

284037

T. C.

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ

SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

**Kortikosteroid Tedavisi Gören Hastalarda; Kanama,
Pıhtılaşma Ve Çekim Yarasının İyileşmesinde
Görülebilecek Değişikliklerin Dişhekimliği Yönünden
Deneysel Olarak Değerlendirilmesi**

DOKTORA TEZİ
CERRAHİ (DİŞ) PROGRAMI

İlker KÖSEOĞLU
Dişhekimi

ANKARA - 1975

T. C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ FAKÜLTESİ

**Kortikosteroid Tedavisi Gören Hastalarda; Kanama,
Pıhtılaşma Ve Çekim Yarasının İyileşmesinde
Görülebilecek Değişikliklerin Dişhekimliği Yönünden
Deneysel Olarak Değerlendirilmesi**

DOKTORA TEZİ
CERRAHİ (DİŞ) PROGRAMI

İlker KÖSEOĞLU
Dişhekimi

REHBER ÖĞRETİM ÜYESİ : Doç.Dr. Övün GÜVENER

ANKARA - 1975

İ Ç İ N D E K İ L E R

Giriş _____	1
Genel Bilgiler _____	4
Materyal ve Metod _____	18
Bulgular _____	30
Tartışma _____	45
Sonuç _____	54
Özet _____	55
Kaynaklar _____	57

G İ R İ Ő

Böbreküstü bezlerinin kabuğundan salgılanan ve Kortikosteroid adı verilen hormonların; bugün Modern Tıpta ve Dişhekimliğı alanında kullanılan ilâçların içerisinde önemli yerinin olduğı herkesçe bilinen bir gerçektir.

Günümüze değin yapılan araştırmalar; bu hormonların, Őimik yapılarının ve biolojik etki mekanizmalarının açıklığa kavuşmasına yardımcı olmuştur. Kortikosteroidlerin; üriner sistem, kardiovasküler sistem, salgı bezleri, karbonhidrat, protein, yağ, kemik metabolizması, enflamasyon, allerji, bağışıklık gibi; organizma için hayati önem taşıyan pekçok etkileri bilinmektedir.

Normalde, bu hormonların salgılanması; hipofiz bezinden salgılanan Adrenokortikotropikhormon (ACTH) aracılığıyla, fizyolojik denge alanı içinde sağlanmaktadır. Herhangi bir nedenle, bu denge bozulacak olursa; organizmada, yaşamı tehlikeye sokacak dereceye kadar varan pekçok komplikasyonlar meydana gelebilir. Böyle durumlarda, çeşitli kortikosteroid preparasyonlar, değişen doz ve sürelerde tedavi amacıyla hastalara verilmektedir.

Deneysel olarak gerçekteştirdiğimiz araştırmamız; kortikosteroid tedavisi görenlerde, oral cerrahi girişimde bulunulduğunda; kanama, pıhtı-

laşma ve çekim yarası iyileşmesinde, oldukça önemli komplikasyonlarla karşılaşılabilceği yargısını ortaya koymaktadır.

Bu ilâçlarla tedavi edilen hastalarda, oral cerrahi girişime kesin gerek duyulduğunda; etkin çözüm yollarının neler olabileceğinin saptanmasına da ayrıca özen gösterilmiştir.

Tarihsel gelişim :

1855 de Addison, Sürrenal Korteksi hastalığını tanımlamıştır¹. Gelişimin gerçekleşebilmesi ve yaşamın sürdürülebilmesi için gerekli olan Kortikosteroid salgı aktivitesinin; Hipofiz Bezinin hormonu olan Adrenocorticotropin hormon ya da ACTH ile düzenlendiğini; ilk olarak 1924 yılında G.T. Smith, amfibiada keşfetmiştir. Daha sonra da 1926 yılında H.Evans tarafından rastlarda gösterilmiştir².

1929 da Pfiffner ve Swingle, 1930 da Hartman, kuvvetli Sürrenal Korteksi ekstrelerini yapmışlardır. Kendall, Pfiffner, Reichstein ve Winterstein ayrı ayrı kristal steroidleri izole etmişlerdir¹.

1937 yılında Reichstein ve Steiger sentetik olarak Dezoksikortikosteron'u (DOCA) hazırlamış ve daha sonra bu maddenin Böbreküstü Bezlerinde bulunduğunu göstermiştir^{1,3}.

Hench, Kendall ve çalışma arkadaşları; 1948 yılında, Sürrenal Korteks ekstrelerinden kortizon'u elde etmişlerdir. 1949 yılında, Mayo Kliniğindeki çalışmaları sonucunda; Kortizon ve Adrenokortikotropik Hormonun (ACTH), romatoid artritte etkili olduğunu göstermişlerdir³.

Wendler, 1950 de Hidrokortizon'u sentetize etmiştir. 1952 yılında, Aldosteron'un idrarda tuzu tutan bir faktör olduğunu (SRF) Lutscher bildirmiş ve aynı yıl, Tair ile Simpson, Sürrenalden izole etmişlerdir¹.

İltihaplanmış eklemler için, lokal kortikosteroid enjeksiyonu, ilk olarak 1951 yılında, Hollander ve arkadaşları tarafından uygulanmıştır. 1953 yılında, yine Hollander tarafından kullanılarak osteoartritlerde de iyi sonuçlar alınmıştır. 1966 yılında, Talbott, Acute Gout'ta intra-artiküler enjeksiyonları kullanmıştır. Kortizol Asetatın dozajı, eklemin büyüklüğüne bağlı olarak, 12.5 mg. ile 50 mg. arasında değişmektedir⁴.

1958-1966 yılları arasında, Royal Çocuk hastanesinde tedavi edilen 132 idiopatik trombositopenik purpura vakasında, steroid tedavi ve splenectomy'nin sonuçları araştırılmış; çocuklarda görülen bu hastalıkta, yüksek derecede spontanöz bir gerileme olduğu, saptanmıştır. Steroidle ve steroid-siz tedavinin sonuçları karşılaştırıldığı zaman; bu ilaçların kullanılmalardan sonra, bazı vakalarda bir dereceye kadar, kan plâketlerinin sayısında yükselme ve kanama eğiliminin kontrolünde kortikosteroidlerin etkili oldukları sonucu ortaya çıkmıştır. Sadece yarım dalağı çıkarılan hastalarda da, idiopatik trombositopenik purpuranın bütün semptomlarında düzelme görülmüştür⁵.

GENEL BİLGİLER

Kortikosteroidler, Sürrenal ya da Adrenal (Böbreküstü) Bezlerin ka-
buğundan salgılanan hormonlardır. Bu bezler; böbreklerin önünde ve yukarı-
sında yer alırlar. Gerek dıştaki korteks, gerekse içteki medulla kısmının de-
ğişik fizyolojik fonksiyonları vardır. Medulla, epinephrine ve norepinephrine
salgılar².

Korteks; üç tabakadan (Zone) meydana gelmiştir. Bunlar; dışta Zona-
glomeruloza, ortada Zonafasciculata ve içte Zonareticülaris'tir⁶.

Genel olarak kortikosteroidler üçe ayrılırlar :

(1) Glucocorticoidler; proteinlerin karbonhidratlara dönüşümünü et-
kilerler.

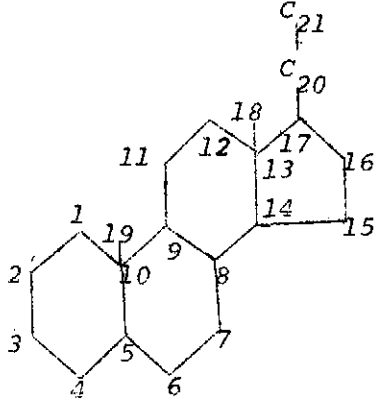
(2) Mineralocorticoidler; sodyum ve potasyum metabolizmasını düzen-
lerler.

(3) Androgenler; erken seks hormonu aktivitesine sahiptirler.

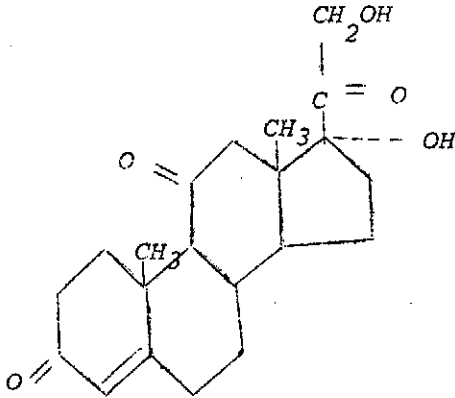
Kortikosteroidlerin kimyasal yapılarının özünü siklopentanoper-
hidrofenantren oluşturur.

Kortikosteroid molekülünde karbon atomlarının numaralandırılması

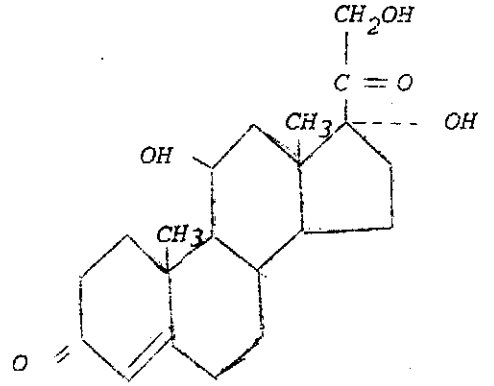
(Pennington'dan) aşağıda gösterilmiştir⁷.



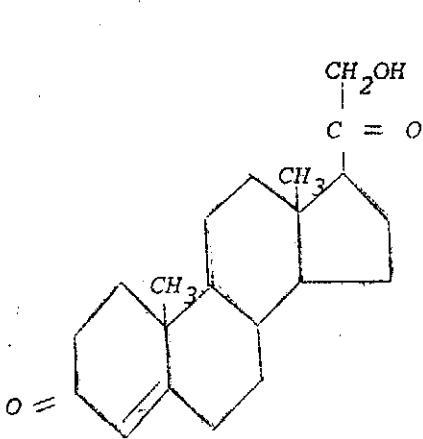
Kortikosteroidlerin kimyasal yapılarına ait birkaç örnek aşağıda gösterilmiştir.



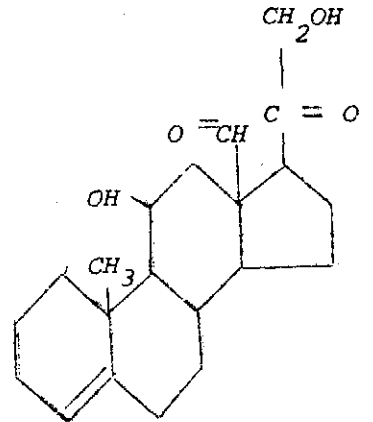
CORTISONE



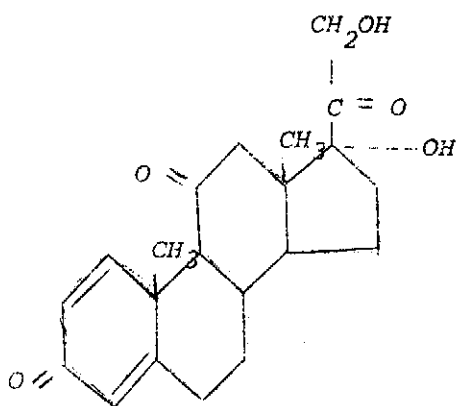
HYDROCORTISONE



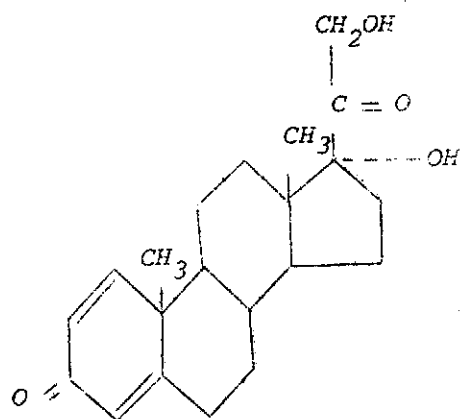
11-DESOXYCORTICOSTERONE



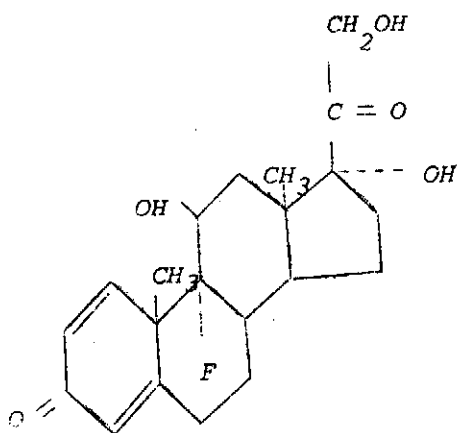
ALDOSTERONE



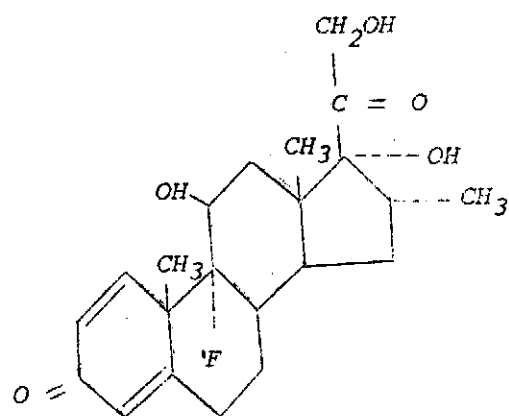
PREDNISONE



PREDNISOLONE



TRIAMCINOLONE



DEXAMETHASONE

Kortikosteroidlerin kimyasal yapılarını inceleyecek olursak; bazı benzer yanlarının olduğunu görürüz.

