

278944

T.C.  
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

**YENİ BİR ANTI-İNFLAMATUVAR İLAÇ OLAN « BENZYDAMİNE HYDROCHLORİDE » İN GÖMÜLÜ 20 YAŞ  
DİŞLERİNİN CERRAHİ ÇEKİMLERİNDEN SONRA OLUŞAN ÖDEM'E ETKİSİNİN İNCELENMESİ**

*Cerrahi (Diş) Programı  
Doktora TEZİ*

*Dt. Kadri ÖNEN*

ANKARA — 1977

T.C.  
Hacettepe Üniversitesi  
Sağlık Bilimleri Fakültesi

YENİ BİR ANTI-İNFLAMATUAR İLAÇ OLAN "BENZYDAMİNE  
HYDROCHLORİDE"İN GÖMÜLÜ 20 YAŞ DIŞLERİNİN  
CERRAHİ ÇEKİMLERİNDEN SONRA OLUŞAN  
ÖDEM'E ETKİSİNİN  
İNCELENMESİ

Cerrahi (Diş) Programı  
Doktora Tezi

Dt. Kadri ÖNEN

Rehber Öğretim Üyesi: Doç. Dr. Övün GÜVENER

Ankara  
1977

## İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u> <u>No.</u>
GİRİŞ .....	1
PROBLEM .....	11
MATERYAL-METOT .....	13
BULGULAR .....	27
TARTIŞMA .....	32
SONUÇ .....	51
ÖZET .....	53
KAYNAKLAR .....	55

## G İ R İ Ő

### TARİHÇE ve GENEL BİLGİLER

Cerrahi operasyonlardan sonra oluşan inflamasyon sonucunda ortaya çıkan hafif ve ağır komplikasyonlar cerrahları düşündüren bir konu olmaktadır. Ameliyattan sonra cerrahi alanda oluşan ağrı ve şişlik; estetik, fonksiyonel ve hatta hayati yönden tehlike yaratabilir. Bu komplikasyonları önlemek amacıyla anti-inflamatuvar etkili ilaçlar üzerinde yapılan araştırmalar halen sürdürülmektedir.

Dokuda yaralanmaya karşı meydana gelen lokal reaksiyonlara inflamasyon denir.<sup>1,13,46,47</sup> inflamasyonun tarihçesi eski Mısır'a dayanır. Akut inflamasyon reaksiyonu hipotezini ilk kez Boerhaave (1688-1738) ortaya koymuştur. Bu araştırmacı hipotezinde inflamasyon sahasında; vasodilatasyon, aşırı bir kan akımı ve artmış hidrostatik basıncın olduğunu açıklamıştır. inflamasyon hakkındaki ilk yayınlar ve değerlendirmeler sadece makroskopik gözlemlere dayanmaktadır.<sup>20</sup>

Inflamasyondaki ilk kimyasal teörriyi Rokitansky 1846 yılında savunmuştur. Wirchow 1871'de patolojinin sellüler teorisini ortaya atmıştır. Bu teori; "Hücre hayatın en basit formudur. İnflamasyon hücre harabiyeti ve metabolizma hastalıkları tarafından oluşur. Primer değişiklikler hücrede olur. Şişme ve iltihap hücreleri ortaya çıkarak daha sonra eksudaya dönüşürler." şeklinde açıklanmaktadır. 1873'de Cohnheim inflamasyonda olayların damar duvarlarının iç yapısındaki değişikliklere bağlı olduğunu belirtmiş ve inflamasyondaki değişiklikleri şöyle tanımlamıştır.<sup>40</sup>

1. Damar duvarlarındaki moleküler değişiklikler.
2. Kan ve kan damarları arası ilişkilerdeki bir değişikliğe bağlı olarak dirençin fazlalaşması.
3. Damar duvarı permeabilitesinin artması ve daha fazla sıvı geçmesi.

19. yüzyıldaki bu görüşle şimdiki görüş birbirine çok yakındır.

Inflamatuvar eksuda üzerine yapılan çalışmalar sonucunda yaralanmadan sonra bir takım kimyasal maddelerin açığa çıktığı bulunmuştur. Ebbecke 1871'de inflamasyonda, Wirchow'un hücreselel metabolizma konusunda değişik fikirlerinden esinlenerek farmakolojik etkili maddelerin açığa çıktığını düşünmüş, Krog ve Lewis'de damar geçirgenliğini artıran kimyasal maddeleri bulmuşlardır. Krog 1922'de vasküler geçirgenliğin yeniden

normale dönmesini sağlayan antipermeabilite hormonunun keşfetmiştir. Lewis ise 1927'de damar geçirgenliğini arttıran "H substans"ını bulmuştur. Böylece inflamasyonda rol oynadığı anlaşılan bu maddelere "kimyasal mediatör" adı verilmiştir. 1936'da Menkin, inflamasyonda vasküler geçirgenliğinin artması ile ilgili çalışmalara başlıyarak, kimyasal teoriyi desteklemiştir. Bu teoride inflamasyonun; vasodilatasyon, permeabilitede artma, nekroz, lökosit göçü, yara iyileşmesi gibi bütün safhaları açıklanmaktadır. Ayrıca Menkin 1937'de önemli bir kimyasal mediatör olan lökotaksin'i bulmuştur. Menkin'in çalışmaları sonraki araştırmacılara öncülük etmekle beraber, bugün bile inflamasyon tam olarak açıklığa kavuşmuş değildir.<sup>40</sup>

İnflamasyon 4 ana tipe ayrılır.<sup>5</sup>

- 1) Akut inflamasyon
- 2) Subakut inflamasyon
- 3) Kronik inflamasyon
- 4) Kronik granülamatöz inflamasyon.

Cerrahi işlemlerdeki travmaların sonucu olarak inflamasyon daima beklenir. Yani cerrahi işleme cevap olarak daima bir akut inflamasyon olayı vardır. Klinik olarak akut inflamasyonda 5 ana semptom daima gözlenmektedir. Bu görünümlerden rubor, tumor, color, dolor; Celsus, Functio Laesa, Galen tarafından açıklanmıştır.<sup>1,13,40</sup>

Bazı akut inflamasyonlar cerrahi sahadaki bakteri kontaminasyonu ile meydana gelirler. Silvestrini böyle hallerde iki ayrı doku reaksiyonunun varlığına değinerek normal bir inflamasyon olduğu gibi, anormal sistemik reaksiyonların sonunda da inflamasyon olduğunu belirtmiştir. Bunlara primer ve sekonder inflamasyon adını vermiştir. Primer inflamasyon doğal ve olması gereken fizyolojik bir olaydır. Sekonder inflamasyonun olması ise istenmez.<sup>38</sup>

Dokuda çeşitli nedenlerle oluşan yaralanmalara karşı o bölgede bir seri doku reaksiyonu meydana gelir. Reaksiyonun şiddeti doku yaralanmasının derecesine bağlıdır. Önce arteriyel vasokonstriksiyon, bunun ardından da vasodilatasyon nedeniyle, arteriyel, kapiller ve venüllere yüksek kan akımı olur. Normalde kapiller ve venüllerin endotelial hücreleri arasında boyutları  $38 \text{ A}^\circ$  civarında olan por'lar vardır. Ayrıca hücrelerin kendi çeperlerinde de por'lar bulunur. İnflamasyonda önce venüllerin sonra da kapillerlerin porlarının boyutları normalinden 5 kat artarak  $50-200 \text{ A}^\circ$ 'ü bulur. Bunun sonucunda normalinden 6-7 defa fazla sıvı ve plasma proteinleri çevre dokulara geçerler. Landis bunu mikroskopik gözlemlerle kanıtlamıştır.<sup>1</sup> Proteinlerden önce albumin daha sonra da globulin ve fibrinojen damarların dışına çıkar. Böylece damarlardan çevre dokulara fazla ölçüde sıvı ve protein geçmesiyle ödem mey-

dana gelir. İnflamasyonun 5 klinik görünümünden biri olan tumor yani şişlik oluşur.<sup>5</sup>

Damar duvarlarındaki geçirgenlik artışı sadece endotel hücrelerin arasındaki ve bünyelerindeki porların boyutlarındaki artışa bağlı değildir. Filtrasyon basınçlarının değişmesiyle de kapiller geçirgenlikte artma olur.<sup>5</sup> Normal koşullarda kapillerlerin arteriyel uçundaki hidrostatik basınç, plasma proteinlerinin ostomik basınçından daha yüksektir ve kapiller dışına sıvı geçişi olur. Bu esnada venöz uçdaki kolloidal osmotik basıncın hidrostatik basınçtan daha yüksek olması nedeniyle sıvılar tekrar damara dönerler. Bu "Starling Hipotezi" olarak bilinir.<sup>1,13,47</sup> İnflamasyonda fazla oranda plasma proteinlerinin damar dışına çıkmasıyla, damar dışında ostomik basınçta artma olur. Böylece damar içi ve dışındaki ostomik basınç farkı doğar. Bu fark damar dışına daha fazla sıvı geçişine neden olur ve filtrasyon basınçlarının hiçbir yerde artma göstermediği zamana değin devam eder.<sup>1,5</sup>

Ödem sıvısı yüksek bağlı bir ağırlık ve yüksek protein kapsamına sahiptir. Fibrin içermesiyle kugule olabilir. Böyle sıvılar eksuda olarak adlandırılır.<sup>5</sup>

Vücutta bazı hastalıklara bağlı ödemlerde görülür. Özellikle kalp hastalıklarında yüz ödemi, böbrek



hastalıklarında göz ödemi buna örnektir. Böyle ödemlerin sıvıları düşük bağıl bir ağırlığa ve protein kapsamına sahiptirler. Transuda olarak adlandırılmışlardır.<sup>5,7</sup>

İnflamasyona bağlı olmayarak nörovegetatif sistem bozukluklarına bağlı angionerotik ödemlerde vardır. Özellikle "Quinque" ödemi adıyla üst dudakların ödemi ağız cerrahisinde oldukça sık rastlanır.<sup>7</sup>

Normalde plasma periferden akarken kanın hücresel elemanları da ortadan akar. İnflamasyonda kan akımının yavaşlaması ile hücresel elemanlar damar duvarlarına hareket ederler. Elektro kimyasal kuvvetlerin etkisiyle de nötrofiller kapiller duvarına yapışmaya başlarlar. Hücreler, özellikle nötrofilik polimorf nüveli lökositler kan damarlarından çıkarak, çevre dokulara girerler ve yara bölgesine doğru hareket ederler. Bu göç ameboid hareketlerle gerçekleştirilerek, kemotaksis olarak adlandırılır. Bu hücreler yara bölgesindeki bakterileri, ölmüş hücreleri ve ölmüş dokuları fagosite ederler. İnflamasyonun daha ileri safhalarında makrofaj ve histiositlerde bunlara katılırlar.

