

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

PREOPERATİF OLARAK UYGULANAN İNTRAVENÖZ
PARASETAMOL VE İBUPROFEN ORAL
SÜSPANSİYONUN GÖMÜLÜ MANDİBULAR
ÜÇÜNCÜ MOLAR CERRAHİSİ SONRASI
ANALJEZİK ETKİNLİĞİ VE GÜVENLİĞİ
AÇISINDAN KARŞILAŞTIRILMASI

Birkan Taha ÖZKAN

DOKTORA TEZİ

AĞIZ, DİŞ ve ÇENE HASTALIKLARI
ve CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

Danışman

Doç. Dr. Ercan DURMUŞ

KONYA-2008

ÖNSÖZ

Öncelikle hayatımın her safhasında yanımda olan, canımdan çok sevdiğim, her türlü desteklerini hiç çekinmeden seferber eden aileme,

Danışmanım, Değerli Hocam, Bölüm Başkanımız Sayın Doç. Dr. Ercan DURMUŞ beye,

Çalışmada hastaların biyokimyasal analizinde yardımcı olan Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı öğretim üyesi Sayın Yrd. Doç. Dr. Sevil KURBAN hanıma,

Tez Savunma Jüri üyesi olarak görev alan ve çok değerli katkılarını benimle paylaşan Doç. Dr. Timuçin BAYKUL beye,

İstatistiksel değerlendirmeler sırasında yardımcı olan Selçuk Üniversitesi Eğitim Fakültesi öğretim üyesi Doç. Dr. Ali Murat SÜNBÜL beye,

Tez çalışmam boyunca hasta grubumu oluşturmamda sabırla bana yardımcı olan tüm değerli bölüm hocalarıma, mesai arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personelimize

En içten duygularımla teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

i.ÖNSÖZ

ii.İÇİNDEKİLER

iv.SİMGELER VE KISALTMALAR

1. GİRİŞ	1
1.1. İnflamasyon	2
1.1.1. Akut İnflamasyon	3
1.2. Çekim Sonrası İnflamasyon Süreci	4
1.3. Ağrı	5
1.3.1. Ağrının Değerlendirilmesi	8
1.3.1.1. Niteliksel Değerlendirme	8
1.3.1.2. Niceliksel Değerlendirme	10
1.3.1.3. Postoperatif Ağrı Tedavisi	11
1.4. Sınırlı Ağız Açıklığı (Trismus)	12
1.5. Ödem (Şişlik)	14
1.6. Antiinflamatuvar İlaçların Sınıflaması	15
1.6.1. Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçların Kimyasal	16
Sınıflandırılması	
1.6.2. Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar	16
1.6.2.1. Etki Mekanizmaları	17
1.6.2.2. Yan Etkileri	19
1.7. Diş Hekimliğinde Sık Kullanılan Nonsteroidal	19
Antiinflamatuvar İlaçlar	
1.7.1. Asetil Salisilik Asit	19
1.7.2. Propiyonik Asit Türevleri	20
1.7.2.1. İbuprofen	20
1.7.2.2. Naproksen	21
1.7.2.3. Ketoprofen	22
1.7.2.4. Flurbiprofen	22
1.7.3. Fenil Asetik Asit Türevleri	22
1.7.3.1. Diklofenak	22

1.7.4. Non asidik İlaçlar.....	23
1.7.4.1. Nimesulid.....	23
1.7.4.2. Selekoksib ve Rofekoksib.....	23
1.7.5. Paraaminofenol Türevleri.....	24
1.7.5.1 Parasetamol (Asetaminofen).....	24
1.8. Hepatotoksisite.....	26
1.9. Gömülü Üçüncü Molar Cerrahisinde Parasetamol ve.....	29
İbuprofen İlaçlar Kullanılarak Yapılan Çalışmalar	
2. GEREÇ ve YÖNTEM.....	32
2.1. Bireyler	32
2.2. Deney Grupları	33
2.3. Verilerin Toplanması.....	33
2.4. Karaciğer Enzim Analizi.....	35
2.5. İstatistiksel Metod.....	36
3. BULGULAR.....	38
3.1. Ameliyat Gününde Ağrının Değerlendirilmesi.....	38
3.2. Sınırlı Ağız Açıklığı.....	42
3.3. İlaçların Güvenlik ve Hepatotoksisite Açısından.....	44
Değerlendirilmesi	
4. TARTIŞMA.....	46
5. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	54
6. ÖZET.....	55
7. SUMMARY.....	57
8. KAYNAKLAR.....	59
9. EKLER.....	76
10.ÖZGEÇMİŞ.....	78

