede hafif düzeyde olduğu gözlemlendi.

Belirtilen zamanlardaki ödem ve trismus oranları değerlendirildiğinde, ilaca daha erken başlanılan A grubunda, bu rahatsızlıkların şiddetinde istatistiksel yönden anlamlı bir düşüş görüldü.

Nimesulide'in plazma konsantrasyonları ile ödem ölçüm değerleri arasında istatistiksel yönden anlamlı bir ilişki belirlendi. Aynı korelasyon, plazmadaki düzeylerle trismus ölçüm değerleri arasında da saptandı.

Ödem ile trismusun ilişkisi araştırıldığında, ikisi arasında %100'e yakın bir korelasyon olduğu ortaya çıktı.

Çalışmamızın sonucunda, gömük alt akıl dişlerinin operatif çekimlerinden 4 gün önce NSAİ ilaç kullanımına başlanmasının, operasyon sonrasındaki yakınmaların önlenmesi ve kontrolü açısından yararlı olduğu görüşüne varıldı.

## SUMMARY

---

The purpose of our study was to investigate the efficacy of prophylactic nimesulide application after impacted third molar surgery.

A double blind, randomized cross over study model was established to determine if nimesulide given 4 days prior to surgery (Group A) was more efficacious when compared with the complications when given 1 day before surgery (Group B). For each group, the quantitative analysis of drug in plasma obtained from blood samples were collected before surgery and 6, 48, 72, and 168 hours postoperatively.

28 patients who were to undergo surgical removal of bilateral symmetrically impacted lower third molars were studied. In group A, each patient was given nimesulide 100 mg. bid., 4 day before surgery on one side and the same dose of drug was applied 1 day before surgery on the opposite side on a random basis.

To evaluate the postoperative complications, the procedure was standardised for pharmacokinetic and pharmacodynamic data collection.

Ultrasonography was used to measure the thickness of subcutaneous tissue and masseter muscle together, preoperatively and 48, 72 and 168 hours postoperatively. We aimed to compare whether the changes of this thickness

for each group was significant. It also helped us to understand if edematous changes were significant between group A and B.

During the same hours, we measured the interincisal distance changes of the patients to calculate the ratio of trismus.

During the 6.<sup>th</sup>, 48.<sup>th</sup>, 72.<sup>nd</sup> and 168.<sup>th</sup> hour, Huskisson verbal pain questionnaire was used for the pain perception measurements.

“High Pressure Liquid Chromatography” was used to determine the plasma levels of nimesulide. Blood samples were collected from the patients before surgery, after 6, 48, 72 and 168 hours and centrifuged to obtain the plasma for the extraction of nimesulide in it. Then, the samples were ready for the chromatographic analysis.

The plasma concentrations at 48<sup>th</sup> hour when the edema and trismus were supposed to be at the highest level, have been significantly different between the two groups. The plasma concentrations supplied of group A procedure was significantly higher than the other management at all times mentioned above.

Pain, edema and trismus results of group B were found to be higher.

Simple linear correlation PK/PD Model was used to carry out whether the plasma levels of the drug has been correlated with its effect. In each group, it was observed that this relationship was 100% true. Also, by using this correlation method, it was found to be significant that trismus was correlated with edema.

As a result, this study concludes that giving non-steroidal antiinflammatory drug medication 4 days before the operation would help to patients to keep their comfort at the likely highest level during the postoperative period.

## KAYNAKLAR

---

1. Akalın S., Ertürk S., "Gömük ya da yarı gömük alt akıl dişlerinin operasyonundan sonra meydana gelen ödemin objektif bir metotla ölçülmesi", A.Ü. Dişhek. Fak. Derg., 12, 1, (1985), 233-236
2. Alexander R.E., Thorndson R.R., "A review of perioperative corticosteroid use in dentoalveolar surgery", Oral Surg. Oral Med. Oral Path. Oral Radiol. Endod., 90, (2000), 406-15
3. Amin M.M., Laskin D.M., "Prophylactic use of indomethacin for prevention of postsurgical complications after removal of impacted third molars", J. Oral Surg., 55, (1983), 448-450
4. Amodeo C., De Marco M., Gambarini G., "A clinical study of the efficacy and tolerance of nimesulide compared to flurbiprofen and sodium diclofenac in the prevention and treatment of postoperative pain and inflammatory symptoms in dentistry", Minerva Stomatol., 41, (1992), 567-576
5. Andrade R.J., Lucena M.I., Fernandez M.C., Gonzales M., "Fatal hepatitis associated with nimesulide", J. Hepatol., 32, (2000), 174-178
6. Andreasen J.O., Petersen J.K., Laskin D.M., "Textbook and color atlas of tooth impactions", Munksgaard, Copenhagen, 1<sup>st</sup> edition, (1997), 374

