

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ, DIŞ, ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

**GÖMÜLÜ ALT ÜÇÜNCÜ MOLAR CERRAHİSİ SONRASI
AĞRI, TRİSMUS ve ÖDEMİN KONTROLÜNDE OKSAPROZİN
ve NAPROKSEN SODYUMUN ETKİNLİKLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

Dt. İsa KARA

Ekim, 2008

T.C.
CUMHURİYET ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ, DIŞ, ÇENE HASTALIKLARI VE CERRAHİSİ
ANABİLİM DALI

**GÖMÜLÜ ALT ÜÇÜNCÜ MOLAR CERRAHİSİ SONRASI
AĞRI, TRİSMUS ve ÖDEMİN KONTROLÜNDE OKSAPROZİN
ve NAPROKSEN SODYUMUN ETKİNLİKLERİNİN
ARAŞTIRILMASI**

DOKTORA TEZİ

Dt. İsa KARA

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Serkan POLAT

Ekim, 2008

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	I
TABLolar DİZİNİ.....	III
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	IV
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
GÖMÜLÜ DİŞLER.....	3
<i>Gömülü yirmi yaş dişlerinin sınıflandırılması</i>	10
<i>Operasyon Sonrası Kontroller</i>	11
NONSTEROİD ANTIİNFLAMATUAR İLAÇLAR.....	15
<i>Lokal mediatörler olarak prostaglandilerin etkileri</i>	16
<i>Prostaglandin sentezi</i>	17
<i>NSAİİ'lerin Genel Farmakolojik Etkileri</i>	18
<i>NSAİİ Yan Etkileri</i>	21
OKSAPROZİN.....	22
<i>Metabolizma</i>	24
<i>Eliminasyon</i>	24
NAPROKSEN SODYUM	28
MATERYAL METOT	31
BULGULAR.....	39
A) AĞRI DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	40
B) İLAVE İLAÇ İHTİYAÇLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ	42
C) ÖDEM DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI	44
D) AĞIZ AÇIKLIĞI DEĞERLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI.....	45
E) İLAÇLAR HAKKINDAKİ GÖRÜŞLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	46
F) TEKRAR KULLANIM GÖRÜŞLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ	48
G) YAN ETKİLERİN DEĞERLENDİRİLMESİ.....	49
TARTIŞMA.....	51
SONUÇLAR.....	72
ÖZET.....	74

SUMMARY	76
KAYNAKLAR	78
EKLER.....	97

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Hastaların yaş ve cinsiyet değerlerinin karşılaştırılması.	39
Tablo 2. Gruplara ait operasyon süresi, kemik kaldırma süresi ve zorluk derecelerinin incelenmesi	40
Tablo 3. İlaç gruplarına ait ağrı değerlerinin incelenmesi	41
Tablo 4. İlave analjezik ilaç ihtiyacı duyan hastaların gruplara göre dağılımı...	43
Tablo 5. Kullanılan toplam ilave analjezik tablet sayısı ve kullandığı ilk saatin ortalamaları.....	44
Tablo 6. İlaç gruplarına ait ultrason ölçüm değerlerinin incelenmesi	44
Tablo 7. Gruplara ait ağız açıklığı değerlerinin incelenmesi.....	46
Tablo 8. Postoperatif 1. gün sonunda tedavi etkinliğinin değerlendirmesi.....	47
Tablo 9. Postoperatif 3. gün sonunda tedavi etkinliğinin değerlendirmesi.....	48
Tablo 10. Hastaların ilacı tekrar kullanma isteklerinin gruplara göre incelenmesi	48
Tablo 11. Gruplarda yan etkilerin dağılımının incelenmesi.....	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Prostaglandin biyosentezi.....	18
Şekil 2. Oksaprozin	23
Şekil 3. Naproksen Sodyum	29
Şekil 4. Ultrasonogafi cihazı	35
Şekil 5. 10 MHz'lik prob ile ödemin ölçülmesi.....	36
Şekil 6. Bir hastaya ait USG görüntüsü	36
Şekil 7. Ağız açıklığının ölçülmesi	37
Şekil 8. Tedavi gruplarına ait ortalama ağrı değerleri.....	42
Şekil 9. Tedavi gruplarına ait ortalama cilt-kemik yüzeyi arası mesafeler.	45
Şekil 10. Tedavi gruplarına ait ağız açıklığı ölçüm değerleri	46

GİRİŞ VE AMAÇ

Gömülü dişlerin cerrahi olarak çıkarılması, rutin olarak uygulanan ağız cerrahisi işlemlerinden biridir. Gömülü yirmi yaş dişlerinin çekimini takiben hastalar, genellikle ödem, ağrı, trismus gibi günlük hayatı etkileyebilen faktörlerle yüz yüze gelebilmektedir. Travmaya cevap olarak ortaya çıkabilecek bu komplikasyonlar oldukça sık gözlenmektedir. Bu komplikasyonların az olması ve oluşmuş olanların giderilmesi büyük ölçüde hastaya ve hekime bağlı olmakla beraber, operasyon öncesi, sırasında ve sonrasında uygulanan ilaçlar da önem taşımaktadır.

Günümüzde ilaç teknolojisindeki gelişmelere paralel olarak üretilen ilaç çeşitlerindeki artış, diş hekimliği alanında yapılan cerrahi müdahalelerde kullanılabilen ilaçların da artmasını sağlamıştır. Gömülü alt yirmi yaş cerrahisi sonrası kullanılacak ilacın analjezik ve antiinflamatuvar etkisinin yeterli olması, etkisinin çabuk ortaya çıkması ve uzun süre devam etmesi, yan etkilerinin olmaması ve ekonomik olması gibi özelliklerin tümüne sahip olması istenir. Ancak, günümüzde henüz böyle bir ilacın bulunmaması bu konudaki araştırmaların önümüzdeki yıllarda da devam edeceğini göstermektedir.

Gömülü yirmi yaş operasyonlarından sonra oluşan ödem, ağrı ve trismusun önlenmesi amacıyla, steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar sıklıkla kullanılmaktadır. Pubmed tabanlı literatür taraması yapıldığında çene

cerrahisi alanında oksaprozinin operasyon sonrası oluşan ağrı üzerindeki etkileriyle alakalı sadece iki çalışmaya rastlanılmasına karşın, ödem ve trismus olan etkileri açısından değerlendirildiğini gösteren bir çalışmaya rastlanılmadı. Bu nedenle çalışmamızda gömülü yirmi yaş dışı cerrahisinden sonra meydana gelen ödem, trismus ve ağrının kontrolünde oksaprozinin etkinliği değerlendirildi.

Oksaprozin, yirmi yıldan fazla bir süre önce geliştirilmiş olmasına karşın, alışılmışın dışındaki farmakodinamik özellikleri nedeniyle günümüzde yoğun bir biçimde araştırılmaktadır. Oksaprozin, seçici olmayan siklooksijenaz inhibitörü olmanın yanı sıra, hem nöronlarda bulunan anandamid hidrolazı inhibe ederek güçlü analjezik aktivite gösterebilmekte, hem de inflamatuvar hücrelerde NF-kB'nin aktivasyonunu önlediğinden, günümüzde klasik steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar için gösterge niteliğinde olduğu varsayılan farmakolojik özelliklerden daha fazlasına sahip olduğu izlenimini vermektedir.

Rastgele, crossover, çift kör ve plasebo kontrollü olarak tasarlanan bu çalışmada oksaprozinin, operasyon sonrası dönemde tekrarlanan doz şeklinde kullanımıyla, gömülü alt yirmi yaş cerrahisi sonrasında oluşan postoperatif ağrı, ödem ve trismus üzerinde etkilerinin, rutinde en sık tercih edilen ilaçlardan birisi olan naproksen sodyum ve plasebo grupları ile karşılaştırmalı olarak incelenmesi, cerrahi travma ile başlatılan inflamatuvar cevap üzerindeki öneminin araştırılması amaçlanmaktadır

GENEL BİLGİLER

GÖMÜLÜ DİŞLER

Gömülü dişler hakkında günümüze kadar çeşitli tanımlamalar yapılmıştır. Genel olarak klinik muayene sırasında ağızda görülemeyen fakat çeneler içerisinde bulunan dişler sürmemiş diş olarak kabul edilir. Gömülü diş ise birçok lokal veya genel faktörün etkisi altında, normal sürme zamanları içerisinde diş dizisinde yerlerini alamayan, klinik ve radyolojik incelemeler sonucu sürmesi mümkün olmayan dişler olarak adlandırılmaktadır.¹⁻⁴

Yirmi yaş dişlerinin sürme zamanı, bireylerin genetik özellikleri, beslenme şekilleri, dişlerin fonksiyona katılımı, ırksal değişiklikler vb. gibi parametreler altında değişiklik gösterse de, genellikle erkeklerde 20-23, bayanlarda ise 21-22 yaşları arasında olmaktadır. Eğer normal sürme zamanı içerisinde ve sonraki bir yıllık periyotta dişler normal yerlerini alamamışsa, bu tür dişler gömülü dişler olarak adlandırılır.⁵⁻⁸

Klasik olarak dişlerin gömülü kalma sebeplerini açıklayan üç teori vardır:^{7,9}

1. Ortodontik teori
2. Filogenetik teori
3. Mendelian teorisi

Ortodontik teori, çenelerin normal gelişimi ve dişlerin erüpsiyon hareketinin öne doğru olduğunu ve bu gelişmeyi engelleyen herhangi bir durumu dişlerin gömülü kalmalarına neden olarak göstermektedir.^{7,10}

Filogenetik teori ise uygarlığın ilerlemesine bağlı olarak beslenme şekillerinin değişmesi, çenelerin büyüme-gelişiminde ve dişlerin erüpsiyonunda yeterli stimülasyon kuvvetini oluşturamaması savını destekler. Bu stimülasyon eksikliği sonucu alveoler kemikte yeterli büyüme ve gelişme sağlanamadığı, dişlerin de erüpsiyon hareketi için yeterli bir fonksiyonel kuvvet oluşturamadığı savunulur.^{7,11}

Mendelian teorisinde ise kalıtım etkisi söz konusudur. Çocuk organlarının bir kısmını anneden, bir kısmını babadan alabilir. Eğer annede çene darlığı veya küçük bir çene yapısı mevcut ise ve babada hacim olarak büyük diş yapısı varsa; çocuk anneden çene yapısı babadan diş yapısını aldığı anda yer darlığı ve gömülü diş sorunu ortaya çıkacaktır.⁹⁻¹¹

Alt yirmi yaş dişlerinin diş arkında zor yer bulmaları, yer darlığının olmasının yanı sıra, sürme esnasında kat ettikleri mesafe ve yönün diğer dişlerden farklılık göstermesine de bağlıdır. 9-10 yaşlarında germeleri kalsifiye olmaya başlayan alt yirmi yaş dişleri başlangıçta linguale doğru eğimlidir ve normal okluzyondaki yerinin 2 cm alt ve 2 cm arkasındadır. Bu durum alt yirmi yaş dişlerinin gömülü kalma riskini arttırmaktadır.^{11,12}

Bu teorilerle birlikte dişlerin gömülü kalma sebepleri bölgesel ve genel birtakım nedenlere bağlı olarak açıklanmaktadır.^{2,13-21}

Genel Nedenler

1. Doğum Öncesi Nedenler

- a. Kalıtım
- b. Melezlik

2. Doğum Sonrası Nedenler

- a. A vitamini eksikliği
- b. D vitamini eksikliği ve raşitizm
- c. Konjenital sifilis
- d. Tüberküloz
- e. Endokrin sistem bozukluğu
- f. Beslenme bozuklukları
- g. Anemi
- h. Çocuklarda ateşli hastalıkların neden olduğu iltihabi değişiklikler
- i. Ca^{+2} bozuklukları
- j. Van Der Haeve Sendromu
- k. Albert Schönberg Hastalığı
- l. İdiopatik gelişim bozuklukları
- m. Gardner sendromu
- n. Ekzantamatöz hastalıkları

B- Bölgesel Nedenler

1. Komşu dişlerin anormal pozisyonları, baskıları
2. Dişin etrafındaki kemiğin yoğunluğu
3. Dişin üzerini örten mukozanın
 - a. Yoğunluğu
 - b. Kalınlığı
 - c. Kronik iltihabi ve fibrotik hipertrofisi
 - d. Travmaya bağlı skatrisleşmesi
4. Erken çekimlere bağlı primer veya sekonder yer darlığı
5. Çene gelişiminin tam olmayışı nedeniyle meydana gelen yer darlıkları
6. Süt dişlerinin normalden erken veya geç düşmeleri
7. Diş germelerindeki yön bozuklukları ve rotasyonlar
8. Dental ark uzunluğunun yetersiz olması
9. Antero-posterior yönde kanin mesafesinde daralmanın olduğu örtülü kapanış olguları veya üst keser dişlerin palatinala doğru eğilme gösterdiği dişsel arklar
10. Anormal kas baskısı
11. Lateral kesici dişlerin
 - a. Konjenital eksikliği
 - b. Köklerinin kısa olması

12. Travmatik etkiler

- a. Süt dişi germlerinde oluşan travmalar
- b. Daimi diş germlerinde oluşan travmalar
- c. Çocukluk dönemindeki maksillofasiyal ve dentoalveoler travmalar

13. Süpernumerer dişler

14. Diş sürme sırasındaki düzensizlikler

15. Kök ucunun prematüre olarak kapanması

16. Temporomandibuler eklem ankilozu

17. Prognati ve bimaksiller protrüzyonlar

18. Tümör, kist, odontoma ve iltihabi süreçler gibi patolojik oluşumlar

19. Enfeksiyon ve apsedan dolayı meydana gelen süt dişi nekrozları

20. Kanin sürme yönüne negatif olarak etki eden ve kök sıkışıklığı meydana getiren dar apertura piriformis varlığı

21. Uzun ve geniş yüz yapıları

C- Ender Durumlar

1. Kleidokranial disostosis
2. Oksisefali
3. Progeri

4. Akondroplazi
5. Damak yarığı
6. Hipopituitarizm
7. Kretinizm
8. Hemifasiyal atrofi

Gömülü alt üçüncü büyük azı dişlere cerrahi yaklaşım konusunda araştırmacılar arasında farklı görüşler bulunmaktadır. Bazı otörler herhangi bir Őikayetin bulunmadığı durumlarda oluşabilecek komplikasyonlardan korunma amacıyla hastanın takip edilmesini öngörürler,²² buna karşın genel kanı gömülü dişlerin birer risk unsuru oldukları ve kontrendike bir durum olmadıkça çıkarılmaları tavsiye edilmektedir. Sürmemiş üst yirmi yaş dişleri veya kaninler fazla zararlı değildir. Buna karşılık gömülü alt üçüncü büyük azı dişlerinde patolojik formasyon görülme riski daha fazladır ve çekilmeleri uygundur.²²⁻²⁴

Gömülü alt 3. molar dişlere herhangi bir cerrahi işlem uygulanmadığı durumlarda;

- Perikoronitis,
- Perikoronel enfeksiyon,
- Fokal enfeksiyon,
- Ağrı,
- Dentisyonda çapraşıklık,

- Komşu diş köklerinde rezorbsiyon,
- Komşu dişte çürük oluşumu,
- Temporomandibular eklem (TME) rahatsızlıkları,
- Dişin foliküler kesesinden gelişim gösterebilen kist veya tümör,
- Gömülü dişin konumuna bağlı mandibulada meydana gelen zayıflık sonucu oluşan kırıklar gibi komplikasyonlar meydana gelebilmektedir.²⁵⁻³³

Ayrıca gömülü yirmi yaş dişleri fokal enfeksiyon kaynağı olabileceği şüphesiyle ya da herhangi bir patolojik neden olmadan ortodontik ve protetik tedaviye yardım amaçlı çekilebilmektedir.^{34,35}

Genel kural olarak gömülü alt yirmi yaş dişinin çıkartılması önerilse de cerrahi işleme karar vermeden önce hasta operasyon yönünden ayrıntılı bir biçimde değerlendirilmelidir. Yirmi yaş dişi gömülü kaldığı sürece çeşitli problemlere neden olma potansiyeline sahip olsa bile, operasyon sırasında veya sonrasında komplikasyonlar gelişebileceği unutulmamalıdır. Örneğin dişin mandibuler kanala veya lingual sinire çok yakın seyretmesi nedeniyle cerrahi işleme bağlı olarak mandibuler veya lingual sinirde parestezi veya anestezi gelişebilmektedir. Bunun dışında enfeksiyon, alveoler osteitis, kanama, ekimoz, dentoalveoler fraktür, komşu dişte ve çevre dokularında harabiyetle karşılaşılabilir. Ayrıca aşırı kemik kaldırılmasına bağlı olarak veya kontrolsüz güç kullanımı sonucu mandibulada kırık oluşumu ve uzun süren cerrahi operasyon veya aşırı baskı sonucu temporomandibuler eklemden ağrı veya hasar oluşabilmektedir.^{26,34,36-41}

Bu tür komplikasyonları minimuma indirmek için her vakanın kendi içinde değerlendirilmesi, endikasyonların ve kontrendikasyonların duruma göre belirlenmesi gerekmektedir. Gömülü dişin çıkartılması, bırakılmasına nazaran daha büyük komplikasyon riski taşıyorsa dişin çekimi kontrendikedir.²³

Gömülü yirmi yaş dişlerinin sınıflandırılması

Alt üçüncü büyük azı dişlerinin konumu cerrahi yaklaşımlar öncesi sınıflamalarla belirlenmeye çalışılır.⁴² Bu sınıflandırmalardan Pell ve Gregory'nin⁴³ sınıflaması yaygın olarak kullanılmaktadır. Buna göre:

a) Gömülü dişin ramus mandibula ve alt ikinci büyük azı ile olan ilişkisine göre

Sınıf I: Alt üçüncü büyük azının sürebilmesi için ikinci büyük azı ve ramus mandibula arasında yeterli bir yer vardır.

Sınıf II: Alt ikinci büyük azının arka kenarı ile ramus mandibula arasındaki mesafe alt üçüncü büyük azının mezio-distal çapından küçüktür.

Sınıf III: Alt ikinci büyük azının arka kenarı ile ramus mandibula arasında hiç yer yoktur.

b) Alt üçüncü büyük azı dişinin kemikteki derinliğine göre

Pozisyon A: Alt üçüncü büyük azı dişinin okluzal yüzü diğer dişlerle aynı seviyededir.

Pozisyon B: Alt üçüncü büyük azı dişinin okluzal yüzü diğer dişlerin okluzal yüzünün altındadır.

Pozisyon C: Alt üçüncü büyük azı dişinin okluzal yüzü diğer dişlerin kole seviyelerinden daha aşağıdadır.

Dişin uzun aksının durumuna göre Winter'in⁴⁴ yaptığı sınıflama ise şöyledir:

- 1) Vertikal
- 2) Mezioanguler
- 3) Distoanguler
- 4) Bukkoanguler
- 5) Lingoanguler
- 6) Horizontal

Operasyon Sonrası Kontroller

Gömülü alt 3. molar dişlerin çekimi sonrasında; duyu siniri değişiklikleri, alveolit, kanama, trismus ve buna bağlı disfonksiyon, ödem ve buna bağlı şişlik, TME'de ağrı ve hasar, komşu dişte ve periodontal yapılarda hasar, nörojenik ve myofasiyal ağrılar, mandibula fraktürü gibi komplikasyonlar meydana gelebilir.^{7,36,40,45,46}

Gömülü alt 3. molar dişlerin çekimi, hastalarda huzursuzluk oluşturan bir cerrahi işlemdir ve operasyon sonrası dönemde, cerrahi travma ile başlayan inflamatuvar cevap sonucunda ağrıların olması, ödem ve trismus oluşumu kaçınılmazdır.^{45,46} Bunun için hastaya operasyon sonrası dönemde oluşan akut ağrıyı azaltmak amacıyla oral analjezik uygulaması, trismus ve ödemi azaltmak için bir antiinflamatuvar ilaç

uygulaması ve postoperatif dönemde hasta ağız bakımını iyi yapamayacağı için bir ağız gargarası verilmelidir.^{27,36,47,48} Bir diğer uygulanabilecek tedavi yöntemi antibiyotik tedavisidir. Hastada operasyon öncesinde perikoronitis mevcut ise postoperatif dönemde kullanılmak üzere antibiyotik verilebilir. Ancak bununla beraber hasta eğer sistemik açıdan sağlıklı ise ve antibiyotik almasını gerektirecek lokal bir enfeksiyon mevcut değil ise antibiyotik kullanımı gerekli değildir.^{7,49}

Hastaları en çok tedirgin eden şikayet olan ağrı hakkında çok sayıda tanımlama yapılmıştır.⁵⁰⁻⁵² Uluslararası ağrı araştırmaları derneği (International Association for the Study of Pain=IASP) ağrıyı, gerçek veya potansiyel doku hasarının eşlik ettiği veya bunun gibi doku hasarlarının tarif edildiği istenmeyen duyuşsal veya duygusal deneyim olarak belirtmiştir.⁵³ Ağrının, doku hasarının bilinçsiz olarak farkına varılması şeklinde de tanımlanabileceği belirtilmiştir.⁵⁰

Gömülü üçüncü büyük azı cerrahisinden sonra postoperatif ağrı inflamatuvar cevaptan kaynaklanmaktadır. Cerrahi sonucu oluşun doku ve hücre yıkımı, ağrı oluşumuna neden olan birçok kimyasal mediatörün salınımına sebep olur. Bradikinin, kallidin, asitler, prostaglandinler, lökotrienler, asetilkolin, proteolitik enzimler, potasyum, histamin ve serotonin gibi birçok kimyasal uyarıcı ortaya çıksa da bunlar arasında en önemlileri histamin, bradikinin ve prostaglandinlerdir.^{52,54}

Ağrı hayat kalitesini düşüren çok ciddi bir rahatsızlıktır. Alt yirmi yaş dışı cerrahisini takiben görülen en şiddetli ağrı genellikle ilk 12 saatte

meydana gelir ve 6-8. saatlerde en yoğun seviyesine ulaşır. Postoperatif dönemde kontrol altına alınamayan ağrılar, hasta ve doktor açısından önemli sorunlar yaratmaktadır. Hastada sıkıntı, bunalım ve kaygıya yol açan ağrıların giderilmesi doktor için öncelik taşımaktadır.⁵⁵ Gömülü yirmi yaş cerrahisinden sonra ağrıyı dindirmek için başta non-steroid antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlar olmak üzere çok çeşitli ilaçlar denenmiştir ve hala da denenmektedir.^{54,56-59}