Akut inflamasyon mikroskobik olarak ödem ve polimorf nüveli lökositlerle karakterize edilir. Klinik görünümünde de şişlik, kızarıklık, sıcaklık ve ağrı vardır. Ödem sıvısının lenfatiklerle ve venlerle drenaj olmasıyla inflamasyon olayı çözülür. Kanın hücresel

elemanları yeniden dolaşıma girerler. Ya da lokal olarak fagosite edilirler. Böylece doku giderek normale döner.<sup>5</sup>

çeşitli nedenlerle oluşan hücre yaralanmalarında yaralanmanın cinsine bağlı olmaksızın, hücre içinden bir takım kimyasal mediatörler açığa çıkar. Bu maddeler inflamasyon alanına hareket ederler. En önemli özellikleri de vasküler permeabilite artışıdaki rolüdür. Bu maddelerden bazıları şunlardır:<sup>40</sup>

Histamin: İnflamasyonda rolü olduğu 1959'dan sonra kabul edilmiştir. Yapılan çalışmalarda görülmüştürki; histamin yanma, kimyasal yaralanma, radyasyon yaralanması ve bakteri invazyonlarından sonra oluşan akut inflamasyonda önemli bir kimyasal mediatördür. Vasodilatasyona neden olur ve vasküler permeabiliteyi arttırır.<sup>11,40,47</sup>

H Substans: Lewis 1927'de keşfetmiştir. Histaminle aynı etkiyi göstermektedir.<sup>1,5,40</sup>

Lökotaksin (Polipeptit, kinin): Bu mediatörler permeabilitede aktif rol oynayarak lökosit göçüne neden olurlar. Bunlar kemotaksiş'den dolayı lökotaksin olarak adlandırılmışlardır.<sup>1,40,47</sup> Proteolitik enzimlerin etkisiyle plasmadan oluşan bir grup polipeptitlere de kinin adı verilmiştir. Rocha e Silva tarafından 1949'da bulunan Bradykinin plasma kininlerinden en önemlisidir.<sup>39</sup> Bunlar akut inflamasyonun erken fazında porlar-

da genişlemeye neden olarak vasküler permeabiliteyi artırırılar.<sup>47</sup> Yapılan son araştırmalarda lökotaksinin lökosit göçünde aktif rol oynamadıkları iddia edilmişse de geçerlilik kazanamamıştır.<sup>40</sup>

Kinin Oluşturan Enzimler: 1955'de Miles PF dil'in ve Globulin P.F.'ün vasküler permeabiliteyi artırdıklarını bulmuştur. Bu enzimler kinin formasyonuna neden olmaktadır. Kallikrein ve Kininogenase enzimleri de kinin formasyonuna ve vasküler permeabilite artışına neden olurlar.<sup>40</sup>

Spektör; bu kimyasal mediatörlerin antogonisti bulunabilirse hala birçok kısımları anlaşılamamış akut inflamasyonun çözümlenerek önlenebileceğini ya da değiştirilebileceğini savunmuştur.<sup>40</sup>

Antihistaminikler bulunduktan sonra Staub ve Bovet gözlemlerinde bu ilacın güçlü bir antihistaminik etkiye sahip olduğunu fakat anti-inflamatuvar etkisi olmadığını görmüşlerdir. 1959'dan beri Collier ve Shorley Bradykinin'in antogonisti üzerine çalışmışlardır. Fakat vasküler etkisine karşı antogonist madde bulamamışlardır. Lish, Mc Kinney 1963'de Bradykinin'in permeabilitedeki etkisine karşı Methdilazin, aspirin, phenylbutazon'un parsiyel blok oluşturduklarını gözlemişlerdir. Northover ve Subramanian 1961'de; Sodyum salisilat, salisit asit, phenylbutazon ve bu

türden ilaçların kinin oluşturan enzimleri inhibe ettiklerini rapor etmişlerdir. 1963'de Hebborn ve Shaw bu görüşe katılmamışlardır.<sup>36</sup>

Bazı ilaçlarla, kimyasal mediatörlerin antogonize edilip inflamasyonun zararlı yönünün önlenmesi öngörülmüştür. Bu tip ilaçlara anti-inflamatuvar, anti-ödematöz, anti-flojistik ilaçlar adı verilmiştir.

Antonioli bunları 3 ana grupta toplamıştır:<sup>2</sup>

- 1- Proteolitik enzimler,
- 2- Steroid anti-inflamatuvar ilaçlar,
- 3- Steroid olmayan anti-inflamatuvar ilaçlar.

#### Proteolitik Enzimler:

Hyaluridase, Chmotrysin, Tyrpsin, Streptokinase, Chymoral, Traumonase.

#### Steroid Anti-Inflamatuvar İlaçlar:

Kortizon, Prednison, Triamcinolone, Betamethasone, Dexamethasone.

#### Steroid Olmayan Anti-Inflamatuvar İlaçlar:

Bunlar birçok alt gruplarda toplanmışlardır.<sup>30</sup>

- a) Salisilatlar (Aspirin)
- b) Diğer organik asitler :
  - Ibuprofen (Brufen)
  - Indomethazin (Indocin)
  - Mefenamic asit (Ponstan)
  - Niflumic asit (Nifluril)
- c) Pyrazolone Derivelere :
  - Phenybutazone (Butazolidine)
  - Oxyphenbutazone (Tanderil)

d) Diğer steroid olmayan anti-inflamatuvar i-

laçlar:

-Chloroquine (Aralen)

-Benzydamine (Tantum, Benzyrin, İmotryl)

Benzydamine 1960 yılında G. Plazzo tarafından A.F. 864 kod numarasıyla sentez edilmiştir. Tantum ticari adıyla 1966 yılında Almanya'da piyasaya çıkmıştır. İlk kez Merck indexin 8. baskısında yayınlanmıştır. İnsanlardaki etkisi bilinen eski anti-inflamatuvar ilaçların modifiye edilmesi yerine yeni bileşikler bulmaya yönelik bir araştırma sonucu Tantum keşfedilmiştir.<sup>32</sup> İlk kez Silvestrini tarafından 1966 yılında özellikleri ve farmakolojik etkileri invivo ve invitro olarak araştırılmıştır.<sup>29,32,34</sup> Daha sonra birçok araştırmacı tarafından denenmiş ve desteklenmiştir. Benzydamine, Avrupa, Latin Amerika, Uzak Doğu ve Kanada'da Tantum, Benzyrin, İmotryl gibi ticari adlar altında yaygın olarak kullanılmaktadır.<sup>32</sup>

## P R O B L E M

Çene ve yüz bölgesinin zengin damarlanma göstermesi cerrahi operasyonlardan sonra görülen inflamasyonun şiddetli olmasına neden olur. Sonuçta; estetik, fonksiyonel ve hatta hayati tehlike yaratan komplikasyonlar ortaya çıkabilir.

Diş hekimliği cerrahisinde yirmi yaş dışı cerrahi çekiminden sonra inflamatuvar cevap daima beklenir. Dişin cerrahi konumu ve çalışma bölgesinin kısıtlı oluşu cerrahi işlemi travmatizan şekle dönüştürerek, ameliyat sonrası inflamatuvar ödem, ağrı ve trismusun ortaya çıkmasına neden olur. Bu problemleri çözmek ve hem hekime hem de hastaya katkıda bulunmak amacıyla araştırmamızda yeni bir anti-inflamatuvar ajan olan Tantum'un mandibuler yirmi yaş dışı cerrahi çekiminden sonra ortaya çıkan şişlik ve trismusu plaseboya göre önleyici etkisini araştırdık.

Ödem ve trismusu objektif olarak gözledik. Ameliyat öncesi ve sonrası ardarda çekilen fotoğraflardan

faýdalanarak ödemi fotometrik olarak ölçtük. Trismusun derecesini verniyeli kompasla belirledik. Elde edilen sonuçları istatistiksel testlerle değerlendirdik.

Kanımızca çalışmamız bu konuda yapılacak diğer çalışmalara zemin hazırlayacak niteliktedir.

## M A T E R Y A L - M E T O T

### A) MATERYAL:

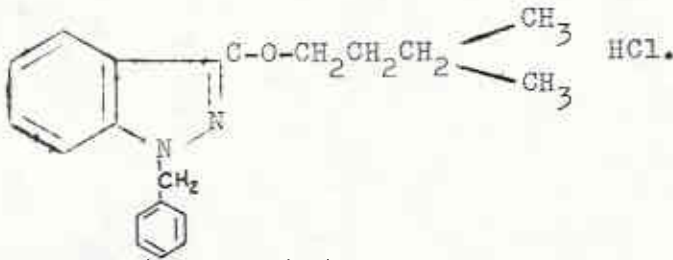
#### (1) Tantum (Benzydamine Hidroklorid)

Araştırmamızda anti-ödematöz etkili yeni bir ilaç olan tantumu kullandık.

#### Kimyasal Adı:

1- Benzyl-3-[3-(dimethylamino)-propoxy]-1 H-in-dazole Hydrochloridedir.

#### Açık Formülü:



#### Ampirik Formülü:

$C_{19} H_{23} N_3 O \cdot HCl$

#### Molekül ağırlığı:

345.86'dır.



Benzydamine HCl deneysel olarak aşağıdaki özellikleri göstermiştir:

- a) Ödem önleyici etkisi.
- b) Ağrı kesici etkisi.
- c) Ateş düşürücü etkisi.
- d) Primer inflamasyon önleyici etkisi.
- e) Kas gevşetici etkisi.
- f) Kusmayı önleyici etkisi.
- g) Toksik etkisi.

Endikasyonları: Tantum primer inflamasyon durumlarında etkili olup inflamasyona bağılı olmayan durumlarda etkisizdir. Deneysel olarak Benzydamine hidroklorit'in şu durumlarda endike olduğı ileri sürülmektedir.

1- Ameliyat ve travma sonrası inflamatuvar ödemde, ameliyat sonrası inflamatuvar komplikasyonların önlenmesinde, travma sonrası ödem ve ağrının önlenmesinde.

2- Solunum yolu, oral kavitenin ve bronşların inflamasyonlu durumlarında, rinit, sinüzit, faranjit ve tonsilit tedavisinde,

3- Ürogenital sistemin inflamatuvar hastalıklarının tedavisinde,

4- Bacak venlerinin vasküler bozukluklarında endikedir.

Kontra Endikasyonları: Tantumun spesifik bir kontra endikasyonu bilinmemektedir. Solunum, dolaşım, gastrointestinal sistem ve refleksleri üzerine hiçbir etkisi yoktur. Antikolinergik, anti-serotonin, anti-histamin, anti-reserpin ve ganglioplejik özel etkileri de yoktur.

Toksitesi: Oral kullanım dozunda LD<sub>50</sub> farelerde 515 mgr/kg ve sıçanlarda 1050 mgr/kg olarak bulunmuştur.

Çok sayıda hayvanlar üzerine yapılan çalışmalarda tantumun embriyoya toksik ve teratojenik etkileri görülmemiştir. Gene de bütün yeni ilaçlarda olduğu gibi hamilelerde dikkatli kullanılmalıdır.

Hayvan deneylerinde difenil hidantoin ve lobe-lin alkaloidi kullananlarda tantumun çok toksik olduğu görülmüştür. Böyle ilaçları kullananlara Benzydamine hidroklorit verilmemelidir.

Tedavi edici tek dozun 50 katı miktarındaki ilaç çocuklarda akut zehirlenme yapar. Belirtileri; klonik konvulsyonlar, eksitasyonlar, halüsinasyonlar ve daha az görülen bitkinlik, uyuma halidir. Böyle durumlarda ilacın süratle eliminasyonu sağlanmalıdır. Aksi halde ölüm olabilir.

Dozaj ve Tatbik Şekli: Benzydamine hidrokloridin uygun görülen tek dozu şekerle kaplanmış 50 mgr'lık drajelerdir. Günlük dozu 150-200 mgr'dır. 3-10 güne kadar kullanılır.

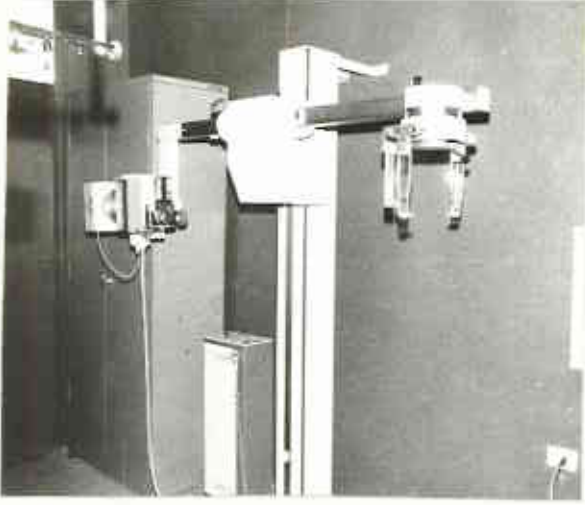
Ağızdan alınarak mide-bağırsak yoluyla absorbe olur. Yapılan hayvan deneylerinde ilacın % 2'si böbreklerden değişmeden atıldığı, geri kalanın karaciğerde metabolize edildiği görülmüştür. İlaç alındıktan 24 saat sonra süratle elimine edilir.

Merkezi analjezik etkisi yoktur. Yalnız inflamasyona bağlı ağrılarda etkilidir. Tantumun bilinen özelliklerine karşın farmakolojik etki mekanizması tam olarak açıklanamamıştır.