7. Arbex T., Wassal T., "An assessment of nimesulide by comparison with naproxen in the treatment of pain following oral surgery", *Rev. Bras. Odontol.*, 1, (1992), 15 – 18
8. Arijji E., Arijji Y., Yoshiura K., Kimura S., Horinouchi Y., "Ultrasonographic evaluation of inflammatory changes in the masseter muscle", *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 78, (1994), 797-801
9. Auteri A., Bardi B., Bruni F., "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of slow release teophylline during the treatment with nimesulide", *Int. J. Clin. Pharm. Res.*, 11, 5, (1991), 211-218
10. Baggio E., Marrafi F., Montalto C., "A clinical assessment of the potential for pharmacological interaction between nimesulide and digoxin in patients with heart failure", *Drugs*, 46,1, (1993), 91-94
11. Bahn S.L., "Glucocorticosteroids in dentistry", *J. Am. Dent. Assoc.*, 105, (1982), 476-81
12. Beirne O.R., Hollander B., "The effect of methylprednisolone on pain, trismus and swelling after removal of third molars", *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 61, (1986), 134-138
13. Bhaskar S.N., "Synopsis of oral pathology", 7<sup>th</sup> edition, C.V. Mosby Co., (1986), 78-84
14. Bianco S., Robuschi M., Petrigni G., "Efficacy and tolerability of nimesulide in asthmatic patients intolerant to aspirin", *Drugs*, 1, (1993), 115-120
15. Bonica J.J., "The Management of Pain", Lea-Gebiger, Philadelphia, (1990), 113-127



16. Buddemeyer EU., "The physics of diagnostic ultrasound", Rad. Clin. North. Am., 13, (1975), 3-6
17. Chapman P.J., "Postoperative pain control for out patient oral surgery" Int. J. Oral Maxillofac. Surg., 16, (1987), 319-324
18. Cooper S.A., Desjardins P.J., "Peripherally acting (nonopioid analgesics in Pharmacology and Therapeutics for Dentistry", Editor: Neidle A., Yagiela A., 3 edition, Mosby Co., (1989), 293-295
19. Cooper S.A., Precheur H., Rausch D., Rosenheck A., Ladov V., "Evaluation of oxycodone and acetaminophen in treatment of postoperative dental pain", J. Oral. Surg., 50, 60, (1980), 496-501
20. Cousins MJ., "Acute pain and the injury response: immediate and prolonged effects", Reg. Anesth., 16, (1989), 162-176
21. Crocker E.F., "Grey Scale Ultrasound: its impact on clinical practice", Aust. Fam. Physician., 8, (1979), 585-593
22. Dallegri F., Ottonello L., Dapina P., "The antiinflammatory drug nimesulide rescues alpha 1-proteinase inhibitor from oxidative inactivation by phagocytosing neutrophils", Respiration, 59, (1992), 1-4
23. Davis R., Brogden RN., "Nimesulide. An update of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy", Drugs 48, 3, (1994), 431-454
24. Dinçmen K., "Psykhiatria ve Mythos", Roche Bilimsel Yayınlar Serisi, (1984), 4-6