Operasyon sonrası başlıca şikayetlerden diğeri ise ödemdir. Ödem, çiğneme kaslarını, özellikle de masseter kası etkileyen önemli bir komplikasyondur. Bu durum enfeksiyon için elverişli bir ortam hazırlamakta, estetiği bozmakta, ağrı meydana getirmekte, fonksiyonu güçleştirmekte, hekimin normal mesleki çalışmalarını geciktirmekte ve hastanın sosyal yaşantısını engeller hale getirmektedir.⁶⁰

Ödem, otakoid (lokal hormon) maddelerin damar endotelini etkilemeleri sonucu oluşan bir doku cevabıdır.⁵⁴ İnflamasyon sırasında, damarsal hadiselerde kısa süren bir vazokonstriksiyonu takip eden vazodilatasyon sonucunda kapillere daha çok kan gelir. Kan akımı hızlanır (aktif hiperemi), yeni kapiller ve venül yataklarının açılması, venöz çıkışta kan birikimi (konjesyon) gibi değişiklikler olur. Kapiller hidrostatik basınç artışı ve kimyasal mediatörlerin etkisi ile porlardan dışarıya kan elemanları sızarak doku arasında toplanırlar ve ödem meydana gelir. Ödem hem ekstravasküler doku aralıklarında sıvının birikmesiyle hem de hücrelerin şişmesi ile olur. Ödem sıvısı önceleri transüdadır, fakat kısa zamanda eksüdaya dönüşür.⁶¹

Post-operatif ödemini minimuma indirmek amacıyla çok çeşitli anti-inflamatuar ilaçlar kullanılmaktadır.^{24,62-65} Bunlar arasında en sık NSAİİ'ler kullanılmaktadır. Anti-inflamatuar ilaçlardan nonsteroidal olanların aktiviteleri, glukokortikoidlerden daha düşük olmasına karşın, daha iyi tolere edilebildiğinden ve aynı zamanda analjezik ve antipiretik etkilere sahip olduğundan daha çok tercih edilmektedir.⁶⁶

Trismus, gömülü alt yirmi yaş cerrahisinden sonra ağrı, hematoma, ödem ve kaslarda, tendonlarda travma gibi kombinasyonlar sonucu ağız açıklığı kapasitesinin kısıtlanması sonucunda meydana gelir.^{67,68} Operasyon sonrası meydana gelen ödem, hematoma bölgeye çok yakın olan masseter kas etrafında lokalize olması sonucunda trismus komplikasyonu gelişmektedir ve bu da ağız açıklığını önemli ölçüde etkilemektedir. Trismus, cerrahiden 7-10 gün sonrasına kadar sürebilir, ağrı olmasından korkulması sonucu hasta tarafından bilinçli olarak da oluşturulabilir. Norholt⁶⁹ tarafından hastanın ağrı olabileceği endişesiyle ağızını açmakta korkması nedeniyle psikolojik faktörlerin varlığı gösterilse de, birçok çalışmada gösterildiği üzere antiinflamatuar etkinin trismusunu azaltması fizyolojik olayların etkisinin önemini göstermektedir.^{67,70}

Gömülü yirmi yaş cerrahisi sonrasında gelişen çok çeşitli komplikasyonların varlığı nedeniyle sadece ağrıyı giderme amaçlı olan analjezik etkili ilaçlar tek başına yetersiz kalmaktadır. Bu nedenle günümüzde non-steroid antiinflamatuar ilaçlar oldukça sık kullanılmaktadır. Bu ilaçlar antiinflamatuar etkileri yanında analjezik etkide gösterirken

bazıları antipiretik etkiye sahiptirler. Ayrıca steroid yapısına sahip olmadıklarından etki mekanizmalarında kortizonun serbest kalması söz konusu değildir. Bu nedenle narkotik analjeziklerin sahip olduğu adrenal yetmezlik, enfeksiyona karşı dirençsizlik gibi bazı yan etkileri ve bağımlılık yapma potansiyellerini barındırmazlar.⁷¹⁻⁷⁴

NONSTEROİD ANTIİNFLAMATUAR İLAÇLAR

Narkotik olmayan analjeziklere, bu grup ilaçların farmakolojik etki profiline daha uygun olduğu için non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) denir. Bu grup analjeziklerin antiinflamatuvar etkinliği, steroid ilaç grubu olan glukokortikoidlerinkine göre zayıftır. Analjezik etkinlikleri de güçlü analjezikler olan, fakat antiinflamatuvar etkisi bulunmayan narkotik analjeziklere göre genellikle zayıftır. Ancak ilaç bağımlılığı yapmadıklarından ve uyuşukluk ve bilinç bulanıklığı şeklinde nitelenen narkoz hali oluşturmadıklarından ağrılı hastalıkların çoğunda tercih edilir.⁷⁵

NSAİİ'ler yüzeysel yapıların ağrılarında, özellikle ağrı hafif veya orta derecede ve künt nitelikte ise, yeterli bir analjezi sağlarlar. Baş ağrısı, myalji, artralji, diş ağrısı gibi genellikle lokal iltihabi reaksiyona bağlı ağrı çeşitlerinde kullanılırlar.⁷⁵

Bu gruptaki ilaçların büyük bir kısmında analjezik etkiye ilave olarak antipiretik etki de bulunur. Antiinflamatuvar etkileri nedeniyle iltihabın 4 ana belirtisi olan ağrı, ödem, kızarıklık ve sıcaklık artışı gibi lokal olayları giderebilirler.⁷⁵

Non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların çoğu etkilerini prostaglandin sentezini azaltarak gösterirler. Bu nedenle NSAİ ilaçların etki mekanizmalarını anlayabilmek için prostaglandinlerin etkilerinin ve sentez aşamalarının bilinmesi gereklidir.^{76,77} Prostaglandinler “eikosanoidler” olarak tanımlanan 20 karbonlu hormonların en geniş ailesidir. Prostaglandinlere ek olarak bu hormon grubu, prostasiklinler, tromboksanlar ve lökotrienleri içerir. Bu moleküllerin tamamı araşidonik asitten köken alır. Araşidonik asit ise fosfolipitler ve diaçilgliserolden sentezlenir.⁷⁸

Prostaglandinler kısa ömürlü olmaları nedeniyle lokal hormonlardır. Hormon benzeri olmalarına rağmen taşınmazlar. Kimyasal mesajcılar gibi çalışırlar. Prostaglandinler inflamasyonu tetikler, bazı organlarda kan akışını düzenler, membrandan iyon taşınmasını kontrol eder, sinaptik transmisyonu düzenler ve uykuya teşvik ederler.⁷⁸

Lokal mediatörler olarak prostaglandinlerin etkileri

Prostaglandinler (PG) ve ilgili bileşikler hemen hemen her doku tarafından az miktarda sentezlenirler. Genellikle sentezlendikleri dokuda lokal olarak etkilidirler ve etki bölgelerinde hızla inaktif metabolitlere çevrilirler. Bu nedenle kan dolaşımında yüksek konsantrasyonlarda bulunmazlar. Tromboksanlar, lökotrienler ve hidroperoksieikozatetraenoik asit ve hidrosieikozatetraenoik asit (HPETE ve HETE) PG'lere benzeyen lipidlerdir ve benzer öncü maddelerden, ortak yollardan geçerek sentezlenirler.⁷⁷

Prostaglandin sentezi

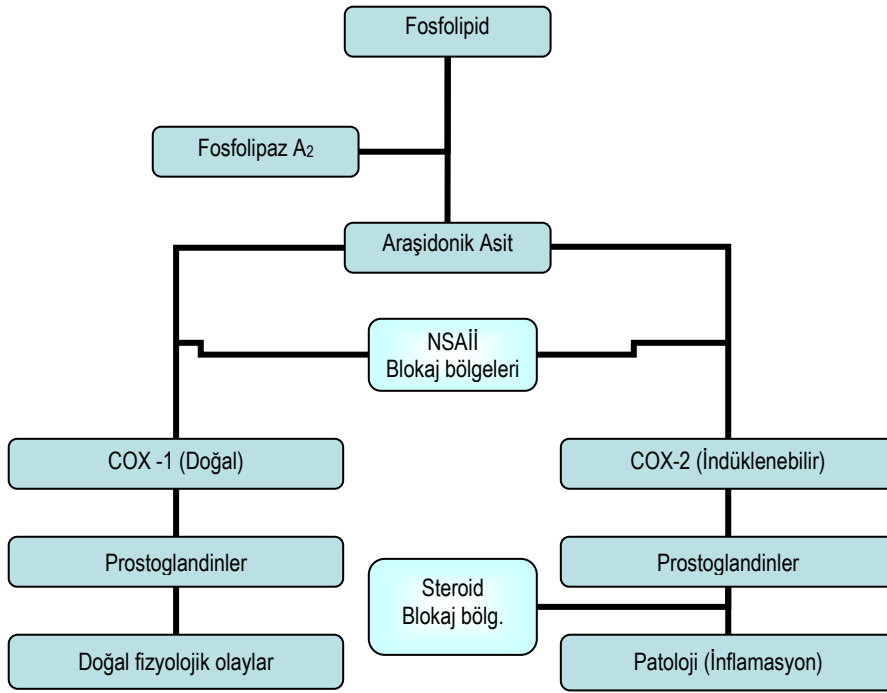
Prostaglandinler primer olarak 20 karbonlu bir yağ asiti olan araşidonik asitten sentezlenirler. Araşidonik asit hücre zarlarında özellikle fosfatidil inozitol ve diğer kompleks lipidler olmak üzere fosfolipidlerin yapısında bulunurlar. Serbest araşidonik asit doku fosfolipidlerinden fosfolipaz A₂ ve diğer açıl hidrolazların etkisi ile açığa çıkar. Bu olay hormonların ve diğer uyananların kontrolü altındadır. Eikozanoidlerin araşidonik asitten sentezlenmesinde rol oynayan iki önemli olay vardır:⁷⁷

1. Siklooksijenaz (COX) yolu: Siklooksijenazlar tarafından araşidonik asidin oksidasyonu, prostanoidler adı verilen PGE₂, PGF₂, PGI₂ (prostosiklin ve şimdilerde epoprostenol diye adlandırılıyor) ve tromboksanların (TXA₂) prostaglandinlerin orjini olan PGH₂ ve PGB₂ endoperoksidlerin oluşmasına neden olur. Siklooksijenazlar mide, böbrek ve trombositlerde bulunan Tip I (COX-1) ve fibroblastlar, makrofajlar, kondrositler ve uterusunda bulunan Tip II (COX-2) olarak ayrılırlar. Tip II siklooksijenazlar sitokinler ve mitojen maddeler tarafından indüklenirler.⁷⁹⁰

Siklooksijenazların iki tipi de aspirin ve steroid olmayan antiinflamatuvar diğer ilaçlarla inhibe edilirler. Siklooksijenazların bu iki tipinden birinin ya da diğerinin spesifik inhibitörlerinin bulunması için çalışmalar sürmektedir.⁷⁹⁰

Prostaglandinlerin biyosentezi (şekil 1) tüm dokularda aynı şekilde olmamaktadır. Örneğin tromboksanların, tromboksan sentez etkisiyle sentezlenmesi trombositlerde olduğu halde PG'lerin ve prostosiklininki vasküler endotelyumda olmaktadır.⁷⁹⁰

2. Lipooksijenaz yolu: Non-heminik (kan dışı) dioksijenazlar olan lipooksijenaz enzimiyle araşidonik asidin oksidasyonu, hidroksiperoksi-asitlerin (HPETE) ve lökotrienlerin (LTB₄, LTC₄, LTD₄ ve LTE₄) oluşmasına yol açmaktadır. 5-lipooksijenaz ve 12-lipooksijenaz olmak üzere başlıca iki lipooksijenaz vardır.⁷⁹⁰



Şekil 1. Prostaglandin biyosentezi

NSAİİ'lerin Genel Farmakolojik Etkileri

NSAİİ'lerin tedavi açısından en önemli etkileri antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkilerdir. Bunların sağlanmasındaki temel mekanizmanın periferde prostanooidlerin sentezinde aracı olan

siklooksijenaz (prostoglandin sentetaz) enziminin inhibisyonu olduğu kabul edilir. NSAİİ'lerin tüm etkileri prostaglandin sentezinin engellenmesiyle açıklanmaz. Bu etkilerin oluşmasında rolü olan başka mekanizmalarda vardır (kemotaksinin inhibisyonu, sitokinlerin oluşumunun azaltılması vb.).⁶⁶

1. Antiinflamatuvar etki

NSAİİ'ler periferde prostanoid sentezini baskılar, lökosit migrasyonunun ve kemotaksinin inhibisyonunu, fagositozun önlenmesini sağlarlar. Ayrıca sitokinlerin (interlökin-1, TNF) oluşumunu azaltırlar. Aktioksijen radikallerinin artışını engellerler. Lizozomal enzimlerin salınmasını baskılar. Bradikinine bağı inflamasyon belirtilerini önlerler. Süperoksit üretimini baskırlar. Membranda fosfolipaz-C aktivitesini inhibe ederler. Kıkırdak metabolizmasını etkilerler. Plazma proteinlerinden antiinflamatuvar etkili peptid oluşumunu uyarırlar. Bazı NSAİİ'ler değışen derecelerde lipooksijenaz enzimini inhibe ederler. Bu etkilerin hepsi NSAİİ'lerin geniş kapsamlı etki mekanizmalarını ifade eder. Terapotik etkilerinde hepsinin katkısı olabilir.⁶⁶

2. Analjezik etki

Prostaglandin E₂ (PGE₂) inflamatuvar süreçte hücrelerden lokal olarak salgılanan bradikinin, histamin ve diğıer kimyasal mediatörlere sinir uçlarının daha duyarlı hale gelmesine neden olur. Bu nedenle aspirin ve diğıer NSAİİ'ler PGE₂ sentezini azaltarak ağırı duyusunu azaltırlar. Salisatlar iç organlara bağı ağırlardan çok, yüzeysel yapılardan kaynaklanan hafif ve

orta şiddetteki ağrının tedavisinde kullanılırlar. NSAİİ'ler inflamasyona bağlı ağrının tedavisinde opioidlerden daha güçlü etkilidir; malignitelere bağlı şiddetli ağrının tedavisinde salisatlar ve opioidlerin birlikte kullanılmaları daha etkin bir ağrı kontrolü sağlar.⁷⁷

3. Antipiretik Etki Mekanizması

Ateşin hem enfeksiyöz hem de nonenfeksiyöz iltihap olaylarında gelişmesi ve özellikleri aynıdır. Düzenlenmesi hipotalamusta bulunan termoregülatör merkez tarafından sağlanmaktadır. IL-1 β , IL-6, TNF- α , interferon- γ , interferon- α gibi sitokinlerce nöronların, astrositlerin ve mikroglia hücrelerinin uyarılması prostaglandin salıverilmesine neden olur. Prostaglandinler, parakrin iletişimle ve ara nöronlar üzerinden aynı bölgede bulunan termoregülatör merkezi, ateş reaksiyonuna katılan hipotalamik otonomik merkezleri ve vazopressin salgılayan nöronları etkiler. Sitokinlerin hipotalamustaki primer etkileri termoreseptörlerin duyarlılığının düşürülmesidir, antipiretik ilaçlar ise prostaglandin sentezini inhibe ederek düşmüş olan duyarlılığın normal düzeye yükselmesine neden olurlar.⁷⁵

NSAİİ'ler PGE₂ sentezini baskılayarak ısı kaybını artırır, ateşi düşürürler. Fakat normal vücut ısısını veya egzersiz, sıcak çarpması gibi faktörlerle yükselen ısıyı etkilemezler.⁶⁶

NSAİİ'lerin tüm etkileri prostaglandin sentezinin engellenmesi ile açıklanamaz. NSAİİ'ler periferde prostanooidlerin sentezini baskımlarken ayrıca lökosit göçünü, kemotaksisin inhibisyonunu ve fagositozun önlenmesini sağlarlar. Ayrıca sitokinlerin oluşumunu azaltırlar. Aktif oksijen

radikallerinin artışı engellerler. Lizozomal enzimlerin salınmasını baskırlar. Bradikinine bağlı inflamasyon belirtilerini önlerler.^{7,66}

NSAİ Yan Etkileri

Non-steroid anti-inflamatuar ilaç kullananların yaklaşık % 25'inde gastrointestinal sisteme (GIS) ait yan etkiler görülür. Non-steroid anti-inflamatuar ilaç kullananlarda ülser oluşumu ve komplikasyon (kanama, perforasyon ve ölüm) riski artmıştır. Bu risk değişik çalışmalarda 3-10 kat arasında bildirilmektedir.⁸⁰

Sürekli non-steroid anti-inflamatuar ilaç kullananların % 10-15'inde gastro-duodenal ülserasyonlar meydana gelir. Bu grubun da yaklaşık % 3'ünde kanama veya perforasyon ortaya çıkar. Non-steroid anti-inflamatuar ilaç kullananlarda mukozal hasar oluşma riski yaklaşık 4 kat, gastrointestinal kanama riski 3 kat, perforasyon riski 6 kat artmıştır.⁸⁰

Non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar alt gastrointestinal sistemde de ülserasyon, kanama, striktür, kolitis ve inflamatuvar barsak hastalıklarının alevlenmesine yol açabilirler.⁸⁰ Yan etkiler açısından bölgelere göre değerlendirildiğinde:

GIS: NSAİ ilaçlara ait en sık gelişen komplikasyonların başında anoreksia, hazımsızlık, abdominal ağrı, bulantı, diare, anemi, gastrointestinal kanama, perforasyon gibi gastrointestinal komplikasyonlar gelir. Bu semptomların gastrik veya intestinal ülserlerin meydana gelmesiyle ilişkili olabileceği belirtilmektedir.^{75,790,80,81}

Böbrek: NSAİ ilaçların kronik ve yüksek dozda kullanılması sonucu su ve tuz retansiyonu, ödem, diüretik ilaçların etkinliğinin azalması, urat (ürük asidin tuzu) ekstrasyonunda azalma, hiperkalemi, analjezik nefropati gibi böbreğe ait komplikasyonlar görülebilmektedir.^{75,790,82}

Deri: Erüpsiyonlar, fotosensitivite, ekfoliyatif eritrodermi ve serum hastalığı oluşabilir.^{75,790}

Hematolojik: Nötropeni, trombositopeni, apilastik anemi ve hemolitik anemi gelişebilir.^{75,82,83}

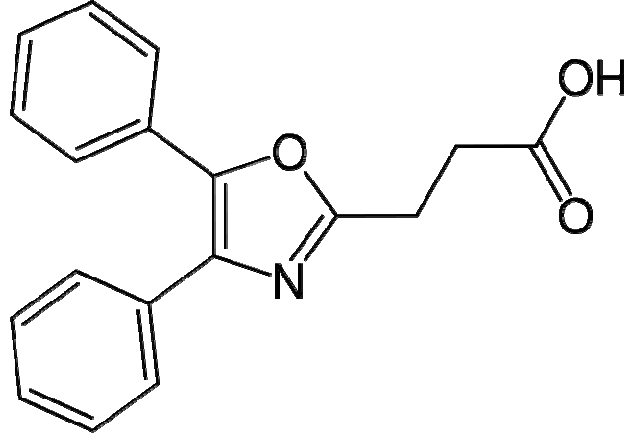
Santral Sinir Sistemi (SSS): Baş ağrısı, konsantrasyon bozukluğu, tremor, psikolojik bozukluklar gelişebilir. İndometazin baş ağrısı ve baş dönmesi sık yapar. Aspirin kulak çınlaması ve sağırılığa yol açabilir.^{790,83,84}

Aşırı duyarlılık reaksiyonları: Bazı bireyler aspirin ve NSAİ ilaçlara karşı aşırı duyarlılık gösterebilmektedir. Bunlar arasında aşırı sekresyonla birlikte vazomotor rinit, anjiyoödem, yaygın ürtiker, bronşial ödem, larinks ödemi, bronşiyal kasılma, hipotansiyon ve şok görülebilmektedir. Bu reaksiyonlar çocuklarda daha az yaygınlıkta görülmeyle birlikte, astım, nazal polip veya kronik ürtikeri olan hastalarda %10 ila %25 arasında, sağlıklı bireylerde ise %1 oranında görülebilmektedir.^{790,83,84}

Oksaprozin

Oksaprozin (şekil 2), kimyasal olarak 4,5-difenil-2-oksazol propiyonik asit olarak bilinen genellikle ağrı, inflamasyon ve romatoid hastalıkların tedavisinde

kullanılan ve etkisini COX-1 ve COX-2'yi inhibe ederek gösteren antiinflamatuvar bir ajandır.⁸⁵⁻⁸⁹



Şekil 2. Oksaprozin (4,5-difenil-2-oksazol–propiyonik asit)

Kimyasal Yapı ve Farmakokinetik Özellikleri

Oksaprozin, akiral bir oksazol- propiyonik asit türevidir (4,5-difenil -2-oksazol –propiyonik asit).⁹⁰ Suda pKa değeri 6,1'dir ve aspirin ve indometazine oranla orta derecede lipofiliktir.⁹¹ Bu özellikleri ilacın mide tarafından iyi tolere edilmesini açıklamak açısından önemli olabilir. Ayrıca oksaprozinin pH değeri 2-4 olan lipofilik bir ortamdaki dağılımı diğer NSAİ ilaçlara göre daha az değişir. Muhtemelen bu nedenle midede saptanan pH değeri düzeylerinde gastrik hücreler tarafından daha yavaş emilmektedir.⁹⁰

Oksaprozinin farmakokinetik özellikleri çeşitli araştırmacılar tarafından yaygın biçimde incelenmiştir.⁹² İnsanlardaki biyoyararlanımı yüksek olan bu ilaç oral uygulama sonrasında hemen hemen bütünüyle emilir (% 95) ve maksimum plazma konsantrasyonuna 2-6 saat sonra ulaşır. Besinlerle birlikte

alınması, ilacın hızlı ve yoğun emilimini etkilemektedir.⁹⁰ Oksaprozin büyük oranda (>%99.5) plazma proteinlerine (başta albümin) bağlanır. 1200 mg 'ın üzerindeki dozlarda ise ilacın bağlanmamış kısmındaki artış ile birlikte klirensi de artmaktadır. Uzun plazma yarılanma ömrü (1/2-55 saat) sayesinde oksaprozin günde bir kez uygulanabilmektedir. Tekrarlayan oral uygulama sonrasında oksaprozin kararlı plazma konsantrasyonlarına 7 gün içinde ulaşmakta ve 14 günlük tedavi sonrasında aşikar bir birikme saptanmaktadır.⁹⁰