SİMGELER VE KISALTMALAR

Alanin transferaz	ALT
Alkalın fosfataz	AP
Aspartat aminotransferaz	AST
Görsel analog ölçütü yöntemi	GAÖY
İlacın tetiklediği karaciğer hasarı	İTKH
Laktik Dehidrogenaz	LDH
Nonsteroidal Antiinflamatuvar	NSAİ

1. GİRİŞ

İnsanoğlunun geçirdiği evrim sırasında çene kemiklerindeki küçülme ve daralma oranları diş boyutlarındaki kayıplarından daha fazla olduğu için, dişler alveolar arklarda daha zor yer bulabilmektedir. Bu nedenle günümüz insanında çapraşıklık, gömüklük ve yer darlığı çok sık görülmektedir (Günaydın ve ark 1987, Rajasuo ve Meurman 1993).

Mandibular üçüncü molar dişler gömülülük sıklığı en fazla olan dişler olup bu dişlerin ameliyatla çekilmesi çene ve yüz cerrahisinin çalışma alanının büyük bir bölümünü teşkil etmektedir (Bailey ve ark 1993, Guralnick 1984, Günbay ve Günbay 1993, Kugelberg 1992 Mocan 1981)

Gömülü diş çekiminden sonra oluşan rahatsızlıkları azaltmak amacıyla birçok ilaç kullanılmaktadır (Spilka 1961). Cerrahi çekim sonrası dönemde gelişen ağrı, şişlik ve trismus gibi rahatsızlıkların şiddeti ve miktarı, inflamatuvar sürecin farmakolojik olarak kontrol altına alınmasıyla azaltılabilir (Mense 1981, Ito ve ark 1998).

Ağrı, gömülü diş cerrahisi sonrasında hala en sık karşılaşılan şikayettir (Petersson ve ark 2005) ve bu tür cerrahi işlemler yoğun bir ağrıyla neticelenir (Ahlberg 1978, Crunkhorn ve Willis 1971). Ağrıya neden olabilecek faktörler çok sayıdadır, fakat çoğu inflamatuvar süreçle ilişkilidir ve cerrahi travmayla başlar. İnflamatuvar sürecin kontrol altına alınmasıyla, ağrı yoğunluğu ve ciddiyeti azaltılabilir (Sisk ve Bonnington 1985, Dionne 1987).

Ağız içindeki cerrahi işlemler sonrasında gelişen ağrıyı azaltmak amacıyla ağrı kesici özelliği olan ilaçların ameliyat öncesinde uygulanması olası bir çözüm olarak tartışılmaktadır.

Literatürde gömülü alt üçüncü molar dişlerin çekimini takiben oluşan cerrahi ağrı modeli ağrı kesici ilaçların gelişimi, değerlendirilmesi ve kıyaslanması açısından uygun görülmektedir (Urguart 1994). Ağrı kesiciler en yaygın tüketilen tıbbi ilaçlardır ve zehirlenmeden dolayı ölüme sebebiyet veren en yaygın ikinci etkindir.

Ölüme neden olması açısından ilaçların ve kimyasal maddelerin tetiklediği karaciğer hasarı konusu hepatoloji bilim dalında artan bir ilgiye sahip olmuştur (Waters ve Riely 1995).

NSAİ (Nonsteroidal Antiinflamatuvar) ilaçlar ve parasetamol, bu ilaçların farmakodinamik bilgilerinin sınırlı olmasına rağmen günümüzde yeni doğanlarda ve bebeklerde en yaygın kullanılan ağrı kesicilerdir (Evelyn ve Anderson 2006). İbuprofen ve parasetamol üçüncü molar cerrahisinden sonra şiddetli derecede ağrıya sahip olan hastaların ameliyat sonrası ağrı kontrolünde yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Marel ve ark 2001, Jones ve ark 1997).

Parasetamol yüz yılı aşkın bir süredir çok geniş yaş aralığında güvenle kullanılmakta olan bir ilaçtır. 2 gr'lık intravenöz formu ise son yıllarda kullanıma girmiştir. Literatürde 2 gr intravenöz parasetamolün ameliyat sonrası uygulanmasını öneren tek bir çalışma mevcutken, ameliyat öncesi uygulanarak postoperatif etkinliğini belirlemeye yönelik bir çalışma bulunmamaktadır. İbuprofen ise sık kullanılan NSAİ ilaçlardandır ancak intravenöz formu mevcut değildir. Bu çalışmanın amacı, gömülü alt üçüncü molar diş çekimi yapılacak olan hastalarda, 2 gr intravenöz parasetamol ile ağız yoluyla verilen çözünebilir formdaki 400 mgr'lık ibuprofenin yetişkin dozunun ameliyat öncesi kullanımlarının postoperatif dönemdeki analjezik etkinlikleri, ağız açıklığına etkileri ve hepatotoksik etkilerinin kıyaslanmasıdır.