(2) Plasebo: Tantum drajeleriyle aynı görünüşte olup, dışı şekerle kaplı içi nişasta maddeli etkisiz ilaçtır.

(3) Her iki tarafında da aynı pozisyonda gömülü mandibuler 20 yaş dişi bulunan, sistemik hastalıkları olmayan ve yaş ortalaması 21.75 olan 20 hasta deneye alındı.

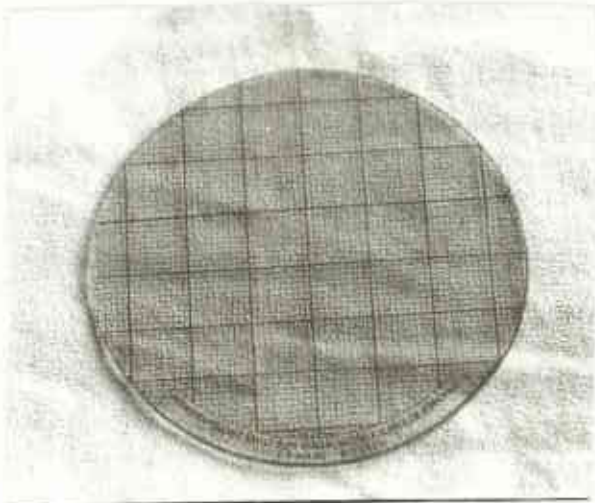
(4) Sefalograf aleti: Deneyimizde tüp kısmına ilave bir apareyle fotoğraf makinesi yerleştirilen sefalograf makinesi kullanıldı (Resim 1).



Resim 1: Kamera Yerleştirilmiş Sefalograf Aleti.

Fotograf çekiminde; üzerinde Loewe-opta optatron 300 flaşı bulunan Regula Fabrikalarının Sprinty LK 300 modeli kamera, film olarak da 100 asa 21 din'lik Fuji kullanıldı.

(5) Korkhaus Simetrometresi: Fotograf üzerinde görülen şişliğin miktarını ölçmek amacı ile uygulandı (Resim 2).



Resim 2: Korkhaus simetrometresi.

(6) Verniyeli Kompas: Trismusun oranını ölçmekte kullanıldı.

B) METOT

Araştırmamızda Tantumun postoperatif ödem ve trismus üzerindeki etkisini; mandibular 20 yaş dişlerinin cerrahi çekimlerinde kontrollü çift kör metodu uygulayarak incelemeyi amaçladık. Bunun içinde hem deney hem de kontrol grubuna dahil olan, her iki tarafında gömülü mandibular yirmi yaş dişi bulunan yirmi hasta seçtik. Santa-Farma ilaç fabrikasına A ve B etiketleri olarak Tantum ve Plasebo ilaçları hazırlatıldı (Resim 3).



Resim 3: A ve B etiketleri ile birisi Tantum, diğeri Plasebo olan ilaçlar görülmektedir.

Ameliyat öncesi hastalara gerekli açıklamaları yaptık. Hastaların bir tarafında yapılan çekimde A ilacı diğer tarafında yapılan cerrahi işlemde B ilacı kullanıldı. Ayrıca her hasta günde 1 gr. Alfasilin aldı. Çekimler değişik zamanlarda yapıldı. Bir tarafın iyileşmesi normale dönmeden diğer tarafın operasyonu yapılmadı. Hastalar ilaçlara ameliyattan bir gün önce başlayıp, 5 gün süreyle kullandılar. Bütün operasyonlarda aynı şartlar sağlandı. Premedikasyon yapılmadı, % 2'lik 2x1,8 ml xylestin lokal anestezi olarak kullanıldı, ameliyatlar aynı teknik ve aletlerle yapıldı. Bütün operasyonlar aynı hekim tarafından uygulandı.

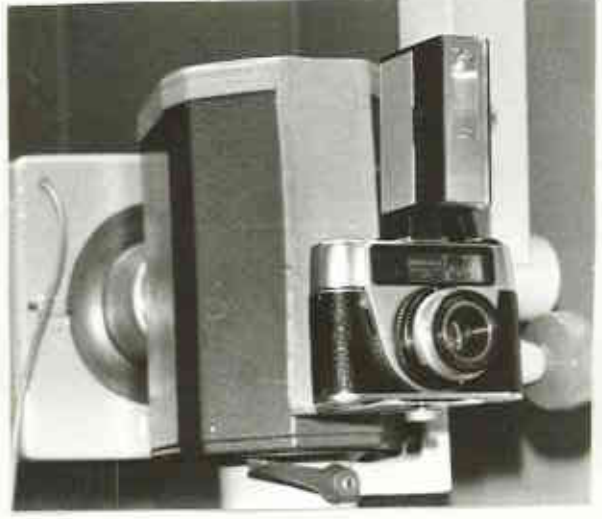
Ameliyat Sonunda; operasyon öncesi ve sonrası bulgular kayıt edildi (Tablo 1). Ameliyattan önce, hastanın yaşı, dişin pozisyonu ve yeri, ağız açıklığı saptandı. Dişin lokalizasyonu, cerrahi işlem süresi, osteotomi, kök kron ayrılması ve ağız açıklığı ameliyattan sonra kaydedildi. Hastaların ameliyat sonrası 1., 2. ve 3. günler kliniğimizde lokal muayeneleri yapıldı. Ağız açıklığı ölçüldü, ilacın yan etkileri ve kendi izlenimleri hakkında hikayeleri alındı.

Çalışmamızda ödemin derecelendirilmesi için fotografik ölçme tekniği kullandık. Hastanın başı sefalograf aletinin sefalostat kısmında her defasında aynı pozisyonda, kulak delikleri ve burun kökünden fikse

edilerek (Resim 4), sabitleştirilmiş fotoğraf makinesi (Resim 5) ile operasyon öncesi, sonrası ve devamındaki 3 günde yüz fotoğrafları çekildi (Resim 6).



Resim 4: Başın fikse durumu.



Resim 5: Kameranın sefalografaya yerleştiril-

Deneyimiz bittikten sonra çekilmiş fotoğrafların filmleri aynı şartlarda banyo edilerek aynı büyüklükte fotoğraf kağıdı üzerine düşürüldü. Fotoğraflar 1:2.36 büyüklüğündeydi. Fotoğraflardan Korkhaus simetrometresiyle ölçümler yapıldı (Resim 7-8-9-10-11).

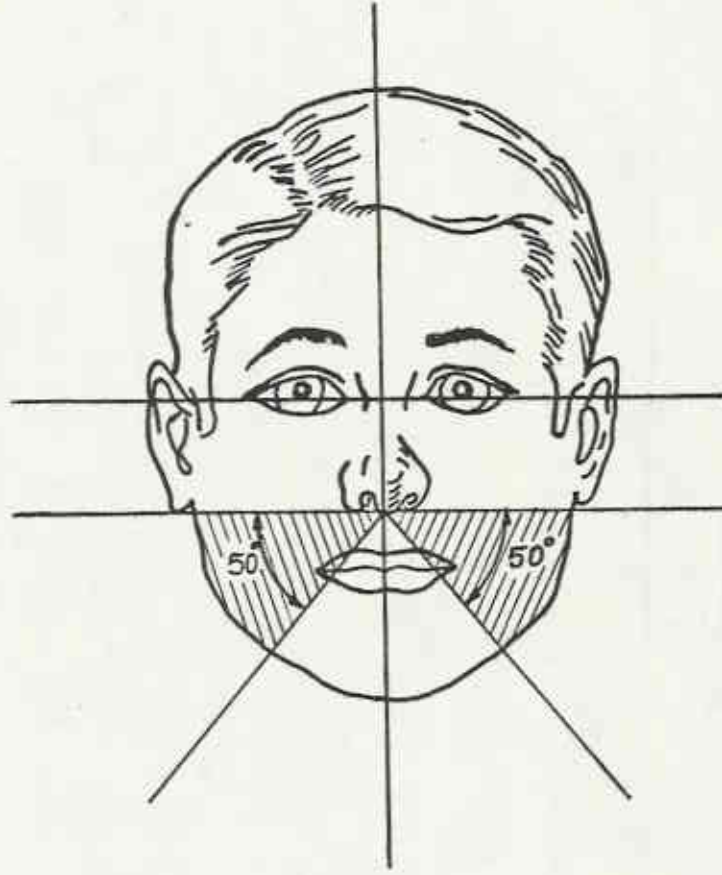
Fotoğraf üzerinde pupillerin alt kenarları seviyesinden geçen bir doğru çizildi. Bu doğruya paralel burun alt kenarlarından geçen ikinci bir hat çizildi. Yüzü ortadan ikiye bölen ve bunlara dik olan 3. bir doğru daha belirlendi. İkinci ve üçüncü doğruların kesim noktasından 2. doğruya çizilen 50 derecelik açı parçasında kalan kısım çekim sonrası ödemın en çok görüldüğü yer olarak saptandı (Şekil 1).

Ölçmelerimizi bu bölgeye yönelterek Korkhaus simetrometresiyle bu parçayı milimetre kare olarak ölçtük.

Her hastada ameliyat öncesi ve ameliyat sonrası ağız açıklığı, alt ve üst santral kesicilerin insizal kenarları arası uzaklık olarak verniyel kompasla belirlendi (Resim 8).

Trismus ve ödem ölçüm değerleri Tablo 2 ve 3'te görülmektedir. Deney bitip, değerlendirmeler yapıldı, değerler Tabloya geçirildikten sonra A ilacının Tantum, B ilacının Plasebo olarak düzenlendiği açıklanmıştır.



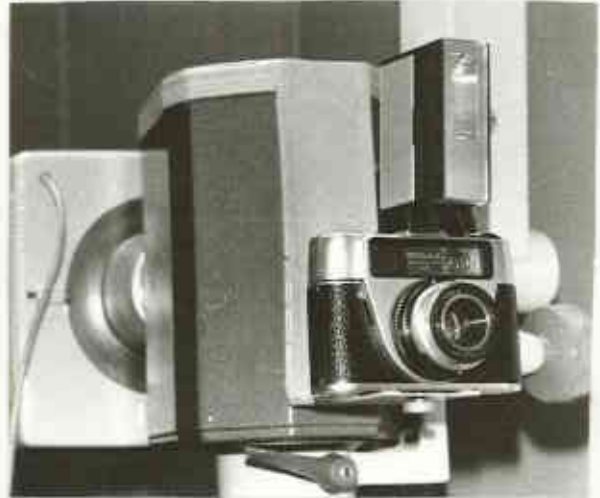


Şekil 1: Ölçme Yapmak İçin Fotoğrafların Çizimi

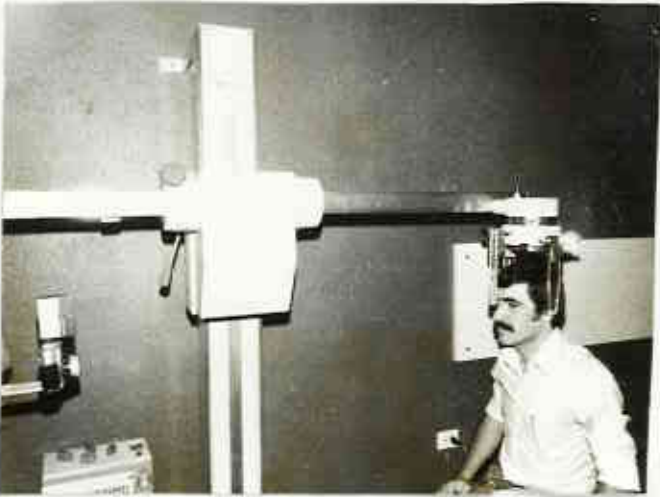
edilerek (Resim 4), sabitleştirilmiş fotoğraf makinesi (Resim 5) ile operasyon öncesi, sonrası ve devamındaki 3 günde yüz fotoğrafları çekildi (Resim 6).



Resim 4: Başın fikse durumu.