Metabolizma

Oksaprazin'in majör metabolik yolu, oksidatif ve konjugatif mekanizmalar yoluyla hepatik biyotransformasyonu gerektirmektedir. Oksaprozin, açıl glukuronit oluşturmak için karboksil grubunda glukuronize ve daha sonra konjugasyon ile fenil grubunda hidroksile olmaktadır.⁹⁰

Oksaprozin glukuronit idrarla ekstre edilmekte ve uygulanan dozun %29'u bu şekilde atılmaktadır. Oksidasyon ile iki hidroksile metabolit oluşmakta ve bunlar esasen glukuronit şeklinde idrarla (%31) ve safra yoluyla feçes içinde (%31) ekstre edilmektedir. Kalan %3'lük kısmın oksidatif reaksiyonlarla oluşmuş karakterize olmayan minör üriner metabolitler olarak atıldığı düşünülmektedir.⁹⁰

Eliminasyon

Oksaprozin'in eliminasyon yarılanma ömrü 24 ila 69 saattir (genellikle 50 ila 60 saat). Tek dozdan sonraki plazma yarılanma ömrü değerleri, total ilaç için dozdan bağımsız iken, bağlanmamış ilaç için doza bağımlıdır. Bağlanmamış ilacın görünen kararlı hal yarılanma ömrü 23,8 saattir. Tek doz çalışmalarından

elde edilen son kanıtlar, dozlar 600 mg'dan 1800 mg'a çıktığında, bağlanmamış ilaç kliresinde bir azalma (%12 ila 25) olduğunu öne sürmektedir.⁹⁰

Tek doz oral oksaprozin'in uygulanmasından sonra, idrardaki ve feçesteki radyoaktivitenin geri alınması yüzde 90'ı aşmıştır. Oksaprozin glukuronid idrarda ve oksaprozinin 2 hidroksile metaboliti ise idrar ve safra arasında eşit olarak bölünerek atılmaktadır. Sağlıklı bireylerde tek ya da tekrarlayan oksaprozin dozlarının verilmesinden sonra radyoaktif olarak işaretli oksaprozin dozunun üçte ikisi idrarla ve kalanı da feçesle atılmıştır. Oksaprozin'in sadece % 1 ya da 2'si hiç değişmeden idrarla atılmıştır.⁹⁰

Başlıca farmakodinamik özellikleri

NSAİ'lerin etkileri araşidonik asidi prostaglandinlere dönüştüren COX enzimini inhibe etme yeteneklerine bağlanmaktadır. Oksaprozin inflamatuvar hücrelerde hem COX aktivesini inhibe edebilmekte, hem de anandamid ağrı süreci yolu ve reseptör sonrası sinyaller üzerinde etkili olarak COX dan bağımsız bir etki de gösterebilmektedir.^{93,94}

1. COX Aktivitesi İnhibisyonu

Diğer NSAİ'ler de oksaprozinin prostaglandin biyosentezini inhibe etme mekanizmasının benzer olmasıyla birlikte, bu ilaçlar COX-1 ve COX-2 seçiciliğinin derecesi açısından farklılık gösterir. İnflamasyonun başlangıcında inflamatuvar hücreler tarafından fazla salınan ve bu bölgede proinflamatuvar medyatör üreten COX-2 tedavinin önemli bir hedefidir.⁹³ COX-2 seçiciliği düşük olmakla birlikte, oksaprozin enflamasyonlu eklemlerde kolaylıkla ulaşılan

konstrasyonlarda bu enzimi inhibe edebilmektedir. İnflamatuar cevabın fizyopatolojisi dikkate alındığında, oksaprozinin COX-2'yi inhibe etme yetisi antiinflamatuvar ve analjezik etkisine önemli katkıda bulunmaktadır. Diğer yandan yüksek COX-2 seçiciliğinin mide toksisitesinde ciddi azalma ile ilişkili olduğu ileri sürülmektedir.⁹³ Bununla birlikte COX-2 seçiciliği düşük olmasına rağmen oksaprozinin, ülser oluşturma potansiyeli düşüktür. Bu özelliği mide mukozasında yoğunlaşma yeteneğinin düşük olmasına bağlanmaktadır.¹⁹

2. Anandamid Hidrolaz İnhibisyonu

Anandamid temel bir kanabinoid reseptörü olarak görev yapan endojen bir araşidonik asit türevidir ve eklemlerden omuriliğe ulaşan nosiseptif uyarıları düzenlemek suretiyle önemli bir analjezik etki göstermektedir.⁹⁵ Bu bileşik nöron, bazofil ve makrofaj gibi çeşitli hücreler tarafından bir fosfolipid öncülüğünde oluşturulmaktadır. Anandamid hücre membranından difüze olarak hücre içine geri alındıktan sonra enzimatik hidroliz ile inaktive edilmektedir. Bu madde analjezik birinci duyuşal nöronların periferik uçlarında, omurilikteki sinapslarda ve beynin ağrıyla ilgili bölgelerinde bulunan kanabinoid reseptörleri ile etkileşime girerek göstermektedir.⁹⁵ Oksaprozin anandamidin aktivesini bu endojen kanabinoidin yıkılmasını engellemek ve nosiseptif uyarılarının iletimini azaltmak suretiyle desteklemektedir. Nöron membranında anandamid hidrolazın inhibe edilebilmesi için gereken IC50 değerleri oksaprozin, flurbiprofen, ibuprofen, ketoprofen, fenoprofen ve naproksen için sırasıyla 85, 215, 239, 380, 530 ve 71 $\mu\text{mol/l}$ dir. Bu, ilacın güçlü analjezik etkisine katkı sağlayabilir.⁹⁶ Ayrıca inflamasyonlu eklemlerde COX-2'nin oksaprozin ile inhibe edilmesinin

araşidonik asit metabolizmasından anandamide katabolizmasının yine oksaprozin tarafından inhibe edilmesi nedeniyle, bölgede yüksek konsantrasyona ulaşabileceği de düşünülebilir. Bununla birlikte oksaprozin analjezik etkisine başka mekanizmaların da katkı sağlıyor olma olasılığı vardır. Gerçekte oksaprozin diğer NSAİİ'ler gibi albüminden ayrışmasını sağlayarak triptofan düzeylerini yükseltebilmekte ve sonuç olarak beyin de kan damarlarını kasarak daraltan ve mutluluk hormonu olarak da bilinen serotoninin yapımını artırabilmektedir.⁹⁶

3. NF-kB İnhibisyonu

Son olarak oksaprozinin üçüncü en önemli aktivitesi, inflamatuvar hücrelerde NF-kB sisteminin aktivasyonunu önlemesidir.⁹⁷ NF-kB monosit ve makrofajlar, nötrofiller, lenfositler, endotel hücreleri, fibroblastlar ve sinoviyal hücreler gibi enflamatuvar cevapla ilgili çeşitli hücre topluluklarında eşgüdümlü bir şekilde aktive edilir. Bu sistemin aktivasyonu çeşitli inflamatuvar ve bağışıklık cevabı medyatörlerinin üretimi ile sonuçlanır. Kemokinler, sitokinler, adezyon molekülleri ve COX-2 gibi enzimlerin ve bazı antiapoptik moleküllerin oluşmasından sorumlu olanlar da dahil olmak üzere NF-kB tarafından aktif hale getirilen 150 den fazla gen tanımlanmıştır.⁹⁸ Araştırmacılar, yakın geçmişte, eklemlerde ulaşabilen konsantrasyonlarda oksaprozinin, etkin hale gelmiş insan monositlerinde kemokin oluşumunu etkili bir şekilde inhibe ettiğini göstermişlerdir. Bundan başka oksaprozin NF-kB'ye bağlı apoptoz karşıtı molekül sentezini önleyerek etkinleşmiş monositlerde apoptoz oluşmasını desteklemektedir. Bu durumda oksaprozin aktive edilmiş monositlerde apoptozu

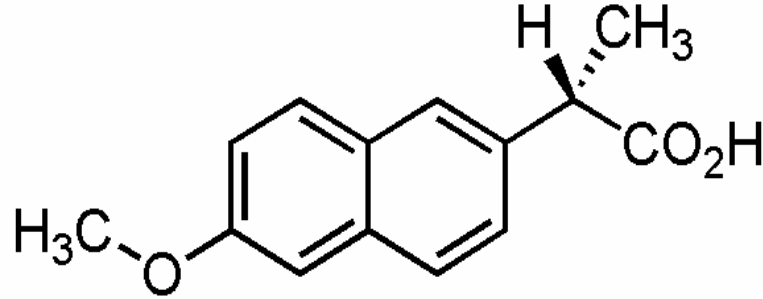
doza bağımlı bir şekilde uyarmaktadır. Bundan başka oksaprozin, ibuprofen ve naproksen gibi çeşitli ilaçların aynı molar konsantrasyonda kullanıldığı deneylerde yalnızca oksaprozinin etkili bir NF-kB inhibitörü olduğu saptanmıştır. Bu sonuçla uyumlu olarak oksaprozin, ibuprofen, fenoprofen, ketoprofen ve naproksen gibi çeşitli ilaçların NF-kB ile ilgili inhibitör konsantrasyon değerleri (IC₅₀) sırasıyla 50, 185.5, 570, 410 ve 695 µmol/l bulunmuştur. Bu veriler, oksaprozinin inflamasyon bölgelerindeki dinamik monosit ve makrofaj dengesini, dolaşan hücrelerin bölgede toplanmasını azaltmak ve o sırada toplanmış hücrelerin ölümünü uyarmak suretiyle değiştirme potansiyeli olduğunu düşündürmektedir. Bununla birlikte sinoviyal dokudaki oksaprozin konsantrasyonları plazma konsantrasyonundan yaklaşık 5 kat daha yüksektir.⁹⁶

Oksaprozin ayrıca olasılıkla prostaglandin üretimini ve ağrı uyarısı iletimini birlikte inhibe etme yeteneğine bağlı, güçlü bir analjezik etkiye sahiptir. Yeni çalışmalarda oksaprozinin monosit ve makrofajlar başta olmak üzere inflamatuvar hücrelerde NF-kB'nin aktivasyonunu güçlü bir şekilde inhibe ettiği gösterilmiştir. Sonuç olarak, oksaprozin üç farklı enzim sistemini inhibe ediyor gibi görünmektedir. Bunlar COX enzimleri, anandamid hidrolaz ve NF-kB aktivasyon yoludur.⁹⁶

Naproksen Sodyum

Naproksen sodyum prostaglandin sentezini inhibe ederek etki gösterir. COX-1 ve COX-2 arasında bir ayırım yapmadan ikisini de inhibe eder. İlacın

kimyasal formu '2-naftalenasetik asit, 6-metoksi-alfa-metil', sodyum tuzudur (Şekil 2).^{99,100}



Şekil 3. Naproksen Sodyum, 2-naftalenasetik asit, 6-metoksi-alfa-metil

Naproksen oral yoldan alındığında tamamen absorbe olur. Absorbsiyon hızı mide doluluğundan etkilenmesine rağmen, bunun pek önemi yoktur. NaHCO₃ ile absorpsiyonun hızlanmasına karşın MgO ve Al(OH)₃ ile azalır. Plazma yarılanma ömrü yaklaşık 12-13 saattir. Plazma yarılanma ömrü yaşlılarda iki kat artar, bu durumda doz ayarlanmasının yapılması gerekir. Metabolitleri genelde idrarla atılır. %30'u 6-demetilasyona uğrar.^{99,101}

Naproksen, tedavi edici dozlarının verilmesini takiben plazma proteinlerine tamamen bağlanır (%99). Plasentadan geçer. Annedeki plazma konsantrasyonunun %1'lik bölümü sütte görülür.¹⁰¹

GİS ve SSS'de görülen yan etkilerin oluşma sıklığı indometazine eşit olmasına rağmen naproksen bu açıdan daha iyi tolere edilir. GİS komplikasyonları, hafif dispepsi, mide rahatsızlıkları, bulantı, kusma ve mide kanaması şeklindedir. SSS yan etkileri ise uyuşukluk, baş ağrısı, baş dönmesi, terleme, yorgunluk, depresyon ve ototoksisitedir. Daha az görülen reaksiyonlar

ise çeşitli dermatolojik problemlerdir. Bazen sarılık, böbrek fonksiyonlarında bozulma, anjiyönrotik ödem, trombositopeni ve agranülositoz oluştuğu da bildirilmiştir.¹⁰¹

MATERYAL METOD

Çalışma, Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı Polikliniğine başvuran, çekim endikasyonu konulmuş, çift taraflı, simetrik olma özelliği aranmayan mezioanguler, distoanguler, vertikal veya horizontal, tam gömülü ve tamamı kemik retansiyonlu olan gömülü alt yirmi yaş dişlerine sahip hastalar üzerinde yapıldı. Gruplardaki hastalar Pell-Gregory ve Winter'in yaptığı sınıflandırmaya göre not edildi(Ek-1).

Çalışmaya dahil edilen hastaların operasyon öncesinde rutin muayeneleri yapıldı, radyolojik olarak panoramik grafileri elde edildi. Sistemik açıdan kontrendikasyon teşkil edecek herhangi bir hastalığı olan, çekilecek diş bölgesinde enfeksiyon bulunan, anamnezinde non-steroid antiinflamatuvar ilaçlara veya aspirine karşı duyarlılığı bulunanlar, hamile veya emziren hastalar ve son 3 hafta içerisinde antibiyotik veya antiinflamatuvar ilaç kullanan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Ayrıca çalışmaya sigara veya alkol bağımlıları dâhil edilmedi. Tüm hastalar, çalışma hakkında detaylı bilgi verildikten ve hasta onam formu imzalatıldıktan sonra çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya, Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Etik Kurulundan izin alındıktan sonra başlandı.

Operasyonların tamamı Cumhuriyet Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı ameliyathanesinde, aynı hekim tarafından, temel cerrahi ve sterilizasyon kurallarına bağlı kalınarak, eşit ameliyat şartlarında gerçekleştirilmiştir.

Çalışmada, kriterlere uyan 36 hastada, 68 gömülü yirmi yaş dişi operasyonu yapıldı. Üç hasta ikinci operasyona gelmediğinden, bir hastanın VAS skalasının işaretlenmesi hususundaki çelişkili ifadeleri, bir hastanın ultrason çekiminin iki farklı doktor tarafından yapılması, bir hastada ise ilk operasyon sonrasında parastezi gelişmesi nedeniyle toplamda 6 hasta çalışma dışı bırakıldı. Sonuç olarak sistemik olarak herhangi bir engeli bulunmayan, yaşları 18 ve 25 arasında değişen (ortalama 20,3), 3 grupta toplam 30 hasta, 60 gömülü yirmi yaş dişi operasyonu üzerinde çalışma gerçekleştirildi. Çalışma grupları şu şekilde belirlenmiştir:

1. Oksaprozin grubu
2. Naproksen sodyum grubu
3. Plasebo (kontrol) grubu

Crossover yöntem gereği, plasebo kontrollü, çift kör yöntemi ile çalışmaya alınan hastalar aşağıdaki gruplardan birisine rastgele atanmıştır ve ilk seansta ve ikinci seansta verilecek ilaçlar bu tabloya göre belirlenmiştir:

1. Oksaprozin-Naproksen sodyum grubu
2. Oksaprozin-Plasebo grubu

3. Naproksen sodyum-Plasebo grubu
4. Naproksen sodyum-Oksaprozin grubu
5. Plasebo-Oksaprozin grubu
6. Plasebo-Naproksen sodyum grubu

Oksaprozin grubunu oluşturan operasyonlarda hastalara operasyondan sonra 600 mg'lık 2 adet Oksaprozin (Duraprox, Biomeks, İsviçre) preparatı oral yoldan uygulanmıştır. Operasyon sonrası 7 gün boyunca hastalar, ilaçlarını günde tek seferde, iki doz olmak üzere her gün aynı saatte almaları konusunda uyarılmıştır. Naproksen sodyum grubundaki hastalara ise yine operasyondan sonra 550 mg Naproksen Sodyum (Apranax Fort, Abdi İbrahim, Türkiye) 12 saatte bir tekrarlanmak üzere günde 2x1 şeklinde kullanılmıştır. Kontrol grubunu oluşturan operasyonlarda ise yine işlemten sonra ve 12 saatte bir plasebo kapsül (Foradil-Novartis, 12 µg, İsviçre) oral yoldan verilmiştir. Şeffaf plasebo kapsüllerin içinin yeterice dolu olmadığı düşünülerek, pudra şekeriyle içleri tamamen doldurulmuştur. Bu üç gruptaki ilaçlar, kutularından çıkarılarak aynı tip ilaç şişelerine dolduruldu ve kodlandı. Kodlanan şişelerin içeriği araştırmacı ve hastalar tarafından çalışma bitene kadar saklanmıştır. Ayrıca gerekli durumlarda acil durum analjeziği olarak parasetamol (Parol-Atabay, 500mg, Türkiye) verilmiştir. Eğer acil durum analjeziği kullanıldıysa hangi zamanda ve kaç tablet aldığı not aldırılmış ve işlem sonunda değerlendirilmiştir. Aynı hastada ikinci dişin çekilmesi için en az üç haftalık bir iyileşme dönemi beklenmiştir.

Cerrahi işlem sırasında n. alveolaris inferior ve bukkal sinirin anestezisi sağlandıktan sonra "L" insizyonu ile bukkal flep kaldırılıp, çelik rond ve fissür frez yardımı ile kemik kaldırıldıktan sonra elevatör yardımıyla dişler çıkartılmıştır. Horizontal dişler kron-kök bölgesinden ikiye ayrılarak, diğer dişler ise kemik kaldırıldıktan sonra bütün halde çıkartılmıştır. Operasyon sırasında tüm gruplarda lokal anesteziik solüsyon olarak, 40 mg/ml articaine HCl ve 0.012 mg/ml epinefrin HCl içeren lokal anesteziik maddeden 2 ampul (Ultracain DS forte-Aventis İlaç Sanayi Tic. AŞ, Türkiye) kullanılmıştır. Flep 3-0 ipek süturla, primer olarak kapatılmıştır. İlk insizyon ve son suture arasında geçen zaman ve toplam kemik kaldırma süresi hesaplanarak not alınmıştır (Ek 3). Operasyon bitiminde hekim, operasyonun zorluk derecesi için VAS skalasını işaretlemiştir (Ek 4).

Ödemi değerlendirmek amacıyla operasyon öncesi ve operasyon sonrası yumuşak doku ölçümleri, Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalında, aynı cihaz, aynı hekim tarafından ve cilde minimal baskı yapılarak kaydedilmiştir. Bunun için GE Logiq 9 (ABD) marka, ultrasonografi (Şekil 8) ve Sony (Japonya) marka yazıcı (UP-D897) cihazları kullanılmıştır. Her hastada operasyon öncesi ve ayrıca operasyon sonrası 2. ve 7. günde, 10 mHz'lik prob kullanılarak, oturur pozisyonda ve hastanın çene kasları kasılı değil iken, cilt üzerinde işaretlenen sabit bir noktadan, cilt yüzeyi ve kemik yüzeyi arasındaki mesafe ölçülmüştür (Şekil 9). Sabit nokta belirlenirken mandibula alt kenarına paralel ve angulus mandibulanın 15 mm ön tarafına yerleştirilen probun üzerine işaretlenen angulus mandibula tarafındaki 15. mm referans olarak alındı. Yani referans noktası olarak angulus mandibulanın 30

mm ön tarafı belirlendi. Prob ile cilt arasındaki teması arttırmak amacıyla, ölçümün yapılacağı masseter kas bölgesine jel uygulandı.

Hastalar, operasyonu takip eden günlerde verilen ilaç dışında herhangi bir ilaç kullanmamaları ve soğuk-sıcak kompres uygulaması yapmamaları konusunda uyarıldı. Operasyonu takip eden 3. hafta sonunda hastalar kontrol edilip tekrar ameliyat randevusu verilerek diğer taraf gömülü yirmi yaş diş çekimi yapıldı.

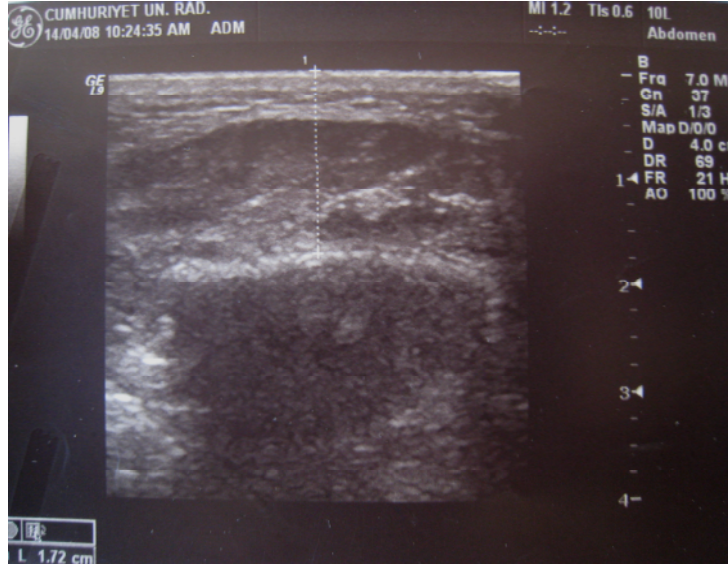
Sonuç olarak, operasyon sonrası elde edilen bütün veriler Hasta Bilgi Formuna kaydedildi (Ek 4).