1.1 İnflamasyon

İnflamasyon, dokuların iltihap ya da hasara tepkisi olup kimyasal araçlar ve hücreler arasındaki şaşırtıcı bir etkileşim zincirinin tetikleyip sürdürdüğü çok etkili bir koruma ve onarım mekanizmasıdır. Ateş, kızarıklık ve şişlik kan damarlarının genişlemesi ve geçirgenliğindeki artış sonucu gelişir. Bu hasarlı bölgede lökositlerin ve onarıcı proteinlerin bir araya toplanmasını kolaylaştırıcı bir tepkidir. Ağrıya, hasarlı doku ve bağışıklık hücrelerinden ağrı oluşturan maddelerin salınması yol açar (Dray 1995).

İnflamasyonun fonksiyonu, vücudun savunma sistemini harekete geçirerek bunu travma bölgesine ulaştırmak ve böylece uyarı kaynağını baskılamaktır (Bhaskar 1986, Robbins ve ark 1984).

Travma kaynağı ne olursa olsun inflamasyonda değişiklikler aynıdır. Bölgeye fagositik hücreleri (nötrofil, makrofaj, histiosit) ulaştırarak bakteri, ölü hücre ve diğer artıkları ortadan kaldırmak, antikorları bölgeye taşımak, ödem yolu ile irritanı pasif hale getirip sulandırarak tamir olayını başlatmaktır (Bhaskar 1986).

İnflamasyon, doğal ve olması gereken bir olay olup rejenerasyon ile iç içedir. Doku onarımı inflamasyonun erken fazında başlar, ancak travma bittikten sonra tamamlanır. İnflamasyon olmadan yara hiçbir zaman iyileşmez, aksi halde travmatize doku infekte olup iltihaplı hale dönüşür (Robbins ve ark 1984, Gersema ve Baker 1992).

İnflamatuvar cevap başlıca 4 tipte görülmektedir.

1. Akut inflamasyon
2. Subakut inflamasyon
3. Kronik inflamasyon
4. Kronik granülomatöz inflamasyon (Bhaskar 1986).

1.1.1 Akut İnflamasyon

Akut inflamasyon, patojen ajanlar, fiziksel uyarılar (yanık, radyasyon, travma), kimyasal nedenler ve immünolojik reaksiyonların sonucunda meydana gelmektedir (Robbins ve ark 1984).

Sıvı ve plazma proteinlerinin damarsal sistemden hücreler arası dokuya geçmesi ve lökositlerin, özellikle nötrofillerin göçü akut inflamasyonun kendine has özelliğidir (Robbins ve ark 1984).

İnflamatuvar cevabın oluşma alanı vaskülarize bağ dokusudur. Bu doku içinde plazma, dolaşımdaki hücreler, kan damarları ve bağ dokusunun hücresel ve

hücre dışı bileşikleri bulunur. Dolaşımdaki hücreler nötrofil, monosit, eosinofil, bazofil ve trombositler olup inflamasyon için çok önemlidir (Robbins ve ark 1984).

İnflamasyonun belli başlı bulguları; Ağrı (dolor), bölgesel ısı artışı (calor), şişlik (tumor), kızarıklık (rubor) ve fonksiyon kaybı (functio laesa) 'dır (Hotz 1986, Robbins ve ark 1984, Thomas 1991, Troullos ve ark 1990).

İnflamasyon klinik ve patolojik olarak seröz, fibröz, pürülan ve hemorajik olabilir, fakat mekanizması hep aynıdır (Hotz 1986).

Cerrahi girişimler sonrası oluşan inflamasyon, vasküler geçirgenlik artışı, lökositlerin göçü, inflamasyonun kimyasal araçlarının lökositlerden serbestleşmesi ve bu araçların kinin ve başka araçlarla tepkimeye girmesi ile karakterizedir (Hotz 1986).

İnflamatuvar alanda lizozomal enzimler (hiyaluridaz, kollojenaz) serbestleşmekte, böylece damar geçirgenliği daha da artmaktadır (Hotz 1986).