Birinci benzer yanı : C_3 atomuna bir keton gurubu ($C = O$) getirilmiş olmasıdır. C_4 ve C_5 atomları arasında çifte bağ vardır. İkinci özelliği ise C_{17} deki yan zincire aittir. Bu zincirde C_{20} de ($C = O$) ve C_{21} de (OH) gurubu vardır. Glucocorticoidlerde C_{11} de oksijen atomu bulunmaz. (11-Deoxycorticosteroid). Aldosteron istisna teşkil eder. C_{18} de CH_3 gurubu yerinde aldehit ($HC = O$) gurubu vardır⁶.

Hypofiz-Sürrenal İlişkileri :

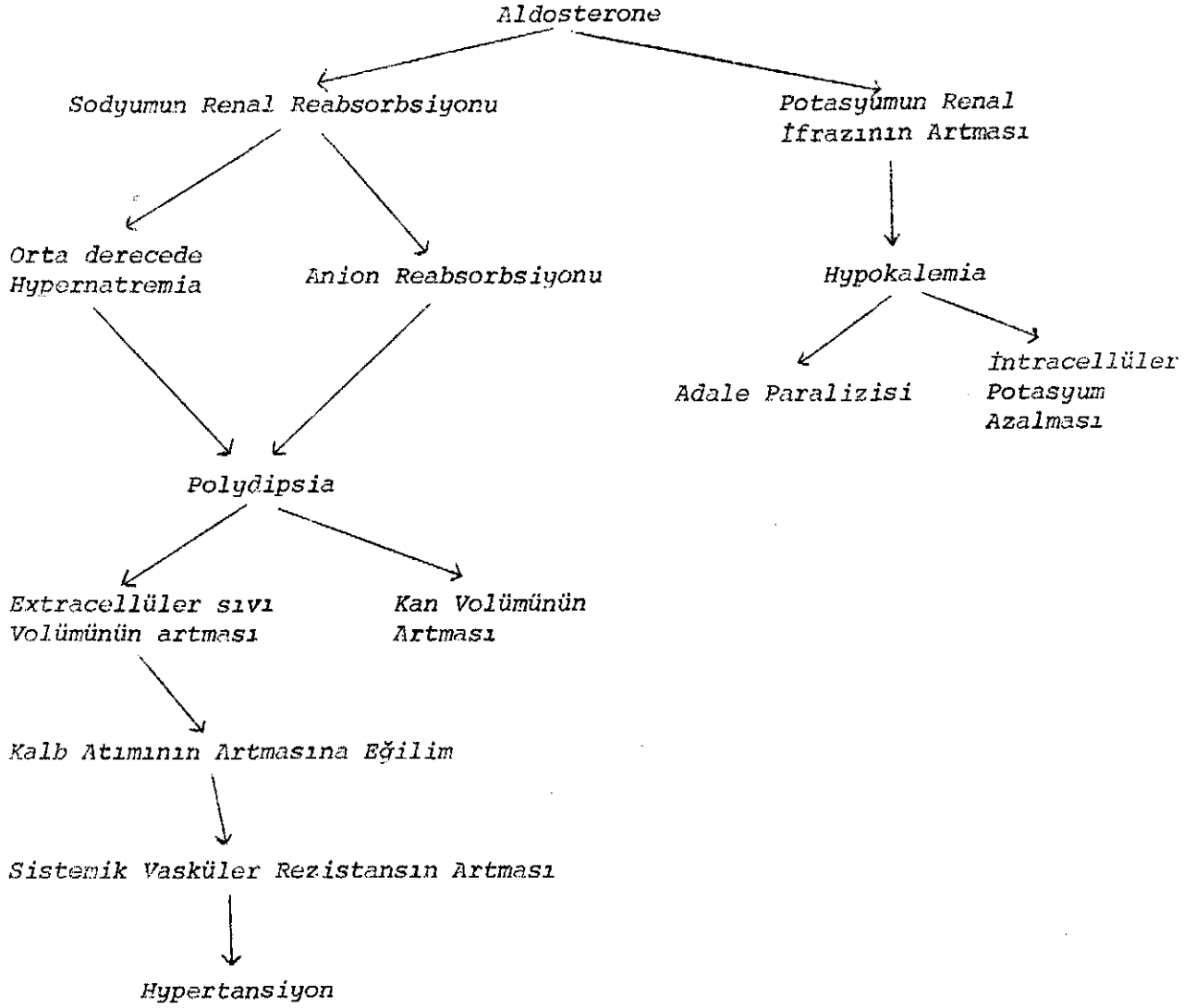
Hypofiz bezinden salgılanan Corticotropin (ACTH), sırasıyla Adrenal korteksin salgıladığı Glucocorticoidler, Cortizol ve Corticosteron'un sekresyon miktarının arttırılmasını çok etkiler. Buna karşılık Aldosterone ve Adrenal Androjenlerin miktarının arttırılmasını ise daha az olarak stimüle eder⁶.

Adrenal korteksten otuzdan fazla değişik steroid izole edilmiştir. Fakat bunlardan sadece Aldosteron ve Cortisol (Hydrocortisone) organizma için büyük önem taşırlar⁶.

Mineralocorticoidlerden Aldosteronun Fonksiyonları :

Adrenocortical sekresyonun yokluğu; yaygın tuz tedavisi veya Mineralocorticoid tedavisi uygulanmadıkça, üç gün ila bir hafta içinde ölüme sebep olur. Mineralocorticoidler olmazsa; Extracellüler sıvının Sodyum ve Chloride konsantrasyonlarında önemli derecede azalma, total extracellüler sıvı ve kan hacminde ise, azalma başlar. Şahısta azalmış kalp atımı ortaya çıkar ki bu durum; şok tablosunun devrelerinden sonra ölümlle sonuçlanabilir.

Mineralocorticoidlerin basit tesirleri aşağıdaki şekilde gösterilmiştir ⁶ :



Rokkanen ve arkadaşları da; methylprednisolone ile tedavi ettikleri hastalarında sodyum salgısının önemli derecede azaldığını saptamışlardır⁹.

Mineralokortikoidlerin Kan Hacmi Üzerindeki Etkisi :

Kanın plazma kısmı, extracellüler sıvının bir parçasıdır ve plazma hacmi; extracellüler sıvı hacmindeki çoğalmayla aynı orantıda artar. Bu

nedenle, Aldosteron salgısı, kan hacminde yavaştan ortaya doğru bir artış sağlar⁶.

Kardiak Atım Üzerine Etki :

Aldosterone salgısının az olmasının, kardiak atım üzerine derin bir etkisi vardır. Çünkü; extracellüler sıvı ve kan hacmi o denli azalır ki, venöz dönüş azalarak kardiak atım çok seviyesine düşer. Öbür taraftan, Aldosterone salgısı normalden fazla olduğunda; extracellüler sıvı ve kan hacminde görülen artış, kardiak atımın da artmasına yol açar. Fakat gene de organizmanın bütün dokuları kendi kan dolaşımını düzenlerler ve bu yüzden kardiak atımdaki artışın; dokuların yeterince beslenmesi için gerekli miktarın çok üstüne çıkmasına engel olurlar. Bu nedenledir ki, kardiak atım seyrek olarak % 10 ya da % 20 nin üzerine çıkar⁶.

Arterial Basınç Üzerine Etki :

Aldosterone salgılanmadığı zaman; oldukça azalmış kardiak atım nedeniyle şoka benzer bir hypotansiyon meydana gelir. Aynı zamanda Aldosterone salgısının yeterinden fazla olması, çoğu zaman hissedilir derecede bir hipertansiyona yol açar. Bunun nedeni bugüne kadar kesin olarak açıklanamamıştır. Bazı görüşlere göre; bu olaya intrinsic dokulardaki kan akımının uzun dönemde lokal regülasyonunun mekanizması neden olmaktadır. Şöyle ki; artan kardiak atım, her dokuda gereğinden fazla kan dolaşımı meydana getirmekte ve lokal damarlar kan dolaşımını normal düzeye döndürme çabası ile fazla daralarak hipertansiyona neden olmaktadır⁶.

Mineralokortikoidlerin Ter, Tükrük ve İntestinal Bezler Üzerine Etkileri :

Bu etki; bez salgılarında fazla miktarda sodyum ve klorid kaybını eksiltici biçimde görülür.

Glucocorticoidlerin Fonksiyonları :

Deney hayvanlarında yapılan incelemelere göre : Her ne kadar mineralocorticoidler, adrenal bezi çıkarılmış bir hayvanı hayatta tutuyor ise de, hayvan tamamıyla normal bir durumda değildir. Karbonhidratların, proteinlerin ve yağların kullanımı için gerekli metabolik sistemlerin düzeni önemli ölçüde bozulmuştur. Bundan başka hayvan fiziksel ya da mental streslere ve solunum sisteminin küçük hastalıklarına karşı koyamaz ve ölür. Glucocorticoid aktivitenin % 95 'ini hydrocortisone ve compound F olarak da bilinen cortisol salgısı, diğer küçük bir kısmını da corticosterone ve cortisone sağlar⁶.

Karbonhidrat Metabolizması Üzerine Cortisol'ün Etkisi :

Gluconeogenesisin düzenlenmesi, Cortisol'ün en iyi bilinen metabolik etkisidir ve gluconeogenesis miktarını 6 ile 10 katı arttırır. Gluconeogenesis miktarının çoğalması ve glüközün hücreler tarafından az kullanılması, kandaki glüköz konsantrasyonunun yükselmesine sebep olur. Kandaki glüköz konsantrasyonunun yükselmesine Adrenal Diabetes adı verilir. Bu hypofizial Diabetese çok benzer. İnsüline hypofizial diabetes az duyarlılık, adrenal diabetes orta derecede ve pankreatik diabetes ise, çok duyarlılık gösterir⁶.

Protein Metabolizması Üzerine Cortisol'ün Etkisi :

Glucocorticoidler, plazmadaki amino asit konsantrasyonunu arttırırken, dokuların çoğundaki protein miktarını azaltırlar. Buna karşılık, hem karaciğer hem de gastrointestinal proteinini fazlalaştırırlar⁶.

Yağ Metabolizmasında Cortisol'ün Etkisi :

Cortisol, vücutta yağ absorpsiyonunu ve depo edilmesini stimüle eder³.

Değişik stres tiplerinde Cortisol'ün Etkisi :

Fiziki ya da nörojenik olsun, hemen hemen bütün stres tipleri; birkaç dakika içinde Corticotropin salgısının ve Cortisol'ün önemli ölçüde artmasına sebep olurlar.

Cortisol'ü arttıran değişik stres tiplerinin bazıları şunlardır :

- (1) Hemen hemen bütün travma tipleri
- (2) Aşırı sıcak
- (3) Aşırı soğuk
- (4) Norepinefrin ve diğer sempatomimetik ilaçların enjeksiyonu
- (5) Cerrahi operasyonlar
- (6) Deri altına nekrotize eden substansların enjeksiyonu
- (7) Bir hayvanın hareket edemeyecek şekilde kapatılması
- (8) Organizmayı güçsüz bırakan hastalıkların hemen hemen hepsi⁶.

Cortisol'ün Enflamasyondaki Etkisi :

Çeşitli nedenlerle oluşan bir doku zedelenmesine, organizma; o bölgede oluşan ve enflamasyon adı verilen bir süreç ile cevap verir. Bu sürecin üç basamağı vardır :

- (1) Büyük ölçüde plazmanın kapillerlerden zedelenmiş bölgeye sızması ve daha sonra da pıhtılaşması
- (2) Lökositlerin bu bölgeye infiltre olması
- (3) Fibröz dokunun kendi kendine gelişmesi ile sağlanan doku iyileşmesi.

Bugün için; Cortisol'ün antienflamatuar etkisinin temel mekanizması hakkındaki bilgiler yetersizdir. Cortisol ya da diğer Glucocorticoidlerin;

Rhوماتoid Arthritis, Rhوماتoid Fever, Glomerulonefritis'li hastalara verilmesi halinde, 24 ila 48 saat içinde enflamasyonun azaldığı görülmektedir⁶.

Kan Hücrelerine ve Bağışıklığa Etkisi :

Cortisol, kandaki eozinofiller ve lenfositlerin sayısını azaltır.

Büyük dozlardaki Cortisol'un verilmesi, vücudun bütün lenfoid dokularının önemli derecede atrofiye olmasına sebep olur. Bu suretle, lenfoid dokusundan oluşan antikorların meydana gelmesi önlenir. Bunun sonucunda vücudun mikroplara olan hüneral bağışıklığı azalır.