Şekil 4. Ultrasonogafi cihazı (GE Logiq 9)



Şekil 5. 10 MHz'lik prob ile ödemin ölçülmesi

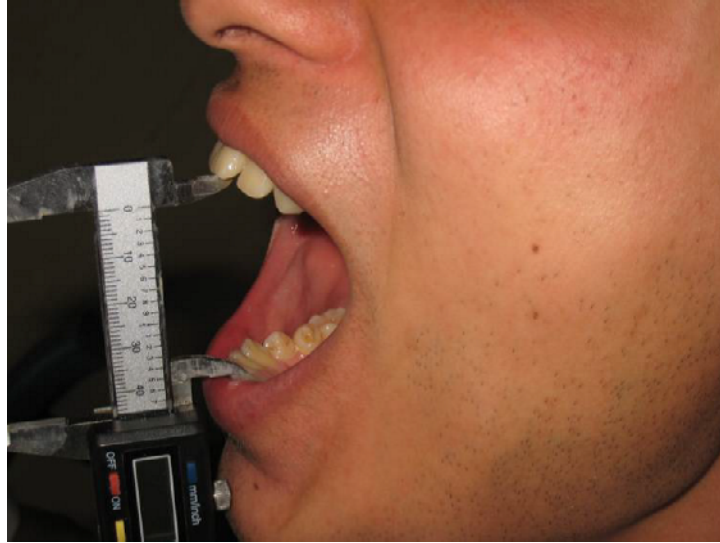


Şekil 6. Bir hastaya ait USG görüntüsü (M: Masseter kası, C: Cilt yüzeyi, A: Angulus mandibula kemik yüzeyi)

Operasyon sonrası hastalara postoperatif ödemi önlemek veya azaltmak için verilen ilaçlardan başka herhangi bir medikal veya fizik tedavi yöntemi

tavsiye edilmedi. Ayrıca hiçbir hastaya antibiyotik kullanılmadı. Enfeksiyon gelişip gelişmemeye durumu kaydedildi.

Trismus derecesinin ölçülmesinde dijital kumpas kullanıldı. Trismusun değerlendirilmesi de ödem kontrolünde olduğu gibi, operasyon öncesi ve ayrıca operasyon sonrası 2. ve 7. günlerde ağız açıklığının ölçülmesi ile değerlendirildi. Hastaların ağızlarını mümkün olduğu kadar açmaları istenerek, alt ve üst santral kesici dişlerin insizal kenarları arasındaki mesafe, kumpas yardımıyla milimetrik olarak ölçüldü (Şekil 11). Bu işlem, her ölçüm için 3 defa tekrarlanarak bulunan değerlerin aritmetik ortalaması alındı.



Şekil 7. Ağız açıklığının ölçülmesi

Postoperatif ağrının değerlendirilmesi, hastaların operasyonu takip eden 30. dakika, 1,2,3,4,5,6,8,10,12 ve 24. saatlerde ayrıca 2,3,4,5,6 ve 7. günlerde ağrı miktarını, hazırlanmış olan 100 mm'lik Görsel Ağrı Skalası (VAS) üzerinde işaretlemeler ile yapıldı (Ek 4).

Operasyon sonunda hastalara operasyon sonrası bakımla ilgili bilgi veren formlar verildi (Ek 2). Hastalara verilen ayrı bir formda (Ek 3) ise ilaca karşı oluşabilecek yan etkilerin kaydedilmesi ve belirlenen saatlerdeki ağrı şiddetinin derecelendirilmesi istendi.

BULGULAR

Çalışmaya alınan gruplardaki bireylerin; yaş ve cinsiyet değerleri karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p>0,05$) (Tablo 1).

Tablo 1. Hastaların yaş ve cinsiyet değerlerinin karşılaştırılması.

Gruplar	Yaş (Ortalama \pm Sh)	Erkek (Ortalama \pm Sh)		Bayan (Ortalama \pm Sh)		Toplam
		S	%	S	%	
		Oksaprozin	19,95 \pm 1,36	9	45	
Naproxen Sodyum	20,35 \pm 2,25	10	50	10	50	20
Plasebo	20,60 \pm 2,18	9	45	11	55	20
KW= 0,46 p= 0,791 p>0,05		$\chi^2 = 0,13$ p= 0,935 p>0,05				

S: Sayı, KW: Kruskal Wallis, Sh: Standart Hata

İlaç gruplarındaki bireylerin; zorluk derecesi, toplam operasyon süresi ve kemik kaldırma süresi değerleri karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p>0,05$), (Tablo 2).

Tablo 2. Gruplara ait operasyon süresi, kemik kaldırma süresi ve zorluk derecelerinin incelenmesi

Gruplar	Toplam süre (Ortalama \pm Sh)	Kemik Kaldırma Süresi (Ortalama \pm Sh)	Zorluk Derecesi (Ortalama \pm Sh)
Oksaprozin	8,42 \pm 0,42	1,01 \pm 0,13	45,25 \pm 2,86
N. Sodyum	10,03 \pm 0,62	1,09 \pm 0,13	48,25 \pm 3,44
Plasebo	10,18 \pm 0,52	1,15 \pm 0,14	49,75 \pm 3,96
	KW=5,86 p= 0,053 p>0,05	KW=2,27 p= 0,320 p>0,05	KW=0,46 p= 0,793 p>0,05

KW: Kruskal Wallis, Sh: Standart Hata

A) Ağrı Değerlerinin Karşılaştırılması

İlaçlara ait 30. dakika, 1., 2., 3.,10.,12 ve 24. saatlerde ve 2., 4., 5., 6. ve 7. gün ağrı değerleri karşılaştırıldığında, ilaçlar arası farklılık istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p>0,05$), (Tablo 3).

4. saat ilaçlara ait ağrı değerleri karşılaştırıldığında ilaçlar arasındaki farklılık anlamlı bulundu. İlaçlar ikişerli olarak karşılaştırıldığında Naproksen sodyum ile plasebo arasındaki farkın anlamlı olduğu görüldü ($p<0,05$). Diğer ilaçlar arası farklılık anlamsız çıktı.

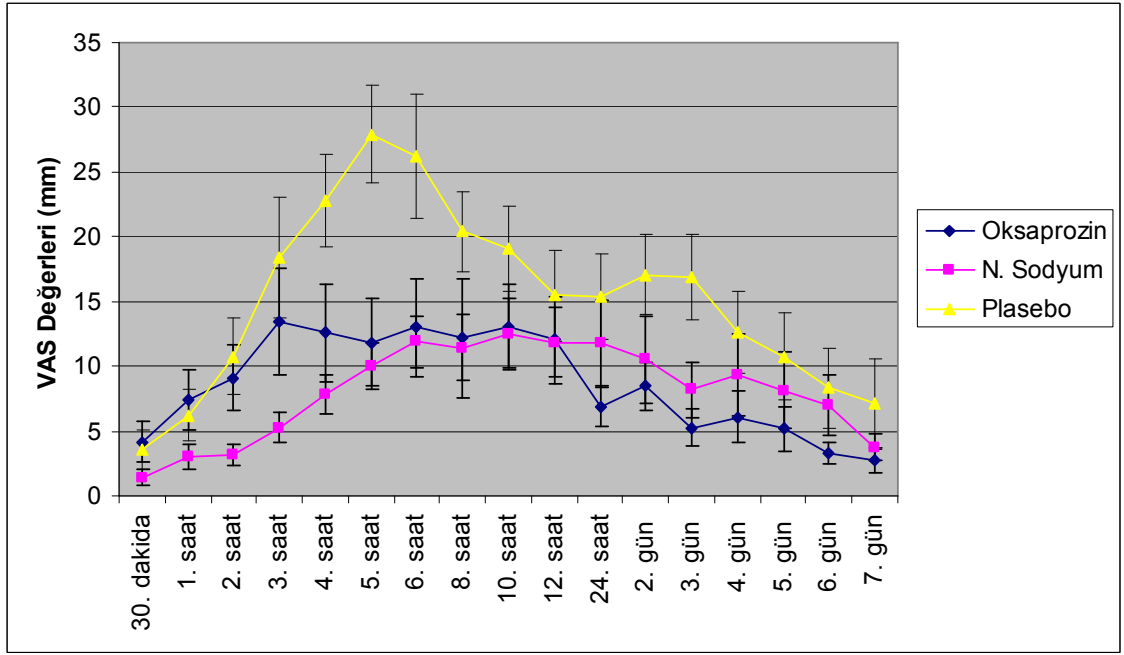
5., 6., 8. saat ve 3. gün ilaçlara ait ağrı değerleri karşılaştırıldığında ilaçlar arasındaki farklılık önemli bulundu. İlaçlar ikişerli olarak karşılaştırıldığında oksaprozin ile plasebo ve naproksen sodyum ile plasebo arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulunurken oksaprozin ile naproksen sodyum arasında fark olmadığı görüldü.

Tablo 3. İlaç gruplarına ait ağrı değerlerinin incelenmesi

Zaman	Oksaprozin (ortalama ±Sh)	N.Sodyum (Ortalama ±Sh)	Plasebo (Ortalama ±Sh)	Sonuç
30.dak	4,15 ± 1,56	1,42 ± 0,60	3,60 ± 1,49	KW= 0,01 p= 0,997 P> 0,05
1.saat	7,45± 2,34	3,05 ± 0,93	6,20 ± 1,97	KW= 0,83 p= 0,660 p> 0,05
2.saat	9,20 ± 2,58	3,15 ± 0,81	10,75 ± 2,94	KW=2,20 p=0,333 p>0,05
3.saat	13,40 ± 4,11	5,25 ± 1,18	18,37 ± 4,63	KW= 5,06 p= 0,080 p> 0,05
4.saat	12,57 ± 3,74	7,77 ± 1,51*	22,77 ± 3,57*	KW= 10,99 p= 0,004 p< 0,05
5.saat	11,85 ± 3,32*	9,97 ± 1,77*	27,92 ± 3,78*	KW= 14,77 p= 0,001 p< 0,05
6.saat	13,00 ± 3,76*	11,87 ± 1,97*	26,22 ± 4,8*	KW= 8,06 p= 0,018 p< 0,05
8.saat	12,15 ± 4,57*	11,42 ± 2,51*	20,40 ± 3,09*	KW= 8,46 p= 0,014 P< 0,05
10.saat	13,05 ± 3,34	12,55 ± 2,71	19,07 ± 3,33	KW= 2,88 p= 0,236 p> 0,05
12.saat	12,02 ± 3,31	11,85 ± 2,69	15,45 ± 3,49	KW= 0,91 p= 0,632 p< 0,05
24.saat	6,92 ± 1,61	11,75 ± 3,36	15,40 ± 3,31	KW= 3,56 p= 0,168 p> 0,05
2.gün	8,47 ± 1,85	10,55 ± 3,38	17,07 ± 3,11	KW= 4,67 p= 0,096 p>0,05
3.gün	5,27± 1,49*	8,22 ± 2,12*	16,85 ± 3,30*	KW= 8,83 p= 0,012 p> 0,05
4.gün	6,10 ± 1,97	9,35 ± 3,19	12,60 ± 3,17	KW= 4,01 p= 0,135 p> 0,05
5.gün	14,70 ± 1,72	8,15 ± 2,97	10,72 ± 3,36	KW= 1,66 p= 0,434 p> 0,05
6.gün	3,27 ± 0,85	6,97 ± 2,36	8,35 ± 3,09	KW= 1,43 p= 0,487 p> 0,05
7.gün	2,72 ± 0,96	3,75 ± 1,04	7,07 ± 3,51	KW= 1,21 p= 0,544 p> 0,05

KW: Kruskal Wallis Sh: Standart Hata

* Satırlar arası farklılık var.



Şekil 8. Tedavi gruplarına ait ortalama ağrı değerleri

B) İlave İlaç İhtiyaçlarının Değerlendirilmesi

İlave ilaç (Parasetamol) kullanan hasta sayısına göre ilaç grupları karşılaştırıldığında farklılık istatistiksel olarak önemli bulunmuştur ($p < 0,05$). En fazla parasetamol kullanan bireylere ait grup plasebo, en az parasetamol kullanan grup ise naproksen sodyumdur (Tablo 4).

Tablo 4. İlave analjezik ilaç ihtiyacı duyan hastaların gruplara göre dağılımı.

Gruplar	İlave İlaç İhtiyacı		Toplam
	Evet	Hayır	
Oksaprozin	10 % 50	10 % 50	20 % 100
Naproksen sodyum	6 % 30	14 % 70	20 % 100
Plasebo	15 % 75	5 % 25	20 % 100
Toplam	31 % 51,7	31 % 48,3	60 % 100

$\chi^2 = 8,14$ $p = 0,017$ **$p < 0,05$**

Operasyon sonrasında her üç gruptaki bireylerin toplam kullandığı ilave analjezik tablet sayısı karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p < 0,05$). İlaçlar ikişerli olarak karşılaştırıldığında oksaprozin ile plasebo ve naproksen sodyum ile plasebo arasında fark istatistiksel olarak anlamlı görülürken ($p < 0,05$), oksaprozin ile naproksen sodyum arasında fark anlamsız bulundu ($p > 0,05$), (Tablo 5).

Her üç gruptaki bireylerin ilk gün içinde kullandıkları ilave analjezik tablet sayıları ve ilk kez aldıkları ilave analjezik tabletin zamanı değerlendirildiğinde fark önemsiz bulunmuştur ($p > 0,05$), (Tablo 5).

Tablo 5. Kullanılan toplam ilave analjezik tablet sayısı ve kullandığı ilk saatin ortalamaları

Gruplar	Toplam kul. ilave analjezik (Ortalama \pm Sh)	İlave analjezik başlangıç saati (Ortalama \pm Sh)
Oksaprozin	0,90 \pm 1,11	5,40 \pm 3,02
N. Sodyum	1,30 \pm 2,86	5,33 \pm 2,94
Plasebo	3,30 \pm 3,24	5,42 \pm 2,40
	KW=10,42 p= 0,005 p<0,05	KW=0,25 p= 0,881 p>0,05

KW: Kruskal Wallis, Sh: Standart Hata

C) Ödem Değerlerinin Karşılaştırılması

Oluşan ödem miktarı, gruplar kendi içinde değerlendirildiğinde, operasyon öncesi ile 3. gün, 3. gün ile 1. hafta ve operasyon öncesi ile 1. hafta değerleri arasındaki farklılık, her üç grupta da istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,05$),(Tablo 6).

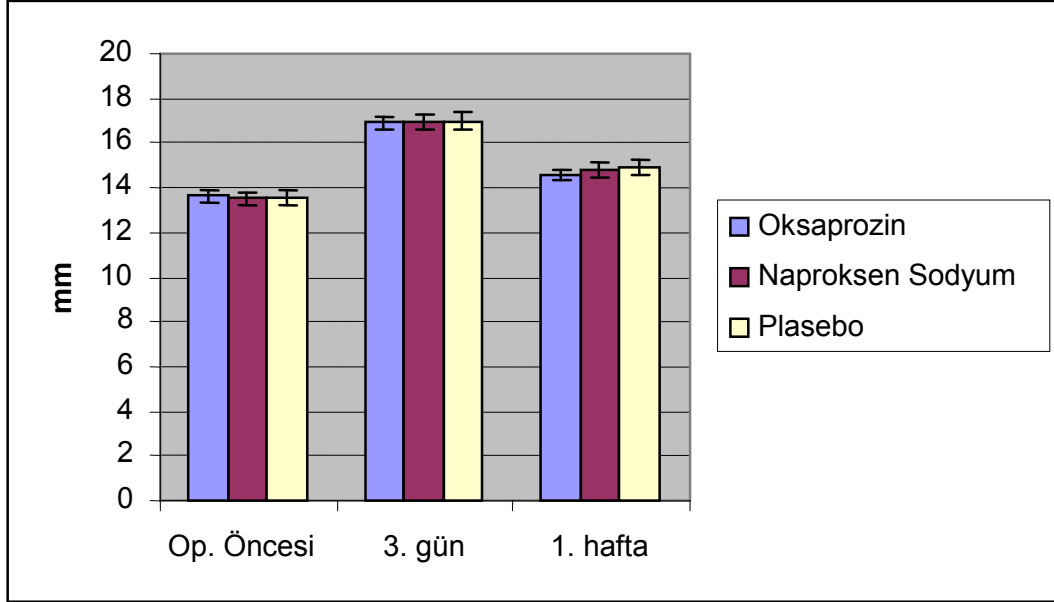
Her 3 ilaç grubuna ilişkin aynı dönemde elde edilen ödem değerleri arasındaki fark istatistiksel olarak önemsiz bulundu ($p>0,05$),(Tablo 6).

Tablo 6. İlaç gruplarına ait ultrason ölçüm değerlerinin incelenmesi

Gruplar	Oksaprozin (Ortalama \pm Sh)	Naproksen Sodyum (Ortalama \pm Sh)	Plasebo	Sonuç
Operasyon öncesi	13,64 \pm 0,27*	13,53 \pm 0,29*	13,56 \pm 0,29*	KW=0,24 p=0,885 p>0,05
3. gün	16,92 \pm 0,30*	16,95 \pm 0,36*	16,97 \pm 0,39*	KW=0,01 p=0,993 p>0,05
1. hafta	14,56 \pm 0,22*	14,81 \pm 0,30*	14,89 \pm 0,32*	KW=0,39 p=0,820 p>0,05
	F=109,96 p= 0,000 p<0,05	F=128,36 p=0,000 p<0,05	F=150,77 p=0,000 p<0,05	

KW: Kruskal Wallis Sh: Standart Hata

* Satırlar arası farklılık var.



Şekil 9. Tedavi gruplarına ait ortalama cilt-kemik yüzeyi arası mesafeler.

D) Ağız Açıklığı Değerlerinin Karşılaştırılması

Ağız açıklığı değerlendirildiğinde operasyon öncesi ile 3. gün, operasyon öncesi ile 1. hafta, 3. gün ile 1. hafta değerlerinin her üç grupta da istatistiksel olarak önemli ölçüde farklı olduğu görüldü ($p < 0,05$) (Tablo 7).

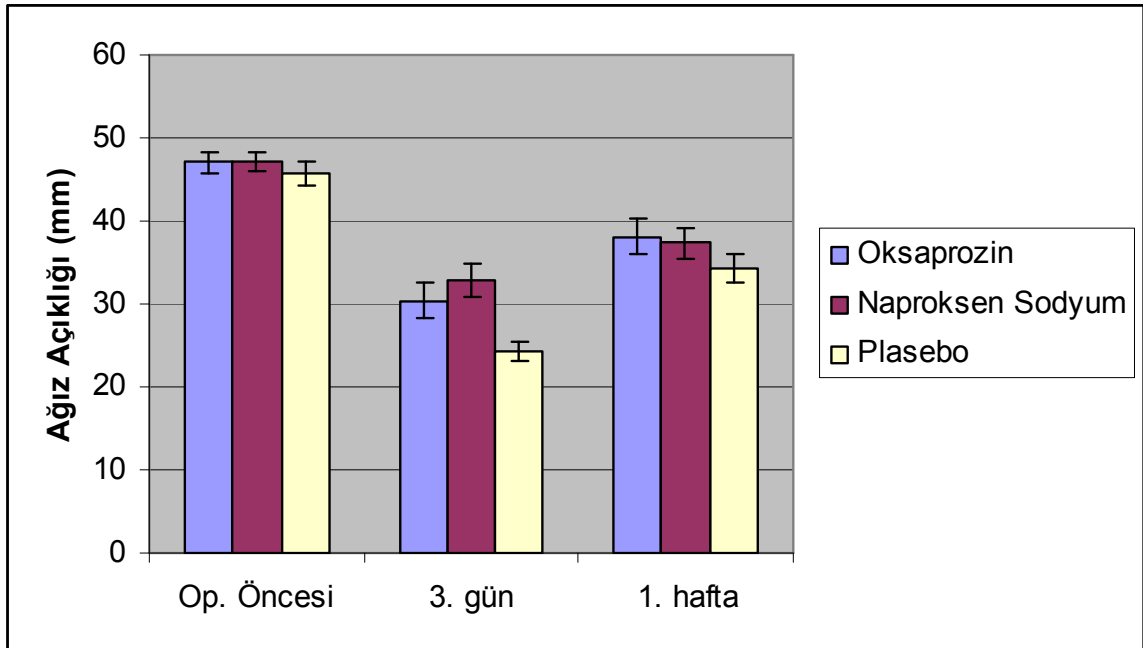
Operasyon öncesi ağız açıklığı ile 1 hafta sonraki ağız açıklığı değerleri yönünden gruplar birbirleri ile karşılaştırıldığında aralarındaki farklılık önemsiz bulunurken ($p > 0,05$), 3. gün ağız açıklığı değerlerinde gruplar arası farklılık önemli bulundu ($p < 0,05$). Gruplara ait ağız açıklığı değerleri ikişerli olarak karşılaştırıldığında naproksen sodyum ile plasebo arasında farkın önemli olduğu görüldü ($p < 0,05$). Diğer grup eşleştirmelerinde farklılık önemsiz bulundu ($p > 0,05$), (Tablo 7).

Tablo 7. Gruplara ait ağız açıklığı değerlerinin incelenmesi

Gruplar	Oksaprozin (Ortalama±Sh)	Naproksen Sodyum (Ortalama ±Sh)	Plasebo (Ortalama ±Sh)	Sonuç
Operasyon öncesi	47,05 ± 1,30*	47,20 ± 1,21*	45,70 ± 1,37*	KW=1,48 p=0,476 p>0,05
3. gün	30,35 ± 2,20*	32,80 ± 2,05* ⁺	24,35 ± 1,1* ⁺	KW=10,88 p=0,004 p<0,05
1. hafta	38,10 ± 2,11*	37,30 ± 1,77*	34,30 ± 1,74*	KW=4,28 p=0,118 p>0,05
	F=60,43 p= 0,000 p<0,05	F=65,55 p=0,000 p<0,05	F=163,01 p=0,000 p<0,05	

KW: Kruskal Wallis Sh: Standart Hata

*Satırlar arası farklılık var ⁺Sütunlar arası farklılık var



Şekil 10. Tedavi gruplarına ait ağız açıklığı ölçüm değerleri

E) İlaçlar Hakkındaki Görüşlerin Değerlendirilmesi

Hastaların, kullandıkları ilaçların tedavi etkinliği ve ilaç memnuniyeti hakkındaki görüşleri, operasyon sonrasında 1. ve 3. günlerde soruldu. 1. gün etkinlik bakımından değerlendirildiğinde Oksaprozin grubunda hastaların % 40'ı,

Naproksen Sodyum grubunda % 50'si, Plasebo grubunda ise % 15'i kullandıkları ilaçları ilk gün bakımından çok iyi ve mükemmel olarak tanımladılar. Buna karşın ilk gün etkinlik bakımından Oksaprozin, Naproksen Sodyum ve Plasebo'yu çok zayıf ve zayıf bulanların yüzdesi sırasıyla % 20, %15 ve %60 olarak belirlendi (Tablo 8).