1.2 Çekim Sonrası İnflamasyon Süreci

Gömülü üçüncü molar dişlerin cerrahi çekimleri sonrası yumuşak ve kemik dokuda bir travma oluşmaktadır. Buna bağlı olarak en sık görülen lokal şikayetler:

- Ağrı
- Ödem
- Trismus ve
- Disfonksiyonlar (yutkunma, çiğneme ve konuşma bozukluğu)' dır (Amin ve

Laskin 1983, Dökmeci 1987, Forsgren ve ark 1985, Hotz 1986, Sisk ve Bonnington 1985).

Bu lokal belirtiler, hücre hasarı veya ölümüne karşı vücudun doğal savunma mekanizması olan inflamasyon nedeniyle ortaya çıkmaktadır (Gersema ve Baker 1992). İyileşme için inflamatuvar sürecin gerekliliği sıkça vurgulanmaktadır. (Ebert 1965). Tüm bu komplikasyonların görülme sıklığı ve şiddeti daha çok dişin derinliği

yani tamamen kemik içine gömülü olup olmamasına ve hastanın yaşına bağlıdır (Bruce ve ark 1980, Hinds ve Frey 1980, Osborn ve ark 1985).

Cerrahi girişim sonrasındaki inflamasyon üç farklı fazda oluşmaktadır.

Başlangıç fazında histamin ve seratonin serbestleşmektedir. Birinci fazdan 30-60 dakika sonra meydana gelen ikinci faz kininler tarafından yönlendirilir. Üçüncü ve son faz ise prostoglandin etkisi altındadır (Uğur 1995).

Histamin ve bradikinin birbirlerine benzer fonksiyonlar gösterip, serbest duyu sinir uçlarını direkt olarak uyararak ödem formasyonunda da etkili olurlar. Histamin, mast hücrelerinin degranülasyonu ile serbestleşmekte, özellikle akut ağrı ve ödem oluşmasında rol almaktadır (Tekin 1995).

Bradikinin, araşidonik asit zinciri ile temasa geçerek hiperaljezi ve artmış damarsal geçirgenliğe neden olmaktadır. Her iki kimyasal aracı da kısa yarı-ömüre sahip olup, asıl görevleri travma sonrası erken dönemde görülmektedir (Tekin 1995).

Ağrının ve inflamasyonun uzamış süreci tamamıyla prostoglandin formasyonu ve görevi ile bağlantılıdır (Tekin 1995).

1.3 Ağrı

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı tarafından “ağrı”; vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan olası bir doku hasarı ile birlikte seyreden, insanın geçmişteki tüm deneyimlerini kapsayan, hoş olmayan, endişe verici ve duyuşsal bir algı olarak tanımlanmaktadır. Ağrı, organizmanın yaklaşan doku hasarını hissedip zarar görmesini engelleyen bir uyarı sinyalidir (Skjeltbred ve Lökken 1997).

Ağrı, rahatsız edici bir uyarı olarak, çoğunlukla doku hasarıyla oluşan inflamasyon sonucu başlar (Dural 2002).

Ağrı kesici tedavinin seçilmesinde, öncelikle ağrının türü göz önüne alınmalıdır. “Patolojik ağrı”, farklı temel mekanizmaları olan bir dizi farklı durumu kapsar. Genel olarak, en büyük ayrım nöropatik ve inflamatuvar ağrı arasındadır. Nöropatik ağrı, merkezi ya da periferik sinir sistemi lezyonları sonucu ortaya çıkarken, inflamatuvar ağrı, akut ya da kronik inflamasyonlara bağlıdır (Woolf 1994).

Nöropatik ve inflamatuvar ağrılar, farklı araçlar ve reseptör ağrılarının başlangıç hareketlerine bağlı olarak, farklı alt mekanizmalar sergilemektedir. Nöropatik ağrı, nörotransmitterler ve diğer peptidlerin-özellikle uyarıcı glutamat ve aspartatın yanı sıra P maddesi salınımını içerir. Bunun aksine, inflamatuvar ağrı, eikosanoidler gibi birkaç çözünür aracı maddenin salınımını uyarır (Steinmeyer 2000).