Öbür taraftan da; Cortisol, sebebi bilinmemekle beraber kırmızı kan hücrelerinin üretimini arttırarak polystemia'ya sebep olur. Buna karşılık; Cortisol salgılanmazsa, aşırı anemia görülür^{6,9}.

Allerjiye Etkisi :

Antijen ile antikor arasındaki temel allerjik reaksiyon, Cortisol tarafından etkilenmez. Bununla beraber; enflamatuar cevap, allerjik reaksiyonlarda pekçok ciddi ve bazen öldürücü etken olduğundan, Cortisol'un verilmesi sıklıkla hayat kurtarıcı olabilir. Örneğin; Cortisol, anafilakside; şok ya da ölümü etkili bir şekilde önler⁶.

Cortisol'un Kemik Metabolizması Üzerine Etkisi :

Yüksek doz Cortisol, kırırdağın gelişimine engel olur; bunun sonucunda kemikte gelişme ve uzama durur. ACTH ile tedavi edilen ratlarda osteoporozis görülmüştür. Fazla miktarda Cortisol verildiği zaman kısa sürede; kemikte yapısal bozukluğun fazlalaştığı bulunmuştur. Uzun süreli Cortisol verilen vakalarda da kemik sentezinde azalma, kemik kaybında ise fazlalaşma görülmüştür¹⁰.

Adrenal Androgenler :

Adrenal Androgenler diye isimlendirilen orta derecede aktif çeşitli erkek seks hormonları, devamlı olarak Adrenal Korteks tarafından salgılanır. Pek az miktarda olmakla beraber; dişi seks hormonları olan progesteron ve estrogenler de Adrenal Korteksten çıkarılmışlardır⁶.

Kortikosteroid Preparasyonlar ve Karşılaştırmalı Dozları :

<u>Cinsi</u>	<u>Dozajı</u>
Betamethasone	0.6 mg.
Cortisone Acetate	25.0 mg.
Dexamethasone	0.75 mg.
Flurandrenolone	%0.05 Topikal
Fluocinolone	%0.025 Topikal
Fluprednisolone	1.0 mg.
Hydrocortisone	20.0 mg.
Methylprednisolone	4.0 mg.
Paramethasone	2.0 mg.
Prednisolone	5.0 mg.
Prednisone	5.0 mg.
Triamcinolone	4.0 mg.
Desoxycorticosterone Acetate (DOCA)	1-5 mg. i.m. ya da Buccal (günlük)
Fludrocortisone Acetate	1-2 mg. oral (günlük)

Bu preparasyonlardan; Prednisone ve Prednisolone'un yüksek anti-enflamatuar etkilerine paralel olarak fazlaca sodyum tutucu hassaları yoktur. Bu nedenle; Hekim, hastalarına tuzsuz diyet ve potasyum vermeden bu ilaçları kullanabilir. DOCA, Glucocorticoidlerle birlikte Adrenal yetmezliğinin tedav-

visinde faydalıdır. Bu preparasyonların; tablet, solüsyon ve merhemleri pek çok uygulama alanları bulmaktadır¹¹.

Yan Etkiler :

(1) İlacın birdenbire kesilmesi; Hypoaktif Adrenal Bezli hastalar için tehlikeli sonuçlar doğurabilir. Bu durum; Adrenal Korteks normal fonksiyonunu yeniden kazanıncaya kadar, bu hormonlardan gittikçe azalan dozlarda tedaviye devam edilerek önlenabilir.

(2) Toksisite; Kortizonlar, çok dar bir fizyolojik denge alanı içinde etkili olurlar. Kalsiyum ve fosfor kaybı şeklinde görülen osteoporozisin uzun süre ve yüksek doz Kortizon tedavisi sonucunda oluştuğu saptanmıştır¹².

(3) Kontrendikasyonlar; Uzun süren tedavi ile; özellikle, hipertansiyon, kalb yetersizliği, kronik nefrit, diabetes mellitus, myastenia gravis, mide-barsak ülseri, tromboflebit gibi hastalıklarda, antibakteriyel tedavi yapmaksızın bakteriyel enfeksiyonlarda ve Herpes Cornea'da bu hormonların kullanılması tehlikeli olabilir^{1,13}. Kochhar, kortizonların; konjenital tavşan dudak ve damak yarıklarına sebep oldukları gerekçesiyle, gebeliğin ilk üçü içinde kullanılmamasını önermektedir¹².

Kortikosteroidlerin Dişhekimliğinde Kullanımı ve Önemi :

Hackman ve arkadaşları, kortikosteron ile tedavi ettikleri hamile sıçanın embriyolarında; dudak ve damak yarığı meydana gelip gelmeyeceğini araştırmışlar, sonuç olarak; kontrol grubu ile ilaç alan grup arasında önemli farkın olmadığını saptamışlardır¹⁴.

Davidovitch ve arkadaşları, kortizon asetatın sistemik tedavisiyle kedilerde; maksiller kaninde ortodontik diş hareketi yaptırmışlar, sonuçta;

bu hormonla tedavi edilen hayvanlarda, en az derecede ortodontik diş hareketi olduğunu saptamışlardır¹⁵.

Schroeder ve Triadan 1962 yılında incelemeleri sonucunda; Ledermix isimli corticosteroid-antibiotik simanın kullanışlı olduğunu bildirmişlerdir¹⁶.

Hars ve arkadaşları, Albino faresinde; çekim yarasının iyileşmesi üzerine, Tetracycline, Corticosteroid ve Fluoridlerin lokal uygulanmasının etkilerini araştırmışlardır. Bu çalışmada; Tetracyclinlerin osteogenezis ve kemik depo edilmesini stimüle etmekle beraber; Fluoridlerin kemik rezorbsiyonunu inhibe ettiği; Corticosteroidlerin kemik rezorbsiyonunu ve osteoklastisi önemli derecede arttırdığı saptanmıştır. Bu etkiler; solüsyonların, kan pıhtısı içine karıştıktan 3 ila 11 gün sonra başlayarak sınırlı bir düzeyde olmuştur¹⁷.

Temporomandibuler eklemin römatooid ve travmatik artritisi sıklıkla Hydrokortizon Asetatın intra-artiküler enjeksiyonu ile tedavi edilmektedir. Hydrokortizon Asetat, antienflamatuar özelliğiyle; kollagen liflerin üretimini önleyici şekilde etkilemektedir¹².

Dişlerin cerrahi çekimi, enfekte olmuş dişlerin çıkarılması, apicoectomy ya da alveolectominin meydana getirdiği travmalar sıklıkla ödem ve trismusla neticelenir. Hydrokortizonun, böyle post-operatif hastalıkların kontrolünde; uygun antibiotik ile beraber verilmesinde fayda görülmektedir¹².

Gingivitislerde; % 2.5 luk Hydrokortizon promadının masajı kullanılabilir. Aynı zamanda antibiotiklerin sistemik kullanımına ve oral profilaksisine başlanmalıdır. Masajın ardından hormon, lokal mukoza membranı tarafından emilir ve artmış olan kapiller permeabilityi azaltmağa yardım eder¹².

Gingival çekilmeden sonra açığa çıkan servikal yüzeylerde, aşırı dentin duyarlılığında, ağrıyı gidermek için pekçok kimyasal ajan önerilmiştir. Bu preparasyonlar içinde; florid bileşikleri, gümüş nitrat, formalin ve çinko kloridin yanında kortikosteroidler de uygulanmaktadır¹⁸.

Kortikosteroidler, ayrıca periapikal irritasyonu önlemek ya da azaltmak amacı ile, kanal tedavilerinde de kullanılmaktadır¹⁹.

Buraya kadar vermeğe çalıştığımız genel bilgi; bize, günümüzde Medikal tedavide ve Dişhekimliği alanında, Kortikosteroidlerin önemli bir yerinin olduğunu ortaya koymaktadır.

Dişhekimliği cerrahisinde; bir diş çekimi müdahalesinden en komplike cerrahi operasyonlara kadar; bütün cerrahi işlemler sırasında ve sonrasında karşılaşılan güçlüklerin içinde, kanama ve pıhtılaşma komplikasyonları önemli yer tutar.

Ayrıca; bir diş çekim yarasının ya da operasyon yarasının iyileşme eğiliminin azalması da başlı başına bir sorun yaratır.

Gerek kısa, gerekse uzun süreli, değişen dozlarda kortikosteroid tedavisi görmekte olan kimseler; diş ve diğer oral problemleri nedeniyle Dişhekimlerine başvurabilirler.

Böyle hastalarda; yapılacak cerrahi müdahaleler, postoperatif komplikasyonlara sebep olabilirler mi ?

Ağız cerrahisinde karşılaşılan komplikasyonlardan; kanama eğiliminin artışı, pıhtılaşmanın ve çekim yarası iyileşmesinin gecikmesi ile kortikosteroid tedavisi arasında bir ilişki var mıdır ?

Çalışmalarımızda; bir kortikosteroid türü olan Dexamethasone ile

tedavi edilen ve edilmeyen deney hayvanları üzerinde; bu hormonların; kanama, pıhtılaşma ve çekim yarasının iyileşmesine etkileri yönünden ne gibi ayrıcalıkların olabileceğini saptamak amacını güttük.

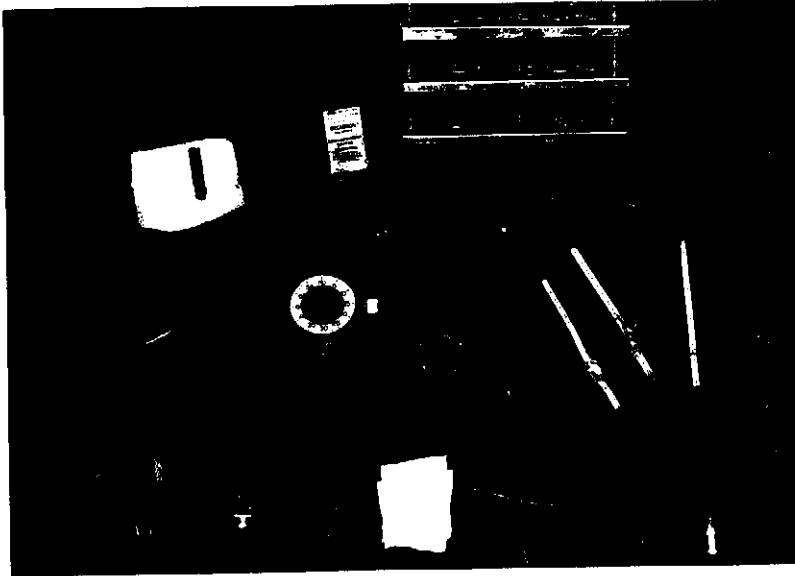
Bu amaçla yaptığımız araştırmamızda; deney hayvanı olarak seçtiğimiz köpeklerle, değişen süre ve dozlarda Dexamethasone tedavisi sonunda, diş çekimi uyguladık. Bu köpeklerde; granülasyon dokusunun oluşma hızını saptadık. Hayvanlardan aldığımız kan örneklerinde; kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı, eritrosit sayısı, trombosit sayısı, hemoglobin miktarı, protrombin zamanı ve hematokrit değerini ölçtük. Bütün köpeklerin çekim yaralarından, belirli zaman aralıkları ile patohistolojik kesitler alarak, mikroskopik incelemelerini yaptık. Elde ettiğimiz sonuçların; bundan sonraki çalışmalara bir zemin hazırlayabileceği kanısına vardık.

M A T E R Y A L v e M E T O D

1. M A T E R Y A L

Araştırmamız; hiç ilaç verilmeyen kontrol grubu ve ilaç verilen üç deney grubu olmak üzere, dört grup halinde 38 köpek üzerinde yapıldı.

Köpeklerde; kanama, pıhtılaşma ve diş çekim yarası iyileşmesi üzerine etkilerini araştırmak amacıyla; piyasada bulunan kortikosteroid preparasyonlardan, Decadron enjektabl flakonu kullanıldı.



RESİM 1 : Araştırmamızda kullanılan Decadron enjektabl flakonu ve diğer materyal görülmektedir.

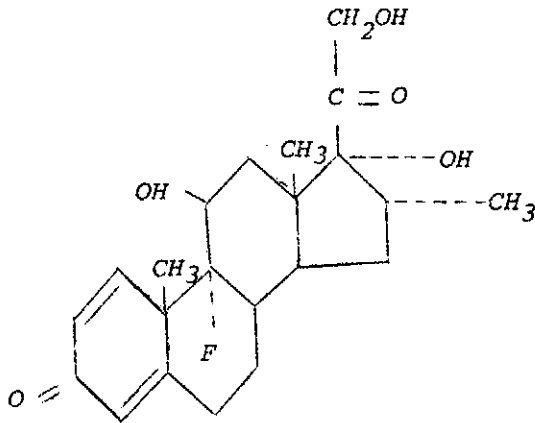
Decadron enjektabl, İ.E.Ulagay ilaç fabrikasında, 2 cc.lık flakonlar halinde piyasaya sunulmuştur. İcc. de 4 mg. Dexamethasone sodium phosphate bulunan bu preparasyon; Dexamethasone'un inorganik esteridir. Bu solüsyon, i.m., i.v. ya da intra snovial yolla kullanılabilir.