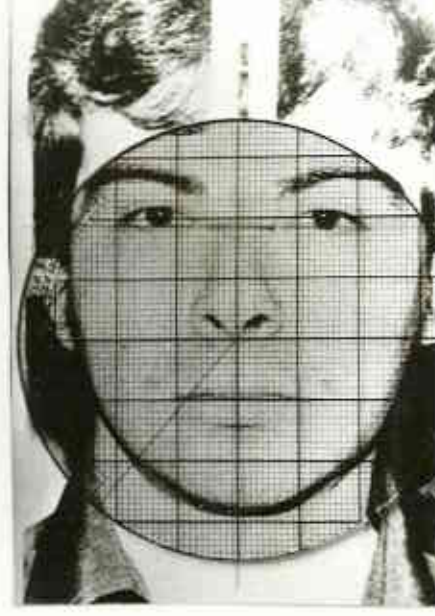
Resim 5: Kameranın sefalografaya yerleştirilmiş şekli.



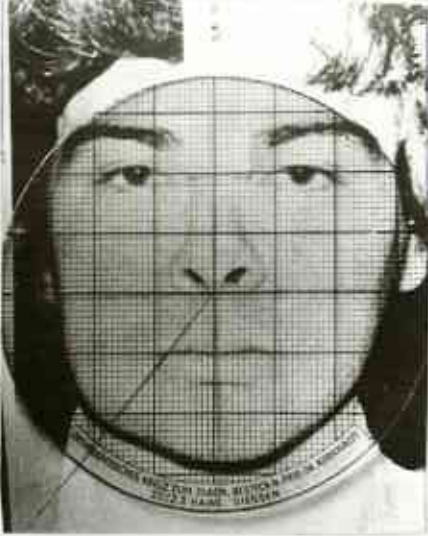
Resim 6: Başın fikse edilerek fotoğrafının çekilmesi.



Resim 7: Ameliyat Öncesi



Resim 8: Ameliyat Sonrası



Resim 9: Ameliyat Sonrası 1. Gün



Resim 10: Ameliyat Sonrası 2. Gün



Resim 11: Ameliyat Sonrası 3. Gün

TABLO: 1

Hasta no:	Dişlerin pozisyonu	Tantum verilen çekimler			Plasebo verilen çekimler				
		Yer	Osteotomi	Kök kron ayrımı	Süre dakika	Yer	Osteotomi	Kök kron ayrımı	Süre dakika
1	Mesioangüler	Sağ	+		25	Sol	+		25
2	Vertikal	Sol	-		5	Sağ	-		10
3	Mesioangüler	Sol	-		15	Sağ	+	Yapıldı	20
4	Horizontal	Sağ	+	Yapıldı	30	Sol	+	Yapıldı	30
5	Mesioangüler	Sağ	-		15	Sol	-		10
6	Vertikal	Sol	-		10	Sağ	-		7
7	Mesioangüler	Sağ	-		5	Sol	-		10
8	Mesioangüler	Sağ	+		25	Sol	+		15
9	Vertikal	Sağ	-		10	Sol	-		10
10	Horizontal	Sol	+	Yapıldı	25	Sağ	+	Yapıldı	30
11	Horizontal	Sağ	+	Yapıldı	30	Sol	+	Yapıldı	25
12	Mesioangüler	Sağ	+		15	Sol	+		20
13	Horizontal	Sağ	+	Yapıldı	25	Sol	+	Yapıldı	25
14	Mesioangüler	Sağ	-		10	Sol	-		10
15	Horizontal	Sağ	+	Yapıldı	30	Sol	+	Yapıldı	25
16	Vertikal	Sol	-		10	Sağ	-		10
17	Mesioangüler	Sol	+		25	Sağ	+		20
18	Vertikal	Sağ	+		30	Sol	+		20
19	Mesioangüler	Sağ	+		20	Sol	+		15
20	Vertikal	Sağ	-		10	Sol	-		10



TABLO: 2

Hasta no:	Tantum						Plasebo											
	Ameliyat öncesi	Ameliyat sonrası	Fark	1.gün	Fark	2.gün	Fark	3.gün	Fark	1.gün	Fark	2.gün	Fark	3.gün	Fark			
1	372	374	2	384	12	379	7	374	2	355	356	1	369	14	360	5	359	4
2	248	248	0	253	5	252	4	249	1	224	224	0	254	30	250	26	233	9
3	367	373	6	433	66	399	32	390	23	246	251	5	317	71	313	67	304	58
4	322	323	1	353	31	350	28	332	10	330	325	5	358	28	354	24	346	16
5	246	250	4	292	46	282	36	270	24	251	260	9	308	57	289	38	265	14
6	448	448	0	448	0	448	0	448	0	370	370	0	381	11	375	5	371	1
7	260	260	0	227	17	275	15	268	8	301	301	0	309	8	305	4	302	1
8	247	250	3	288	41	269	22	265	18	306	308	2	335	29	331	25	326	20
9	300	300	0	312	12	308	8	305	5	390	390	0	403	13	401	11	394	4
10	328	335	7	427	99	423	95	415	87	387	292	5	391	104	390	103	379	92
11	365	368	3	387	22	374	9	371	6	348	352	4	371	23	370	22	365	17
12	374	381	7	461	87	456	82	434	60	380	385	5	460	80	449	69	435	55
13	324	324	0	351	27	341	17	334	10	348	350	2	384	36	369	21	350	2
14	352	352	0	298	46	287	35	275	23	323	323	0	362	39	354	31	342	19
15	354	358	4	389	35	381	27	372	18	366	366	0	396	30	389	23	384	18
16	302	302	0	315	13	310	8	302	0	252	252	0	259	7	252	0	252	0
17	324	329	5	366	42	361	37	350	26	342	348	6	383	41	377	35	371	29
18	262	267	5	288	26	284	22	275	13	274	274	0	298	24	293	19	287	13
19	372	372	0	384	12	379	7	375	3	358	361	3	375	17	370	12	367	9
20	257	257	0	285	28	274	17	269	12	246	246	0	283	37	274	28	265	19

TABLO: 3

Hasta no:	Tantum						Plasebo											
	Ameliyat öncesi	Ameliyat sonrası	Fark	1.gün	Fark	2.gün	Fark	3.gün	Fark	1.gün	Fark	2.gün	Fark	3.gün	Fark			
1	4.5	4.1	0.4	3.5	1.0	3.6	0.9	4.0	0.5	4.5	4.0	0.5	3.0	1.5	3.2	1.3	3.8	0.7
2	3.9	3.9	0	3.1	0.8	3.5	0.4	4.0	0.1	4.0	4.0	0	2.8	1.2	3.0	1.0	3.5	0.5
3	4.8	4.5	0.3	2.8	2.0	2.8	2.0	3.8	1.0	5.1	5.0	0.1	2.1	3.0	2.5	2.6	3.2	1.9
4	5.1	4.5	0.6	2.3	2.8	2.5	2.6	3.1	2.0	5.0	4.7	0.3	2.1	2.9	2.8	2.2	2.9	2.1
5	5.0	4.4	0.6	2.3	2.5	3.1	1.9	2.5	2.5	5.0	4.4	0.6	2.6	2.4	3.1	1.9	3.5	1.5
6	5.9	5.5	0.4	6.2	0	6.0	0.0	6.0	0	6.0	6.0	0	4.7	1.3	5.2	1.8	6.2	0
7	4.5	4.0	0.5	2.2	2.3	3.4	2.3	4.2	0.3	4.5	4.2	0.3	2.7	1.8	3.5	1.0	4.0	0.5
8	4.6	4.3	0.3	2.2	2.4	2.4	2.2	2.6	2.0	4.0	4.1	0.0	2.5	1.5	2.7	1.3	2.8	1.2
9	5.0	4.9	0.1	3.5	1.5	3.4	1.6	4.2	0.8	5.0	5.0	0	3.2	1.8	3.5	1.5	4.5	0.5
10	4.9	4.5	0.4	1.4	3.5	1.8	3.1	2.2	2.7	5.0	4.4	0.6	1.5	3.5	2.0	3.0	2.7	2.3
11	4.8	4.5	0.3	3.9	0.9	4.0	0.8	4.0	0.8	4.9	4.4	0.5	2.6	2.3	2.9	2.0	3.8	1.1
12	5.4	5.0	0.4	2.6	2.8	3.6	1.8	3.9	1.5	5.4	5.0	0.4	2.8	2.6	2.9	2.5	3.5	1.9
13	5.4	4.8	0.6	2.6	2.8	2.9	2.5	3.8	1.6	5.0	4.8	0.2	2.8	2.2	3.0	2.0	3.5	1.5
14	5.7	5.5	0.2	4.0	1.7	5.1	0.6	5.1	0.6	5.4	5.5	0.0	4.3	1.1	4.3	1.1	5.0	0.4
15	6.0	5.6	0.4	2.4	3.6	2.9	3.1	3.5	2.5	5.8	5.8	0	2.2	3.6	2.4	3.4	3.1	2.7
16	5.0	4.8	0.2	2.8	2.2	3.5	1.5	4.5	0.5	5.0	4.8	0.2	2.5	2.5	2.9	2.1	3.4	1.6
17	4.5	4.5	0.0	2.7	2.4	2.0	2.5	2.3	2.2	4.5	4.3	0.2	2.0	2.5	2.2	2.3	2.7	1.8
18	4.6	4.6	0	3.8	0.8	4.1	0.5	4.4	0.2	4.6	4.3	0.3	2.9	1.7	3.1	1.5	3.9	0.7
19	5.9	5.8	0.1	4.7	1.2	4.9	1.0	5.5	0.4	6.0	6.0	0.0	4.2	1.8	4.5	1.5	5.0	1.0
20	5.4	5.0	0.4	3.4	2.0	3.9	1.5	4.2	1.2	5.4	5.2	0.2	2.9	2.5	3.2	2.2	4.0	1.4

## B U L G U L A R

Klinik Bulgular: Hastalar cerrahi çekimin ertesi günü geldiklerinde; çekim tarafından yüzlerinin şiddetli olarak şiştiği ve ağızlarının çok az açıldığı görüldü. Ameliyatın yapıldığı günün gecesi şiddetli ağrılardan yakınıp, ağrıların sabaha kadar devam ettiğini söylüyorlardı. Plasebo alan hastalar ağrıların daha şiddetli geçtiğinden bahsediyorlardı.

Hastalarda yapılan ağız içi muayenelerinde enfeksiyonu belirtecek bir bulgu gözlenmedi. Hiçbir hasta ilacın yan etkilerinden bahsetmedi. Bir hastaya penisilin allerjisi nedeni ile Alfasilin yerine Eritromisin verdik.

İstatistiksel Bulgular: Trismus ve ödem için elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi (Tablo 2 ve 3). Şişme ölçümlerindeki değerlerin plasebo grubunda azda olsa Tantum grubuna nazaran daha fazla olduğu görülmüştür. İki grup ortalamaları arasındaki farklılık istatistiksel olarak ameliyat son-

rası hemen, 1. gün, 2. gün ve 3. gün için teste tabi tutuldu. Bulunan "t" değerlerinin 0.01-0.05 manidarlık düzeyinde anlamlı olmadığı görüldü. Yani Tantum veya Plasebo ilaçlarının kullanımı şişmede bir fark yaratmıyor. Ortalamalara göre değerlendirme yapıldığında Grafik 1'de görüldüğü gibi Tantum ve Plasebo grupları arasında Tantum lehinde olan bir durum görülmektedir. Bu lehte durum günler geçtikçe daha da pozitifleşmektedir.