Zararlı uyaran bradikinin, prostaglandinler, lökotrienler, histamin, serotonin, ATP, iyonlar, sitokinler, P maddesi, katekolaminler ve eikosanoidler gibi özel ağrı alıcıları sayesinde aferent sinir fibrilleri A-Delta ve C fibrilleri tarafından algılandıktan sonra, oluşturulan sinir uyarısı birinci düzen nöronlarını beyne götüren fibrilleri yoluyla dorsal kökten spinal korda girer ve dorsal boynuzda toplanmış olan hücrelerle sinaptik temaslar yapar. Bu ikinci düzen nöronlar anterolateral yolla talamik nükleuslarda bulunan üçüncü düzen nöronlara alçalır. Bu seviyeden sonra ağrının iletimi iki farklı nöral sistemle gerçekleştirilir. Neospinotalamik sistem, hızlı fizyolojik ağrıyı iletirken, paleospinotalamik sistem yavaş patolojik ağrıyı iletir. Zarar verici bir uyarının yarattığı uyarılar beyinde talamus, korteks ve limbik yapılara ulaşmadan ağrıdan söz edilemez. Bu yapılar arasındaki etkileşimlerle hasta bu zararlı uyarılara bir anlam yükler (Skjelbred ve Lökken 1997).

Yüz ve ağız bölgesinin duyuşal ve motor bilgisinin iletiminden sorumlu ana sinir, V. Kafa çifti siniri olan trigeminal sinirdir. Trigeminal sinirin taşıdığı uyarılar, trigeminal spinal nükleusta sinaps oluşturmak için pons bölgesinden beyin köküne girer. Burada ikinci düzen trigeminal nöronlar aracılığıyla talamusa iletilir. Talamustan da korteksin ilgili bölgelerine iletilerek uyarana karşı gerekli cevabın verilmesi sağlanır (Okeson 1995).

Ağrıyı etkileyen faktörler ise uyarıların beyin kökünde yükselme düzeyi, kültürel yapı, endişe, önceki ağrı deneyimleri, duygusal durum, davranış biçimleri, cinsiyet, yaş, inanç ve beklentilerin etkisi olarak sıralanabilir (Melzack ve Wall 1988, Okeson 1995).

Gömülü yirmi yaş dişlerinin çekiminden sonra oluşan ağrı, kabul edilen bir morbiditedir. Lokal anestezi kaybolmaya başlarken ortaya çıkar ve çekim sonrası ilk 12 saat maksimum düzeyde olur (Seymour ve ark 1983). Nadir olarak 48 saat boyunca ağrı kesici ilaç alma ihtiyacı olur (Seymour ve Walton 1984).

Ağrı, hastaların istirahat ettikleri gün sayısı için de önemli bir sebep teşkil etmektedir (Pedersen 1985,a).

Genellikle kadınlar çekim sonrası ağrıya erkeklerden daha hassastır ve daha fazla ağrı kesici ilaca ihtiyaç duyarlar (Seymour ve Walton 1984, Peterson ve ark 1997). Kadınlar bir ağrıyla karşılaştıklarında erkeklerden daha erken ağrı kesici ilaç alırlar, erkekler ise ağrı kesici ilaç verilmeden önce, ağrıdan daha çok şikayet ederler. Fakat ağrı eşiği, yaşa bağlı olarak yükselirken, cinsiyetler arasında fark bulunamamıştır (Bergius ve ark 2000).

Coulthard ve ark (2000) yirmi yaş dişi çekimi için başvuran hastalara ameliyattan 1 saat önce diklofenak sodyum vererek ameliyat sonrası ağrı durumları ve davranışlarına bakmışlardır ve bayan hastaların erkeklerden daha çok ağrı değeri işaretlediğini gözlemişlerdir.

Ameliyat süresiyle ne şişlik, ne de trismus arasında bir ilişki yokken ameliyat sonrası ağrının miktarını, ameliyat süresi etkilemektedir. Bununla birlikte ameliyat sonrası ağrı ile trismus arasında güçlü bir bağlantı vardır ve gömülü yirmi yaş dişi çekiminden sonra ağız açıklığının kısıtlanmasının temel sebeplerinden biri de ağrıdır (Pedersen 1985,a, Peterson ve ark 1997).

Şiddetli ağrı, dişin derinliği ve zorluk derecesine bağlıdır. Yuasa ve ark (2002) dişin ameliyat öncesi zorluk derecesine bakarak ameliyat sonrası ağrının tahmin edilebileceğini söylemişlerdir.

1.3.1 Ağrının Değerlendirilmesi

Bireyin hissettiği ağrının tam olarak belirlenebilmesi imkansızdır. Ağrı, karmaşık bir olgu ve kişisel bir deneyim olduğundan, sadece dolaylı olarak değerlendirilebilir (Skjelbred ve Lökken 1997). Kan basıncı ,vücut ısısı veya başka parametreler gibi ölçülemez (Crossley ve ark 1983). Bu nedenle ağrının değerlendirilebilmesi için farklı yöntemler geliştirilmiştir (Skjelbred ve Lökken 1997).