Araştırmamızda bu ilacı seçme amacımızı şöylece açıklayabiliriz :

Kortizon ve hidrokortizona eşdeğer antiinflamatuvar, antiallerjik ve antiromatizmal etkiler; Dexamethasone'un küçük dozları ile sağlanabilmektedir. Bu nedenle, enjektabl Decadron'da mineralokortikoid yan özellikler en az düzeyde tutulmuştur. Hem de bu ilaç, deneysel bir çalışma için; Ülkemiz koşullarına göre oldukça ekonomiktir.

Dexamethasone'un 0.50 mg. ya da 0.75 mg.lık tabletleri de piyasada bulunmaktadır. Deney hayvanlarına uygulama kolaylığından ötürü, enjektabl flakonlarının seçimi daha uygun bulundu.

Kimyasal adı; 16 α methyl, 9 α fluoroprednisolone olan Dexamethasone'un açık formülü aşağıda gösterilmiştir :



DEXAMETHASONE

Glukokortikoid preparasyonlardan olan Dexamethasone; aynı zamanda az da olsa, mineralokortikoid etkiye de sahiptir.

Dexamethasone'un fonksiyonlarını şöylece özetleyebiliriz :

- (1) Kan hacminde yavaştan ortaya doğru bir artış sağlar.
- (2) Kan hacmindeki artışa bağlı olarak kardiak atımda da % 10 ya da % 20 lik artışa sebep olur.
- (3) Hipertansiyona sebep olur.
- (4) Ter, tükürük ve intestinal bezlerin salgılarında, fazla miktarda sodyum ve klorid kaybını eksiltici yönde etkisini gösterir.
- (5) Kan glükoz konsantrasyonunu yükselterek Adrenal diabetes'e yol açar.
- (6) Dokulardaki protein miktarını eksiltip; sadece karaciğer ve gastrointestinal proteinini arttıırırlar.
- (7) Vücutta yağ depo edilmesinde etken olurlar.
- (8) Antienflamatuar etkiye sahiptirler.
- (9) Kandaki eozinofiller ve lenfositlerin sayılarını azaltır; eritrositlerin üretimini arttıırırlar. Vücudun bütün lenfoid dokularının atrofiye olmasına yol açarak bağışıklığın eksilmesine sebep olurlar.
- (10) Antienflamatuar özelliği nedeniyle aynı zamanda antiallerjik etkiye de sahiptir.
- (11) Yeni kemik oluşumunda azalmaya ve mevcut kemikte yapısal bozukluğa sebep olurlar.
- (12) Kapiller permeabiliteyi azaltarak iyileşmenin gecikmesine yol açarlar.
- (13) Dışardan alınan Dexamethasone'un; bütün kortikosteroidlerde olduğu gibi Adrenal korteks üzerine inhibitör etkileri mevcuttur.

Dexamethasone'un etki alanlarını böylece özetledikten sonra, kullanımında dikkat edilecek noktalara da şu şekilde değinebiliriz :

(1) Dexamethasone'un verilmesi ani olarak kesilmemeli; Adrenal korteks normal fonksiyonunu yeniden kazanıncaya kadar bu hormonlardan giderek azalan dozlarda tedaviye devam edilmelidir.

(2) Yüksek dozda kullanımı toksisiteye sebep olur. Osteoporozis ve patolojik fraktürlere sebep olurlar. Bu ilaçların katabolik etkisi; alınan fazla gıda ve ek vitaminlerin anabolik etkisi ile yok edilebilir.

(3) Yine yüksek dozajda Dexamethasone kullanımı; latent peptik ülser ve tüberkülozu aktive edebilir.

(4) Şeker depo ettiklerinden dolayı; diabetiklerde insülin gereksinmesini çoğaltırlar.

(5) Bu ilaçların uzun süreli kullanımında hastada; sinsi bir enfeksiyon, peritonit ve ruhsal bozukluklar ortaya çıkabilir.

Araştırmamızda kullanılan Decadron enjektabl flacon (Dexamethasone sodium phosphate) üzerinde kısaca öz bilgi verildikten sonra; çalışmalarımızda uyguladığımız yönlere değinmenin yararlı olacağı kanısındayız.

2. METOD

Araştırmamızı, Hacettepe Üniversitesi Tıbbi ve Cerrahi Araştırma Merkezi'nde yaptık. Çalışmalarımızda; yaklaşık 2 yaşında, ortalama 15 kg. ağırlığında her iki cinsten oluşan, 38 köpekten yararlandık.

Köpeklerin hepsi, aynı çevre koşullarında, normal diyetle (ekmek, süt ve su) Deney Hayvanları Laboratuvarındaki özel kafeslerinde bakıma alındılar.

Araştırmamızda yararlanılan köpekler 4 gruba ayrıldı :

- Grup I : Kontrol grubu olarak ayrılan 8 köpeğe hiç ilaç verilmedi.
Grup II : Bu gruptaki 10 köpek; I. Deney grubunu oluşturuyordu ve 7 gün süre ile, 8 mg./gün Dexamethasone i.m. enjekte edildi.
Grup III : 14 gün süre ile, 2 mg./gün Dexamethasone'un i.m. enjekte edildiği 10 köpek de, II. Deney grubunu meydana getirdi.
Grup IV : Günde 2 mg. Dexamethasone'un i.m. enjeksiyonuyla, 7 gün tedavi edilen 10 köpek ise; III. Deney grubu olarak ayrılmıştı.

Araştırmamız; ameliyathane, laboratuvar çalışmaları ve patohistolojik gözlemler olmak üzere 3 bölümde gerçekleştirildi.

a. Ameliyathane çalışmaları

Operasyon tekniği : Kontrol ve deney gruplarındaki hayvanların hepsi, kortikosteroid tedavi süreleri sonunda, bir gece öncesinden aç bırakılarak, sırayla ameliyathaneye getirildi.

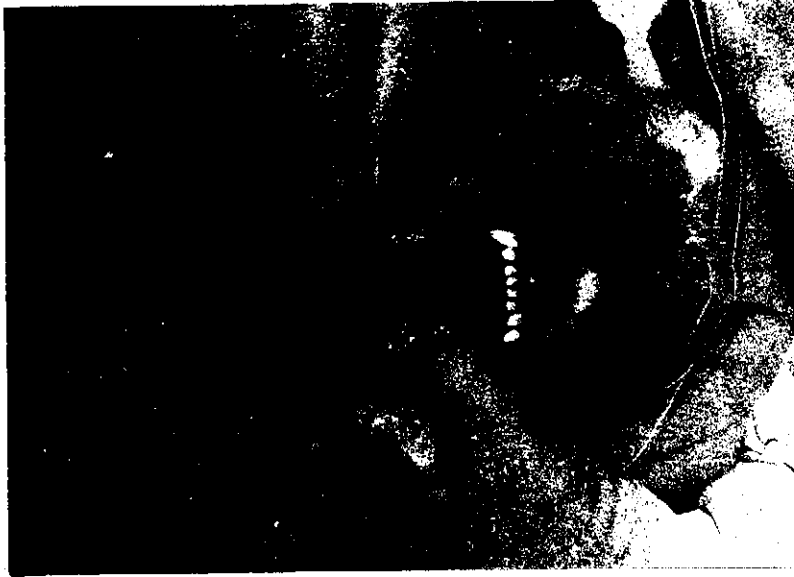
Köpeklerin ön ayaklarından birisinin dış yüzeyinden 3-4 cm. çapındaki bir alanın tüyleri traş edilerek cilt meydana çıkarıldı ve tentürdiod ile dezenfekte edildi.

Hayvanlar; 25 mg./kg. Sodyum Nembutal'in i.v. verilmesinden hemen sonra, genel anestezi altında ameliyat masasına alındılar. Trakeal entübasyon yapıldı. Anterior bölgelerinden üst ya da alt çeneden birer dişlerine Bayn Elevatörü ve davye yardımıyla, pek az bir travma ile çekim uygulandı.

Çekimin ardından; termoplastik ölçü maddesi (Kerr) ile, alveol boşluğunun ölçüsü alındı. Sert alçı ile; bu ölçülerden, alveol boşluğunun alçıdan modeli hazırlandı.²⁰



RESİM 2 : Köpekte, 12 No.lu dişine çekim uygulanmadan önceki görünüm.



RESİM 3 : Köpekte, 12 No.lu dişine çekim uygulandıktan sonra alveolün görünümü.



RESİM 4 : Köpekte; çekim sonrası alveol boşluğunun ölçüsünün Kerr ile alınışı.



RESİM 5 : Köpekte; çekim sonrası alveol boşluğunun Kerr ile alınan ölçüsü görülmektedir.

Köpeklerin ön ayaklarındaki tüyleri temizlenmiş cilt yüzeyi; lan-
setle ya da 11 No. bisturinin ucuyla 2-3 mm. delindi. Kronometreye basıldı.
Yuvarlak bir filtre kağıdıyla her 30 saniyede bir, kanamanın kenarından ka-
ğıda bastırılmadan emdirildi. Filtre kağıdı kanama durunca lekelenmediği za-
man kronometre durduruldu. Geçen süre, saniye olarak kanama zamanını bize
verdi (Ivy Metodu).



RESİM 6 : Köpekte; Ivy yöntemi ile kanama
zamanının saptanması için cilt
yüzeyinin delinişi görülmektedir.



RESİM 7 : Köpekte; Ivy yöntemi ile kanama za-
manının saptanması görülmektedir.

Köpeklerden 3 cc. venöz kan alındı. Hemen kronometre çalıştırıldı. Alınan kan; iç çapı 11 mm. olan 3 tane kuru temiz pyrex tüplerine 1'er cc. kondu. 1. tüp her 30 saniyede bir yaklaşık 45° eğilip doğrultuldu. Bu işleme, kan pıhtılaşp da tüpten dökülmeyinceye kadar devam edildi. Ardarda, ikinci ve üçüncü tüplerde de aynı işlem uygulandı. Üçüncü tüp başaşağı çevrildiğinde kan akmayınca kronometre durduruldu. Geçen süre, saniye olarak pıhtılaşma zamanını saptamamızı sağladı.

Köpeklerden alınan venöz kan örneklerinde; Hematoloji laboratuvarında; eritrosit, trombosit, hemoglobin, protrombin zamanı ve hematokrit ölçümleri yapıldı.

Cerek kontrol ve gerekse Deney gruplarındaki 38 köpek; diğ çekiminden sonra yara iyileşmesini izlemek için; belirli zaman aralıklarında ameliyathaneye tekrar getirildi. Daha önce açıklandığı şekilde uyutulup; alveol boşluklarının ölçüleri tekrar alındı. Bu işlemler, alveol boşluğunun, granülasyon dokusu ile tüm olarak dolmasına kadar sürdürüldü. Neticede, granülasyon dokusu oluşum hızı gün olarak hesaplandı²⁰.

Bütün köpeklerin çekim yaralarından; postoperatif 21. günde eksizyonel biopsi ile alınan örnekler; % 10 Formalin'li ağzı kapaklı şişelere konularak; incelenmek üzere, patoloji laboratuvarına götürüldü.

b. Laboratuvar Çalışmaları

Hematoloji laboratuvarında, kan örneklerinin incelenmesine ait çalışmalarımız aşağıdaki yöntemlerle sürdürüldü.

Eritrosit sayımı : Eritrosit pipetine; ameliyathanede, köpekten alınan venöz kandan 0.5 çizgisine kadar çekilip; üzerine 101 çizgisine kadar Hayem solüsyonu eklenmişti. Bu pipet otomatik pipet sallayıcısında 3' sallandı.

Küçük büyültme ile Bright-Line'in 9 karesinden ortadaki kare mikroskop alanına getirildi. Büyük büyültme ile, içlerinde 16 tane küçük kare bulunan 5 küçük kare içindeki eritrositler sayıldı. Böylece 80 küçük kare sayılmış oldu. 80 küçük karedeki kan hacmi 0.02 mm^3 dür. 1 mm^3 kandaki eritrosit sayısını bulmak için; sayılan eritrosit sayısını 50 ile çarptık. Kan 200 defa dilüe edildiğinden bunu da 200 ile çarptık. Böylece; 1 mm^3 kandaki eritrosit sayısı = sayılan hücre sayısı X 10000 formülüne göre hesaplandı.

Trombosit sayımı : Ameliyathanede, köpekten alınan venöz kan, trombosit pipetinin 0.5 çizgisine kadar çekilip; üzerine 101 çizgisine kadar Rees Ecker solüsyonu konulmuştu. Trombosit pipeti, otomatik pipet sallayıcısında 5' sallandı. Hemositometrenin her iki gözü, pipetteki sulandırılmış kanla dolduruldu. Sonra içinde nemli filtre kağıdı bulunan petri kutusu altında 20' bekletildi. Daha sonra mikroskop ışığı biraz azaltılarak, büyük büyültme ile Thoma'nın 8 büyük karesindeki trombositler sayıldı. Thoma'nın 8 büyük karesini dolduran kan hacmi 0.05 mm^3 dür. 1 mm^3 kandaki trombosit sayısını bulmak için; sayılan trombosit sayısını 20 ile çarptık. Kan 200 defa sulandırıldığı için; bunu da 200 ile çarptık. Böylece; 1 mm^3 kandaki trombosit sayısı = sayılan trombosit sayısı (8 büyük karedeki) X 4000 formülüne göre saptandı.