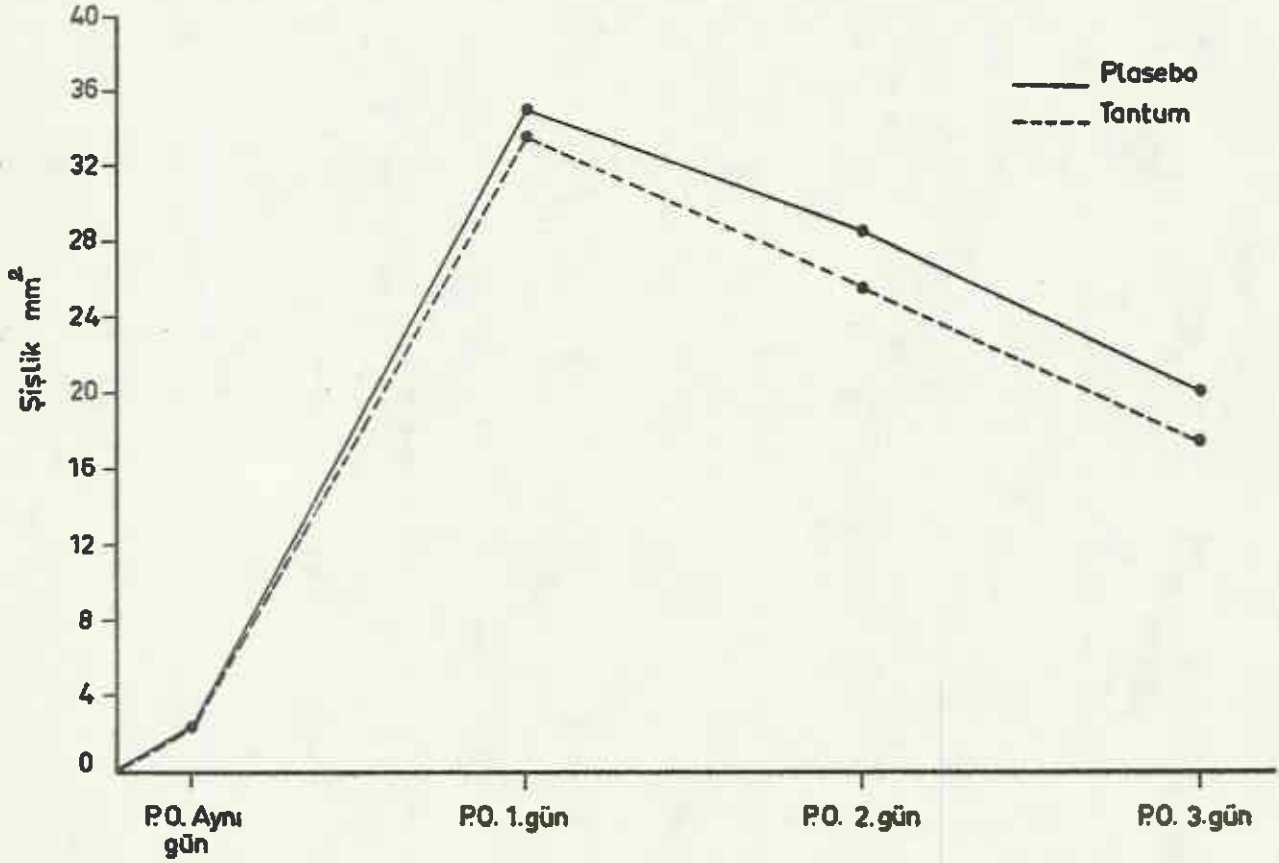
Trismus için aynı istatistiksel test yapıldığında ameliyat sonu birinci gün t: 2.2727 bulunuyor. Bu "t" değeri "t" tablosunda 0.05 manidarlık düzeyinde anlamlıdır. Yani Tantumun kullanıldığı zaman ameliyat sonu birinci gün oluşan trismus plasebo kullanıldığı zamandan daha az meydana geliyor. Diğer günlerdeki "t" değeri anlamlı bulunmuyor. Buradan da şöyle bir sonuç çıkmaktadır.

Tantum ameliyat sonrası birinci günde oluşan trismusun daha az şiddetle meydana gelmesini sağlıyor. Fakat bu ılımlı trismus plasebo grubundan önce elemine edilemiyor. Grafik 2'de ortalamalara göre Tantum ve Plasebo grupları arasında trismus farkı görülmektedir.

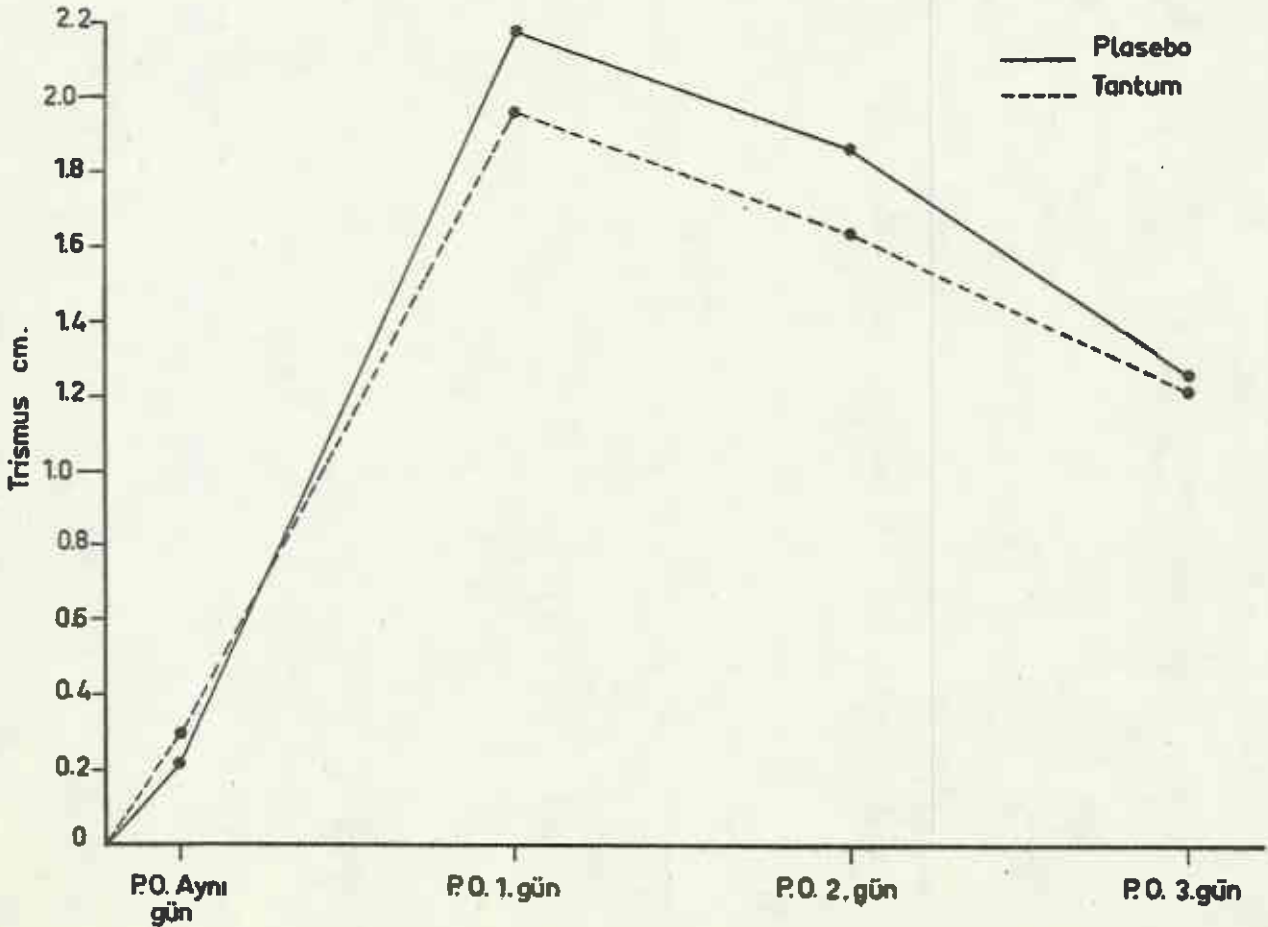
Vakaların kendilerine has değişken parametreleri ortaya konursa şu sonuçlar çıkmaktadır:



GRAFİK 1:  
ORTALAMALARA GÖRE TANTUM ve PLASEBO GRUPLARI ARASI  
ŞİŞLİK FARKI



GRAFİK 2.  
ORTALAMALARA GÖRE TANTUM ve PLASEBO GRUPLARI ARASI  
TRİSMUS FARKI



#### Dişlerin Pozisyonu:

Şişmenin dişlerin pozisyonu ile etkili olup olmadığı incelendiğinde şu sonuçlara varılmaktadır:

1- Vertikal durumda şişme hem Tantum hem de plasebo grubunda daha azdır.

2- Mezioanguler ve horizontal durumlarda şişme daha şiddetlidir. Her iki ilaç grubunda da fark yoktur.

3- Her ne kadar vertikal durumlardaki şişmede Tantum ve Plasebo grupları arasında istatistiksel olarak fark yoksa da ortalamalar arasında pratikte Tantumun lehine dikkate alınır bir fark görülmektedir.

#### Operasyon Süresi:

Ameliyat süresi ile şişme derecesi arasındaki ilişkiyi korelasyon tekniği ile araştırdık. Korelasyon katsayısı Tantum grubunda 0.21 plasebo grubunda ise 0.38 olduğu görülmüştür. Bunlar küçük bir ilişki durumundadır. Şişmenin, zaman ile ilgili olduğunu söylemek olanağını vermemektedir. Ancak plasebo grubunda çok az bir ilişki den söz etmek mümkündür.

#### Osteotomi:

Kemik alınması yapılan ve yapılmayan gruplardaki şişmelerin farklı olup olmadığını "t" testi yaparak araştırdık. t: 1.98 olarak hesaplandı. Bu değer 0.10 manidarlık düzeyinde önemlidir. Aynı zamanda ortalama-

lar arasında 13.57 olan fark da ampirik olarak önem taşıyor görülmektedir. Yani osteotomi yapılan hastalarda şişlik daha çok olmaktadır. Aynı test plasebo ve Tantom gruplarına uygulandığında osteotomiye bağlı şişliği ilaçların etkilemediği ortaya çıkmıştır.

#### Kök-Kron Ayrımı:

Kök-kron ayrımı yapılan vak'alarda meydana gelen şişmenin ayırım yapılmayan vak'lara göre derecesini "t" testi uygulayarak araştırdığımızda "t" değerleri 0.10 manidarlık düzeyinde farklı bulunmadı. Kök-kron ayrımı yapılan grubun n sayısının çok küçük olması istatistiksel sonucu olumsuz yönde etkilemiştir. Ortalamalar arasında dikkate değer bir fark olması da bunu desteklemektedir. İlaçlara göre aynı test yapıldığında  $t_T : 0.81$ ,  $t_p : 1.38$  değerleri vermektedir. Bu değerlerden ilaçların kök-kron ayrımı ile oluşan şişliği etkilemediği anlaşılmaktadır.

## T A R T I Ő M A

Maksillo-fasial cerrahide yapılan operasyonlardan sonra görülen postoperatif ağrı ve ödemler hastayı estetik ve fonksiyonel yönden etkilediği gibi hayati tehlikeye kadar varan ağır komplikasyonlara da neden olabilir. Zisser bu komplikasyonları Şöyle sıralamıştır.<sup>50</sup>

- 1) Solunum yolunun daralması,
- 2) Çiğneme fonksiyonunun azalması,
- 3) DiŐiŐ yerlerinin açılması,
- 4) Kaldırılan lambonun kalkması,
- 5) Hematomun enfeksiyonuna bağlı olarak genel durumun bozulması,
- 6) Hematomun organize olması.

İstenmeyen bu durumlar ve estetik nedenler düşünülerek ameliyat sonu meydana gelen Şişmelerin mümkün olduğu kadar dar sınırdaki tutulması arzu edilir. Diş hekimliği cerrahisinde de ameliyat sonu ağrı ve ŐiŐmeler yukarıdaki komplikasyonlara neden olabilmek-

tedir. Cerrahi işlemlerin post-operatif kalıntıları incelenip karşılaştırıldığında, daha çok üzerinde durulması gereken konu mandibular yirmi yaş dişinin cerrahi çekimi olmaktadır. Bu dişin çekiminden sonra ağrı, trismus ve şişlik az veya çok daima görülmektedir. Bilhassa şişlik hastayı estetik, fonksiyonel ve genel açıdan etkilediği gibi hekimi de istenmeyen komplikasyonlarla karşılaştırabilir.

Bu nedenleri gözönüne alarak araştırmamızı yeni bir anti-inflamatuar ilaç olan tantumun ameliyat sonu ödemi önleyici etkisi üzerine yönelttik.