25. Dionne A., Wirdzek P., "Suppression of postoperative pain by the combination of a non-steroidal antiinflammatory drug, flurbiprofen and a long acting local anesthetic, etidocaine", *JADA*, 108, (1984), 598-601
26. Donnelly M.T., Hawkey C.J., "COX inhibitors-a new generation of safer NSAIDs?", *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 11, (1997), 227-236
27. Dreise R.L., "Open long term study in 133 osteoarthritic patients", (1992), Helsinn dosya bilgisi. TSD NO.4831E
28. Dünya Sağlık Örgütü – Uluslararası İlaç İzleme Komitesi ortak yayını, "Antiinflammatory Drugs", 1, (2001), Dünya Sağlık Örgütü resmi internet sitesi: Essential Drugs and Medicine Policy: [www.who.int/medicines/](http://www.who.int/medicines/)
29. Ehrich E.W., Dallob A., De Lepeleire I., Van Hecken A., "Characterization of rofecoxib as a cyclooxygenase-2 isoform inhibitor and demonstration of analgesia in the dental pain model", *Clin. Pharmacol. Ther.*, 65, (1999), 336-347
30. Famaey J.P., "In vitro and in vivo pharmacological evidence of selective cyclooxygenase-2 inhibition by nimesulide: An overview", *Inflamm. Res.* 46, (1997), 437-446
31. Ferrari R.L., Riebenfeld., "A controlled study of the efficacy and tolerability of nimesulide versus naproxen in maxillofacial surgery", *Drugs*, 46, 1, (1993), 174-176
32. Ferreira S.H., "The role of interleukins and nitric oxide in the mediation of inflammatory pain and its control by peripheral analgesics", *Drugs*, 46, (1993), 1-9

33. Gallardo J., Carstens M., Ayarza M., "Analgesic and antiinflammatory effects of glucamethacin (A non-steroidal antiinflammatory analgesic) after the removal of impacted third molars", *Oral Surg. Oral Med. Oral Path.*, 69, (1990), 157-160
34. Garcia A.G., Sampedro F.G., Rey J.G., "Trismus and pain after removal of third impacted molars", *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 55, (1997), 1223-1226
35. Gebhart G.F., "Opioid analgesics and antagonists in Pharmacology and Therapeutics for Dentistry", Editor: Neidle A., Yagiela A., 3<sup>rd</sup> edition, (1989), Mosby Co., 278-280
36. Gersema L., Baker K., "Use of Corticosteroids in Oral Surgery", *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 50, (1992), 270-277
37. Günaydın Y., Aydın tuğ Y., Gülsoy U., Salih M., "Ağız cerrahisinde postoperatif ödemin ultrasonik yöntemle değerlendirilmesi", *Ankara Ü. Dişhek. Fak. Derg.*, 41, (1987), 197-201
38. Günbay S., Gomel M., "Gömük ya da yarı gömük alt akıl dişlerinden kökenli komplikasyonlar", *Ege Ü. Dişhekim. Fak. Dergisi*, 9, 2, (1988), 73-79
39. Hargreaves K.M., Costello A., "Glucocorticosteroids suppress levels of immunoreactive bradykinin in inflamed tissue as evaluated by microdialysis probes", *Clin. Pharmacol. Ther.*, 48, (1990), 168-78
40. Hargreaves K.M., Schmidt E.A., Mueller G.P., Dionne R.A., "Dexamethasone alters plasma levels of beta-endorphin and postoperative pain" *Clin. Pharmacol. Ther.* 4, 60, (1987), 1-7

41. Hargreaves K.M., Swift J.Q., "Pharmacology of peripheral neuropeptide and inflammatory mediator release" *Oral Surg. Oral Med. Oral Path.*, 94, (1994), 503-510
42. Hatemi H., "Ağrı; ağrının değerlendirilmesi" *Abdi İbrahim İlaç San. İstanbul* (1997), 28-37
43. Hışıl Y., "Yüksek basınç kromatografisi", *Ege Ü. Basımevi, İzmir*, (1994), 1-7
44. Hossain M., Ayres J.W., "Pharmacokinetics and pharmacodynamics in the design of controlled release beads with acetaminophen as model drug", *J. Pharm. Sci.*, 81, (1992), 444-448
45. Hotz G., "Medikamentöse Behandlung post-operativer und posttraumischer schwellungszustände", *Z.W.R.*, 95, 3, (1986), 256-261
46. Hupp J.R. "Contemporary oral and maxillofacial surgery; Wound repair & Principles of Surgery" editor: Peterson L.J, Ellis E, Hupp J.R, Tucker M.R, 3<sup>rd</sup> edition (1998), St. Louis, Mosby, 56, 58-60
47. Jackson D.L., Moore P.A., "Preoperative nonsteroidal anti-inflammatory medication for the prevention of postoperative dental pain", *JADA*, 119, (1989), 641 – 647
48. Kaufman M., "Problems of the impacted third molar", *J. Mich. State Dent. Assoc.*, 54, (1972), 185-8
49. Kaya S., "Nimesulide", *Pediatri Türkiye Klinikleri*, 7, 2, (1998), 1-5
50. Kayaalp O., "Rasyonel tedavi yönünden klinik farmakoloji", 1. cilt, Hacettepe TAŞ., 9<sup>th</sup>. edition, (2000), 69-79