Hemoglobinin Cyanmethamoglobin olarak saptanması :

Ameliyathanede; temiz ve kuru test tübüne 5 cc. hemoglobin solüsyonu (Drabkin solüsyonu) konulmuş ve üzerine, köpekten alınan venöz kandan hemoglobin pipetiyle 0.02 cc eklenerek iyice karıştırılmıştı. Bu tüp; içerisindeki karışımdan Cyanmethemoglobin oluşuncaya kadar 10' bekletildi. Daha sonra içinde 5 cc hemoglobin solüsyonu bulunan başka bir tüp, kör solüsyon olarak kullanıldı. Tüplerin dış kısımları pamukla silindi. Dalga uzunluğu 540 milimikron olan okuma aracında okundu. Daha önce hazırlanmış standart cetvelden, okunan rakama eşdeğer hemoglobin (% gr.) miktarı saptandı.

Protrombin zamanının saptanması (Quick Metodu) : Ameliyathanede köpekten alınan 4.5 cc. venöz kandan ve 0.5 cc 1/10 Molar konsantrasyonda sodyum oksalat'tan oluşan deney tübü, santrifüj edilerek plazması ayrıldı. 13 X 10 mm. boyutunda pyrex deney tübü, 37°C de bulunan su banyosuna yerleştirildi. Bu tübe, 0.1 cc. oksalatlı plazma kondu. Aynı tübe, 0.1 cc. tromboplastin eklendi. Bu karışım, bir dakika enkübe edildi. Sonra 25/1000 Molar Konsantrasyonda 0.1 cc. CaCl₂ tübe üflendi ve üflemenin bittiği an kronometreye basıldı. Tüp, 5 saniye sonra su banyosundan çıkarılarak sık sık eğilmek suretiyle pıhtılaşma gözlemlendi. Pıhtının ilk görüldüğü an kronometre durduruldu. Arada geçen süre saniye olarak bize protrombin zamanını verdi.

Mikro hematokrit ölçümü : Ameliyathanede, içine köpekten alınan venöz kanın çekilip, diğer ucunun alevle kapatıldığı heparinize kapiller tüp; mikrosantrifüj tablosundaki oluğa, kapalı uç dışa gelmek üzere yerleştirildi. Santrifüj kapağı sıkıca kapatıldı. 4' santrifüj edildi. Daha sonra mikrohematokrit okuma aletinde, uygun şekilde okunarak, % hematokrit miktarı bulundu.

c. Patohistolojik Gözlemler

Köpeklerin diş çekim yarasından postoperatif 21. günde alınan biopsi materyalinin histopatolojik incelenmesine ait çalışmalarımızı ise aşağıdaki yöntemle sürdürdük : Materyalden alınan uygun örnekler ile parafin blok yapılarak, mikrotomla 8 mikron kalınlığında kesitler hazırlandı. Tüm yapıyı görmek için, hematoksilen eozin; elastik ve kollagen lifleri görmek için, elastica, Van Giesson; retikulum liflerinin durumunu tetkik için, gümüşleme (gümüş impregnasyonu) metodları uygulandı²¹. Kesitler, American Optical ışık mikroskobu ile 450 büyültmeye kadar incelendi. Fotograf makinası ile görüntülerin resmi alındı.

Ameliyathane ve hematoloji laboratuvarında sürdürdüğümüz çalışmalara ait bulgularımızı; Hacettepe Üniversitesi Bilgi İşlem Merkezinde veri kodlama kağıdına aktararak istatistik değerlendirmesini yaptık. Bu işlemler arasında; grupların ortalamalar arası farkının önemlilik dereceleri de saptandı.

B U L G U L A R

A. Deney süresince bütün hayvanların genel sağlık durumları normal bir düzeyde kaldı. Hayvanlarda kilo kaybı ve herhangi bir enfeksiyöz hastalık belirtisine rastlanmadı. Çekim sonrası kanama ve pıhtılaşmada; kontrol ve deney grubu hayvanlardan hiçbirinde klinik bir sorunla karşılaşılmadı. Hayvanların çekim yaralarının yüzeyinde; çekim sonrası 21. günde epitelizasyonun tamamlanmış olduğu gözlemlendi.

B. Kontrol grubunda (Grup I.) granülasyon dokusu oluşum hızı ortalaması (5.75 ± 1.75) gün iken; 7 gün süre ile 8 mg./günde Dexamethasone alan Grup II. de (9.60 ± 2.45) gün, 14 gün süre ile 2 mg./günde Dexamethasone alan Grup III. de (10.10 ± 1.19) gün, 7 gün süre ile 2 mg./günde Dexamethasone alan Grup IV. de (8.70 ± 1.82) gün olarak bulundu. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; ilaç alan gruplardaki granülasyon dokusu oluşum hızı belirgin olarak gecikmiş bulundu ($p < 0.01$). Bu gecikme; hayvanlara verilen kortikosteroid dozajına ve tedavi süresine bağlı olarak önemli bir fark göstermiyordu (Tablo I).

TABLO I : Granülasyon Dokusu Oluşum Hızı (Gün olarak).

Sıra No	GRUP I. (Kontrol grubu)	GRUP II. (I.Deney Grubu)	GRUP III. (II.Deney Grubu)	GRUP IV (III.Deney grubu)
1	4	11	11	11
2	7	11	11	7
3	4	7	10	11
4	7	7	10	10
5	3	11	11	10
6	7	11	7	7
7	7	14	10	7
8	7	7	10	7
9	-	7	11	7
10	-	10	10	10
Ortalama	5.75	9.60	10.10	8.70
St. Sapma	1.75	2.45	1.19	1.82
St. Hata	0.61	0.77	0.37	0.57
Önemlilik	-	$p < 0. 01$	$p < 0. 01$	$p < 0. 01$

C. Kontrol grubunda (Grup I.) kanama zamanı ortalama değeri 93.87 ± 5.86 iken; Grup II. de bu zaman 119 ± 11, grup III. de 141.80 ± 14.45, Grup IV. de 113 ± 8.23 olarak hesaplandı. Aradaki fark; istatistiki olarak anlamlı idi ($p < 0.01$), (Tablo II).

TABLO II : Kanama Zamanı (saniye olarak)

Sıra No	GRUP I. (Kontrol Grubu)	GRUP II. (I.Deney Grubu)	GRUP III. (II.Deney Grubu)	GRUP IV. (III.Deney Grubu)
1	95	110	143	100
2	85	105	170	115
3	96	120	120	120
4	100	135	123	105
5	95	110	132	110
6	85	120	145	120
7	100	115	150	120
8	95	110	140	110
9	-	135	150	105
10	-	130	145	125
Ortalama	93.87	119.00	141.80	113.00
St. Sapma	5.86	11.00	14.45	8.23
St. Hata	2.07	3.48	4.56	2.60
Önemlilik	-	$p < 0.01$	$p < 0.01$	$p < 0.01$

$p < 0.01$

$p < 0.01$

D. Kontrol grubunda (Grup I.) pıhtılaşma zamanı ortalaması 163.50 \pm 28.95 olarak saptanmış iken; Grup II. de bu süre 225.10 \pm 30.12, 14 gün süre ile 2 mg./günde Dexamethasone alan köpeklerde 238.20 \pm 27.38 ve Grup IV. hayvanlarında ise 227.60 \pm 42.14 olarak bulundu. Dexamethasona bağlı pıhtılaşma zamanında bulunan uzamalar; her 3 deney grubu için de önemli idi ($p < 0.01$), (Tablo III).

TABLO III : Pıhtılaşma zamanı (saniye olarak)

Sıra No	GRUP I. (Kontrol Grubu)	GRUP II. (I.Deney Grubu)	GRUP III. (II.Deney Grubu)	GRUP IV. (III.Deney Grubu)
1	152	270	240	246
2	140	198	185	175
3	122	197	258	260
4	210	238	220	180
5	197	202	243	197
6	152	218	285	290
7	165	278	216	223
8	170	210	235	240
9	-	240	260	185
10	-	200	240	280
Ortalama	163.50	225.10	238.20	227.60
St. Sapma	28.95	30.12	27.38	42.14
St. Hata	10.23	9.52	8.66	13.32
Önemlilik	-	$p < 0.01$	$p < 0.01$	$p < 0.01$

E. Dexamethasone alan gruplarda eritrosit sayısında önemli artış bulundu ($p < 0.01$). Kontrol grubunda 1 mm^3 kandaki eritrosit sayısı $3.811.250 \pm 1.096.636$ iken; $7 \times 8 \text{ mg./gün}$ Dexamethasone alan II.Grupta bu değer $6.088.000 \pm 670.601$, $14 \times 2 \text{ mg./gün}$ Dexamethasone alan III.Grupta $5.244.000 \pm 836.702$ ve $7 \times 2 \text{ mg./gün}$ Dexamethasone alan IV.Grupta $5.680.000 \pm 507.105$ olarak saptandı. Grup II. ile Grup III. arasındaki farkın istatistiki önemlilik göstermesi ($p < 0.05$) Dexamethasone'un eritrosit sayısı üzerine etkisinin doz ile paralel olarak arttığını gösteriyordu (Tablo IV).

TABLO IV : Eritrosit sayısı / mm^3 kan

Sıra No	GRUP I. (Kontrol Grubu)	GRUP II. (I.Deney Grubu)	GRUP III. (II.Deney Grubu)	GRUP IV. (III.Deney Grubu)
1	3.600.000	6.840.000	5.520.000	6.380.000
2	2.880.000	6.440.000	4.120.000	5.720.000
3	2.800.000	5.000.000	5.720.000	6.640.000
4	2.370.000	6.880.000	5.140.000	5.360.000
5	4.440.000	5.840.000	3.820.000	5.200.000
6	5.320.000	5.160.000	5.560.000	5.760.000
7	5.120.000	6.720.000	6.120.000	5.460.000
8	3.960.000	6.240.000	5.860.000	5.280.000
9	-	5.640.000	4.440.000	5.120.000
10	-	6.120.000	6.140.000	5.880.000
Ortalama	3.811.250	6.088.000	5.244.000	5.680.000
St.Sapma	1.096.636	670.601	836.702	507.105
St.Hata	387.719	212.062	264.588	160.360
Önemlilik	-	$p < 0.001$	$p < 0.01$	$p < 0.01$

$p < 0.05$

F. 1 mm^3 kandaki trombosit sayısı ortalaması kontrol grubuna oranla Dexamethasone alan deney gruplarında istatistiki önem taşımayan bir artış gösterdi. Bu değerlerin gruplara dağılımı şöyle idi : ilaç verilmeyen kontrol grubunda (Grup I.) 143.500 ± 28.720 , günde 8 mg. Dexamethasonun 7 gün süre ile verildiği Grup II. de 149.800 ± 28.228 , 14 gün süre ile 2 mg./günde Dexamethasone alan Grup III.de 157.200 ± 31.144 ve Grup IV.de ise 174.200 ± 52.131 olarak hesaplandı (Tablo V).

TABLO V : 1 mm^3 kandaki Trombosit Sayısı.

Sıra No	GRUP I. (Kontrol Grubu)	GRUP II. (I.Deney Grubu)	GRUP III. (II.Deney Grubu)	GRUP IV. (III.Deney Grubu)
1	104.000	168.000	160.000	208.000
2	108.000	188.000	136.000	186.000
3	176.000	116.000	136.000	154.000
4	152.000	144.000	172.000	112.000
5	136.000	92.000	84.000	116.000
6	152.000	160.000	172.000	216.000
7	184.000	172.000	184.000	276.000
8	136.000	164.000	178.000	154.000
9	-	142.000	164.000	124.000
10	-	152.000	186.000	196.000
Ortalama	143.500	149.800	157.200	174.200
St.Sapma	28.720	28.228	31.144	52.131
St.Hata	10.154	8.926	9.848	16.485
Önemlilik	-	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p > 0.05$

G. Dexamethasone alan grublardan sadece 7 gün süre ile 2 mg./günde ilaç tedavisi gören Grup IV.ün hemoglobin (% gr.) ortalamasında istatistiki anlam taşıyan bir artış saptandı ($p < 0.05$). Grup II. ile Grup IV. arasındaki farkın ($p < 0.01$) ve Grup III. ile Grup IV. arasındaki farkın istatistiki önemlilik göstermesi ($p < 0.05$), Dexamethasone'un hemoglobin (% gr.) miktarı üzerine etkisinin doz ve tedavi süresiyle zıt olarak arttığını gösteriyordu. Hemoglobin (% gr.) değerinin gruplara dağılımı ve gruplar arası önemliliğin karşılaştırılması Tablo VI da gösterilmiştir.