Bu yöntemler 4 ana başlık altında toplanabilir: Laboratuar hayvanlarında yapılan araştırmalar, insan kaynaklı laboratuar çalışmaları, insan fizyolojik cevaplarının incelenmesi ve klinik ağrı değerlendirilmesi (Chapman 1987, Yavuz ve Karaca 1990).

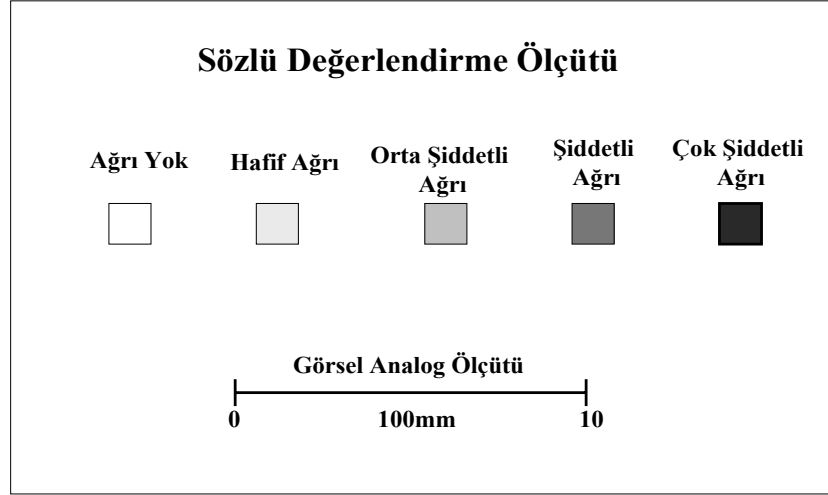
1.3.1.1 Niteliksel Değerlendirme

Sözlü değerlendirme ölçütleri (Sözlü Puanlama Ölçütü-Verbal Rating Scale (VRS)) ve nümerik ölçütler (Görsel Analog Ölçütü-Visual Analogue Scale (VAS)) Sayısal Puanlama Ölçütü-Numerical Rating Scale (NRS)) sıklıkla kullanılan yöntemlerdendir. Çizelge 1.1’de sözlü değerlendirme ölçütlerine ve görsel analog ölçütlerine örnekler görülmektedir (Skjelbred ve Lökken 1997).

Keele ağrıyı hafif, orta, şiddetli ve çok şiddetli olarak derecelendirmiştir (Huskisson 1974).

Huskisson ise ağrı şiddetini görsel olarak değerlendirme veya grafik üzerinde derecelendirme yöntemlerini kullanmıştır (Huskisson 1974).

Ayrıca basit bir şekilde işlem sonrası kullanılan ağrı kesici tablet sayısı da ameliyat sonrası ağrının değerlendirilmesi için başka bir yöntemdir (Skjelbred ve Lökken 1997).



Çizelge 1.1. Sözlü Değerlendirme Ölçütü ve Görsel Analog Ölçütü

Otuz sene önce görsel analog ölçütü yöntemi (GAÖY) ağrı çalışmalarına sunulmuştur. Sıklıkla kullanılan GAÖY, iki ucu “ağrı yok” veya “çok şiddetli ağrı” şeklinde sonlanan 100 mm’lik yatay veya dikey çizgiden oluşmuştur. Hasta, bu ölçütte çizgi üzerinde ağrısına uygun gelen yere kalemle işaret koyarak hissettiği ağrı miktarını belirtir. Çizginin başlangıcından hastanın işaretlediği yere olan mesafe ağrının şiddetinin nümerik karşılığını belirler. Birçok vakada GAÖY’nin ağrının şiddetini belirleyebilmek için hassas ve uygun bir yöntem olduğu gösterilmiştir (Seymour 1982, Seymour ve ark 1985,b, Bergius ve ark 2000). Hastalar GAÖY metodunu kolaylıkla anlayabilir ve işaretlemeleri hızlı olarak yapabilirler (Huskisson 1974).

GAÖY’nin diğer sözlü ağrı ölçütlerine göre tekrarlanabilirliğinin olduğu, ölçüm hatasının çok küçük olduğu ve 5 yaşından büyük çocukların bunu kullanarak

ağrı şiddetlerini değerlendirebildikleri literatürde gösterilmiştir (Dubner 1968, Seymour ve ark 1985,b).

GAÖY, kişisel psikoloji ve eğitim farklılıklarını ölçmek için de kullanılan bir yöntemdir (Aitken 1969).

1.3.1.2 Niceliksel Değerlendirme

Ağrının niceliksel değerlendirmesi için Mc Gill Ağrı Anketi kullanılmaktadır (Bergius ve ark 2000).