51. Krekmanov L., Nordenram A., "Postoperative complications after surgical removal of mandibular third molars. Effects of penicillin V and clorhexidine", *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 15, (1986), 25-29
52. Kujubu D.A., Fletscher B.S., Varnum B.C., Lim R.W., Herschman H.R., "TIS 10, a phorbol ester tumor promoter-inducible mRNA from Swiss 3T3 cells, encodes a novel prostaglandin synthase-cyclooxygenase homologue", *J. Biol. Chem.*, 266, (1991), 12866-72
53. Larey D., "Drug induced liver disease", *J. Hepatol.*, 32, 1, (2000), 77-78
54. Laskin D.M., "Oral and maxillofacial surgery", Vol:2., St. Louis, Mosby, (1985), 38-39
55. Lücker P.W., "Bioavailability after single administration to 18 subjects of the tablets or granules. Influence of food", (1992), Helsinn dosya bilgisi. TSD No. 5565E
56. Maffei M.R., Carini M., Aldini G., "Antioxidant activity of nimesulide and its main metabolites" *Drugs*, 46, 1, (1993), 15-21
57. Magni E., "Nimesulide; an overview", *Drug Invest.*, 3, 2, (1991), 1-3
58. Masferrer J.L., Zweifel B.S., Seibert K., Needleman P., "Selective regulation of cellular cyclooxygenase by dexamethasone and endotoxin in mice" *J. Clin. Invest.*, 86, (1990), 1375-9
59. May N., Epstein J., Osborne B., "Selective COX-2 Inhibitors: A review of therapeutic potential and safety in dentistry", *Oral Surg. Oral Med. Oral Path. Oral Radol. Endod.*, 92, (2001), 399-405

60. Merlani G., Fox M., Oehen HP., Cathomas G., Renner EL., Fattinger K., Schneemann M., "Fatal hepatotoxicity secondary to nimesulide", *Eur. J. Clin. Pharm.*, 57, (2001), 321-326
61. Merskey H., "Pain terms; a list with definitions and notes on usage", *Pain*, 6, (1984), 249-254
62. Messer E.J., Keller J.J., "The use of intraoral dexamethasone after extraction of mandibular third molars", *Oral Surg. Oral Med. Oral Path.*, 40, (1975), 594-8
63. Milles M., Desjardins P.J., Pawel H.E., "The facial plethysmograph: A new instrument to measure facial swelling volumetrically", *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 43, (1985), 346-352
64. Moore P.A., Werther J.R., Seldin E.B., Stevens C.M., "Analgesic regimens for third molar surgery", *JADA*, 113, (1986), 739-744
65. Mosgau S.S., Schmeilzen R., Frölich J.C., "Use of ibuprofen and methylprednisolone for the prevention of pain and swelling after removal of impacted third molars", *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 53, (1995), 2-7
66. Nadel D.M., "The use of systemic steroids in otolaryngology", *Ear Nose Throat J.*, 75, (1996), 502-516
67. Neidle E.A., Yagiela JA., "Pharmacology and Therapeutics for dentistry" 3<sup>rd</sup> edition, Mosby Co., (1989), 121-144
68. Okeson J.F., "Bell's Orofacial Pains" 5. edition Quintessence Publishing Inc. (1995), 303-308
69. Özalp E.A., *Farmakoloji*, Nobel Tıp Yayınevi, (2002), 94-108