Yirmi yaş dişlerinin; gömülü kalmalarının, çürümelerinin kolay olması ve indifa arızalarının fazlalığı sebebiyle diş hekimliği cerrahisinde önemli yeri vardır.

İnsanların gelişmesiyle ve uygarlaşmasıyla birlikte konuşma yeteneklerinin ilerlemesi ve ileri yemek pişirme tekniğiyle çiğneme fonksiyonunun azalması, çenelerin küçülmesine neden olmuştur. Böylece gelişen insan neslinde üçüncü molar dişi ise yaramaz bir halde, diğer dişlere oranla daha küçük kalmakta hatta bu hal daha ileri giderek, daralan çenede yer bulamayan diş gömülü kalmaktadır.<sup>7</sup>

Bergen dişlerin gömülü kalma sebeplerini şu şekilde sıralamıştır:<sup>44</sup>

### I. LOKAL SEBEPLER

- a) Komşu dişlerin basıncı ve pozisyon düzensizliği,
- b) Çevreleyen kemiğin yoğunluğu,
- c) Uzun süren kronik inflamasyon sonucu üzerini örten mukozanın kalınlaşması,
- d) Gelişen çene kemiklerinin yer ihtiyacı,
- e) Süt dişlerinin uzun süren retansiyonu,
- f) Süt dişlerinin erken kaybı,
- g) Abse ve enfeksiyonun oluşturduğu nekroz gibi kazanılmış hastalıklar,
- h) Çocuklardaki eksanrem hastalıklar sonucu kemiklerdeki inflamatuvar değişiklikler.

### II. GENEL SEBEPLER

#### A) Prenatal Sebepler:

- 1) İrsiyet,
- 2) Irkların saflığını kaybetmesi,

#### B) Postnatal Sebepler:

- 1) Raşitizm,
- 2) Anemi,
- 3) Konjenital sifilis
- 4) Tüberküloz,
- 5) Endokrinal bozukluklar,
- 6) Beslenme bozuklukları.

C) Az Rastlanan Durumlar:

- 1) Cleidocranial dysostosis,
- 2) Oxycephally,
- 3) Progeria,
- 4) Akondroplazi,
- 5) Damak yarığı.

Yirmiyaş dişleri kemik içinde yıllarca hiçbir belirti yapmadan kalabilir, hatta başka bir amaçla çekilen radyografilerde bunların farkına varılır. Dişlerin gömülü kalmaları bazı komplikasyonlara neden olacağı için çekimleri gereklidir. Bu komplikasyonların başında enfeksiyonlar, komşu dişlerin köklerinin resorpsiyonları, follikuler kistler, tümörler, şiddetli ağrılar, fraktürler ve diğerleri gelir. Enfeksiyonlar bazen alveoler abse, nekroz ve osteomyelit şeklini alabilir, spontan fraktürler oluşabilir.<sup>48</sup>

Gömülü 20 yaş diş cerrahi çekiminden sonra görülen ödem, ağrı ve trismus Shaw'a göre; dişin cerrahi konumu, çalışma bölgesinin kısıtlı oluşu ve dolayısıyla fazla cerrahi travmaya maruz kalması ile oluşmaktadır.<sup>35</sup> Peri, 20 yaş diş cerrahi çekiminden sonra görülen ödem, ağrı ve trismusun kemiğe bir işlemde bulunmasıyla oluştuğunu, bunun yanında enfekte olmuş bir yere yapılan müdahalenin bile bazen post-operatif komplikasyonsuz sonuçlanabileceğini belirtmiştir.<sup>33</sup>

Ameliyat sonrası ortaya çıkan şişlik, ağrı ve trismus cerrahi yaralanma ile ortaya çıkan inflamatuvar cevaba bağlıdır. 1972'de Antonioli yaptığı araştırmada 20 yaş dış çekiminden sonra oluşan inflamatuvar cevabın diğer ameliyatlara göre şiddetli olmasını, bu bölgenin damar zenginliğine, dolayısıyla enfeksiyona daha dayanıklı olmasına bağlamaktadır.<sup>7</sup>

Çekim sonrası ödem ve trismus genellikle 3-6 gün içinde kaybolur. Bazen ödem enfeksiyona ait klinik bir belirti göstermeden 10-15 gün kalmaktadır. Eğer trismus 7-10 gün devam ederse, bir enfeksiyon olasılığı düşünülmelidir.<sup>41</sup>

Zisser bazı yan faktörlerin ameliyat sonu meydana gelen ödemin şiddetini etkilediğini belirtmiştir. Bunlar; damar duvarlarının durumu, dokular arası yapı, operasyon ve dikiş teknikleri gibi faktörlerdir.<sup>50</sup>

Belinfante, Marlow, Myers, Resenberg 20 yaş dış çekiminde frez ve keskinlerin avantaj ve dezavantajlarını tartışmışlardır. Bazıları frezlerin, bazıları da keskinlerin daha travmatik olduğunu iddia etmektedir. Yaptıkları araştırmada frez ve keskinlerin birbirlerine üstünlükleri bulunamamıştır. Deneyimizde standardizasyon sağlamak için, vakalarımızda frez kullandık.<sup>4</sup>



Çalışmamızda değişken faktörler hep sabit tutuldu, hastalar hep aynı şartlarda değerlendirildi. Bu da deneyimizin tümüne objektivite kazandırmıştır.

Hastanın estetik yönden etkilenebileceği sahalarda, kemik üzerinde çalışmalarından dolayı ortopedi, maksillo-fasiyal cerrahi ve diş hekimliği cerrahisi ameliyat sonu ödemin azaltılmasında en çok çalışan cerrahi dallarıdır.

Ameliyat sonu meydana gelen şişmenin önlenmesi ve azaltılması üzerine birçok metot denenmiştir.

Schaubel (1946) ortopedik hastaların ameliyat sonrası bakımı esnasında şişliği azaltmak için buz paketlerini başarı ile uygulamışlardır.<sup>9</sup> Passof (1955) ameliyat sonu şişliğin önlenmesi için sıcak ve soğuk etkisini araştırmış ve gözle görülen bir farklılığın olmadığını rapor etmiştir.<sup>17</sup> Courage ve Huebsch (1971), 20 yaş diş çekiminden sonra 46 hastada çift taraflı kontrollü kör metoduyla soğuk tatbikatının ödemi azaltmasını araştırmışlar. Soğuk tatbikatının yüzdeki şişliği azalttığı ve ağrıyı hafiflettiği sonucuna varmışlardır. Ucuz ve pratik olan soğuk tatbikatı gene de post-operatif ödemin önlenmesinde yeterli görülmemiştir.<sup>9</sup>

Moore, Upton, Frederikson (1975) yaptıkları çalışmada post-operatif ödemi azaltmak için emme direnleri

kullanmışlardır. Direnin bir ucunu yara bölgesine, bir ucunu da vakum túbüne sokmuşlardır. 24-48 saat bu şekilde bırakılmış ve ölü sahaların eliminasyonu ile ödemin azaltıldığı açıklanmıştır. Diş hekimliği cerrahisinde bu yöntemi ilk defa kendileri denemişler ve hastanede kontrol altındaki hastalarda uygulamışlardır.<sup>31</sup>

Rinoplastiden sonraki ödemi önlemek için, Stucker (1974) hastaları post-operatif dik oturtmuştur.<sup>41</sup> Ekstremitelerde yapılan ameliyatlardan sonra, ödemin önlenmesi için; ameliyat sonu kol ve bacakların dolaşımından yüksek tutulması sağlanmaktadır.

Ayrıca ameliyat sahasına yapılan baskı yöntemleride ödemi azaltmaktadır. Ağız cerrahisinde bu yöntemlere literatürde çok az rastlanmaktadır. Bizim kliniğimizde apikal rezeksiyon ameliyatlarından sonra spanç ve flaster yardımıyla yapılan baskı yöntemi ödemi azaltmakta iyi sonuçlar vermektedir.<sup>15</sup> 20 yaş diş çekiminden sonra baskı yönteminin uygulanması anatomik uygunluktan dolayı yapılamamaktadır.

Mac Gregor 20 yaş dişi cerrahi çekiminden sonra topikal sulfanamid kullanmış. Ödem ve ağrı azalmasında etkili olmadığını gözlemiştir.<sup>25</sup>

Diş hekimliği cerrahisinde inflamatuvar ödemin önlenmesinde ve azaltılmasında kemoteröpatik olarak birçok ilaç denenmiştir. Bunları üç ana gruba ayırabiliriz.<sup>2</sup>

1- Proteolitik Enzimler:

Benzer ve Schafer (1952) operasyon sonunda ödemin resorbsiyonu ve trismusun giderilmesi için hyaluronidase kullanmışlardır.<sup>43</sup> Henkel (1956) yaptığı araştırmada bu ilacın travmatik ödemde olumlu etkisinin olabileceği sonucuna varmıştır.<sup>17</sup> Shultlee (1962) hyaluronidase'in trismus, ağrı ve şişliği azalttığını yaptığı çalışmalarla doğrulamıştır.<sup>35</sup>

Sowray (1961) Chymotrypsinle Macalister (1966) streptokinase, Young (1967) chymorai'le ağız cerrahisinde post-operatif ödem üzerine çalışmalar yapmışlardır.<sup>39,24,48</sup>

Thoma bu enzimlerden başta trypsin, papase, annanse, orenzyme, parenzyme ve trauma nase'in post-operatif ödemde faydalı olduğunu belirtmektedir.<sup>43</sup> Bu ilaçlar kinin aktivitesini azaltarak etki gösterirler. Kalıcı ödem ve hematom tedavisinde etkilidirler. Fakat primer ve seconder inflamasyonda etkileri sınırlıdır. Aynı zamanda çok pahalıdırlar.<sup>35</sup>

## 2- Kortikosteroidler:

Alt 20 yaş dışı cerrahi çekiminden sonra oluşan inflamatuvar cevabın azaltılması için Francis (1961-69) Hall (1967) ve Hooley (1969) Betamethasone kullanmıştır. Bu ilacın post-operatif ödem, trismus ve ağrıyı çok etkili bir şekilde azalttığını görmüşlerdir. Yalnız betamethasone granülasyon dokusunun oluşumunu geciktirdiği için araştırmalarında alveoler osteitis oranı yüksek görülmüştür.<sup>18,19,29</sup>

1965'den beri Linenberg dexamethasone'u aynı amaçlarla kullanmıştır. Guernsey ve DeChamplain (1974), Hall (1974), Messer ve Keller (1975) Diş Hekimliği cerrahisinde dexamethasone'u başarıyla kullandıklarını yayınlamışlardır.<sup>18,19,29</sup>

Huffman (1977), 20 yaş dışı çekiminden sonraki ödemin önlenmesinde Methylpredisolone sodium succinate kullanmış ve iyi sonuç aldığını rapor etmiştir.<sup>20</sup>

Şurası gerçektirki, yaralanmaya karşı dokuların reaksiyonu olan inflamasyon adrenal korteksten salgılanan bir miktar endojen kortizonla etkin şekilde kontrol edilemez, fakat büyük miktarlardaki eksojen kortizonla veya sentetik steroidlerle bloke edildiği görülür.<sup>29</sup> Eksojen steroidler adrenal fonksiyonu geçici olarak bozarlar ve tedavinin bitmesinden kısa bir süre sonra da

normal fonksiyona geri dönerler.<sup>19</sup> Yinede eksojen steroidlerin Diş Hekimliği alanında kullanılmaları çok nadirdir.

### 3- Steroid Olmayan Anti-İnflamatuar İlaçlar:

Gerek enzimlerin proflaktik ödem önleyici etkilerinin olmaması ve çok pahalı olması, gerekse steroidlerin bazı komplikasyonlar yaratabileceği düşüncesiyle diş hekimliği cerrahisinde en yaygın kullanılan anti-inflamatuar ilaçlar bu gruptandır.