Tablo 8. Postoperatif 1.gün sonunda tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi

Gruplar	1. gün etkinlik									
	Çok zayıf		Zayıf		İyi		Çok İyi		Mükemmel	
Oksaprozin	-		4	%20	8	%40	5	% 25	3	%15
N.Sodyum	-		3	%15	7	%35	8	% 40	2	%10
Plasebo	3	%10	10	%50	4	%20	2	%10	1	%5
Toplam	3	% 5	17	% 28,3	19	%31,6	15	%25	6	%10

3. gün etkinlik bakımından değerlendirildiğinde Oksaprozin grubunun % 75'i, Naproksen Sodyum grubunun % 65'i, Plasebo grubunun ise % 30'u kullandıkları ilaçları ilk gün bakımından çok iyi ve mükemmel olarak tanımladılar. Buna karşın üçüncü gün etkinlik bakımından Oksaprozin, Naproksen Sodyum ve Plasebo'yu çok zayıf ve zayıf bulanların yüzdesi sırasıyla % 5, %5 ve %30 olarak belirtildi (Tablo 9).

Tablo 9. Postoperatif 3.gün sonunda tedavi etkinliğinin değerlendirilmesi

Gruplar	3. gün etkinlik					
	Çok zayıf	Zayıf	İyi	Çok İyi	Mükemmel	
Oksaprozin	-	1 % 5	4 % 20	12 % 60	3 % 15	
N.Sodyum	-	1 % 5	6 % 30	12 % 60	1 % 5	
Plasebo	-	6 % 30	8 % 40	5 % 25	1 % 5	
Toplam	-	8 % 13,3	18 %30	29 %48,3	5 % 8,3	

F) Tekrar Kullanım Görüşlerinin Değerlendirilmesi

Hastalara aynı ilacı tekrar kullanıp kullanmayacakları sorulduğunda, tüm gruplardaki hastaların % 68,3'ü aynı ilacı tercih edebileceğini söylerken, Oksaprozin grubundaki hastaların % 90'ı, Naproksen Sodyum grubundaki hastaların % 85'i, Plasebo grubundaki hastaların ise sadece % 30'u olumlu yönde görüş bildirdiği belirlendi. Bu sonuca göre tercih edilme açısından Oksaprozin ve Naproksen Sodyumun, Plaseboya göre ciddi üstünlüğü olduğu görülmektedir (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların ilacı tekrar kullanma isteklerinin gruplara göre incelenmesi.

Gruplar	İlacı Tekrar Kullanma İsteği			
	Evet		Hayır	
Oksaprozin	18	% 90	2	% 10
Naproksen Sodyum	17	% 85	3	% 15
Plasebo	6	% 30	14	% 70
Toplam	41	% 68,3	19	% 31,6

G) Yan Etkilerin Değerlendirilmesi

Gruplardaki hastalar, operasyon sonrasında meydana gelebilecek yan etkiler açısından değerlendirildi. Baş ağrısı yönünden gruplar incelendiğinde, operasyon sonrasında Oksaprozin grubundaki hastaların 18'inde hiç ağrı görülmezken 2 tanesinde hafif derecede baş ağrısı görüldü. Naproksen Sodyum grubundaki hastaların 18 tanesinde hiç ağrı görülmezken, 2 tanesinde orta Şiddette baş ağrısı görüldü. Plasebo grubundaki bireylerin 17'sinde baş ağrısı görülmezken, 2'sinde hafif ve 1'inde orta Şiddette baş ağrısı grlduğ tespit edildi.

Gruplardaki hastalar baş dönmesi yönünden incelendiğinde, Oksaprozin ve Naproksen Sodyum gruplarındaki hastalarda baş dönmesi görülmediği belirlendi. Plasebo grubundaki bireylerin 2'sinde ise hafif Şiddette baş dönmesi meydana geldiği tespit edildi.

Gruplardaki hastaların hiçbirinde herhangi bir alerjik reaksiyon rapor edilmedi.

Hastalar mide bulantısı yönünden incelendiğinde, Oksaprozin grubundaki hastaların 1'inde hafif mide bulantısı görülürken, 1'inde Şiddetli bulantı meydana geldiği belirtildi. Naproksen Sodyum grubundaki hastaların 1'inde orta seviyede bulantı meydana geldiği belirtilmiştir. Plasebo grubundaki hastaların 2'sinde hafif Şiddette bulantı görülürken, 1'inde orta düzeyde bulantı gözlendi.

Gruplar incelendiğinde, Naproksen Sodyum ve Plasebo gruplarında bireylerin hiçbirisinde kusma görülmezken, Oksaprozin grubundaki bireylerin 1'inde şiddetli kusma görüldüğü belirlendi.

Gruplardaki hastalar karın ağrısı yönünden incelendiğinde her 3 grupta da bu yönde herhangi bir yan etki rapor edilmedi.

Hastalar kalp çarpıntısı yönünden incelendiğinde gruplarda herhangi bir yan etkiye rastlanılmadı.

Gruplardaki hastalar boğaz ağrısı yönünden incelendiğinde, Oksaprozin grubundaki bireylerin 1'inde orta düzeyde boğaz ağrısı görülürken, Naproksen Sodyum grubundaki bireylerin 2'sinde hafif şiddette boğaz ağrısı görüldü. Plasebo grubundaki bireylerin 1'inde hafif şiddette boğaz ağrısı görülürken, 1'inde orta seviyede ağrı meydana geldiği görüldü.

Tüm gruplarda görülen yan etkilerin dağılımı Tablo 11'de görülmektedir.

Tablo 11. Gruplarda yan etkilerin dağılımının incelenmesi.

Gruplar	Baş ağrısı	Baş Dönmesi	Alerji	Mide Bulantısı	Kusma	Karın Ağrısı	Kalp Çarpıntısı	Boğaz Ağrısı
Oksaprozin	2 % 10	-	-	2 % 10	1 % 5	-	-	1 % 5
Naproksen Sodyum	2 % 10	-	-	1 % 5	-	-	-	2 % 10
Plasebo	3 % 15	2 % 10	-	3 % 15	-	-	-	2 % 10

TARTIŞMA

Sürmesini tamamlayamamış veya tam gömülü kalmış üçüncü büyük azı dişler toplumun büyük bir kısmını etkilemekte ve sıklıkla ciddi klinik problemleri de beraberinde getirmektedir.¹⁰²

Uygarlığın gelişmesi ile birlikte sert yiyeceklerin ortadan kalkması ve modern diyetle optimal çiğneme kuvveti uygulanması, çenelerin büyümesi için gerekli uyaranları azaltmıştır.²³ Günümüz insanında çenelerin küçülmesi sonucu önemini yitiren üçüncü büyük azı dişleri, diğer dişlere oranla daha küçük kalmakta ve birçok kimsede bu durum daha ileri giderek çıkacak yer bulamamakta ve bu dişler gömülü kalabilmektedir. Tam gömülü ya da yarı gömülü olan bu dişler aynı konumda senelerce hiçbir belirti vermeden kalabildiği gibi, bir takım patolojik olaylara da neden olabilmektedir. Diş dizisi bozukluklarına, nevralji tipi ağrılara, kronik baş ağrılarına, fokal enfeksiyonlara, dentoalveloler apselere, kistik ve tümöral lezyonlara neden olabileceklerinden çıkarılmaları gerekmektedir.⁴²

Gömülü alt yirmi yaş dişlerinin cerrahi olarak çıkarılması, cerrahi kliniklerinde rutin olarak uygulanan işlemlerden biridir.^{65,103-105} Gömülü yirmi yaş dişlerinin çekimini takiben hastalar genellikle ağrı, ödem, trismus ve bazen de enfeksiyon gibi günlük hayatı etkileyebilen faktörlerden şikayet ederler.^{63,65,103} Bu dişlerin çekilmesine karar verildiği durumlarda, hastaya çekim sonrası komplikasyonlardan bahsetmek özellikle ağrı,

ödem, trismus konusunda aydınlatmak, operasyon anı ve sonrasında hasta hekim kooperasyonunun sağlanması açısından yararlıdır. Ortaya çıkabilecek bu komplikasyonlar, verilen travmaya cevap olarak oldukça sık gözlenmektedir. Bu semptomların oluşumunun azaltılması ve oluşmuş olanların giderilmesi büyük ölçüde hastaya ve hekime bağlı olmakla beraber, operasyon öncesi, anı ve sonrasında uygulanan ilaçlar da önem taşımaktadır. Antibiyotik, analjezik ve antinflamatuar birleşimiyle operasyon sonrası meydana gelen ödem, ağrı, trismus ve infeksiyon kontrol altına alınabilmektedir.^{23,106}

Gömülü alt üçüncü yirmi yaş dişlerin cerrahi çekiminin model olarak seçildiği bir çok çalışmada, operasyon sonrası görülen ödem, ağrı ve trismus gibi komplikasyonların şiddeti ile operasyon süresi arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiştir. Özellikle operasyon sonrası komplikasyonların önlenmesinde veya şiddetlerinin azaltılmasında kullanılan ilaçların etkinliklerinin değerlendirilmesinde, operasyon süresinin standardize edilmesinin gerekliliği bir çok araştırmacı tarafından vurgulanmaktadır.⁵⁴

Çalışmamızda operasyon süreleri ve kemik kaldırma süreleri her operasyon için ayrı ayrı kaydedilmiş olup, gruplar arasında operasyon süresi ve kemik kaldırma süreleri bakımından istatistiksel olarak fark olmadığı bulunmuştur. Gruplar arasında fark olmaması, operasyon süresinin postoperatif komplikasyonlar üzerinde her hastada eşit etki elde edilmesini sağlamıştır.

Cerrahi deneyim de, operasyon sonrası komplikasyonların görülme

sıklığı ve şiddetini etkileyebilmektedir. Bu nedenle araştırmamızda tüm operasyonlar aynı hekim tarafından gerçekleştirilmiş ve kullanılan malzeme, izlenen prosedür ve yöntem standardize edilmiştir.

Normal şartlar altında ağız kavitesi hiçbir zaman steril değildir ve iç-dış faktörlerin (ağız hijyeni, sağlık durumu vb.) yetersiz olduğu durumlarda enfeksiyon riski artar. Ağız kavitesinde 400'den fazla aerob ve anaerob bakteri türü kolonize olmaktadır. Ağız ve dental floranın kompleks bir yapısı olmasından dolayı çoğu dental enfeksiyon tipinin spesifik etyolojisi net olarak açıklanamamaktadır.¹⁰⁷ Bu nedenle, gerekli steril bir ortama veya çok dikkatli uygulanan cerrahi bir tekniğe rağmen, bakteri cerrahi insizyon bölgesine girebilmek için mutlak bir yol bulabilmektedir. Bununla birlikte postoperatif enfeksiyondan gelişebilecek prognozu kötü birtakım komplikasyonların varlığı, bazı araştırmacıların mandibuler üçüncü molar cerrahisinde antibiyotik profilaksisinin mantıklı bir girişim olacağı şeklinde düşünmesine yol açmıştır.¹⁰⁸

Literatür, üçüncü molar cerrahisi sonrasında rutin antibiyotik profilaksisi uygulanmasını savunan¹⁰⁹⁻¹¹¹ veya karşı çıkan^{70,112} çok sayıda araştırma içerir. Tartışmanın ana kaynağını hastalarda postoperatif enfeksiyonu belirlemek için güvenilir ve hassas klinik kriterlerin olmaması oluşturur. Peterson'un¹¹¹ antibiyotik kullanımına dair kriteri; cerrahi işlemler enfeksiyon açısından önemli risk teşkil eder yönündedir.

Arteagoitia ve ark¹¹⁰ gömülü mandibuler üçüncü molar cerrahisi sonrasında profilaktik olarak verilen amoksisilin/klavulanik asidin (500/125

mg) plasebo kontrolünde enfeksiyon ve inflamatuvar etkinliğini değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak enfeksiyon ve inflamasyon oluşumunun plasebo grubunda çok daha fazla olduğunu belirtmişlerdir.¹¹⁰

Literatürde sıklıkla, postoperatif dönemde uzun süreli antibiyotik verilmesinin yerine, işlem öncesi tek doz proflaktik antibiyotik uygulanmasının gerekliliği savunulmaktadır. Bazı araştırmacılar operasyon öncesi tek doz antibiyotik uygulanmasının, operasyon sonrası çok dozlu tedavi kadar etkili olduğunu belirtmişlerdir.^{70,112,113}

Ancak Poeschl,¹¹² Monaco¹¹⁴ ve Kaczmarzyk⁷⁰ gibi birçok araştırmacı bu konu üzerine eğilmiş ve antibiyotik proflaksisinin postoperatif enfeksiyonun engellenmesinde düşünöldüğü kadar da etkili olmadığını rapor etmiştir.

Kaczmarzyk ve ark⁷⁰ yaptığı bir çalışmada operasyondan bir saat öncesinde verilen 600 mg klindamisin ile, operasyon öncesinde 600 mg ve devamında 8 saat aralıklı 5 gün boyunca verilen klindamisin ve plasebo arasında, operasyon sonrası gömölü üçüncü molar dişlerin enfeksiyon oranları arasında istatistiksel herhangi bir fark bulunamamıştır.

Ataoğlu ve ark¹¹⁵ yaptığı bir başka çalışmada hastalar üç gruba ayrılmış. Birinci gruba operasyon sonrası 5 gün boyunca, günlük 2 g amoksisilin klavulanik asit, ikinci gruba operasyondan önceki 5 gün boyunca aynı antibiyotik verilmiş, üçüncü gruba ise proflaksi uygulanmamıştır. Ağrı, enfeksiyon, ödem, alveolit ve trismus değerlendirilmiş. Sonuç olarak gruplar arasında komplikasyonlar açısından

önemli fark oluşmadığı belirtilmiştir.

Thomas,¹¹⁶ sistemik olarak sağlıklı bireylerde, gömülü 3. molar cerrahisi sonrası uygulanan geniş spektrumlu antibakteriyel ajanların, klinik olarak faydasının çok düşük olduğunu rapor etmiştir. Buna karşın ciddi odontojenik enfeksiyonu olan veya büyük elektif baş-boyun cerrahi gereken hastalarda yüksek serum antibiyotik düzeyinin gerekliliğini belirtmiştir.

Literatürde postoperatif enfeksiyon oranı % 1.5 ile % 5.8 arasında değişmektedir.¹¹⁷ Blondeau¹¹⁷ ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bu oran % 2.2 olarak bulunmuştur. Bu ilaçların rastgele kullanılması sonucunda dirençli mikroorganizmaların gelişmesi, sekonder enfeksiyon, toksisite ve alerjik reaksiyonların meydana gelmesi gibi birtakım olumsuz sonuçlar doğabilmektedir. Enfeksiyon riskinin çok düşük olması ve birtakım olumsuz sonuçları göz önüne alındığında bu ilaçların etkinliği soru işareti olarak görülmektedir.¹¹⁷

Antibiyotikler, direkt olarak ödem, ağrı ve trismusu etkilememekte ancak postoperatif enfeksiyonu engelleyerek indirekt olarak bu parametreleri etkileyebilmektedirler.¹¹¹

Meydana gelen komplikasyonlarla, hastanın yaşı, sağlık durumu, dişin gömüklülük derecesi, cerrahın tecrübesi, kullanılan cerrahi teknik, sigara veya doğum kontrol haplarının kullanılması gibi çok sayıda değişik faktör ilişkilendirilmiştir.¹¹⁷ Tam kemik retansiyonlu ve 15 dakikayı geçen cerrahi işlemlerde postoperatif enfeksiyon riski artmaktadır.¹⁰⁸

Araştırmamızda, çalışmaya dahil edilen ve çalışmadan çıkarılan

hastalarda dahil olmak üzere hiçbir hastaya antibiyotik verilmemesine rağmen herhangi bir postoperatif enfeksiyon vakasına rastlanmamıştır. Bunu, çalışmamızdaki operasyonların temel cerrahi ve sterilizasyon prensiplerine uygun yapılmasına, hastaların genç olması, herhangi bir sistemik rahatsızlıklarının bulunmaması ve operasyon süresi ortalamasının 15 dakikanın altında (ortalama 9,41 dakika) yapılmış olmasına bağlayabiliriz.

Gömülü yirmi yaş dişi operasyonlarında her ne kadar cerrahi travma az ve çalışma alanı küçük olsa da hastaların yaklaşık %90'ı operasyon sonrası, şiddetli ağrıya maruz kalmakta ve analjezik ilaçlara ihtiyaç duymaktadırlar.⁷ İlacın analjezik özelliği değerlendirilmek istendiğinde ise, plasebo ile karşılaştırma altın standarttır ve ilaç çalışmalarında gereklidir.¹¹⁸ Plasebo kullanılan çalışmalarda ise hastalara kurtarıcı analjezik verilmesi bir gerekliliktir.¹¹⁹

Olmedo ve ark.¹¹⁸ gömülü yirmi yaş dişlerinin çekimi sonrasında oluşan ağrının değerlendirilmesi için 150 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, ketorolak 10 mg ve 20 mg, ketoprofen 50 mg, plaseboyla karşılaştırılmıştır. VAS skalasıyla değerlendirilen ağrı değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunamamasına rağmen, özellikle plasebo grubunda büyük oranda kurtarıcı analjezik kullanıldığını belirtmişlerdir. Böylelikle kurtarıcı analjezik kullanılan çalışmalarda, çalışma grubu ilaçlarının asıl etkisinin maskelenebileceğini belirtmişlerdir.

Ancak bazı araştırmacılar orta veya şiddetli ağrı beklendiği

durumlarda, ağrının süresi ne kadar kısa olursa olsun hastaları analjezik ilaçlardan yoksun bırakmanın etik prensipler açısından uygun olmadığını dile getirmişlerdir.¹¹⁹

Plasebo kontrollü bu çalışmada hasta hakları açısından kurtarıcı analjezik kullanımı uygun görüldü. Çalışmada kullanılan ilaçlarla ağrı bakımından yeterli rahatlama sağlanamayan hastalara ilave analjezik kullanması tavsiye edilmesine karşın, çalışma ilaçlarının yeterli etki sağlaması için gerekli süreyi sağlayabilmek için ilk 1 saatlik dönemde kurtarıcı analjezik kullanılmaları yönünde hastalar uyarıldı.

Çalışmamızda Olmedo ve ark.¹¹⁸ çalışmasına paralel olarak, gruplar arasında toplam ilave analjezik kullanan hasta sayısı ve toplam kullanılan tablet sayıları değerlendirildiğinde, oksaprozin ve naproksen sodyum gruplarına oranla plasebo grubunda, ilave analjezik kullanan hasta sayısının ve kullanılan toplam tablet sayısının daha fazla olduğu istatistiksel olarak ortaya kondu.

Hafif ve orta şiddetli ağrılarda analjezik etkiye sahip olan parasetamol, güvenli bir ilaç olması, platelet agregasyonunu, koagülasyon zamanını, nötrofillerin etkilerini engellememesi ve antiinflamatuvar etkisi olmaması nedeniyle ödem ve trismusu etkileyemeyeceği belirtildiğinden¹⁰⁵ kurtarıcı analjezik olarak uygun görüldü.

İnsan yaşamında çok fazla olumsuz etkileri olan ağrının ortak bir dil kullanılarak ölçülebilmesi; ağrının kendisi ve uygulanan ağrı giderme yöntemlerinin etkinliğinin değerlendirilmesi açısından önemlidir. Bu

nedenle ağrı yönetiminde ilk ve en önemli adım ağrının değerlendirilmesidir. Günümüzde ağrı değerlendirilmesinde kullanılan birçok ölçek vardır.¹¹⁹

Ağrı değerlendirmesinde en güvenilir göstergenin hastanın kendi ağrı ifadesi olmasına karşın, ağrılarını anlatmada, tanımlamada güçlük çeken ya da tanımlayamayan hastaların da olacağı unutulmamalıdır.¹¹⁹

Ağrı değerlendirmesinde standart yöntem olarak ağrı skalaları kullanılmaktadır. Ağrı skalaları tek veya çok boyutlu ve kendi kendine değerlendirmeye veya gözleme dayalı şekilde sınıflandırılır.¹²⁰ Tek boyutlu yöntemler, daha çok ağrının şiddeti ve tedaviye cevabın değerlendirilmesinde kullanılır. Bu yöntemler, görsel ağrı skala (VAS), kategori derecelendirme skalaları ve sayısal derecelendirme ölçekleridir.

Postoperatif ağrının değerlendirilmesinde en yaygın kullanılan yöntem VAS'tır. Görsel ağrı skalası yaygın olarak tercih edilen güvenilir, hassas ve basit bir subjektif ağrı ölçme yöntemidir. Bu metodun diğer üstün yönleri ise ağrının istenilen saatlerde toplam olarak basit bir şekilde saptanabilmesidir. Ancak düşünme ve algılama yeteneğinin kısıtlı olduğu durumlarda kullanılmaz ve ağrıyı yalnızca şiddeti bakımından tek boyutlu olarak ortaya koyması yöntemin dezavantajı olarak bilinir.¹¹⁹

Ağrı şiddetinin değerlendirmesinde diğer yöntemlere göre VAS'ın duyarlılığının yüksek olduğu saptanmıştır. Eti-Aslan'ın¹²¹ postoperatif ağrı değerlendirmesinde VAS ve basit tanımlayıcı ölçeklerin duyarlılık ve seçiciliklerini karşılaştırmak amacıyla yaptığı çalışmada; her iki ölçeğin de

seçici olduğu belirtilmesine karşın, VAS'ın orta şiddette ağrıyı tanımlamada daha duyarlı olduğu ortaya konulmuştur.

Cline ve ark.¹²² yaptıkları çalışmada beş yaşın üzerindeki hastalarda bu yöntemi kolay anlaşılır ve kolay uygulanabilir olarak tanımlamışlardır.

Collins ve ark.¹²³ ise VAS'ın, uygulanan ağrı geçirme yönteminin etkinliğini değerlendirmede başarılı bir yöntem olduğunu belirtmişlerdir.

Anlaşılabilmesi ve uygulanabilme kolaylığı nedeni ile bu çalışmada da VAS kullanıldı. Fakat VAS skalasını tam olarak anlayamayan bir hastamız çalışma dışı bırakıldı.