Mc Gill ağrı sorgulamasının ilk bölümü 4 ana ve 20 alt grubuna ayrılan 76 değişik ağrı tanımlamasından ibarettir (Seymour ve ark 1983).

Ana gruplar:

A) Duyusal (sensoriyel)	1-10 gruplar
B) Tesir edici (affective)	11-15 gruplar
C) Değerlendirici (evaluative)	16. grup ve
D) Çok yönlü (miscellaneous)	17-20 gruplardan oluşmaktadır.

Her bir alt grupta kelimeler puanlayabilme amacıyla hafiften şiddetliye doğru olan bir düzen içinde sıralanmıştır. Alt sınıfların her birindeki kelime sayısı 2 ile 6 arasında değişmekte ve hasta bu gruplardan istediğini seçerek ağrısını tanımlayabilmektedir (Seymour ve ark 1983).

Başka bir deyişle hasta ağrısını tanımlamak için 20 adet bölümden istediği sözcüğü seçmekte ve işaretlemektedir. Seçilen sözcüklere özgü sayıların toplamı ağrı şiddetini gösterirken sayının bulunduğu grup da ağrının özelliğini belirtmektedir (Seymour ve ark 1983).

Mc Gill ağrı sorgulamasının ikinci bölümünde, ağrının değerlendirilmesinde birden beşe kadar değerler taşıyan sözcükleri ağrısına göre seçen hasta, alttaki

çetvelde bunları uygun bulduğu bölümlere yerleştirmektedir. Daha sonra bunlar istatistiksel olarak değerlendirilmektedir (Seymour ve ark 1983).

Bu yöntemin, nöropatik ağrı gibi kronik ağrı durumlarının değerlendirilmesinde kullanılması tercih edilmesine rağmen, gömülü üçüncü molar cerrahisi sonrasında da birçok sefer kullanılmıştır. Bu anketin formlarını doldurmak zaman alıcıdır ve bazı hastalar uygun kelimeleri seçmekte zorlanır (Bergius ve ark 2000).

Melzack, ağrı şiddetinin geliştirilmiş sözsel bir yöntemi olan Mc Gill ağrı sorgulanması (MPQ) ile niteliksel ve niceliksel olarak değerlendirilebileceğini belirtmiştir (Seymour ve ark 1983).

1.3.1.3 Postoperatif Ağrı Tedavisi

Ağrı klinik olarak gerçek ya da olası bir doku hasarına bağlı olarak ortaya çıkan ya da böyle bir hasar şeklinde tanımlanan hoş olmayan duyuşal deneyim olarak tanımlanır (IASP 1994). Ayrıca ağrıya otonomik ve refleks yanıtların hasta iyileşmesini geciktirebileceğı bilindiğinden dolayı da ağrının tedavi edilmesi önemlidir (Kehlet 1994).

Son yıllarda, akut ağrının fizyolojisi çok daha iyi anlaşılmıştır. Klinisyenler ve araştırmacılar, yeni analjezikler ve uygulama tekniklerinin geliştirilmesi yoluyla hasta bakımının iyileştirilmesine aktarılması için oldukça fazla zaman ve güç harcamıştır.

Ancak, bu ilerlemelere rağmen, postoperatif ağrı tedavisi halen genel olarak yeterli düzeyin altındadır ve literatür taraması yapıldığında postoperatif ağrı tedavisinin kalitesinin artırılması için belirgin bir ihtiyaç olduğu ortaya çıkmaktadır (Klopfenstein ve ark 2000).

Postoperatif ağrı tedavisinin önemi konusunda yüksek bilinçlilik düzeyi olmasına rağmen, bazı çalışma ve araştırmaların sonuçları cerrahi sonrası kabul

edilemez oranda yüksek ağrı sıklığı gözlemlendiğini göstermektedir (Kuhn 1990, Puig 2001). Farklı cerrahi kliniklerde gerçekleştirilen bir çalışma, hastaların % 46.4'nün cerrahiyi izleyen ilk 24 saat içinde şiddetli ağrı duyduğunu göstermiştir (Poisson-Solomon ve ark 1996). Benzer şekilde, Vallano (1999) yaptıkları bir çalışmada abdominal cerrahi sonrası şiddetli-dayanılmaz ağrı duyan hastaların oranının % 22-67 arasında değiştiği bulunmuştur. McHugh (2002) çalışmasında günlük cerrahi hastalarının % 82'ye varan bir kısmının operasyon alanında ağrılı biçimde ayrıldığını rapor etmiştir. Bu durum açıkça hem hastalar hem de hekimler için tatmin edici olmaktan uzaktır. Onyedü ülkede gerçekleştirilen bir araştırmada, Rawal (1998) anesteziistlerin ortalama % 55'inin cerrahi alanlarında ağrı tedavisinden tatmin olmadıklarını ya da yüksek oranda tatmin olmadıklarını bildirmiştir. Avusturya ve İrlanda'da bildirilen oranlar % 80'lere varmaktadır.