70. Özcan İ., "Ağrı- Baş Boyun ve Orofasiyal Ağrılar", Nobel Tıp Kitapevi, (2000), 37-40
71. Özdilek S., "Gömük ya da yarı gömük alt akıl dişlerinin klinik durumları ve operasyon sonrası komplikasyonlarının çeşitli etkenlere göre değerlendirilmesi" Ege Ü. Diş. Hek. Fak. Ağız, Diş, Çene Hastalıkları Cerrahisi A.D., (1983), Doktora Tezi
72. Pasquale G., Scaricabarozzi I., D'Agostino R., Taborelli G., Vallarino R., "An assessment of the efficacy and tolerability of nimesulide versus paracetamol in children after adenotonsillectomy", *Drugs*, 46, 1, (1993), 234-237
73. Pedersen A., Maersk-Moller O., "Volumetric determination of extraoral swelling from stereophotographs", *Int. J. Oral Surg.*, 14, (1985), 229-233
74. Perucca E., "Drug interactions with nimesulide" *Drugs*, 46 ,1, (1993), 79-82
75. Peterson L.J., "Contemporary oral and maxillofacial surgery; Postoperative patient management; Principles of surgery", editor: Peterson L.J, Ellis E., Hupp J.R., Tucker M.R., 3. edition, St. Louis, Mosby, (1998), 251-266
76. Pette E., Reyhler H., "The diagnostic limitations of ultrasonography in maxillofacial surgery", *Craniomax. Fac. Surg.*, 15, (1987), 297-305
77. Ptaček P., Macek J., Klima J., "Rapid and simple high-performance liquid chromatographic determination of nimesulide in human plasma", *J. Chromatography B.*, 758, (2001), 183-188
78. Rabasseda X., "Nimesulide: Selective cyclooxygenase inhibitor antiinflammatory drug", *Drugs of Today*, 42, (1996),1-23

79. Ragot J.P., Giorgi N., Marinoni N., "Acute activity of nimesulide in the treatment of pain after oral surgery – ,double blind, placebo and mefenamic acid controlled study", *Eur.J. Clin. Res.*, 5, (1992), 9 – 50
80. Ragot J.P., Monti T., Macciocchi A., "Controlled clinical investigation of acute analgesic activity of nimesulide in pain after oral surgery", *Drugs*, 46, 1, (1993), 162 –167
81. Rivero P., Rezzonico C., Giacometti B., Bertolini M., "Nimesulide in the treatment of postoperative pain in minor orthopedic surgery", *Minerva Med.*, 81, (1990), 95-96
82. Robbins and Kumar. "Basic Pathology", W. B. Saunders Co., Güneş Kitabevi, (1987), 41-49
83. Roos D., "The respiratory burst of phagocytic leukocytes", *Drugs Invest.*, 3, 2, (1991), 48-53
84. Sessle B., "Neurophysiology of orofacial pain", *Dent. Clin. North Am.*, 31, (1987), 595-614
85. Seymour R.A., Walton J.G., "Pain control after third molar surgery", *Int. J. Oral Maxillofac. Surg.*, 13, (1984), 457-485
86. Sisk A.L., Bonnington G.J., "Evaluation of methylprednisolone and flurbiprofen for inhibition of the postoperative inflammatory response", *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol.*, 60, (1985), 137-145
87. Sisk A.L., Grover B.J., "A comparison of preoperative and postoperative naproxen sodium for suppression of postoperative pain" *J. Oral Maxillofac. Surg.* 48., (1990), 674- 678



88. Sisk A.L., Hammer W.B., Shelton D.W., "Complications following removal of impacted third molars – The role of the experience of the surgeon", *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 44, (1986), 855-859
89. Sisk A.L., Mosley R.O., Martin R.P., "Comparison of preoperative and postoperative diflunisal for suppression of postoperative pain", *J. Oral Maxillofac. Surg.*, 47, (1989), 464-468
90. Smith W.L., Meade E.A., De Witt D.L., "Interactions of PGH synthase isozymes-1 and -2 with NSAIDs", *Ann. NY. Acad. Scie.*, 744, (1994), 50-57
91. Stefanoni G., Saccomondo F., Scaricabarozzi I., "Clinical efficacy and tolerance of nimesulide compared to diclofenac sodium in the prevention and treatment of postoperative pain, inflammation symptomatology", *Minerva Chir.*, 45, (1990), 1469-1475
92. Steimer J.L., Ebelin M.E., Van Bree J., "Pharmacokinetic and pharmacodynamic data and models in clinical trials" *Eur. J. Drug Metab. and Pharmacokin.*, 18, 1, (1993), 61-76
93. Steinhauslin F., Munafo A., Buclin T., "Renal effects of nimesulide in furosemide-treated subjects", *Drugs*, 46, 1, (1993), 257 – 262
94. Tavares I.A., Bishai P.M., Benett A., "Activity of nimesulide on constitutive and inducible cyclooxygenases", *Drug Res.*, 45, 2, 10, (1995), 1093-1117
95. Tekin U., "Gömük akıl dişi operasyonlarında kısa yarı ömürlü diklofenak potasyum ve uzun yarı ömürlü nabumetonun analjezik ve antienflamatuar etkilerinin değerlendirilmesi" *Ege Ü. Diş Hek. Fak. Ağız, Diş, Çene Hastalıkları Cerrahisi A.D.*, (1995), Doktora Tezi