Fisher ve ark.¹²³ ağrı şiddeti konusunda duyarlılık ve toleransın cinsiyete bağlı olarak değişebileceğini, kadınların ağrıyı erkeklerden daha şiddetli algıladığını, bunun da ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde kadınların daha titiz davranmalarına bağlanabileceğini belirtmişlerdir. Bu çalışmada kadın-erkek sayısı açısından gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamsız bulundu.

Gömülü üçüncü büyük azı cerrahisi sonrası operasyon sonrası inflamatuvar reaksiyonunun belirlenmesinde ödemin değerlendirilmesi önemli bir bulgu olarak kullanılmaktadır.⁷¹ Ödemin değerlendirilmesi amacıyla literatürde çok çeşitli metotlar geliştirilmiştir. Önceleri teknik yetersizlikler nedeniyle bu ölçümler palpasyon, inspeksiyon, ısı değişikliklerinin ölçülmesi, fotoğrafik teknikler gibi subjektif metotların kullanıldığı görülmektedir.

Hepsö¹²⁵ postoperatif ödemi hastaların kendi kendilerine yaptıkları gözlemlerin sonuçları ile değerlendirmiştir. Forman,¹²⁶ lateral yumuşak doku profil değişikliğinin ölçümlerini baryum içeren süspansiyonun cilde sürülmesini izleyerek alınan frontal radyograf üzerinde gerçekleştirilmiştir. Bu yöntem ile klinik olarak değerlendirilemeyen şişliklerin tespit edilebileceğini ileri sürmüştür.

Berge¹²⁷ gömülü üçüncü molar dişlerin çekiminden sonra oluşan şişliğin değerlendirmesinde VAS ve metrik ölçüm sistemini karşılaştırmıştır. Sonuç olarak ikisi arasında önemli derecede pozitif korelasyon belirlenmesine karşın şişliğin düzensiz dağıldığı hastalarda VAS'ın daha hassas, daha kesin ve pratik bir yöntem olduğunu belirtmiştir.

Burke¹²⁸ ve ark'ları mandibulada yapılan cerrahi işlemlerden sonra oluşan yumuşak doku değişikliklerinin stereofotoğrafi yöntemi kullanılarak üç boyutlu olarak ölçülebileceğini rapor etmişlerdir.

Schaberg¹²⁹ ve arkadaşları, metilprednisolonun ortognatik cerrahi sonrasında gelişen ödem üzerine etkisini incelediği çalışmada, ödemin değerlendirilmesinde bilgisayarlı tomografiden yararlanmışlar. Tekniğin ödemi değerlendirmede iyi olmasına karşın çalışmaya dahil edilen hastaların 1-2 rad'lık radyasyona maruz kaldıklarını vurgulamışlardır.

Siegert,¹³⁰ baş-boyun bölgesindeki inflamatuvar yumuşak doku şişliklerini ultrason ile incelemiş ve tanı ve tedavi planlaması için ultrasonun oldukça faydalı bir yöntem olduğunu belirtmiştir.

Ultrason, yumuşak dokuların incelenmesinde yararlanılan bir görüntüleme yöntemidir. Ultrasonografide, duyulabilir ses frekansının çok üstünde frekanslara sahip ses dalgaları kullanılır. Ultrasonografide ödem, anatomik yapılarda genişleme ve ekoda hafif bir azalma şeklinde izlenir.⁷

Ultrasonografi, noninvaziv, anında sonuç verebilen, uygulanması kolay, tekrar tekrar uygulanabilen, güvenilir, hastaya zarar vermeyen lezyonların tiplerini tespit edebilen bir tanı yöntemi olması nedeniyle baş-boyun bölgesindeki patolojik değişikliklerin teşhisinde birçok araştırmacı tarafından tercih edilmektedir.¹¹⁹

Kiřiřiři¹³¹ ve ark. temporomandibuler eklem düzensizliklerinde ultrasonografinin, artrografik görüntüleme ile karşılaştırılmasını inceledikleri çalışmalarında ultrasonun, girişimsel olmayan, ucuz ve uygulaması kolay bir görüntüleme yöntemi olduğunu vurgulamışlardır.

Çalışmamızda, uygulaması kolay, güvenilir, radyasyona maruz bırakmayan, ucuz olması gibi avantajlarından dolayı ödemin değerlendirilmesinde ultrasonografi yöntemi tercih edildi.

Literatür incelendiğinde, araştırmalarda eskiden referans ilaç olarak aspirinin tercih edildiği görülmekle birlikte, diğer steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlara oranla daha sıklıkla yan etkilere (kanama, alerji, GIS komplikasyonları vb.) neden olabildiği rapor edilmiştir.¹³² Analjeziklerin klinik değerlendirilmesinde, özellikle gömülü yirmi yaş cerrahisinde ağrılarda etkinliği iyi bilinen naproksen sodyum grubu bir analjezikle, analjezik etkisi araştırılan analjeziğin plaseboyla karşılaştırılması

gerekmektedir.¹³² Bu çalışma çift kör, rastgele ve crossover tekniklerine uygun tasarlanarak, güvenilirliği ve kanıt düzeyi yüksek olması sağlanmaya çalışıldı.

Non-steroid antiinflamatuvar bir ilaç olan oksaprozinin temeli propiyonik aside dayanır. Ağız yoluyla uygulama sonrasında inflamasyonlu sinoviyal dokularda hızla difüze olur. Yirmi yıldan fazla bir süre önce geliştirilmiş olmakla birlikte, alışılmışın dışındaki farmakodinamik özellikleri nedeniyle günümüzde yoğun bir biçimde araştırılmaktadır. Seçici olmayan siklooksijenaz inhibitörü olmanın yanı sıra bu ilaç, hem nöronlarda bulunan anandamid hidrolazı inhibe ederek güçlü analjezik aktivite gösterebilmekte, hem de nflamatuvar hücrelerde NF-kB'nin aktivasyonunu önlemektedir. Monosit/makrofajlar ve NF-kB yolları enflamasyonlu eklemlerde proinflamatuvar ve histotoksik medyatör sentezi açısından çok büyük önem taşıdığından, oksaprozin günümüzde klasik steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar için gösterge niteliğinde olduğu varsayılan farmakolojik özelliklerden daha fazlasına sahip olduğu izlenimini vermektedir.⁹⁶

Araştırmalardaki önemli soru, insanlarda ilaç vererek NF-kB nükleer bağlanmasını önemli ölçüde inhibe etmenin mümkün olup olmadığıdır. Daha önce yapılan in vitro verilerin gösterdiği gibi, insanlarda in vivo koşullarda önemli boyutlarda inhibisyon sağlamak mümkündür.⁹⁷

Bevilacqua ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada oksaprozin normal dozajla (1200 mg/gün) ve ibuprofenin ise yüksek dozajla (2400 mg/gün), NF-kB nükleer bağlanması ve bunu izleyen sitokin salıvermesinin

aktivasyonunu inhibe edebildiği sonucuna varmışlardır.⁹⁷

Dallegrı ve ark. yaptığı bir çalışmada oksaprozin İKK sistemi yolunda NF-kB'nin aktiveşmesini engelleyerek, aktivasyon mekanizmasını farmakolojik olarak kontrol edebildiği gösterilmiştir.⁹⁶

Bu veriler desteklemektedir ki; oksaprozin, dolaşımdaki hücrelerin lokal olarak toplanmasını azaltma ve toplanmış olan hücrelerin ise ölümlerini indükleyerek enflamasyon bölgelerindeki monosit ve makrofajların dinamik dengesini değiştirebilme potansiyeline sahiptir.⁹⁶

Yapılan hayvan çalışmaları propiyonik asit türevlerinin hücre içi analjezik bir molekül olan anandamid hidrolaz (N-Araşidonil etanolamin) aktivitesini inhibe ettiğini göstermektedir. Anandamid yıkımının oksaprozin tarafından engellenmesiyle anandamid gibi analjezik aktiviteye sahip hücre içi bileşiklerin dokudaki miktarında artış sağlanmış olur.^{96,97}

Oksaprozin akut tendinit ve bursit gibi kas-iskelet ağrılarını hafifletmede etkili olduğundan⁸⁵, oksaprozin dental cerrahiye yeni bir boyut getirmiştir. Diğer NSAİ ilaçların aksine oksaprozin uzun bir biyolojik yarı ömrü vardır ve buna bağlı olarak da tek bir doz uygulaması sonrasında uzun süreli antiinflatuar ve analjezik yanıt alınır.¹³³

Randomize 8 saatlik, çift kör paralel bir çalışmada oksaprozin 600 mg, 1200 mg ile 650 mg aspirin ve de plasebo dental model üzerinde karşılaştırılmıştır. Oksaprozin, daha yüksek dozlarında, plasebo ya da

aspirinden şiddetli ağrı etkinliğindeki farklılığı, 4.,5.,6.,7.,8. saat ve 6.,7.,8. saat olacak şekilde değerlendirilmiş. Oksaprozin ve aspirinin ağrı yoğunluğundaki ortalama değişimin plasebodan anlamlı olarak ilk 30 dakika içerisinde başladığını, 2. saatte analjezik etkinliğin maksimum düzeyde olduğu ve oksaprozin grubunda uzun süre bu etkinliğin devam ettiği vurgulanmıştır.¹³⁴

Tekli oral doz oksaprozin (1200 mg), aspirin (650 mg) ve plasebonun güvenilirlik ve etkinliği, orta şiddetli postoperatif diş cerrahisi ağrısı çeken 105 hasta üzerinde 8 saatlik çift kör bir çalışma ile karşılaştırılmıştır. Yapılan çalışmada oksaprozinin 1200 mg'lık tekli dozunun oral bir operasyon sonrası ağrı üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir.¹³³

Literatürde diş hekimliği ve çene cerrahisi alanında oksaprozinin operasyon sonrası oluşan ağrı üzerindeki etkileri çok az sayıda çalışma^{133,134} ile değerlendirilmesine karşın, literatürde ödem ve trismus olan etkileri açısından değerlendirildiğini gösteren bir çalışmaya rastlanılmadı. Bu nedenle çalışmamızda gömülü yirmi yaş diş cerrahisinden sonra meydana gelen ödem, trismus ve ağrının kontrolünde oksaprozinin etkinliği değerlendirildi.

Günümüzde ilaç teknolojisindeki gelişmelere paralel olarak üretilen ilaç çeşitlerindeki artış, diş hekimliği alanında yapılan cerrahi müdahalelerde kullanılabilen ilaçların da artmasını sağlamıştır.²³ Gömülü yirmi yaş operasyonlarından sonra oluşan ödem, ağrı, trismusun önlemesi amacıyla, antiinflamatuvar etkinlik açısından non-steroidal antiinflamatuvar

ilaçların yanı sıra antihistaminikler, enzimler, lazer, kortikosteroidler vb. gibi çok çeşitli ilaçlar ve teknikler kullanılmıştır.^{24,34,63,135,136}

Cerrahi kliniklerinde operasyon sonrası komplikasyonları azaltmak amacıyla bölgesel soğuk uygulaması yaygındır. Buna karşın Westhujen ve ark¹³⁷ yaptıkları çalışmada, ilk 24 saat içinde ödem, ağrı, trismus azaltmak amacıyla operasyon sonrası buz uygulaması yapan grup ile yapmayan grup arasında istatistiksel olarak herhangi bir fark bulamamışlardır. Çalışmamızda operasyon sonrası komplikasyonları etkileyebileceği ihtimali göz önüne alınarak hastalara buz uygulanması tavsiye edilmedi.

Aynı zamanda postoperatif komplikasyonların önüne geçmek amacıyla literatürde kortikosteroidlerin kullanıldığı çok sayıda çalışma mevcuttur.^{64,65,103-105,138} Kortikosteroidler çok çeşitli cerrahi işlemlerde uygulanması, proinflamatuvar ve inflamatuvar mediatörlerin sentezini veya serbestleşmesini engellediği ve sıvı transüstasyonunda ve ödemde azalma meydana getirdiği çok sayıda çalışmada belirtilmiştir. Böylelikle kortikosteroidlerin gömülü 3. molar dişlerin cerrahi çekimi sonrasında oluşan ödemin azaltmasındaki etkisi iyi bilinmekte ve operasyon öncesi ve sonrasındaki dönemlerde kullanılabilir.⁶⁵

Fakat steroidlerin postoperatif dönemde uzun süreli kullanımı sonucu enfeksiyona karşı direnç azalması, yara iyileşmesinde gecikme, hirsütizm, akne, hiperglisemi, hipertansiyon, amenore gibi istenmeyen yan

etkileri vardır. Fakat operasyon öncesi tek doz veya düşük dozda, kısa süreli kullanımlarda bu tür komplikasyonlara neden olmadığı çeşitli çalışmalarda belirtilmiştir.^{103,104} Buna karşın, günümüzde ödem, ağrı, trismus gibi komplikasyonların kontrolünde NSAİ'ler en sık kullanılan ilaç grubu olarak gösterilmektedir. Bu gruptaki ilaçlar sahip oldukları teröpatik etkilerini siklooksijenaz (COX) enzimini inhibe ederek, prostaglandin oluşumunu engellemek suretiyle gösterirler.¹¹¹

Morse ve ark.¹³⁹ mandibuler 3. büyük azı dişi cerrahisi sonrasında oluşan ağrıyı engellemek amacıyla ibuprofen ve rofekoksibi, plasebo kontrolünde incelemişlerdir. Sonuç olarak rofekoksib ve ibuprofen arasında istatistiksel olarak fark bulamamalarına karşın her iki ilacın plaseboya nazaran ağrıyı önemli derecede azalttığını ortaya koymuşlardır.

Calvo ve ark.¹¹¹ yaptıkları çalışmada NSAİ bir ilaç olan meloksikamın 7.5 mg ve 15 mg'lık dozlarını operasyon sonrası oluşan ödem, ağrı, trismus olan etkisi yönünden değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak ödem, ağrı, trismus açısından her iki doz arasında istatistiksel olarak önemli fark bulamamışlar ve aşırı travmatik olmayan vakalarda düşük dozun tercih edilmesini önermişlerdir.

Kiersch ve arkadaşları,¹⁴⁰ mandibuler 3. molar cerrahisi sonucunda meydana gelen ağrının değerlendirilmesinde, plasebo kontrolünde naproksen sodyum ve ibuprofeni karşılaştırmışlar ve sonuç olarak naproksen sodyumun plasebodan daha üstün ve ağrının giderilmesinde etkili bir ajan olduğunu, ibuprofenle benzer seviyede etki gösterdiğini belirtmişlerdir.

Buna karşın Yazıcı²³ yaptığı çalışmada, 3.molar cerrahisi sonrası farklı analjezik ve antiinflamatuvar ilaçları değerlendirdiği çalışmasında, naproksen sodyum grubunun plasebo grubu ile karşılaştırması sonucunda postoperatif ağrı, ödem ve trismus etkileri bakımından gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmadığını saptamıştır.

Bu çalışmada ise nonsteroid antiinflamatuvar ilaç grubunda olan oksaprozin ve gerek klinikte, gerekse çalışmalarda sık olarak kullanılan naproksen sodyum, postoperatif komplikasyonlar açısından plasebo kontrolünde karşılaştırılmıştır.

Sonuç olarak gruplar ağrı kesici özelliği açısından değerlendirildiğinde oksaprozin ve naproksen sodyumun eşdeğerde olduğu fakat plaseboya oranla her iki ilacın daha üstün nitelikte olduğu belirlendi.

Her 3 ilaç grubuna ilişkin operasyon öncesi, operasyon sonrası ödem değerleri arasındaki fark karşılaştırıldığında herhangi bir farka rastlanılmadı.

Çalışmada gruplar trismus açısından değerlendirildiğinde ise naproksen sodyumun plasebodan üstün olduğu görüldü. Oksaprozin de plaseboyla karşılaştırıldığında daha üstün olmasına karşın, fark istatistiksel olarak çok az farkla anlamsız bulundu.

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ağrı ve inflamasyonun tedavisinde popüler ve önemli ilaçlardır¹⁴⁶. Bu ajanlar ağrı ve inflamasyonun azaltılmasında veya eliminasyonunda olumlu etkileri olmasına karşın gastrointestinal kanama gibi ciddi yan etkilere de neden olabilmektedir.

NSAİ ilaçlar aynı zamanda bilinç kaybı, akut renal yetmezlik, hematolojik toksisite, aşırı duyarlılık, böbrek fonksiyonlarının bozulması, hepatik disfonksiyon ve alerjik reaksiyonlar gibi başka yan etkilere de neden olabilmektedir.^{84,147} NSAİ ilaçlar özellikle uzun periyotta, yaşlılarda ve peptik ülser hikayesi olan hastalarda kullanıldığında yan etki meydana gelmesi açısından risk faktörleri artmaktadır.¹⁴⁴

NSAİ ilaçlar teropatik ve toksik etkilerini prostoglandin sentezi azaltarak ortaya koymaktadır. Bu azaltma COX ve prostoglandin G/H sentezinin inhibisyonu sonucu meydana gelmektedir. Mide hücrelerindeki COX-1 inhibisyonu ve sonucunda prostoglandin sentezinin azalması, midenin lokal koruyucu etkisinin azalmasına ve bunun sonucunda NSAİ ilaçlar önemli derecede gastrik toksisiteye yol açabilmektedir. Enflamasyonun başlangıcına ve proinflamatuvar prostaglandinlerin oluşumuna paralel olarak aktivite gösteren COX-2, NSAİ ilaçlar için daha seçici bir teropatik hedef haline almaktadır. Hala yeterli bilgilere ulaşılamamış olunmasına karşın, COX-2 seçici NSAİ ilaçların klinik kullanımında daha düşük oranda yan etki gösterdiği belirtilmektedir.⁸¹

Bensen¹⁴⁵ ve arkadaşları romatoid artrit ve osteoartritli hastalarda, tedavi dozlarında ve tedavi üstü dozlarda bir COX-2 inhibitörü olan selekoksibi, naproksen ve plasebo grupları ile; karın ağrısı, hazımsızlık ve bulantı gibi yan etkiler açısından karşılaştırmış ve sonuçta selekoksib gruplarında meydana gelen yan etkilerin, plasebo ile eşit düzeyde kalırken naproksen grubundan düşük olduğunu bulmuştur.

Simon¹⁴⁶ ve arkadaşlarının romatoid artritli hastalarda, farklı dozlarda selekoksib ve naprokseni karşılaştırmış ve endoskopik olarak gastrointestinal yan etki açısından etkilerini değerlendirmişlerdir. Sonuç olarak plasebo ve selekoksib gruplarında benzer şekilde %4 oranında gastroduedonal ülser gelişimi gözlenirken, naproksen grubunda bu oran %26 olarak kaydedilmiştir.

Oksaprozin söz konusu olduğunda, baskın metabolitler oksidasyon ile geri dönüşümsüz olarak değişir ve böylece enterohepatik yeniden dolaşım ve birikme potansiyeli önlenmiş olur. Oksaprozin ile ilişkili enterohepatik yeniden çevrime girme söz konusu olmadığı için, bu yolla yaygın olarak yeniden çevrime giren ilaçlar ile karşılaştırıldığında, oksaprozin gastrointestinal toksisite ve ilaç birikme olasılığı teorik olarak da azaltılmıştır.⁹⁰

Oksaprozinin sudaki pKa değeri 6,1'dir ve aspirin ve indometazine göre ılımlı bir lipofilitesi vardır. Bu özellikler, ilacın gastrik tolerabilitesini açıklamada önemli olabilir. Ayrıca, pH'ın 2-4 arasında olduğu lipofilik ortamda, oksaprozinin dağılımındaki varyasyon, diğer antiinflamatuvar ilaçlarından daha düşüktür. Bu nedenle muhtemelen bu ilaç, midenin pH seviyesinde, gastrik hücreler tarafından, daha yavaş bir şekilde alınır.^{91,96}

Oksaprozinin, gastrointestinal sistemde diğer NSAİ ilaçlarına oranla düşük tahriş edici etkisinin mekanizmasını araştırmak üzere sıçan ve fareler üzerinde araştırmalar yapılmıştır. Oksaprozine elektron çekici gruplar eklenmesinin ilerletici etkilerinin olmaması bu molekülün, kimyasal açıdan, temelde diğer NSAİ ilaçlara göre daha az ülserojenik olduğunu ortaya koymuştur.^{147,148}

Bir çok araştırmacı, daha düşük mide ve böbrek toksisitesi gösterdiğinden ve platelet fonksiyonlarında daha az etki gösterdiğinden COX-2 inhibitörü olmayan NSAİ ilaçlara nazaran, COX-2 seçici NSAİ ilaçların klinik kullanımının daha uygun olacağını ne sürmüştür.⁸¹ Gastrointestinal toksisitenin düşük olacağı öngörüsüyle COX-2 inhibitörlerinin kullanımında artış olmuştur. Ancak, bu konuda şüphelerin ortaya çıkması ve kardiyovasküler yan etkilerin gözlenmesi, oksaprozin gibi COX-1 ve 2 inhibitörlerinin kullanımını tekrar makul bir hale getirmiştir.¹⁴⁹

Araştırmalar NSAİ ilaçların direkt olarak veya antihipertansif ajanlarla etkileşime girerek kan basıncını arttırabildiğini de ortaya koymuşlardır. Fakat klinik araştırmalar bu konuda tam fikir birliğine varamamıştır. Bazı araştırmacılar NSAİ'lerin kan basıncını etkilemediğini belirtirken, diğerleri ise bu ilaçların ortalama kan basıncını arttırdığını ne sürmektedir.¹⁵⁰

Oksaprozin, Nabumeton, Selekoksib ve Rofekoksib ilişkili spontan yan etki olay raporlarının derlenmesi esasına dayana çalışmada, oksaprozinin kardiyovasküler güvenilirlik profilini belirlemek amacıyla farmako-epidemiyolojik bir analiz yapılmıştır. Bu analizde, pazarlamanın ilk 36 ayında ABD FDA'ya (Food and Drug Administration) hipertansiyon ile ilişkili hasta sayısı sırasıyla, 26, 28, 285, 399 kişi olmuştur. Oksaprozin grubunda akut hipertansiyona bağlı hastaneye yatış bildirilmemiştir. Bu farmako-epidemiyolojik analiz, oksaprozinin seçici COX-2 inhibitörleri ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler güvenilirlik profilini doğrulamaktadır.¹⁵¹

Çalışmamızda oksaprozin, baş ağrısı, mide bulantısı, kusma, baş dönmesi, alerji, karın ağrısı, kalp çarpıntısı ve boğaz ağrısı gibi komplikasyonlar yönünden değerlendirildiğinde önemli oranda ve ciddiyette yan etkiye rastlanılmadı ve naproksen sodyum ve plasebo grubuyla benzer klinik etkiler gözlemlendi. Her üç ilaç grubunda da önemli oranda ve ciddiyette yan etkiye rastlanılmaması çalışmaya alınan hastalarda ilacın kısa süreli kullanımına, hastaların genç olmasına ve herhangi bir sistemik rahatsızlıklarının olmamasına bağlanabilir.