TABLO VI : Hemoglobin (% gr.) Miktarı

Sıra No	GRUP I. (Kontrol Grubu)	GRUP II. (I.Deney Grubu)	GRUP III. (II.Deney Grubu)	GRUP IV. (III.Deney Grubu)
1	10.75	13.35	14.10	14.55
2	10.45	9.85	8.95	14.55
3	18.65	14.55	8.25	15.00
4	12.90	10.60	10.60	12.90
5	10.60	12.20	8.25	13.80
6	12.35	10.15	12.80	15.80
7	12.20	9.70	16.00	15.60
8	10.60	13.30	13.80	14.80
9	-	12.20	12.90	13.80
10	-	12.90	14.55	15.30
Ortalama	12.28	11.86	12.00	14.60
St.Sapma	2.72	1.70	2.82	0.90
St.Hata	0.96	0.53	0.89	0.28
Önemlilik	-	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p < 0.05$
			$p < 0.01$	
				$p < 0.005$

H. Kontrol grubunda (Grup I.) protrombin zamanı ortalaması 8.62 ± 0.51 bulunmuş iken; günlük 8 mg. Dexamethasone'un 7 gün süre ile verildiği Grup II. deney hayvanlarında 7.80 ± 0.78 , Grup III. de 7.40 ± 0.69 ve 7 gün süre ile günde 2 mg. Dexamethasone verilen Grup IV. de ise 7.70 ± 0.48 olarak ölçüldü. Bu ölçümlere göre Dexamethasone alan gruplarda kontrol grubuna karşın protrombin zamanlarında istatistiki anlamda bir azalma saptandı ($p < 0.05$) ve ($p < 0.01$), (Tablo VII).

TABLO VII : Protrombin Zamanı (saniye)

Sıra No	GRUP I. (Kontrol Grubu)	GRUP II. (I.Deney Grubu)	GRUP III. (II.Deney Grubu)	GRUP IV. (III.Deney Grubu)
1	9	8	7	8
2	8	8	8	7
3	9	7	9	7
4	9	7	7	8
5	8	8	7	8
6	8	9	7	8
7	9	7	7	8
8	9	7	7	8
9	-	9	7	7
10	-	8	8	8
Ortalama	8.62	7.80	7.40	7.70
St.Sapma	0.51	0.78	0.69	0.48
St.Hata	0.18	0.24	0.22	0.15
Önemlilik	-	$p < 0.05$	$p < 0.01$	$p < 0.01$

I. Dexamethasone'un Hematokrit (%) değeri üzerine etkisi; sadece 7 gün süre ile günde 2 mg. ilaç alan grup IV. de belirgin bir artış gösterdi ($p < 0.01$). Ayrıca Grup II. ile Grup IV arasındaki farkın istatistiksel anlamlılık göstermesi ($p < 0.01$); Dexamethasone'un hematokrit (%) değeri üzerine etkisinin, doz ile ters yönde arttığını göstermekteydi. Hematokrit (%) değeri ortalamasının kontrol ve Dexamethasone verilen Gruplara göre dağılımı ile gruplar arası önemlilik dereceleri de (Tablo VIII) de gösterilmiştir.

TABLO VIII : Hematokrit (%) değeri.

Sıra No.	GRUP I. (Kontrol Grubu)	GRUP II. (I.Deney Grubu)	GRUP III. (II.Deney Grubu)	GRUP IV. (III.Deney Grubu)
1	34	36	39	43
2	33	34	34	39
3	38	46	26	43
4	36	26	34	37
5	35	37	28	38
6	33	33	42	45
7	33	33	43	47
8	32	36	42	39
9	-	28	39	37
10	-	33	43	44
Ortalama	34.25	34.20	37.00	41.20
St.Sapma	1.98	5.41	6.23	3.61
St.Hata	0.70	1.71	1.97	1.14
Önemlilik	-	$p > 0.05$	$p > 0.05$	$p < 0.01$
			$p < 0.01$	

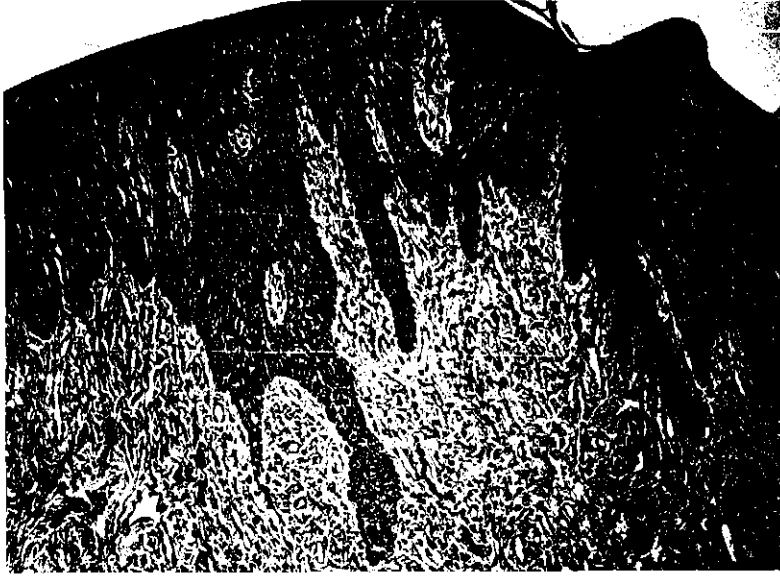
J. Histopatolojik Bulgular :

Bütün hayvanların çekim yaralarından postoperatif 21. günde alınan biopsi materyalinden hazırlanan histolojik kesitlerin mikroskopta incelenmesinden şu bulgular elde edilmiştir.

Kontrol grubunda (Grup I.) : Çekim alanının yüzeyi çevre yüzeyle devamlılık gösteren çok katlı yassı epitel ile örtülmüş olduğu; çevredeki normal kısma oranla yüzeyde kıvrımlar ve çöküntüler gösterdiği; rejener epitel hücrelerinin normale oranla daha geniş stoplazmalı olduğu; submukozaya doğru ilerleyen papillaların küntleştiği; bazı alanlarda epidermisin normale kıyasla daha önce olduğu (epitelizasyon + + - + + +) izlenmiştir (Resim 8). Çekim alanına rastlayan submukozanın; orta sıklıkta damar kesitleri, gneç ve olgun mezenkimal hücrelerin ve yer yer yoğunluk gösteren miks tipte iltihap hücrelerinin oluşturduğu granülasyon dokusuyla doldurulduğu saptandı. (Granülasyon dokusu + +) (Resim 9). Vakalardan birinde (995 No.lu hayvan) bu granülasyon dokusu içinde değişik büyüklükte mikroskobik kemik spikülleri ve bunlar çevresinde yabancı cisim dev hücresi gözlemlendi (Resim 10 - 11).



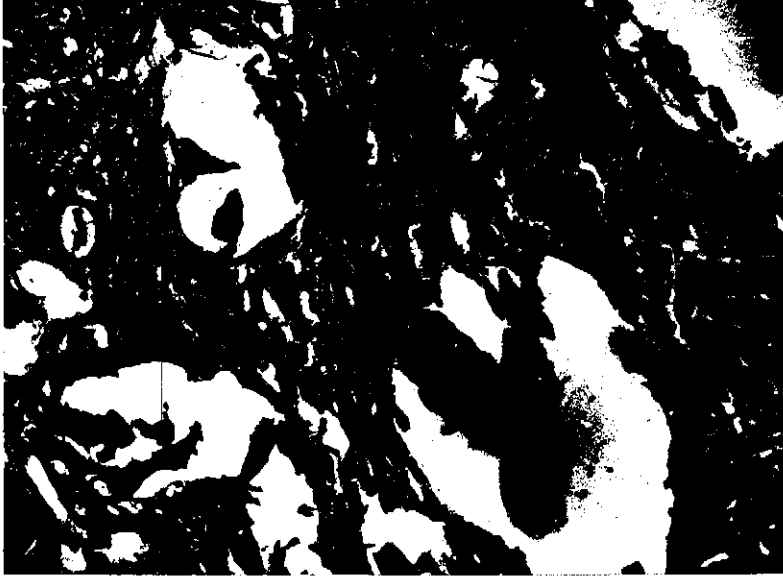
RESİM 8 : Kontrol grubuna ait bir vakada epitelizasyonun görünümü (H.E. X 30).



RESİM 9 : Kontrol grubuna ait bir vakada submukozada oluşan granülasyon dokusunun görünümü (H.E. X 75).



RESİM 10 : Kontrol grubuna ait vakalardan birinde mikroskopik kemik spikülleri ve bunların çevresinde yabancı cisim dev hücresi gö-



RESİM 11 : Kontrol grubuna ait vakalardan birinde mikroskopik kemik spikülleri ve bunların çevresinde yabancı cisim dev hücresi görülmektedir (H.E. X 190).

(Grup II) I. Deney Grubu hayvanlarının (çekimden 21 gün geçtikten sonra) çekim alanının yumuşak dokularından hazırlanan histolojik kesitler mikroskopta incelendiğinde; çekim alanı yüzeyinin, çevre normal kısımlarını örten mukozadan hemen hiç farklılık göstermeyecek ölçüde iyi rejenerasyon olmuş çok katlı yassı epitelle örtülü olduğu görüldü (epitelizasyon ++++) (Resim 12).



RESİM 12 : Grup II. Deney hayvanlarına ait vakada epitelizasyonun görünümü (H.E. X 30)

Rejenere örtücü epitelin altında çekim alanının; damardan ve hücre sel elemanlardan oldukça fakirleşmiş; yer yer bandlar halinde değişim gösteren kollagen liften zengin nedbeleşmeye dönüşmüş granülasyon dokusuyla (++++) dolduğu gözlemlendi (Resim 13).

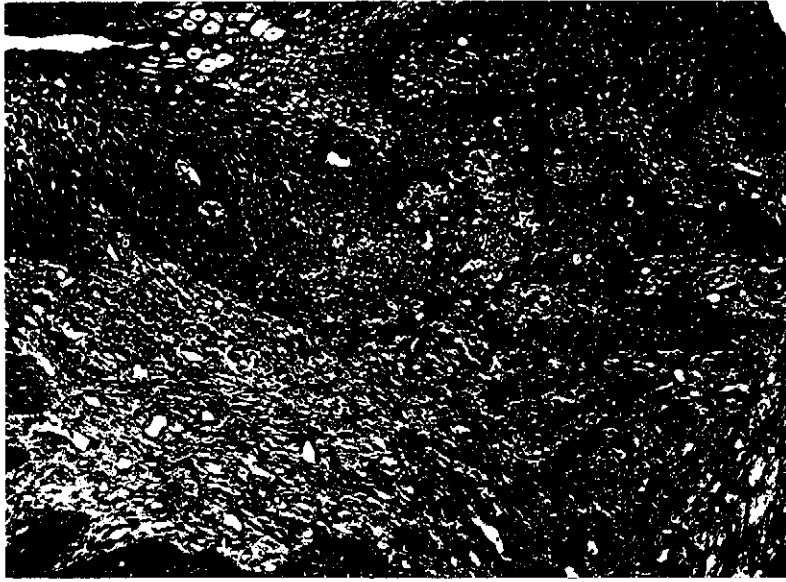


RESİM 13 : Grup II. Deney hayvanlarına ait vakada granülasyon dokusunun görünümü (H.E. X 75).

(Grup III.) II. Deney Grubu hayvanlarının (çekimden 21 gün geçtikten sonra) çekim alanının yumuşak dokularından hazırlanan histolojik kesitlerin mikroskopta incelendiğinde : Çekim alanının yüzeyi; yer yer atrofik ve yer yer de derinlere doğru gelişme gösteren, normale oranla farklı ve yüzeyi derin kıvrım ve çöküntüler gösteren çok katlı yassı epitelle örtülmüş olduğu; özellikle spinal tabaka hücrelerinin genişlediği izlendi. (Epitelizasyon + +). Yüzeysel submukoza ve mukoza epitelinin derin tabakalarında yer yer yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu görüldü (Resim 14-15). Çekim alanına uyan mukoza altı alanının yüzeyi kısmen damardan ve hücreden zengin, genç granülasyon dokusu; derinliklere doğru hücreden ve damardan fakirce, liften orta derecede zengin, kısmen eskimiş granülasyon dokusu tarafından doldurulduğu gözlemlendi (Granülasyon dokusu + +).



RESİM 14 : Grup III. Deney hayvanlarına ait vakada submukoza ve mukoza epitelinin derin tabakalarında yer yer yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu görülmektedir (H.E. X 30) .



RESİM 15 : Grup III. Deney hayvanlarına ait vakada submukoza ve mukoza epitelinin derin tabakalarında yer yer yoğun mononükleer hücre infiltrasyonu görülmektedir (H.E. X 75) .

Grup IV. (III. Deney grubu) hayvanlarının mikroskopik incelenmesinde ise; çekim alanının yüzeyini örten rejenere çok katlı yassı epitelin, yüzeyde çöküntüler gösterdiği; spinal tabakada genişleme, papillalarda kabalaşma izlendi (Epitelizasyon +++). (Resim 16). Rejenere epitel altında çekim alanının damardan ve hücreden fakir, liften zengin, eskimiş granülasyon dokusu ile doldurulduğu görüldü (Granülasyon dokusu +++).



RESİM 16 : Grup IV. Deney hayvanlarına ait vakada epitelizasyonun görünümü (H.E. X 75).