Niflumic asit, indomethazin, phenylbutazon, oxyphenbutazon birçok araştırmacı tarafından 20 yaş diş çekiminden sonra oluşan inflamatuvar cevabın azaltılması için kullanılmıştır. Post-operatif ödem, ağrı ve trismusun bu ilaçlarla geriye götürüldüğü, ayrıca birleşik inflamasyon tedavilerinde etkili oldukları rapor edilmiştir.<sup>35</sup>

Birçok araştırmacı anti-inflamatuar ilaçların kinin sistemi üzerindeki tesirlerini incelemişlerdir. Bazı araştırmacılar salisilat ve diğer anti-inflamatuar ilaçların kinin formasyonunu azalttıklarını savunmaktadır. Davies ve arkadaşları (1966); steroid ve steroid olmayan anti-inflamatuar ilaçların kinin formasyonunun inhibe edemediklerini bulmuşlardır.

Melon, Cline, Eisen ve arkadaşları (1968), anti-inflamatuar etkinin kinin formasyonu ile açıklanamıyacağı sonucuna ulaştılar. Son yapılan açıklamalarda kininlerin mediatör olarak inflamatuvar cevapta yer almaları henüz açıklanamamıştır.<sup>10</sup>

Son yıllardaki klinik uygulamalarda anti-inflamatuar ilaçların etkilerinin sınırlı olması, araştırmacıları anti-inflamatuar etkili yeni ilaçlar bulmaya yöneltmiştir. Yeni bir anti-inflamatuar olan Benzydamine Hidroklorid'i çalışmamızda materyal olarak kullandık.

Araştırmamızda deneylerin subjektivitesini minimuma indirmek amacıyla olayların gözlemlerinde 2 prensipten yararlanılmıştır:

- 1- Plasebo kullanıp kontrollü çift yönlü kör uygulamak: Hall (1967) yüzde, post-operatif oluşan enflamasyonu farmakolojik ajanlarla önleyici ve azaltıcı etkisini araştırmak için kontrollü, çift yönlü kör çalışmalarını gerektiğini savunmuştur.<sup>18</sup> Deneyimizde kullanılan A ve B ilacının hangisinin Tantum, hangisinin plasebo olduğunu deneyi yapan hekim bilmemekte. Hastada her ikisini etkili ilaç sanmaktaydı.
- 2- Metrik bir tekniğin uygulanması: Önceleri araştırmalar inflamasyonun semptomları olan şişliği pekçok, çok, orta, az ve yok şeklinde çıplak gözle değerlendirmişlerdir.<sup>25,28,33,35,43</sup>

Bu yöntemle gözlem yapan kişinin subjektif yararı ve klinik algıları, sonuçların doğru değerlendirilmesini etkileyebilmektedir. Bazı araştırmacılar klinik algılara bağlı değerlendirmelerin doğru olmayacağını kabul ederek, inflamasyon ve onun ödematöz görünümü üzerindeki çalışmalarda daha objektif metotlar araştırmışlardır.

Değişik tıp dallarında ödemin oluşturduğu şişlik çeşitli objektif metotlarla ölçülmüştür. Bu da en basit olarak şişliğin çapının ve çevresinin değişik düzeylerde ölçülmesi şeklindedir.

Hamilton (1968), yaptığı çalışmada yaralanmış ellerde meydana gelen şişliği eli su dolu bir kaba daldırıp, çıkartarak ölçmüştür.<sup>16</sup> Yüz bölgesinde şişliğin ölçümündeki şartlar oldukça güçtür. Bigzell (1967), Caldwell-luc ameliyatlarından sonra oluşan ödemin derecesini ölçebilmek için yanağın kalınlığını aynı metotlardan faydalanarak ölçme yoluna gitmiştir.<sup>2</sup>

Ağız cerrahisinde, bilhassa 20 yaş dışı cerrahi çekiminden sonraki şişliği ölçmede ilk objektif yöntemler cetvel ve pergel yardımıyla yapılmıştır.<sup>45</sup>

Spirgi ve Phevlpin (1965) yanaktaki hacim farklarını optik olanaklarla ölçmeyi denemiştir.<sup>2</sup>

Martone (1964) dejeneratif hadiseler ve diş ğekimleriyle bozulan ğene ilişkilerini saptıyabilmek iğin ortodontistler tarafından kullanılan physiographic cinematography tekniğini uygulamıştır.<sup>27</sup>

Bazı yazarlar yüzde meydana gelen hacim değişikliklerini fotogrametri prensibinden yararlanarak indirekt olarak yüz fotoğraflarından ölçmüşlerdir.<sup>2,6,18,41,45</sup> Ödemin bilimsel değerlendirilmesinde subjektif yargılamalarla ğok sayıda vakaya gerek duyulmasına karşın objektif yöntemlerle daha az sayıda vakayla istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar alınabilir. Bunu Hagberg (1967) yaptığı ğalışmalarla göstermiştir.<sup>2</sup>

Line ve Steinhauser (1974) ğeşitli mandibulo-fasial cerrahi yöntemlerinden sonra sert yapıların hareketleri ile yumuşak doku hareketleri arasındaki bağlantıları cephalografhic ölçmeler vasıtasıyla doğrulamışlardır.<sup>23</sup>

Clark, Limongelli, Hayward, Norris ve Williams (1977) fotocephalografik teknikle mandibula ve etrafını saran yumuşak dokuların ilişkilerini ortodontik cerrahiden sonra bunların bağıntılı değerkenlerini araştırmışlardır.<sup>8</sup>

Nylen ve Torlegard (1967) 5 dudak yarığı ameliyatı yapılmış hastada fotogrametrik incelemeleriyle pi-



lot çalışma yapmışlardır.<sup>2</sup> Çocukların yüzünde 15-20 tane nokta işaretlemişler, ameliyattan sonra 5-6 gün süreyle sterometrik kamera ile noktaların hareketlerini saptamışlardır. Hareketleri 3 boyutlu koordinatlarda saptayıp, bunları bilgi-işleme sokmuşlar ve işaretli noktaların değişimleri ile doku ödeminin derecesini gözlemişlerdir. Fotogrametri prensibinden esinlenerek daha basit teknik kullanmak ve üç boyutlu ölçme yerine 2 boyutlu ölçmenin yeterli olacağı sonucuna varmışlardır. Dudak bölgesi için sagittal düzlemin, yanak bölgesi içinde frontal düzlemin dikkate alınması gerektiğini belirtmişlerdir.<sup>2</sup>

Ödemi indirekt olarak fotoğraflarla ölçebilmek için hastanın başı sabitleştirilmeli ve bu pozisyonu tekrardan elde edilebilmelidir.<sup>6</sup> Bu amaçla Bjorn, Lundquist, Hjelmstrom (1954), Hooley, Francis (1969) ve Antonioli (1972) sefalostat kullanmışlardır.<sup>6,18,2</sup> Bu yöntem fazla zaman almayan, pratik ve ucuz bir tekniktir.

Forman (1964), aynı teknikte fotoğraf yerine radyograf kullanmıştır. Hastaların yüzünü baryum sülfatla boyadıktan sonra röntgenlerini çekmiştir.<sup>12</sup> Hastaların yüzlerinin boyanması ve fazla şüaya maruz kalması istenmeyen bir durumdur. Daha sonraki yıllarda bu tür tekniğe rastlanmamıştır.

Vanguol, Bosch ve Boering (1975) yaptıkları araştırmada 20 yaş dış çekiminden sonra oluşan ödem daha evvelki araştırmacıların tekniklerine çok benzeyen fotografik bir metotla ölçmüştür. Yalnız burada başın sabit tutulması sefalostatla yapılmayıp, araştırmacıların geliştirdikleri bir aletle yapılmıştır. Bu araştırmacılar sefalostatla yapılan ölçümde % 7'lik hata olurken, kendi tekniklerinde daha fazla olduğunu belirtmişlerdir.<sup>45</sup> Biz de araştırmamızda başın sefalostatla sabit tutulduğu fotografik tekniğini kullandık. Sefalograf aletine küçük bir fotoğraf makinesi yerleştirilerek ucuz ve kolay bir şekilde tekniğin uygulanmasını sağladık.

Anti-ödematöz tesirli ilaçlar için gözönünde bulundurulması gereken önemli faktör de operasyonun yapılacağı zaman ile ilacın verilmeye başlayacağı zaman arasındaki uyumdur. Teorik olarak bu soruya cevap verebilmek için bu ilacın bioşimik etkisinin mekanizmasını ve inflamasyonun hangi gelişim devresinde etkili olabileceğini bilmek gerekir. Şurası kesindirki, kapillerlerde vasodilatasyon ve inflamatuvar ödem oluşması travmatizan faktörlerden sonraki ilk dakikalar içinde başlar. Bu nedenle ameliyat esnasında ilacın plazma kan seviyesi yüksek olmalıdır.<sup>2</sup>

Bu yönden araştırmacılar Benzydamine HCl'yi ameliyattan birgün önce başlatılmışlardır.<sup>2,43</sup> Menzel ve Shaw yaptıkları araştırmada tantumu ameliyat sonrası başlatmışlardır ve sonuçlarının diğer araştırmalardan farklı olmadığını gözlemişlerdir.<sup>28,35</sup>

DeneySEL olarak ilacın ameliyattan önce veya sonra verilmesinde bir fark görülmüyorsa da, araştırmamızda teorik görüşe uyarak ilacın operasyondan birgün önce verilmesini uygun bulduk.

Yaptığımız ameliyatlara endikasyonları aynıydı. İnflamasyonlu ve ağrı Őikayeti ile gelen hastaları çalışmamız kapsamına almadık. Vakalar birbirine benzemesine rağmen kendilerine has özellikleri de vardı. Örneğin dişin pozisyonu, müdahale süresi, osteotomi yapılması ve kök kron ayrılması gibi. 1, 2 ve 3 no.lu tablolar yapılan operasyon ve operasyondan sonra meydana gelen şişlik ve trismus yönünden karşılaştırmalı sayılar vermektedir.

İstatistik değerlendirmeler sonunda tantumun şişmenin önlenmesinde etkili olmadığı sonucuna varılmakla beraber ortalamalar arasındaki fark tantumun yararınadır.

Grafik 1'de görüldüğü gibi ortalamalara göre Tantum ve Plasebo grubu arasında tantumun yararına olan

durum görülmektedir. Bu Menzel'in araştırma sonucuna benzerlik göstermektedir.<sup>28</sup> Yani tantum plaseboya göre ödemi daha önce çözmektedir. Antonioli yaptığı çalışmada tantum ve plasebonun 20 yaş dışı çekiminden sonra oluşan ödemin üzerine olan etkilerinde istatistiksel olarak fark bulamamıştır.<sup>2</sup>

Trismus yönünden istatistiksel test sonucuna göre; Tantum çekim sonrası 1. günde trismusun daha az meydana gelmesini sağlamaktadır. Fakat trismusu diğer gruptan daha önce çözememektedir. Yapılan diğer araştırmalarda tantumun trismus üzerine etkisi belirtilmemiştir.

Deneyimizde vakaların özel parametreleri ile istatistiksel sonuçları anlamlı çıkmamasına karşın ortalamalar arasında açık farklar görülmektedir.

Tantumun inflamasyondaki etkisi üzerine ilk çalışmaları hayvanlarda ve insanlarda 1966 yılında Silvestrini yapmıştır. Birçok araştırmacı da genito-üriner sistemin, solunum sisteminin, mide-barsak sisteminin inflamasyonlu durumlarında post-operatif ve post-travmatik olarak bu ilaçla iyi sonuçlar almışlardır.<sup>38</sup>

Gregoria 120 plastik cerrahi hastası üzerinde yaptığı araştırmada tantumu oxyphen-butazonla kıyaslamış. Analgezik ve anti-inflamatuar etkisinin daha fazla

olduğunu fakat anti-ödematöz etkisinin farklı olmadığını rapor etmiştir.<sup>14</sup>

Kopera yaptığı çalışmada Tantumun oxyphen-butazon'dan daha iyi tolere edildiğini, akut inflamasyon semptomlarından ağrı ve ödemde daha etkin bir ajan olduğunu belirtmiştir.<sup>21</sup>

Tarel, 1969'da yaptığı çalışmada 20 yaş dış çekiminden sonra Tantumun ödem ve trismus başarılı bir şekilde azalttığını savunmaktadır.<sup>43</sup>

Mahle, Tantumun Local anestezi özelliğini araştırmış. Stomatitis ve gingivitisli hastalara uygulayarak iyi sonuçlar aldığını rapor etmiştir. Aynı araştırmacı Benzydamine HCl'nin iyi bir topical anti-inflamatuar etkiye sahip olduğunu belirtmektedir.<sup>26</sup>

Tantumun dozajının yükseltildiği grupta, post-operatif inflamatuvar semptomlarının daha hafif geçtiğini Sh w yaptığı araştırmada değerlendirmiştir.<sup>4</sup>

Ağız ortamının mikroplu şartlarından dolayı 20 yaş dış çekiminde oluşan inflamasyona sekonder inflamasyonda eklenebilir.<sup>43</sup> Primer inflamasyona etkili Tantum'un burada diğer anti-inflamatuarlara göre daha az etkili olabileceği düşünülebilir. Yapılan araştırmalar bu düşünceyi desteklememiştir. Araştırmamızdan elde edilen sonuçlarda bunu kanıtlamaktadır.