SONUÇLAR

Gömülü mandibular 3. büyük azı cerrahi operasyonlarında NSAİ ilaç olan oksaprozin ve naproksen sodyumun, inflamasyon sonucu oluşan ödem, ağrı, trismus üzerindeki etkilerinin plasebo kontrolünde karşılaştırıldığı bu çalışmada aşağıdaki sonuçlara varılmıştır.

1. Oksaprozin ve naproksen sodyum ağrıyı azaltmada benzer etkinliğe sahipken, her ikisi de plaseboya göre üstündür. Oksaprozinin etkisini daha geç başlamakta ve daha uzun sürmektedir.

2. Her iki ilaç da ödemi azaltmada plasebo ile benzer etkinlik göstermiştir.

3. İlaç grupları ağız açıklığı yönünden değerlendirildiğinde postoperatif trismusun önlenmesinde oksaprozin ve naproksen sodyumun birbirine yakın etkinlikte olduğu, plasebodan biraz daha üstün oldukları söylenebilir.

4. Oksaprozin, naproksen sodyum ve plasebo gruplarında yan etki gözlenme oranları birbirlerine yakındı.

5. Çalışmaya dahil edilen hastalarda operasyon sonrası antibiyotik kullanılmadığı halde, enfeksiyon gelişmediği görüldü.

6. Çalışmada oksaprozinin analjezik olarak etkinliğinin 3. ve 4. saatlerde arttığı görüldü. Bu nedenle oksaprozinin operasyon sonrası uygulanmasından

ziyade, operasyondan 2-3 saat 6nce verilmesi daha uygun olabileceği d6ş6n6lmekle beraber bu konu hakkında daha fazla 7alışmaya ihtiya7 vardır.

ÖZET

Gömülü alt üçüncü büyük azı dişlerinin cerrahi çekimi oral ve maksillofasiyal cerrahi alanında sıklıkla uygulanan bir işlemdir. Bu cerrahi işlemde sonra en sık meydana gelen komplikasyonlar ödem, ağrı ve trismustur. Bu çalışmada alt üçüncü azı dişlerin çekiminden sonra meydana gelen ödem, ağrı, trismusun önlenmesi veya azaltılması amacıyla, uzun süre etkili bir non-steroid antiinflamatuvar ilaç olan oksaprozin, naproksen sodyum ve placebo karşılaştırıldı.

Çalışma çift taraflı gömülü alt büyük azı dişlere sahip 30 gönüllü hasta üzerinde gerçekleştirildi. Hastaların yaşı 18 ile 25 arasında değişmekteydi. Tüm hastalar öncelikle gömülü yirmi yaş dişinin çekimi açısından değerlendirildikten sonra çalışmaya dahil edildi. Hastalar çift kör, crossover, yöntemine göre operasyon sonrasında oksaprozin, naproksen sodyum veya placebo gruplarına rastgele atandı. Operasyon sonrası oluşan ödem, operasyon öncesinde ve sonrasında alınan ultrason kayıtlarıyla ölçüldü. Trismus operasyon öncesi ve sonrasında kumpas yardımıyla ölçülen ağız açıklıklarının kaydedilmesiyle karşılaştırıldı. Ağrı değerlendirilmesinde ise görsel ağrı skalası kullanıldı.

Operasyon ve sonrasındaki süreçte hiçbir hastada enfeksiyon, kuru soket, kanama ve yara iyileşmesinde gecikme gibi komplikasyonlar ve ciddi yan etki

rapor edilmemiştir. Böylelikle yan etkiler nedeniyle ilaca devam edilmeme gibi bir durumla karşılaşılmadı.

İstatistiksel olarak değerlendirildiğinde, cerrahi sonrası ağrı parametreleri açısından oksaprozin ve naproksen sodyum alan hastalarda, placeboya nazaran daha üstün sonuçlar görülmesine karşın, ödem açısından herhangi bir fark elde edilemedi. Ağız açıklığı ölçümleri yönünden değerlendirildiğinde, oksaprozin ve naproksen sodyum arasında herhangi bir fark bulunamamasına karşın, istatistiksel olarak 3. günde naproksen sodyumun plasebodan daha etkili olduğu görüldü.

Sonuç olarak oksaprozinin, naproksen sodyum ile benzer etkinlikte olduğu ve gömülü diş cerrahisi sonrasında veya öncesinde kullanımının uygun olduğu söylenebilir.

SUMMARY

Extraction of impacted mandibular third molars is a common procedure in oral and maxillofacial surgery. The most common complications after this surgery are oedema, pain and trismus. In this study, oxaprozin which is a long-acting non-steroidal anti-inflammatory drug, naproxen sodium and placebo were compared in terms of preventing or minimalize edema, pain, trismus after impacted madibular third molar surgery.

Present study was performed in 30 volunteer patients who have bilaterally impacted mandibular third molar. The age of our patients actually ranged from 18 to 25. All these patients had been previously examined and confirmed to have their impacted teeth removed. Patients were assigned in order double-blind, crossover, randomized to one of three surgery groups and received oxaprozin or naproxen sodium or placebo, postoperatively. Postoperative edema was measured with ultrasonographic imagery taken before and after surgery and trismus was measured by a comparison of preoperative maximum interincisal opening to postoperative incisal opening with the assistance of calipers. Pain was assessed with the visual analogue scale.

During the operations or postoperative periods, none of the patients reported complications such as an infection, dry socket, bleeding or recovery

delay and no serious side effect was reported. Therefore, there was no report to discontinue the medication because of side effects.

The patients administered oxaprozin and naproksen showed superior results than placebo after surgery in terms of pain parameters, but have no effect on the facial swelling after impacted tooth surgery, statistically significant. Comparing oxaprozin and naproksen groups there was no differences on the mouth opening measures, but statistically naproksen showed superior effect than placebo only post operative 3rd day.

In conclusion, oxaprozin and naproxen sodium have similar effect and use of these drugs on preoperative or postoperative for third molar surgery is proposed.

KAYNAKLAR

1. Tuncer N, Üçok C: Çok sayıda gömülü dişler: 6 vaka raporu. T Klin Diş Hek Bil, 2001;7:96-100.
2. Bocutoğlu O. Gömük maksiller kanin dişler ile fonksiyonda olan maksiller kanin dişlerinin mine ve sement kalınlıklarının incelenmesi, bunların yaşlanma ile ilgileri. Doktora Tezi, Atatürk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağız-Diş-Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı, Erzurum, 1990.
3. Sağlam AA. Tam gömük dişlerin insidansı, meydana getirdikleri komplikasyonlar ve çekim zamanları üzerine klinik ve radyolojik bir araştırma. A.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü A.D.Ç.H. ve Cerrahisi , Doktora Tezi, Erzurum,1995.
4. Özen T. Türk toplumunda gömülü diş sıklığının araştırılması. GATA Sağlık Bilimleri Enstitüsü Oral Diyanoz ve Radyoloji Programı, Doktora Tezi, Ankara,1992.
5. Tokgöz DA. Nonsteroidal ve steroidall antiinflatuar ilaçların ve aprotininin postoperatif ağrı, ödem ve trismus üzerine etkilerinin incelenmesi. G.Ü Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi ABD Doktora Tezi, 1999.
6. Gültekin V. Gömülü alt yirmi yaş dişlerinin çekiminden sonra postoperatif ödem ağrı ve trismus üzerine methylprednisolone'un etkisinin araştırılması. A.Ü Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi ABD Doktora Tezi, 1993.

7. Toker AS. Postoperatif ağrı, trismus ve ödemin kontrolünde rofekoksib, selekoksib ve naproksen sodyumun analjezik ve antiinflamatuvar etkilerinin plasebo kontrollü karşılaştırılması. C.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi ABD Doktora Tezi Sivas, 2003.
8. Esen E: Gömülü mandibuler 3. molar cerrahisinde metilprednizolon sodyum süksinatın postoperatif komplikasyonlar üzerindeki etkisinin klinik, laboratuvar, ultrasonografik ve bilgisayarlı tomografik inceleme sonuçları. H.Ü Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi ABD Doktora Tezi, 1995.
9. Pell GJ, Gregory G. Reporton A Ten Year Study Division Technique for the Removal of Impacted Teeth. Am J Orthod Oral Surg. 1942;28:660
10. Archer WH. Oral and Maxillofacial Surgery. WB Saunders Company. Philadelphia-London-Toronto 1975
11. Türker M, Yücetaş Ş. Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi, Atlas Kitapçılık Tic. Ltd. Şti, Ankara, 1997.
12. Waite ED. Textbook of practical oral surgery. Lea Febiger Philadelphia, 1972:51-52.
13. Schultze-Mosgau S, Holbach LM, Wiltfang J. Cherubism: clinical evidence and therapy. J Craniofac Surg. 2003;14(2):201-6.
14. Ramaglia L, Morgese F, Filippella M, Colao A. Oral and maxillofacial manifestations of Gardner's syndrome associated with growth hormone deficiency: case report and literature review. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod. 2007;103(6):30-4.

15. Tanaka JL, Ono E, Filho EM, Castilho JC, Moraes LC, Moraes ME. leidocranial dysplasia: importance of radiographic images in diagnosis of the condition. *J Oral Sci.* 2006;48(3):161-6.
16. Moraes ME, Moraes LC, Dotto GN, Dotto PP, Santos LR. Dental anomalies in patients with down syndrome. *Braz Dent J.* 2007;18(4):346-50.
17. Chen Y, Duan P, Meng Y, Chen Y. Three-dimensional spiral computed tomographic imaging: a new approach to the diagnosis and treatment planning of impacted teeth. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2006;130(1):112-6.
18. Friedrich RE, Ulbricht C, Ljuba A. The influence of wisdom tooth impaction on root formation. *Ann Anat.* 2003;185(5):481-92.
19. Macías E, de Carlos F, Cobo J. Posttraumatic impaction of both maxillary central incisors. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2003;124(3):331-8.
20. Waite PD, Reynolds RR. Surgical management of impacted third molars. *Semin Orthod.* 1998;4(2):113-23.
21. Anthonappa RP, Omer RS, King NM. Characteristics of 283 supernumerary teeth in southern Chinese children. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2008;105(6):48-54.
22. Peterson LJ, Ellis E, Hupp JR, Tucker MR. Contemporary Oral and Maxillofacial Surgery. The CV Mosby company, St Louis, Washington, Toronto, 1988.
23. Yazıcı SS. Yedi farklı analjezik antiinflamatuvar ilacın postoperatif ağrı, ödem ve trismus üzerine etkileri. A.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi ABD Doktora Tezi, Ankara, 1997.

- 24.** Gültekin V. Gömülü alt yirmi yaş dişlerinin çekiminden sonra postoperatif ödem ağrı ve trismus üzerine metilprednisolonun etkisinin araştırılması. A.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Cerrahi (Diş) Programı, Doktora Tezi, Ankara,1993.
- 25.** Erdem F. Naproksen sodyum ve refekoksibin klinik etkilerinin gömülü mandibular 3. molar cerrahisi sonrasında karşılaştırılması. Y.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Cerrahi (Diş) Programı, Master Tezi, İstanbul, 2002.
- 26.** Tulloch JF, Antczak AA, Wilkes JW. The application of decision analysis to evaluate the need for extraction of asymptomatic third molars. J Oral Maxillofac Surg. 1987;45(10):855-65.
- 27.** Tournas A.S., Tewfik M.A., Chauvin P.J. et all. Multiple unilateral maxillary dentigerous cysts in a non-syndromic patient: A case report and review of the literature. Int J Ped Otorhinlaryngo. 2006;2(1):100-6.
- 28.** Werkmeister R, Fillies T, Joos U, Smolka K. Relationship between lower wisdom tooth position and cyst development, deep abscess formation and mandibular angle fracture. J Craniomaxillofac Surg. 2005;33(3):164-8.
- 29.** Zhu SJ, Choi BH, Kim HJ, et all. Relationship between the presence of unerupted mandibular third molars and fractures of the mandibular condyle. Int J Oral Maxillofac Surg. 2005;34(4):382-5.
- 30.** Kan KW, Liu JKS, Lo ECM. Mesioangular impaction is associated with increased periodontal pocketing on the distal surface of the second molar. J Evi-Based Dent Prac. 2003;1(3):149-50.
- 31.** Glosser JW, Campbell JH. Pathologic change in soft tissues associated with radiographically 'normal' third molar impactions. Br J Oral Maxillofac Surg. 1999;37(4):259-60.

- 32.** Philipsen HP, Reichart PA. Unicystic ameloblastoma. A review of 193 cases from the literature. *Oral Oncol.* 1998;34(5):317-25.
- 33.** Nemcovsky CE, Zubery Y. Root resorption of a first molar related to an impacted third molar. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1994;78(5):555-6.
- 34.** Şener İ. Lokal hemostatik ajanların gömülü alt 3. molar diş operasyonları sonrasında oluşan ödem üzerine etkilerinin incelenmesi. O.M.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi ABD Doktora Tezi Samsun, 2004.
- 35.** Slodov I, Behrents RG, Dobrowski DP. Clinical experience with third molar orthodontics. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 1989;96(6):453-61.
- 36.** Kim JC, Choi SS, Wang SJ, Kim SG. Minor complications after mandibular third molar surgery: type, incidence, and possible prevention. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102(2):4-11.
- 37.** Kuroi J. Impacted and ankylosed teeth: why, when, and how to intervene. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2006;129(4):86-90.
- 38.** Krausz AA, Machtei EE, Peled M. Effects of lower third molar extraction on attachment level and alveolar bone height of the adjacent second molar. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005;34(7):756-60.
- 39.** Bataineh AB. Sensory nerve impairment following mandibular third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 2001;59(9):1012-7.
- 40.** Matocha DL. Postsurgical complications. *Emerg Med Clin North Am.* 2000;18(3):549-64.

41. Gargallo-Albiol J, Buenechea-Imaz R, Gay-Escoda C. Lingual nerve protection during surgical removal of lower third molars. a prospective randomised study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2000;29(4):268-71.
42. Şahin M. Gömülü alt üçüncü büyük azı çekimleri öncesi uygulanan deksametazonun, postoperatif ödem üzerindeki etkisinin ultrasonografik yöntemle değerlendirilmesi, GATA Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi ABD Doktora Tezi, Ankara, 1989 .
43. Pell GJ, Gregory G. Report on a ten year study division technique for the removal of impacted teeth. *Am J Orthod Oral Surg* 1942;28:660
44. Winter GB. Impacted mandibular third molar. St. Louis, Amerikan Medical Book Co. 1926
45. Micó-Llorens JM, Satorres-Nieto M, Gargallo-Albiol J. Efficacy of methylprednisolone in controlling complications after impacted lower third molar surgical extraction. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62(9):693-8.
46. López-Carriches C, Martínez-González JM, Donado-Rodríguez M. Analgesic efficacy of diclofenac versus methylprednisolone in the control of postoperative pain after surgical removal of lower third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2005;10(5):432-9.
47. Delilbasi C, Saracoglu U, Keskin A. Effects of 0.2% chlorhexidine gluconate and amoxicillin plus clavulanic acid on the prevention of alveolar osteitis following mandibular third molar extractions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;94(3):301-4.
48. Troullos ES, Hargreaves KM, Butler DP, Dionne RA. Comparison of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, ibuprofen and flurbiprofen, with methylprednisolone and placebo for acute pain, swelling, and trismus. *J Oral Maxillofac Surg.* 1990;48(9):945-52.

49. Ishihama K, Kimura T, Yasui Y, Komaki M, Ota Y. Azithromycin as prophylaxis for the prevention of postoperative infection in impacted mandibular third-molar surgery. *J Infect Chemother*. 2006;12(1):31-5.
50. Aydın ON. Ağrı ve ağrı mekanizmalarına güncel bakış. *ADÜ Tıp Fak Derg*. 2002;3(2):37-48.
51. Gedikli O. Yüz ağrıları. *KBB ve Baş Boyun Cer Derg*. 1994;2(2):178-81.
52. Alkan İ, Baydaş B. Ağrı ve postoperatif analjezi. *YYÜ Vet Fak Derg*. 2003;14(1):87-90.
53. IASP Pain Terminology. <http://www.iasp-pain.org>, 2008.
54. Büyükyurt MC. Gömük mandibular 3. molar diş operasyonlarında nonsteroid antiinflamatuvar ilaç ve kortikosteroid kombinasyonunun postoperatif ağrı, trimus ve ödem üzerine olan etkilerinin klinik olarak incelenmesi. A.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi ABD Doktora Tezi Erzurum, 2004.
55. Burgaz Y. Preemptif oral tramadolun postoperatif analjezik etkinliğinin morfin naproksen ve plasebo ile karşılaştırılması. *GATA Anesteziyoloji ve Reanimasyon Ana Bilim Dalı Başkanlığı, Uzmanlık Tezi Ankara*, 2000.
56. Ong KS, Tan JM. Preoperative intravenous tramadol versus ketorolac for preventing postoperative pain after third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2004;33(3):274-8.
57. Micó-Llorens JM, Satorres-Nieto M, Gargallo-Albiol J, et al. Efficacy of methylprednisolone in controlling complications after impacted lower third molar surgical extraction. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006;62(9):693-8.

- 58.** Chang DJ, Desjardins PJ, Chen E, et all. Comparison of the analgesic efficacy of rofecoxib and enteric-coated diclofenac sodium in the treatment of postoperative dental pain: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Ther.* 2002;24(4):490-503.
- 59.** Jung YS, Kim MK, Um YJ, et all. The effects on postoperative oral surgery pain by varying NSAID administration times: comparison on effect of preemptive analgesia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;100(5):559-63.
- 60.** Soley S. Değişik anti-inflamatuar ajanların gömülü alt akıl dişlerinin cerrahi çekimleri sonrası oluşan post-operatif ödeme karşı etkilerinin ultrasonografi ile karşılaştırılması İ.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi ABD Doktora Tezi, İstanbul,1989.
- 61.** Odontojenik enfeksiyonlar ve cerrahi tedavileri. C.Ü. Ders Notları. <http://public.cumhuriyet.edu.tr~spolat/ders.htm>.
- 62.** Litkowski LJ, Christensen SE, Adamson DN, et all. Analgesic efficacy and tolerability of oxycodone 5 mg/ibuprofen 400 mg compared with those of oxycodone 5 mg/acetaminophen 325 mg and hydrocodone 7.5 mg/acetaminophen 500 mg in patients with moderate to severe postoperative pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose, parallel-group study in a dental pain model. *Clin Ther.* 2005;27(4):418-29.
- 63.** Al-Khateeb TH, Nusair Y. Effect of the proteolytic enzyme serrapeptase on swelling, pain and trismus after surgical extraction of mandibular third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2008;37(3):264-8.
- 64.** Aoki T, Yamaguchi H, Naito H, Shiiki K, Izawa K, Ota Y, Sakamoto H, Kaneko A. Premedication with cyclooxygenase-2 inhibitor meloxicam

reduced postoperative pain in patients after oral surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2006;35(7):613-7.

65. Vegas-Bustamante E, Micó-Llorens J, Gargallo-Albiol J, et al. Efficacy of methylprednisolone injected into the masseter muscle following the surgical extraction of impacted lower third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2008;37(3):260-3.
66. Dural EÖ. *Farmakoloji. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 1995.*
67. López Carriches C, Martínez González JM, Donado Rodríguez M. The use of methylprednisolone versus diclofenac in the treatment of inflammation and trismus after surgical removal of lower third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2006;11(5):440-5.
68. Yapıcı ET, Keskin M, Yılmaz NT, Toller MÖ. Diflunizal ve tiaprofenik asitin alt gömülü üçüncü molar dişlerin postoperatif ağrı ve trismus üzerine etkilerinin değerlendirilmesi. *C.Ü. Diş Hek Fak Derg* 1999;2(1):33-36.
69. Nørholt SE. Treatment of acute pain following removal of mandibular third molars. Use of the dental pain model in pharmacological research and development of a comparable animal model. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1998;27(1):1-41.
70. Kaczmarzyk T, Wichlinski J, Stypulkowska J, Zaleska M, Panas M, Woron J. Single-dose and multi-dose clindamycin therapy fails to demonstrate efficacy in preventing infectious and inflammatory complications in third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2007;36(5):417-22.
71. Şençift MK. Gömülü mandibuler 3. molar cerrahisinde kullanılan diflunizal ve parasetamolün klinik ve farmakokinetik özelliklerinin karşılaştırmalı

incelenmesi. H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi ABD Doktora Tezi Ankara,1994.

72. Zuniga JR, Phillips CL, Shugars D, etall. Analgesic safety and efficacy of diclofenac sodium softgels on postoperative third molar extraction pain. J Oral Maxillofac Surg. 2004;62(7):806-15.
73. Bocenegro M, Seijas A, Yibirin MG. Effectiveness and tolerability of once-daily nimesulide versus ibuprofen in pain management after surgical extraction of an impacted third molar: A 24-hour, double-blind, randomized, double-dummy, parallel-group study. Curr Ther Res. 2005;66(3):172-80.
74. Pektas ZO, Sener M, Bayram B, et all. A comparison of pre-emptive analgesic efficacy of diflunisal and lornoxicam for postoperative pain management: a prospective, randomized, single-blind, crossover study. Int J Oral Maxillofac Surg. 2007;36(2):123-7.
75. Murat N. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar ve sıçan mide mukozal zedelenmesi. DEÜ Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmakoloji ABD Doktora Programı, İzmir, 2004.
76. Kayaalp SO. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji. Hacettepe-Taş Kitapçılık, Ankara, 2002.
77. Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. Lippicott's Illustrated Reviews: Pharmacology: Millennium Edition-Updated Second Edition. Lippincott Williams&Wilkins, New Jersey, 2001.
78. Çelik FN, Prostaglandin E₁ (PGE₁) analogu (misoprostol) uygulanan gebe sıçan serviksindeki matriks mettaloproteinaz-3 (MMP-3) ve kollojen dağılımı. A.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Histoloji ve Embriyoloji ABD, Yüksek Lisans Tezi, Antalya, 2007.