Özet olarak denebilir ki; Dexamethasone alan gruplarda, damardan ve hücreden fakir, kollagen liflerden oldukça zengin, nabzeleşmeye yüz tutmuş, eskimiş granülasyon dokusunun gözlenmesi; kontrol grubuna nazaran, bu hayvanlarda, granülasyon dokusu oluşum hızının yavaşlamış olması yanında oluşan dokunun yapısının da bozulmuş olduğu izlenimini verdi.

T A R T I Ő M A

Böbreküstü Bezlerinin kabuğundan salgılanan kortikosteroid hormonlar; günümüzde, Modern Tıp ve Dişhekimliğinde pekçok uygulama alanı bulmaktadır.

Bu hormonların varlığını ilk olarak 1855 yılında Addison ortaya koymuştur. 1929 ve bunu izleyen yıllarda; çeşitli araştırmacılar kuvvetli Böbreküstü Bezi Kabuğu ekstreleri yapmışlardır.

Yapılan araştırmalar; organizma için hayati önem taşıyan bu hormonların kimyasal yapılarının ve etki mekanizmalarının açıklığa kavuşmasına yardımcı olmaktadır.

Kortikosteroid hormonların salgılanması; Hypofiz Bezinden salgılanan Adrenokortikotropik Hormon (ACTH) aracılığıyla düzenlenmektedir. Herhangi bir nedenle, bu hormonların salgılanmasında artma ya da eksilme olursa; organizmada yaşamı tehlikeye sokabilecek pekçok aksaklıklar ortaya çıkabilmektedir.

Antienflamatuar, antiallerjik, antiromatizmal özelliklerinin yanında; protein, şeker, yağ, kemik metabolizmasında çok önemli etkileri bulunan bu hormonlar, değişen doz ve sürelerde tedavi amacıyla hastalara verilmektedir.

Ayrıca bu hormonlar, Dişhekimliği alanında; temporomandibuler eklem hastalıklarında, dental postoperatif enflamasyonda, gingival enflamasyonda, immediyat protezlerin ağıza tatbikinde, aşırı dentin duyarlılığında ağrıyı gidermek ve periapikal irritasyonu azaltmak için endodontide başarı ile kullanılmaktadır.

Araştırmacıların hemen hemen tümü, bu hormonların; özellikle uzun süreli tedavilerle; hipertansiyon, kalp yetersizliği, kronik nefrit, diabetes mellitus, mide-barsak ülseri, tromboflebit, antibakteriyel tedavi yapılmaksızın bakteriyel enfeksiyonlarda kullanılmasının tehlikeli olabileceği kanısında birleşmektedirler.

Bu ilaçlarla tedavi edilen hastaların; diş ve diğer oral sorunları nedeniyle, Dişhekimlerine başvuracakları doğaldır. Kortikosteroid tedavisi gören hastalara Dişhekimliği açısından cerrahi girişimlerde bulunulabilir mi? Cerrahi girişim sırasında ve sonrasında; kanama, pıhtılaşma ve çekim yarasının iyileşmesinde herhangi bir komplikasyonla karşılaşılabilir mi? Bu gibi komplikasyonlar olasılığına karşı ne gibi ön hazırlıklar yapılması gerekir?

Bu amaçla; deney hayvanı olarak seçtiğimiz köpeklerde; bir kortikosteroid preparasyonu olan Dexamethasone'un, kanama, pıhtılaşma ve diş çekim yarasının iyileşmesine etkisini araştırdık.

Weinmann ve Sicher, 1955 yılında, diş çekiminden sonra meydana gelen çeşitli olayları; bir kırık iyileşmesine benzetmişlerdir²².

Starshak ve Amler; diş çekim yarasının iyileşmesinin genel olarak 4 devrede oluştuğunu belirtmektedirler^{22,23}. Bu devreler aşağıda gösterilmiştir :

- (1) Koagülasyon; Kan pıhtısı alveolü doldurur.
- (2) Organizasyon: Pıhtı içinde genç bağ dokusu oluşur ve pıhtının yerine geçer.
- (3) Ossifikasyon : Genç bağ dokusu liflerinde işlenmemiş ve lifsel yapıda yeni kemik oluşarak alveolü doldurur.
- (4) Rekonstrüksiyon : Gelişimini tamamlamış lamelli yapıdaki kemik, olgunlaşmamış kemiğin yerini alır.

Aynı araştırmacılar, çekimden 4 gün sonra, epitelin alveol yüzeyini kapamağa başladığını bildirmektedirler^{22,23}.

Hars ve arkadaşları; Albino farelerinin çekim yarasının iyileşmesi üzerine, kortikosteroidlerin lokal uygulamasının etkilerini araştıran çalışmaları sonunda; kortikosteroidlerin kemik rezorpsiyonunu ve osteoklasisi önemli ölçüde arttırdığını saptamışlardır¹⁹.

Ehrlich ve Hunt; depresif dozlarda, kortizon gibi antiinflamatuar steroidlerin; ameliyattan 1-2 gün evvel ya da sonra verildiklerinde; hayvanlarda yara iyileşmesini geciktirdiklerini göstermişlerdir²⁴. Yine aynı araştırmacılar; bu steroidlerin, büyümeyi inhibe ederek, metabolizmayı değiştirmekte ve bağ dokusunda yapısal bozukluklara sebep olduklarını kabul etmektedirler²⁴.

Kowalewski ise; anabolik steroidin kortizon tedavisine ek olarak verilmesiyle; Ratlarda, kortizonun bağ dokusu üzerindeki aksi etkilerinin giderilebileceğine dikkati çekmiştir ve bunu da hydroxyproline'le saptamıştır²⁵.

Yaptığımız araştırmada; köpeklere verilen Dexamethasone dozu ve tedavi süresiyle ayrıcalık göstermiyerek; alveol boşluğundaki granülasyon dokusu

teşekkül hızında; her üç deney grubunda da, kontrol grubuna oranla önemli derecede yavaşlama olduğunu saptanmıştır.

Hars ve arkadaşları, Ehrlich, Hunt ve Kowalewski gibi araştırmacıların çalışmalarına ait bulgular da; Dexamethasone'un, köpeklerde diş çekim yarısında granülasyon dokusunun oluşumunu etkileyerek iyileşmeyi geciktiren bulgumuzu kanıtlamaktadır.

Benham ve Taft; idiyomatik trombositopenik purpuralı hastalarında; prednisolone tedavisi ile, trombosit sayısında artış olduğunu ve kanama eğiliminin düzeldiğini göstermişlerdir⁵. Ayrıca; Douglas, bu gibi hastalarda yapılacak tedavi arasında, steroidlerin de bulunması gerekeceğine, vaka raporunda değinmektedir²⁶.

1962 de Stefanini, Trieger, Mc Govern, Özsoylu, Strauss, Diamond; 1965 de Schulman, Simon, Abildgaard; 1966 da Katsumi; 1967 de Kiviranto, Bennett, Ingram gibi araştırmacılar; Faktör VIII eksikliğine bağlı olan hemofiliyalı hastalarda meydana gelen değişik kaynaklı kanamalarda; kortikosteroidlerin etkili olduklarını belirtmişlerdir²⁷. Hemofiliada, kortikosteroidlerin ne şekilde etkili olabildikleri bilinmemekle beraber; araştırmacılar bunu; kortikosteroidlerin, vasküler permeabiliteyi azaltmalarına ve fibrinolizis'e engel olmalarına bağlamaktadırlar²⁷.

Araştırmamızda, Dexamethasone verilen bütün köpeklerde; ilaç almayan kontrol grubuna oranla; kanama ve pıhtılaşma zamanlarında istatistikî anlamda uzama saptanmıştır. Nitekim deneylerimizde kanama ve pıhtılaşmadaki gecikme o denli belirgindi ki; ameliyathane çalışmalarımızda da bunu izleme olanağını bulduk.

Köpeklerde, Dexamethasone'un etkisiyle kanama ve pıhtılaşma sürele-

rinin uzamasının ne şekilde olduğu kesin olarak bilinmemekle beraber; hemostazis ve pıhtılaşma olayındaki mekanizmaların bu sorunu yanıtlayacağı kanısına varılmıştır.

Şöyle ki; hemostazis, kan kaybının önlenmesi anlamına gelmektedir. Bir damar yaralanmasında ya da kesilmesinde hemostazis birçok değişik mekanizmayı kapsar. Bunlar :

- (1) Vasküler spazm,
- (2) Trombosit plaklarının meydana gelmesi,
- (3) Kan koagülasyonu,
- (4) Damardaki deliğin geçici olarak kapanması için kan pıhtısı içine büyüyen fibröz dokudan oluşur²⁸.

Buchanan, Schmidt, Hammarsten, Pekelharing, Arthus, Pagès ve diğer öncülerin çalışmaları sonu elde edilen temel üzerine 1904 de Morawitz, bugün bilinen klasik pıhtılaşma teorisini karşılaştırma ile formüle etmiştir. Kan pıhtılaşmasının tarihçesi; Wöhlisch (1929), Macfarlane (1941), Quick (1942) ve Jorpes'in (1955) raporlarında bulunmaktadır²⁹. Kan koagülasyon mekanizması konusu; üzerinde çok çalışmalar yapılmasına rağmen, henüz tam olarak bilinmemektedir. Kan koagülasyonunda, 30 ayrı maddenin etkili olduğu bildirilmektedir. Bazıları koagülasyonu başlatırlar ki; buna prokoagülant denir. Bazıları ise; inhibe ederler. Bunlara da antikoagülant denilmektedir. Pıhtılaşma, bu iki grup maddeler arasındaki dengeye bağlıdır. Normal olarak, antikoagülantlar daha aktiftir ve kanda koagülasyon meydana gelmez. Fakat damarda yırtılma olduğunda, yaralanma alanındaki prokoagülantların aktiviteleri, antikoagülantlardan fazla olur ve pıhtı meydana gelir. Oluşan kan pıhtısı da damardaki açıklığı kapatarak kan kaybını önler²⁸.

Yukarda vermeye çalıştığımız temel bilgilerin ışığında; yaptığımız

çalışmalarda Dexamethasone alan köpeklerde, kanama ve pıhtılaşma zamanının uzamasını şöyle açıklıyabiliriz :

Dexamethasone, bütün kortikosteroidlerde olduğu gibi; kan hacminde ve kardiyak atımda yavaştan ortaya doğru artışa sebep olarak; bunun sonucunda hipertansiyon meydana getirmektedir⁶.

Herhangi bir damarın yaralanmasında ya da kesilmesinde; kanamanın durması için meydana gelen hemostazis olayının ilk basamağını; vasküler spazmin oluşturduğu da bilinmektedir²⁸. Dexamethasone alan deney gruplarındaki köpeklerde; hipertansiyona bağlı olarak, kanın damar çeperine yaptığı basınç yüksek olacağından; vasküler spazmda bir yetersizlik olasılığı akla gelmektedir. Bu nedenle, deney gruplarında, kontrol grubuna kıyasla, kanama ve pıhtılaşma zamanları önemli ölçüde uzamaktadır.

1970 yılında, Teramoto isimli Japon araştırmacı; yüksek dozlarda Cortisone ile tedavi ettiği tavşanlarda; periferial kan ve kemik iliği görüntülerini incelemiştir. Bu araştırmacı; günlük 12.5 mg. Cortisone'u; ilaç vermediği kontrol grubunun dışında, 4 deney grubundaki hayvanlara; bir haftadan dört haftaya kadar değişen sürelerde, i.m. enjekte etmiştir. Her grup hayvanlardan tedavileri süresince kan örnekleri alarak incelemelerde bulunmuştur. Cortisone ile tedavi gruplarında; özellikle 2. ve 28. günlerde, eritrosit sayımında % 11.5 ve % 16.7 azalma saptamıřtır³⁰.

Guyton ise; bütün glucocorticoidler gibi Dexamethasone'un da kanın eritrosit üretimini arttırdığını bildirmektedir⁶.

Araştırmamızda; köpeklerden alınan venöz kan örneklerinde; Dexamethasone alan deney gruplarının eritrosit sayılarında; ilaç almıyan kontrol grubunun eritrosit sayısına oranla belirgin bir artış saptadık. Bu bulgumuz;

Guyton tarafından doğrulanmakta; buna karşın, Teramoto'nun bulgusuyla çelişmektedir.

Teramoto; Cortisone ile tedavi edilmiş tavşanlarda; 2. ve 28. günlerde hemoglobin miktarında, % 6.6 ve % 13.5 luk bir azalma bulmuştur³⁰.

Çalışmalarımızda; Dexamethasone verilen Grup II. ve Grup III. deney hayvanlarında, ilaç almıyan kontrol grubuna oranla istatistiki önemi olmayan bir hemoglobin azalışının görülmesi; Teramoto'nun çalışmalarındaki, Cortisone'un tavşan kanı hemoglobini üzerine etkisiyle uyum göstermektedir. Yalnız; 7 gün süre ile günde 2 mg. Dexamethasone alan Grup IV. hayvanlarının hemoglobin miktarında, kontrol grubuna kıyasla istatistiki anlamda artışın bulunması; bu araştırmacının çalışmalarındaki bulguyla çelişmektedir³⁰.