Deneyimiz ayakta tedavi edilen hastalarda yapılmıştır. İlaç alma alışkanlığını inceleyen araştırmacılar ayaktan tedavi gören hastaların ilaçları alma zamanını kendilerine göre değiştirdiklerini gözlemektedirler. Araştırmamızda hastalar hekimin kontrolü dışında oldukları için aldıkları ilacın miktarında ve etkisinde sürekli sapma olmaktadır. Kesinlikle diyebilirizki birçok hastalar yazılmış dozajı indirmektedirler ve tedaviyi normal süreden daha önce kesmektedirler. Hastanede kontrol altındaki hastalarda sonuçlar daha doğru ve kesin olmaktadır. Başlangıçta hastalara tam güvenilmiyeceğinden araştırma sonunda hata olasılığı daha yüksek hesaplanır ve önemlilik sınırı 0.01-0.05 yerine 0.10 kabul edilirse, Tantumun post-operatif ödem ve trismusu geriye götürdüğü görülür.

Yaptığımız bu çalışma gelecekte yapılacak çalışmalara ışık tutabilecek nitelik taşımaktadır.

## S O N U Ç

20 hastaya çift taraflı kör metodu uygulayarak gömülü 20 yaş dişlerinin çekimlerinden sonra oluşan ödem ve trismusu yeni bir anti-inflamatuvar ilaç olan Tantum ve plasebonun etkisi incelendi. Hep aynı durumlarda çekilmiş seri fotoğraflar üzerinde belirlenmiş bir alandaki değişimler  $\text{mm}^2$  olarak ölçülerek şişliğin miktarı saptandı. Trismusun derecesi ise verniyeli kompasla ölçüldü. Anlamlılık derecelerini belirliyebilmek için elde edilen sonuçlar istatistiksel olarak değerlendirildi.

Araştırmamızda şu sonuçlara varıldı: Gömülü mandibuler yirmi yaş diş çekiminden sonra;

- 1- Tantum oluşan ödemin şiddetini azaltmakta ve plaseboya oranla daha kısa zamanda çözmektedir.
- 2- Tantum trismusun daha az olmasını sağlamaktadır. Fakat zamanını azaltmakta etkili değildir.
- 3- Tantum ameliyat sonu inflamatuvar ağrıyı azaltmaktadır.

## Ö Z E T

Gömülü 20 yaş dişlerinin, konumu, hareket yeteneklerinin olmayışı ve çalışma alanının kısıtlı olması, çekimlerini travmatizan şekle dönüştürerek akut inflamasyona neden olmaktadır. Bu bölgenin zengin damarlanma göstermesi oluşan inflamasyonun daha da şiddetlenmesine sebep olarak, çekim sonrasında; ağrı, şişlik ve trismus ortaya çıkmaktadır.

Gerek hasta, gerek hekim tarafından istenilmeyen bu durumların önlenmesi için çalışmamızda yeni bir anti-inflamatuar ilaç olan Tantum'u kullandık. Her iki tarafında aynı özellikte gömülü yirmi yaş dişi bulunan 20 hasta üzerinde kontrollü çift kör metodu uygulayarak tantum ile plasebonun ödem ve trismusa etkisini inceledik. Ödemi fotografik ölçme tekniğiyle objektif olarak değerlendirdik. Değerleri istatistiksel testlere tabi tuttuk.



Gömülü yirmiyaş dişlerinin cerrahi çekiminde Tantum vermekle operasyon sonundaki ağrı, trismus ve şişliğin daha az olması sağlanabilir sonucuna vardık. Çalışmamızın ilerde yapılacak çalışmalara zemin hazırlayabilecek nitelikte olduğu kanısındayız.

K A Y N A K L A R

- 1- Anderson, W. A. D.: Pathology The C. V. Mosby Company. Saint Louis 1966, 13-51.
- 2- Antonioli, C. C.: Evaluation clinique d'un médicament antiphlogistique "Tantum" après mise au point d'un modèle expérimental Rev. Mens. Suisse Odonto Stomatol. 1972. 82: 473-499.
- 3- Archer, W. H.: Oral and Maxillofacial Surgery. W. B. Saunders Company. Philadelphia-London-Toronto. 1975. 253-255.
- 4- Belinfante, L. S.; Marlow, C. D.; Myers, W.; Resenberg, O.: Incidence of dry Socket Complication in third molar removal. J. Oral Surgery. 1973. 31: 106-108.
- 5- Bhaskar, S. N.: Synopsis of oral pathology. The C. V. Mosby Company. Saint Louis 1973. 97-106.

- 12- Forman, G. H.: A Radiographic Method of assesing post operative swelling. Br. Dental J. 1964. 117: 149-152.
- 13- Gardner, A. F.: Pathology in Dentistry. Charles C. Thomas. Springfield 1968. 62-82.
- 14- Gregorio, M. D.: Guidelines in the clinical testing of anti-inflammatory drugs. Inflammation. Excerpta Medica Foundation 1968. Amsterdam. 175-183.
- 15- Güvener, Ö.: Kişisel Görüşmeler.
- 16- Hamilton, G. F.: Volume Measuring of the Severely Injured Hand. American J. Occupatinal therapy. 1968. 22: 16-18.
- 17- Henkel, G. H.: The role and applicability of Hyaluronidase in clinical dentistry. J. Oral Surgery 1956. 9: 463-492.
- 18- Hooley, J. R.; Francis, F.: Betamethasone in traumatic oral surgery. J. Oral Surgery 1969. 27: 398-402.
- 19- Hooley, J. R.; Hohl, T. H.: Use of steroids in the prevention of some complications after traumatic oral surgery. J. Oral Surgery 1974. 32: 864-866.

- 20- Huffman, G.: Use of Methylprednisolone Sodium Succinate to reduce post operatif edema after removal of impacted third molars. *J. Oral Surgery* 1977. 35: 198-199.
- 21- Kopera, H.: Comparative Trials With Benzydamine Hydrochloride and a reference preparation in conditions with pain and swelling. *Inflammation*. Excerpta Medica Foundation 1968. Amsterdam. 100-108.
- 22- Krueger, G. A. W.: Treatment of inflammation with a new non-steroid anti-inflammatory in general practice. *Die Therapie Woche* 1967. 17: 1873-1879.
- 23- Lines, P. A.; Steinhauser, E. W.: Soft tissue changes in relationship to movement of hard structures in orthognathic surgery. *J. Oral Surgery* 1974. 32: 891-892.
- 24- Macalister, A. D.: Buccaly Administered Streptokinase A double blind study. *Australian Dent. J.* 1966. 11: 165-167.
- 25- Mac Gregor, A. J.: The effect of sulfonamides pain and swelling following removal of ectopic third molars. *International J. of Oral Surgery*. 1975. 4: 184-190.

- 26- Mahlke, Günter: Benzydamine Hydrochloride in the surgery. New Surgical indications in the post operative course. Inflammation. Excerpta Medica Foundation 1968. Amsterdam. 168-169.
- 27- Martone, A. L.: Physiographic cinematography studies of a prosthodontic patient. J. Prosthetic Dent. 1964. 14: 1069-1079.
- 28- Menzel, H. J.: Studies on edema prevention using Benzydamine (Tantum) following dental surgery. Z. W. R. 1971. 80: 570-573.
- 29- Messer, E. J.; Keller, J. J.: The use of intraoral dexamethasone after extraction of mandibular third molars. 1975. Oral Surgery, Oral Pathology and Oral Medicine. 1975. 40: 594-606.
- 30- Meyers, F. H.; Jawertz, E.; Cooldfien, A.: Review of Medical Pharmacology. Lange Medical Publications. Los Altos, California 1976. 277-287.
- 31- Moore, W. J.; Upton, L. G.; Frederickson, G. C.: Intraoral suction drain for reduction of post-operative edema. J. Oral Surgery 1975. 33: 462-463.

- 32- Mowatt, Moore: Tantum (Benzydamine Hydrochloride)  
Mowatt, Ltd. Medical Dept. Pointe claire,  
Canada 1969.
- 33- Peri, G.: Experimentation with therapeutic at the  
time of surgical extraction of wisdom  
teeth. Chir. Dent. Fr. 1971. 41:39-40.
- 34- Schag, G.; Kopera, H.; Stulemeijer, S. M.; Veer,  
W. L. C.: The anti-inflammatory effect of  
Benzydamine Hydrochloride Demonstrated  
with a new clinical pharmacological method.  
Arzneimittel-Forschung (Drug res.) 1970.
- 35- Shaw, W. F.: A preliminary report on the clinical  
trial of Tantum (Benzydamine HCl) in the  
post operative treatment of third molar  
extractions. Lake shore General Hospital,  
Pointe Claire, Canada 1971.
- 36- Shuttle, T. S.: Hyaluronidase in relief of post  
operative trismus, swelling and pain.  
Oral Surgery, O. Pathology, Oral Medicine  
1962. 15: 114-120.
- 37- Silva, E. Rocha; Leme, G.: Chemical Mediators of  
the acute inflammatory reaction. Pergamon  
Press Ltd. Oxford 1972. 199-229. ,
-

- 38- Silvestrini, B.: Working hypotheses exploited in the pharmacological research of some anti-inflammatory drugs. *Inflammation. Excerpta Medica Foundation* 1968. Amsterdam. 26-36.
- 39- Sowray, J. H.: An assessment of the value of lyophilised chymotrypsin in the reduction of post-operative swelling following the removal of impacted wisdom teeth. *Br. Dent. J.* 1961. 111: 130-133.
- 40- Spectör, W. G.; Willoughby, D. A.: The pharmacology of inflammation the English Universities Press Ltd. London 1968. 1-7, 39-51.
- 41- Steiner - Thomson : Oral Surgery and Anesthesia. W. B. Saunders Company. Philadelphia, London, Toronto 1977. 258-267.
- 42- Stucker, F. J.: Prevention of post rhinoplasty edema. *The Laryngoscope* 1974. 84:536-541.
- 43- Tarel, A.: Attempt at a new anti-edematous therapy in the extraction of Lower impacted wisdom teeth. *Rev. Stomato-O. Dent. Nord France* 1969. 24: 257-262.
- 44- Thoma, K. H.: Oral Surgery. The C. V. Mosby Company. Saint Louis 1969. 65-67.

- 45- VanGool, A. V.; TenBosch, J. J.; Boering, G.: A photographic Method of assessing swelling following third molar removal. *Int. J. Oral Surgery* 1975. 4: 121-129.
- 46- Waite, E. D.: *Textbook of practical oral surgery.* Lea, Febiger 1972. Philadelphia. 51-52.
- 47- Walter, J. B.; Hamilton, M. C.; Israel, M. S.: *Principles of pathology for dental students.* Churchill Livingstone. Edinburg London 1974. 60-76.
- 48- Yarkut, E.: *Ağız ve çene cerrahisi.* Hacettepe Üniversitesi Dişhekimliği Yüksek Okulu Ders Klavuzu 1970.
- 49- Young, H. R.: Resolution of post operatif swelling fallowing oral surgery chymoral. *Oral Surgery, Oral Path., Oral Medicine* 1967. 23: 12-18.
- 50- Zisser, G.: Prevention of post operative edemas in surgery of the maxillofacial region. *Osterr Z. Stomatol* 1971. 68: 103-106.