- 79.** Dökmeci İ. Farmakoloji Temel Kavramlar. Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul, 2000.
- 80.** Dolar E. Üst gastrointestinal sisteme non-steroid anti-inflamatuar ilaçların etkileri ve korunma. Fiz Tıp Reh Derg 1999;45(2):1-4.
- 81.** Kawai S. Cyclooxygenase selectivity and the risk of gastro-intestinal complications of various non-steroidal anti-inflammatory drugs: a clinical consideration. Inflamm Res. 1998;47(2):102-6.
- 82.** Munir MA, Enany N, Zhang JM. Nonopioid analgesics. Med Clin North Am. 2007;91(1):97-111.
- 83.** Ambegaonkar A, Livengood K, Craig T, Day D. Predicting the risk for gastrointestinal toxicity in patients taking NSAIDs: the Gastrointestinal Toxicity Survey. Adv Ther. 2004;21(5):288-300.
- 84.** Lapane KL, Spooner JJ, Mucha L, et al. Effect of nonsteroidal anti-inflammatory drug use on the rate of gastrointestinal hospitalizations among people living in long-term care. J Am Geriatr Soc. 2001;49(5):577-84.
- 85.** Chiang ST, Lassetter KC, Fluck ER, Janssen FW, Leelavathi D, Hubsher JA. Oxaprozin dose proportionality. J Clin Pharmacol. 1984;24(11-12):515-22.
- 86.** Reddy KV, Rao DS, Vyas K, Reddy GO. LC method for the quantitative determination of oxaprozin and its impurities in the bulk drug. J Pharm Biomed Anal. 2000;22(4):651-9.
- 87.** Maestrelli F, Cecchi M, Cirri M. Comparative study of oxaprozin complexation with natural and chemically-modified cyclodextrin in solution and in the solid state. J Incl Phenom Macrocycl Chem. 2008;10(8):84-87.

- 88.** Heller B, Tarricone R. Oxaprozin versus diclofenac in NSAID-refractory periarthritis pain of the shoulder. *Curr Med Res Opin.* 2004;20(8):1279-90.
- 89.** Huskisson EC, Weaver AL. Foreword. *Inflammopharmacology.* 2002;10(3):157-8.
- 90.** Davies NM. Clinical pharmacokinetics of oxaprozin. *Clin Pharmacokinet.* 1998;35(6):425-36.
- 91.** Rainsford KD, Omar H, Ashraf A. Recent pharmacodynamic and pharmacokinetic findings on oxaprozin. *Inflammopharmacology.* 2002;10:185-293.
- 92.** Greenblatt DJ, Scavone JM. Pharmacokinetics of oxaprozin and other nonsteroid anti-inflammatory agents. *Sem Arthr Rheumat.* 1986;15:18-26.
- 93.** Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J.* 2004;18(7):790-804.
- 94.** Emery P. Clinical implications of selective cyclooxygenase-2 inhibition. *Scand J Rheumatol Suppl.* 1996;102(25):23-8.
- 95.** di Marzo V, Bisogno T, de Petrocellis L. Anandamid: Some like it hot. *Tren Pharmal Scien.* 2001;22(7):346-49.
- 96.** Dallegri F, Bertolotto M, Ottonello L. A review of the emerging profile of the anti-inflammatory drug oxaprozin. *Expert Opin Pharmacother.* 2005;6(5):777-85.
- 97.** Bevilacqua M, Effects of oxaprozin and of other 2-Arylpropionic acid derivates on nuclear factor kB (NF-kB) activation. *Inflammopharmacology.* 2002;10(3):173-83.

- 98.** Tak PP, Firestein GS. NF-kappaB: a key role in inflammatory diseases. *J Clin Invest.* 2001;107(1):7-11.
- 99.** Erdem F. Naproksen sodyum ve rofekoksibin klinik etkilerinin gömülü mandibular 3. molar cerrahisi sonrasında karşılaştırılması. Y.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü ADÇH ve Cerrahisi ABD, Master Tezi, İstanbul, 2002.
- 100.** Rahimov Ü. Naproksen sodyumun perkütan koroner girişim sonrası inflamatuvar göstergeler üzerine etkisi. A.Ü. Tıp Fakültesi Kardiyoloji ABD, Ankara, 2003.
- 101.** Günel M. Steroid yapıda olamayan analjezik-antiinflamatuvar ilaçların çizgili kas üzerine etkileri. A.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü ADÇH ve Cerrahisi ABD, Doktora Tezi, Ankara, 1993.
- 102.** Beeman CS. Third molar management: a case for routine removal in adolescent and young adult orthodontic patients. *J Oral Maxillofac Surg.* 1999 Jul;57(7):824-30.
- 103.** Üstün Y, Erdogan O, Esen E, Karsli ED. Comparison of the effects of 2 doses of methylprednisolone on pain, swelling, and trismus after third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2003;96(5):535-9.
- 104.** Zandi M. Comparison of corticosteroids and rubber drain for reduction of sequelae after third molar surgery. *Oral Maxillofac Surg.* 2008 May;12(1):29-33.
- 105.** Laureano Filho JR, Maurette PE, Allais M, et all. Clinical comparative study of the effectiveness of two dosages of Dexamethasone to control postoperative swelling, trismus and pain after the surgical extraction of mandibular impacted third molars. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2008;13(2):129-32.

- 106.** Esen E, Taşar F, Akhan O. Determination of the anti-inflammatory effects of methylprednisolone on the sequelae of third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 1999;57(10):1201-6.
- 107.** Lacasa JM, Jiménez JA, Ferrás V, et al. Prophylaxis versus pre-emptive treatment for infective and inflammatory complications of surgical third molar removal: a randomized, double-blind, placebo-controlled, clinical trial with sustained release amoxicillin/clavulanic acid (1000/62.5 mg). *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2007;36(4):321-7.
- 108.** Bulut ÖE. Gömülü mandibuler 3. molar dişlerin cerrahi çekimi sonrasındaki akut faz reaksiyonunun incelenmesi. H.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Cerrahi (Diş) Programı, Doktora Tezi Ankara, 1995.
- 109.** Delilbasi C, Saracoglu U, Keskin A. Effects of 0.2% chlorhexidine gluconate and amoxicillin plus clavulanic acid on the prevention of alveolar osteitis following mandibular third molar extractions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2002;94(3):301-4.
- 110.** Arteagoitia I, Diez A, Barbier L, Santamaría G, Santamaría J. Efficacy of amoxicillin/clavulanic acid in preventing infectious and inflammatory complications following impacted mandibular third molar extraction. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2005;100(1):11-8.
- 111.** Calvo AM, Sakai VT, Giglio FP, et al. Analgesic and anti-inflammatory dose-response relationship of 7.5 and 15 mg meloxicam after lower third molar removal: a double-blind, randomized, crossover study. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2007;36(1):26-31.
- 112.** Poeschl PW, Eckel D, Poeschl E. Postoperative prophylactic antibiotic treatment in third molar surgery--a necessity? *J Oral Maxillofac Surg.* 2004;62(1):3-8.

- 113.** Yoshii T, Hamamoto Y, Muraoka S, Furudo S, Komori T. Differences in postoperative morbidity rates, including infection and dry socket, and differences in the healing process after mandibular third molar surgery in patients receiving 1-day or 3-day prophylaxis with lenampicillin. *J Infect Chemother.* 2002;8(1):87-93.
- 114.** Monaco G, Staffolani C, Gatto MR, et all. Antibiotic therapy in impacted third molar surgery. *Eur J Oral Sci.* 1999;107(6):437-41.
- 115.** Ataoğlu H, Oz GY, Candirli C, Kiziloğlu D. Routine antibiotic prophylaxis is not necessary during operations to remove third molars. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2008;46(2):133-5.
- 116.** Thomas DW, Hill CM. An audit of antibiotic prescribing in third molar surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1997;35(2):126-8.
- 117.** Blondeau F, Daniel NG. Extraction of impacted mandibular third molars: postoperative complications and their risk factors. *J Can Dent Assoc.* 2007;73(4):325.
- 118.** Olmedo MV, Gálvez R, Vallecillo M. Double-blind parallel comparison of multiple doses of ketorolac, ketoprofen and placebo administered orally to patients with postoperative dental pain. *Pain.* 2001;90(1-2):135-41.
- 119.** Tekin U. Gömük akıl dişi operasyonlarında kısa yarı ömürlü diklofenak potasyum ve uzun yarı ömürlü nabumetonun analjezik ve antieflamatuar etkilerinin değerlendirilmesi. E.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi ABD Doktora Tezi, İzmir,1995.
- 120.** Türk Anesteziyolojive Reaminasyon Derneği. Postoperatif ağrı tedavisi. Mart-2006.

121. Eti-Aslan F. Postoperatif ağrı değerlendirmesinde görsel kıyaslama ve basit tanımlayıcı ölçeklerin duyarlılık ve seçiciliklerinin karşılaştırılması. 6. Ulusal Hemşirelik Kongresi, Ankara, 178-186.
122. Cline ME, Herman J, Show F, Marton RD (1992) Standardization of the visual analogue scale, Nurs Res, 1992;41(6):378-379.
123. Collins SL, Moore RA, McQuay HJ. The visual analogue pain intensity scale: what is moderate pain in millimetres? Pain. 1997;72(1-2):95-7.
124. Fisher SE, Frame JW, Rout PGJ, et all. Factors affecting the onset and severity of pain following the surgical removal of unilateral impacted mandibular third molar teeth. Br Dent J. 1988;11:351-354.
125. Hepso HV, Lokken P, Bjomson, J., et all. Double-blind cross-over study of the effect of acetylsalicylic acid on bleeding and post-operative course after bilateral oral surgery. Europ. J. Clin. Pharmacol. 1976;10:217-225.
126. Forman GH. A radiographic method of assessing post-operative swelling. Br Dent J. 1964;18:149-151
127. Berge TI. Visual analogue scale assessment of postoperative swelling. A study of clinical inflammatory variables subsequent to third-molar surgery. Acta Odontol Scand. 1988;46(4):233-40.
128. Burke PH, Banks P, Beard LF, Tee JE, Hughes C. Stereophotographic measurement of change in facial soft tissue morphology following surgery. Br J Oral Surg. 1983;21(4):237-45.
129. Schaberg J. Stuller C, Edwards S.M. Effect of methylprednisolone on swelling after orthognatic surgery. J Oral Maxillofac Surg. 1984;42:356-361.

- 130.** Siegert R. Ultrasonography of inflammatory soft tissue swellings of the head and neck. *J Oral Maxillofac Surg.* 1987;45:842-846.
- 131.** Kişnişçi R, Tüz HH, Sancak T. Sanlıdilek U. Temporomandibuler düzensizliklerde ultrasonografinin artrografik görüntüleme ile karşılaştırılması. *Türk Oral ve Maxillofas Cer Der.* 1998;2(1-2):61-67.
- 132.** Bulat F. Naproksenin postoperatif dentoalveoler ağrıya olan analjezik etkisinin klinik olarak araştırılması. A.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü ADÇH ve Cerrahisi ABD, Doktora Tezi, Ankara,1987.
- 133.** Winter L Jr, Post A. Double-blind comparison of single oral doses of oxaprozin, aspirin, and placebo for relief of post-operative oral surgery pain. *J Int Med Res.* 1983;11(5):308-14.
- 134.** Cooper S, Itkin A, Zweig B. Comparison of oxaprozin, aspirin, and placebo in a dental impaction pain model. *Advance Ther.* 1992;9(3):184-93.
- 135.** Markovic A, Todorovic Lj. Effectiveness of dexamethasone and low-power laser in minimizing oedema after third molar surgery: a clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2007;36(3):226-9.
- 136.** Lucian S.B. A clinical evaluation of an antihistaminic preparation in oral surgery. *Oral Surgery.* 1956;9:928-931
- 137.** van der Westhuyzen AJ, Becker PJ, Morkel J, Roelse JA. A randomized observer blind comparison of bilateral facial ice pack therapy with no ice therapy following third molar surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 2005;34(3):281-6.
- 138.** Leone M, Richard O, Antonini F, Rfousseau S, et all. Comparison of methylprednisolone and ketoprofen after multiple third molar extraction: a

randomized controlled study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2007;103(1):7-9.

- 139.** Morse Z, Tump A, Kevelham E. Ibuprofen as a pre-emptive analgesic is as effective as rofecoxib for mandibular third molar surgery. *Odontology.* 2006;94(1):59-63.
- 140.** Kiersch TA, Halladay SC, Koschik M: A double-blind, randomized study of naproxen sodium, ibuprofen and placebo in postoperative dental pain. *Clin Ther,* 1993;15(5):845-854.
- 141.** Averbuch M, Katzper M. Baseline pain and response to analgesic medications in the postsurgery dental pain model. *J Clin Pharmacol.* 2000;40(2):133-7.
- 142.** Hawkins C, Hanks GW. The gastroduodenal toxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: a review of the literature. *J Pain Symptom Manage.* 2000;20(2):140-51.
- 143.** Armstrong EP, Malone DC. The impact of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure, with an emphasis on newer agents. *Clin Ther.* 2003;25(1):1-18.
- 144.** Savage MG, Henry MA. Preoperative nonsteroidal anti-inflammatory agents: review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2004;98(2):146-52.
- 145.** Bensen WG, Zhao SZ, Burke TA, et al. Upper gastrointestinal tolerability of celecoxib, a COX-2 specific inhibitor, compared to naproxen and placebo. *J Rheumatol.* 2000;27(8):1876-83.

- 146.** Simon LS, Weaver AL, Graham DY, et al. Anti-inflammatory and upper gastrointestinal effects of celecoxib in rheumatoid arthritis: A Randomized Controlled Trial. *JAMA*. 1999;282(20):1921-8.
- 147.** Rainsford KD. Comparative irritancy of oxaprozin on the gastrointestinal tract of rats and mice: relationship to drug uptake and effects in vivo on eicosanoid metabolism. *Aliment Pharmacol Ther*. 1988;2(5):439-50.
- 148.** Lucker PW, Venitz J, Ahrens S et al. Gastric irritation of oxaprozin, a new nonsteroidal, antiinflammatory drug, in comparison to acetylsalicylic acid and indomethacin: a gastric potential difference analysis. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*. 1987;9(7):469-75.
- 149.** Kean WF. Oxaprozin: kinetic and dynamic profile in the treatment of pain. *Curr Med Res Opin*. 2004;20(8):1275-7.
- 150.** Yood MU, Watkins E, Wells K, Kucera G, Johnson CC; Eva. The impact of NSAID or COX-2 inhibitor use on the initiation of antihypertensive therapy. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2006;15(12):852-60.
- 151.** Brinker A, Goldkind L, Bonnel R, et al. Spontaneous reports of hypertension leading to hospitalization in association with rofecoxib, celecoxib, nabumetone and oxaprozin. *Drugs Aging*. 2004;21(7):479-84.

EKLER

Ek 1

	OKSAPROZİN	NAPROKSEN	PLASEBO
Mezioanguler	13	10	11
Distoanguler	1	0	2
Horizontal	2	4	3
Vertikal	4	6	4
Sınıf I	8	6	5
Sınıf II	12	14	14
Sınıf III	0	0	1
Grup A	0	0	2
Grup B	15	13	13
Grup C	5	7	5

Ek 2

OPERASYON SONRASI BAKIM

A. YARA BAKIMI

1. Konmuş olan gazlı bezi 30 dakika boyunca ısırmız.
2. İlk 24 saat boyunca sigara içmeyin. İçmeniz kanamaya neden olabilir ve yara iyileşmesi olumsuz yönde etkilenebilir.
3. Operasyon bölgesini görebilmek için dudak ve yanağınızı germeye çalışmayınız.

B. KANAMA

1. Cerrahi işlem yapılan bölgede sızıntı şeklinde kanama olması normaldir. Sabah yastığınızda kan lekesi görebilirsiniz.
2. Kanamaya neden olmamak için emme hareketi yapmayınız ve tükürmeyiniz.
3. Eğer kanama tekrar başladıysa, nemli bir gazlı bezi çekim yarası üzerine basınç yapacak şekilde koyarak ısırmız. Bu işleme 30 dakika devam ediniz.
4. Başınızı yüksekte tutunuz. Yatarken birkaç yastık kullanabilirsiniz.

C. RAHATSIZLIK, SIKINTI

1. Cerrahi sonrası biraz rahatsızlık normaldir. Doktorunuzun yazdığı ilaçlarla bu rahatsızlık kontrol edilebilir, fakat tamamen ortadan kaldırılamayabilir.
2. Ağrı kesiciler bulantıya neden oluyorsa, bir bardak su ve bir miktar yiyecek ile birlikte alın.

D. DİYET

1. 2 saat süreyle bir şey yiyip içmeyiniz.
2. Çok miktarda sıvı almanız önemlidir. Pipet kullanmayınız, çünkü kanamaya sebep olabilir.
3. Cerrahi sonrası mümkün olduğu kadar kısa sürede normal yemek düzeninize dönünüz.

E. AĞIZ BAKIMI

1. İlk 8 saat süresince ağızınızı çalkalamayınız ve dişlerinizi fırçalamayınız.
2. Daha sonra doktorunuz tarafından bir gargara verildiyse, tarif edildiği şekilde kullanınız.
3. Yara bölgesi hariç, dişlerinizi fırçalamaya başlayınız.
4. Bu sırada dokulara fazla basınç yapmadan pamuklu çubuk kullanarak operasyon bölgesini de temizleyebilirsiniz.
5. Yaklaşık 3 gün içinde yumuşak bir fırça ile yara bölgesi de dahil tüm dişlerinizi fırçalamaya başlayabilirsiniz.

F. ŞİŞME

1. Cerrahi sonrası şişme görülmesi normaldir. Şişme, cerrahi sonrası yaklaşık 48 saatte en büyük boyutuna ulaşır ve genellikle 4 ile 6 gün içinde geçer.

G. DİNLENME

Cerrahi sonrası 12 saat boyunca aşırı konuşmaktan ve yorucu aktivitelerden kaçınınız.

H. MORARMA

Cerrahi uygulanan bölgede hafif bir morarma görülebilir. Bazı kişiler

I. SERTLİK

Cerrahi sonrası, çene kaslarında sertlik ve ağzın açıklığında kısıtlama görülebilir. Bu normaldir ve 5 ile 10 gün içinde düzelecektir.

J. DİKİŞLER

Cerrahi uygulanan bölgede dikiş mevcutsa, yaklaşık bir hafta sonra doktorunuz tarafından alınmaları gereklidir.

K. AŞAĞIDAKİ DURUMLARDA DOKTORUNUZA BAŞVURUNUZ.

1. Ağrı kesiciler ile kontrol altına alamadığımız, aşırı ağrı varlığında,
2. Bahsedildiği şekilde gazlı bez ısırmaya rağmen kanamanız devam ediyorsa,
3. Cerrahi sonrası üçüncü günde bile büyümekte olan bir şişlik varsa,
4. Ateşiniz yükseldiyse

Ek-3

Adı Soyadı:

Tarih:

Yaş:

Cinsiyet:

Kilo:

Endikasyon:

Operasyon Zamanı:

Kemik Kaldırma Süresi:

Hastanın Grubu:

Opere Edilen Taraf: Sağ () Sol ()

1) Kullandığımız ilaç sizde aşağıdaki etkilerden birini oluşturduysa işaretleyiniz.

- Baş ağrısı a) hafif b) orta c) şiddetli
- Baş dönmesi a) hafif b) orta c) şiddetli
- Mide bulantısı a) hafif b) orta c) şiddetli
- Kusma a) hafif b) orta c) şiddetli
- Deride kızarıklık a) hafif b) orta c) şiddetli
- Karın ağrısı a) hafif b) orta c) şiddetli
- Kalp çarpıntısı a) hafif b) orta c) şiddetli
- Boğaz ağrısı a) hafif b) orta c) şiddetli

2) Kullandığımız ilaç hakkındaki görüşlerinizi aşağıdaki örneğe göre işaretleyerek belirtiniz.

(0) çok zayıf (1) zayıf (2) iyi (3) çok iyi (4) mükemmel

1.gün (0) (1) (2) (3) (4)

3.gün (0) (1) (2) (3) (4)

3) Operasyon sonrası dönemde ilave bir ağrı kesiciye ihtiyaç duydunuz mu?

Evet ()

Hayır ()

4) Kullanmış olduğunuz ilacı tekrar tercih eder misiniz?

Evet ()

Hayır ()

Ek-4

Adı Soyadı:

Tarih:

AĞRI

VAS değerleri (mm)			
30. dakika		12. saat	
1. saat		24. saat	
2. saat		2. gün	
3. saat		3. gün	
4. saat		4. gün	
5. saat		5. gün	
6. saat		6. gün	
8. saat		7. gün	
10. saat			

ÖDEM

Ultrasonografik ölçüm (mm)		
Operasyon öncesi	3. gün	7. gün

TRİSMUS

Ağız açıklığı ölçüm (mm)		
Operasyon öncesi	3. gün	7. gün

ÖZGEÇMİŞ

18/12/1980 yılında Zonguldak'ta doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Ankara'da tamamladım. 1999 yılında girdiğim Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nden 2004 yılında mezun oldum. Aynı yıl Cumhuriyet Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dal'ına doktora öğrencisi olarak girdim.

TEŞEKKÜR

Hayatım boyunca desteğini hiçbir zaman esirgemeyen ve bugünlere gelmemde büyük fedakârlık gösteren sevgili anneme,

Doktora programım süresince mesleki bilgi ve tecrübesinden yararlandığım ve tez çalışmam sırasında yardımlarını esirgemeyen doktora hocam Sayın Doç. Dr. Serkan Polat'a,

Radyolojik değerlendirmelerdeki katkılarından dolayı Dr. Fatih İnce ve Doç.Dr. Cesur Gümüş'e,

İstatistiksel analizdeki yardımlarından dolayı Yrd.Doç.Dr. Ziyet Çınar'a,

Doktora süresi boyunca ve çalışmam sırasında desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen sevgili asistan arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Numune ilaç desteklerinden dolayı Biomeks ilaç firmasına da ayrıca teşekkür ederim.