Teramoto, çalışmalarında; Cortisone alan tavşanların hematokrit değerlerinde; 2. günün ardından başlayan ve 28. günde % 21.2 ye ulaşan bir düşme saptamıştır.³⁰

Bizim araştırmamızda ise; ilaç alan grupların hematokrit (%) değeri, kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; yalnız 7 gün süreyle günde 2 mg. Dexamethasone alan Grup IV. hayvanları için istatistiki anlamda artış görülmüştür. Grup II. de belirsiz düşme ve Grup III. de ise, önemli olmayan bir yükselme gözlenmiştir.

Teramoto'nun; eritrosit, hemoglobin ve hematokrit değerlerine ait bulgularının; bizim sonuçlarımızla çelişkili olmasının; farklı deney hayvanlarından ve ilacın cins, doz, verilmiş süresinin ayrıcalığından ileri gelebileceği kanısına varılmıştır.

Yine Teramoto'nun araştırmasında; yüksek dozda Cortisone verilen tavşanların periferik kan trombositleri sayısında % 41 lik bir yükselme ve

hemen ardından düşme saptanmıştır. Bu düşüşün; 28. günde, premedikasyonun % 39.8 'e ulaştığı bulunmuştur³⁰.

Çalışmalarımızda; Dexamethasone alan köpeklerin kanındaki trombosit sayısında; kontrol grubuna kıyasla istatistikî önemi olmayan artış saptadık. Teramoto'nun elde ettiği sonuçlar da, bizim bulgularımızı desteklemektedir.

Dexamethasone verilen her üç deney grubunda da, kontrol grubuna oranla protrombin zamanındaki düşme; istatistikî anlamda idi. Kortikosteroidlerin, protrombin zamanı üzerine etkisine ait bir araştırmaya rastlıyamadığımız için, bu bulgumuzu kanıtlayan bir yargıya varamıyoruz.

Histopatolojik incelemelerimiz sonucunda; bütün köpeklerin çekim yaralarında, postoperatif 21. günde, epitelizasyonun tamamlanmış olduğu gözlenmiştir. Ayrıca, mikroskopik incelemelerimizde; Dexamethasone alan deney hayvanlarında, kontrol grubuna kıyasla oluşan granülasyon dokusundaki yapısal bozukluk da dikkatimizi çekmiştir. Bu bulgumuz da; Ehrlich ve Hunt'un araştırmalarına uyum göstermektedir²⁴. Ayrıca, Tocker ve Weibert'in, bu ilaçların bağı dokusunun değişimine yol açtığına dair önerileri de; bulgularımızla uyum göstermektedir³¹.

Kontrol ve deney grupları olarak ayırdığımız köpeklerin genel sağlık durumlarının; deney süresince normal düzeyde kalması; araştırmamız sonuçlarına, kullandığımız ilaç dışında, başkaca yan etkenlerin önemli rol oynamadıkları izlenimini vermektedir.

Yaptığımız araştırma göstermektedir ki; 2 ve 8 mg. Dexamethasone dozu kullanılarak, 1 ve 2 hafta süreyle tedavi edilen köpeklerde; kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı ve çekim yarasının iyileşmesi önemli derecede gecikmektedir. Aynı zamanda bu hormonlar, dış çekim yarasında oluşan granülasyon dokusunda, yapısal bozukluğa da sebep olmaktadır.

Deneysel olarak elde ettiğimiz bu bulgular bizi şu yargıya götürmektedir : Kortikosteroid tedavisi görmekte olan kimselere oral cerrahi girişimlerde bulunmaktan kaçınmalıdır. Böyle hastalarda oral cerrahi girişimde bulunmaya mutlak zorunluluk varsa; operasyon sırasında ve sonrasında doğabilecek komplikasyonlardan özellikle kanama ve pıhtılaşmada gecikme olasılığına karşın etkin tedbirlerin alınması gerekmektedir.

Yaptığımız bu araştırmanın ve elde ettiğimiz bulguların; bundan sonra bu konuda yapılacak olan diğer çalışmalara zemin hazırlayabileceği inancına varılmıştır.

S O N U Ç

Kortikosteroidlerin, kanama, pıhtılaşma zamanlarıyla, diş çekimi ve granülasyon dokusu oluşum hızına etki edip etmediğini araştırmak amacıyla 38 köpek üzerinde çalışılmıştır.

Kortikosteroid preparasyonu olan Dexamethasone ile tedavi edilen köpeklerde; kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı ve diş çekim yarasının iyileşmesi önemli derecede gecikmektedir. Aynı zamanda bu hormonlarla tedavi edilen köpeklerin diş çekim yarasında oluşan granülasyon dokusunda, yapısal bozukluk da gözlenmiştir.

Bu nedenlerle; herhangi bir kortikosteroid preparasyonu ile tedavi edilen kimselerde; oral cerrahi girişimden kaçınmalıdır. Acil durumlarda, oral cerrahi girişime mutlak zorunluk duyulduğunda; özellikle, hastada, kanama ve pıhtılaşma zamanları test edilmelidir. Bu testlerden elde edilecek verilere göre, tedavi planlamasının yapılmasının uygun olacağı yargısına varmış bulunmaktayız.

Ö Z E T

Dexamethasone, bugün kullanılan kortikosteroidler arasında sistemik toksisitesi en az olan ve küçük dozajda, oldukça yüksek antienflamatuar, antiallerjik, antiromatizmal etkiye sahip bulunan bir hormon preparasyonudur.

Çalışmalarımızda; Dexamethasone ile tedavi edilen ve edilmeyen köpekler üzerinde; bu hormonun; kanama, pıhtılaşma ve çekim yarasının iyileşmesine etkileri yönünden ne gibi ayrıcalıkların olabileceği araştırılmıştır.

Diş çekiminden önce; 2 mg. X 7 gün, 2 mg. X 14 gün, 8 mg. X 7 gün i.m. Dexamethasone alan 10'ar köpek; hiç bir ilaç almıyan 8 köpekten oluşan kontrol grubuyla karşılaştırıldığında; granülasyon dokusu oluşum hızının, kontrol grubuna kıyasla yavaşladığı ve oluşan granülasyon dokusunun hücreden ve damardan fakir, kollajenden zengin bir doku olduğu dikkati çekmiştir.

Aynı zamanda, Dexamethasone ile tedavinin; kanama, pıhtılaşma zamanlarında belirgin uzamaya; protrombin zamanında düşmeye; eritrosit sayısında önemli, trombosit sayısında önemsiz artışa; hemoglobin ve hematokrit değerlerde ise, bazı gruplarda artışa, bazılarında düşmeye sebep olduğu saptanmıştır.

Bu nedenlerle; herhangi bir kortikosteroid preparasyonu ile tedavi

edilen hastalar, diş ve diğer oral sorunları sebebiyle Dişhekimlerine başvurduklarında; kendilerine cerrahi girişimde bulunulmasından kaşınılmalıdır. Acil durumlarda, oral cerrahi girişime kesin gerek duyulduğunda; özellikle, hastada, kanama ve pıhtılaşma zamanları test edilmelidir. Bu testlerden elde edilecek verilere göre; operasyon öncesi hazırlıkların tamamlanması gerekir. Örneğin; bir Hematologla kollaborasyon, taze kan, serum, hemostatik ajanların hazır bulundurulması gibi etkin çözüm yolları akla gelebilir.

K A Y N A K L A R

1. Kantemir, İ. : Hormonlar. Sayfa: 223-230. Tedavinin Esası Farmakoloji, Ayyıldız Matbaası A.Ş. Ankara, 1975.
2. Forsham, P.H. : The Adrenal Cortex. pp: 287-379. Textbook of Endocrinology. Ed. by Williams, R.H., W.B. Saunders Company. Philadelphia-London-Toronto, 5th edition 1974.
3. Kaymakçalan, Ş., Kayaalp, S.O., Kiran, B.K. : Tıbbi Farmakoloji, Prensipler ve Kavramlar. Andres Goth'dan çeviri. Sayfa: 531-544. T.C. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Yayınlarından, Sayı: 251. Ankara Üniversitesi Basımevi, Ankara 1971.
4. Picton, T. : Guide to Steroid Therapy. pp: 200-201. Lloyd-Luke Medical Books LTD., 49 Newman Street, London 1968.
5. Benham, E.S., and Taft, L.I. : Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Children: Results of Steroid Therapy and Splenectomy. Aust. Paediat. J., 8: 311-317, 1972.
6. Guyton, A.C. : The Adrenocortical Hormones. pp: 886-901. Textbook of Medical Physiology. W.B. Saunders Company. Philadelphia-London-Toronto. 4th edition 1971.

7. Pennington, G.W. : *The Endocrine System*. pp: 140-143. *Dental Pharmacology*. Blackwell Scientific Publication Oxford. 1st edition 1965.
8. Tavat, S., Garan, R., Artunkal, S. ve Akçasu, A. : *Farmakoloji ve Tedavide Tatbiki*. pp: 465-488, Milli Eğitim Basımevi, İstanbul 1961.
9. Rokkanen, et al. : *The efficacy of Corticosteroids in severe Trauma*. *Surgery Gynecology Obstetrics*, 138: 69-73, Jan. 1974.
10. Vincent Di Raimondo : *Functions of The Adrenal Cortex. Effects on Metabolism of Bone*. p: 79. *The Adrenal Cortex*, Ed. by Moon, H.D., Paul B. Hoeber, Inc. Medical Division of Harper and Brothers, U.S.A., 1961.
11. Asperhaim, M.K., and Eisenhauer, L.A. : *The Pharmacologic Basis of Patient Care*. pp: 337-340. W.B. Saunders Company. Philadelphia-London-Toronto, Second edition 1973.
12. Kochhar, P.C., and Lieut, C. : *Cortisone on the Dental Practicing*. *Journal of The Indian Dental Association*, October 1970.
13. Kuschinsky, G., and Lüllmann, H. : *Textbook of Pharmacology*. p: 233, Translated by Hoffmann, P.C., Academic Press, New York and London 1973.
14. Hackman, R.M., et al. : *Studies on the production of cleft palate and cleft lip in the embryos of pregnant mice treated with Corticosterone*. *Cleft Palate J.*, 9: 115-118, 1972.
15. Davidovitch, Z., et al. : *Hormonal effects on orthodontic tooth movement in cats*. *Am. J. Orthod.*, 62: 95-96, 1972.
16. Clarke, N.G. : *The response of the dental pulp in dogs to a Corticosteroid-antibiotic cement*. *Aust. Dent. J.*, 16: 139-144, 1971.

17. Hars, E., et al. : Effects of fluorides, corticosteroids and tetracyclines on extraction wound healing in rats. *Acta. Odontol. Scand.*, 30: 511-522, 1972.
18. Kay, L.W. : *Drugs in Dentistry*. pp: 51, 52, 149, 150. Bristol John Wright and Sons LTD., 1969.
19. Gurney, B.F. : Corticosteroid Antiseptics. *The Dental Clinics of North America.*, 18: 260-262, 1974.
20. Pories, W.J., and Henzel, J.H. : Acceleration of Healing with Zinc Sulphate. *Ann. Surg.*, 165: 432, 1967.
21. Thompson, S.W., and Hunt, R.D. : *Selected Histochemical and Histopathological Methods*. Charles C. Thomas Publisher Springfield, Illinois 1966.
22. Starshak, T.J. : Healing of Extraction Sockets. p: 9. *Preprosthetic Oral Surgery*. The C.V. Mosby Company, Saint Louis, 1971.
23. Amler, M.H. : Pathogenesis of Disturbed Extraction Wounds, *J. Oral Surg.*, 31: 666-674, 1973.
24. Ehrlich, H.P. and Hunt, T.K. : The effects of cortisone and Anabolic Steroids on the Tensile Strength of Healing Wounds., *Ann. Surg.*, 170: 203-206, 1969.
25. Tennenbaum, R., and Shklar, G. : The effect of an anabolic steroid on the healing of experimental extraction wounds. *Oral Surgery*, 30: 824-834, 1970.
26. Douglas, A.Y. : Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Report of Case. *J. Amer. Dent. Ass.*, 90: 643, 1975.

27. Blackburn, E.K. : *The Clinical Management of Haemophilia and Allied Disorders. Treatment with Corticosteroids and Corticotrophin.* pp: 160-162, *Recent Advances in Blood Coagulation.* Ed. by Poller, L., J. and A. Churchill Ltd., 1969.
28. Guyton, A.C. : *Hemostasis and Blood Coagulation.* pp: 136-146. *Textbook of Medical Physiology.* W.B. Saunders Company, Philadelphia-London-Toronto, 4th edition 1971.
29. Quick, A.J. : *Development of Coagulation Knowledge.* p: 1. *Recent Advances in Blood Coagulation.* Ed. by Poller, L., J. and A. Churchill Ltd., 1969.
30. Teramoto, M. : *Effects of the Massive Use of Cortisone on Peripheral Blood and Bone Marrow Pictures in Rabbits.* *J. Tokyo Med. Coll.*, 28: 43-60, 1970.
31. Tocker, J., and Weibert, E. : *Implications of drug therapy for the hygienist.* *Dent. Hyg.*, 49: 11-14, Jan. 1975.