96. Timoçin N., Gümrü O.Z., Kasaboğlu Ç., Büyükuncu C., Koçak H., Katiboğlu B., "Gömük alt akıl dişlerinin ameliyatlarından sonra tilcotil'in postoperatif ödem üzerine etkisi", İ.Ü. Dişhekimliği Fakültesi Dergisi, 25, 3, (1991), 119-121
97. Tool A.T.J., Koenderman L., Kok P.T.M., "Elease of platelet activating factor is important for the respiratory burst induced in human eosinophils by opsonized particles", Blood,79, (1992), 2729-32
98. Troullos E.S., Hargreaves K.M., Butler D.P., Dionne R.A., "Comparison of nonsteroidal antiinflammatory drugs, ibuprofen and flurbiprofen with methlprednisolone and placebo for acute pain, swelling and trismus" J. Oral Maxillofac. Surg., 48, (1999), 945-952
99. Trummel C.L., "Antiinflammatory drugs in Pharmacology and Therapeutics for Dentistry", Editor: Neidle A., Yagiela A., Mosby Co., (1989), 3<sup>rd</sup>. edition, 311-335
100. Ugazio A.G., Guarnacio S., Berardi M., "Clinical and pharmacokinetic study of nimesulide in children", Drugs, 46,1, (1993), 215-218
101. Uysal O.A., "Tenoksikamın ağız cerrahisi sonrasında görülen ödeme etkisinin ultrasonografi ile değerlendirilmesi", E.Ü. Diş Hek. Fak. Ağız, Diş, Çene Hastalıkları Cerrahisi A.D, (1995), Doktora Tezi
102. Van Gool A.V., Ten Bosch J.J., Boering G., "A photographic method of assessing swelling following third molar surgery", Int. J. Oral Surg., 4, (1974), 121-129

103. Van Peer A., Snoeck E., Huang M.L., Heykants J., "Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships in Phase I/Phase II of drug development", 18, 1, (1991), 49-59
104. Vane J., Botting J., Botting R., "Improved non-steroid anti-inflammatory drugs – COX-2 Enzyme inhibitors", Kluwer Academic Publishers/Londra, (1995), 3-15
105. Vizzard M., Visconti CS., Pedrotti L., Marzano N., Berruto M., Scotti A., "Nimesulide beta cyclodextrin (nimesulide-betadex) versus nimesulide in the treatment of pain after arthroscopic surgery", Cur. Ther. Res., 59, 3, (1998), 162-171
106. Walker J.S., "Handbook of Pharmacokinetic / Pharmacodynamic Correlation", CRC Press Inc., (1995), 143-167
107. Warrington S.J., Ravic M., Dawnay A., "Renal and general tolerability of repeated doses nimesulide in normal subjects", Drugs, 1, (1993), 263 – 299
108. Williams T.J., "Interactions between prostaglandins, leukotriens and other mediators of inflammation", Br. Medical Bulletin, 39, 3, (1983), 239-242
109. Wilson I.R, Crocker E.F., "An introduction to ultrasonography in oral surgery", Oral Surg. Oral Path. Oral Med., 59, (1985), 236-241
110. Yavuz G., Karaca I.R., "Postoperatif dental ağrının ölçümü; anksiyete ve analjeziklerin etkisi", G.Ü. Dişhek. Fak. Derg., 7, 1, 1990, 169-186

## ÖZGEÇMİŞİM

1968 yılında İzmir'de doğdum. 1980'de Ankara Ulubatlı Hasan İlkokulu'nu bitirdikten sonra girdiğim İzmir Bornova Anadolu Lisesi'nden 1987'de mezun oldum. Aynı yıl kaydolduğum Ege Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesindeki öğrenimimi 1996'da tamamlayarak bu fakültenin Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'nda doktora öğrencisi olarak çalışmaya başladım. Halen bu görevimi sürdürmekteyim.