Cerrahi sonrası yetersiz ağrı kontrolünün sonuçları fiziksel ve fizyolojik travma açısından anlamlıdır ve uzun dönemde olabileceği gibi orta dönemde de komplikasyonlarla sonuçlanabilir. Stabil olmayan anjina gibi altta yatan bir tıbbi durumu olan hastalarda, analjezik yetersiz olduğunda postoperatif komplikasyon riski daha da artmaktadır (Carpenter 1997). Yetersiz postoperatif ağrı giderilmesi sonucunda sekonder olarak böyle komplikasyonlarının ortaya çıkması, morbidite ve mortalitede artış, iyileşme süresinde uzama, bunun sonucunda hastanede kalış süresinde ve maliyetlerde artış ve hasta memnuniyetinde azalma gibi problemlerle karşılaşılabilir (D'Amours 1996, Pavlin 2002, Shang 2003). Bu nedenle hasta, tedavi eden hekim ve kurum açısından ameliyat sonrası ağrı tedavisinin yeterli düzeye getirilebilmesi hayati önem taşımaktadır.

1.4 Sınırlı Ağız Açıklığı (Trismus)

Trismus veya ağız açıklığının normalden daha aza inmesi, gömülü yirmi yaş dişi cerrahisi sonrası normal kabul edilen bir hasardır (Peterson ve ark 1997). Ağız boşluğundaki cerrahi süreç sonrası çiğneme kaslarından özellikle masseter kası ve pterygoideus internus kasının travmaya uğraması veya ameliyat sonrası ödemin çevre dokulardan kolayca yayılarak bu kasları etkilemesi sonucu ödeme paralel olarak gelişmektedir (Forsgren ve ark 1985, Gümrü ve ark 1990).

Amin ve Laskin trismus derecesini,

Preoperatif ağız açıklığı- postoperatif ağız açıklığı X100= % Trismus derecesi

Preoperatif ağız açıklığı

formülüne uygun olarak hesaplamışlardır (Amin ve Laskin 1983).

Ağız açıklığı bir çok çalışmada yirmi yaş dişlerinin çekiminden sonra ağrı kesici ilaç uygulamalarında etkili bir parametre olarak kullanılmıştır (Amin ve Laskin 1983, Troullos ve ark 1990, Gallardo ve ark 1990, Lysell ve Anzen 1992).

Trismus genel olarak ameliyat sonrası 2. günde maksimum boyutuna ulaşır ve birinci haftanın sonunda kaybolur (Peterson ve ark 1997). Bu komplikasyon için bir çok yayında kesin bir kriter yoktur ve hastanın cevabına bağlıdır (de Boer ve ark 1995).

Profilaktik olarak verilen ibuprofen-plasebo karşılaştırmalı bir çalışmada iki grup arasında istatistiki olarak trismus açısından anlamlı bir fark bulunamamışken (Troullos ve ark 1990), yapılan bir başka çalışmada, flurbiprofen profilaktik verilmiştir ve trismus önemli derecede az gözlenmiştir (Norholt ve ark 1998). Şişlik kontrolü için steroid verilen hastalarda da trismus daha az olmaktadır (Huffman 1977, Pedersen 1985, b, Beirne ve Hollander 1986).

Trismus görülme sıklığının çiğneyici kaslar üzerinde uzayan cerrahiyle ve dolayısıyla cerrahın deneyimiyle de ilişkili olabileceğini destekleyen çalışmalar olduğu gibi (Sisk ve ark 1986, Berge ve Gilhuus-Moe 1993, Capuzzi ve ark 1994) buna zıt görüşte çalışmalar da literatürde mevcuttur (Handelman ve ark 1993, de Boer ve ark 1995).

1.5 Ödem (Şişlik)

Vazodilatasyon ve artmış vasküler permeabilite sonucu oluşur. Hücreler arası aralığa kan elemanları birikir. Bu süreç (plazma extravazyon) inflamasyonun önemli bir safhasıdır (Bhaskar 1986, Hotz 1986, Jackson ve ark 1989).

Önce arteriyel vazokonstrüksiyon daha sonra da vazodilatasyon nedeniyle arteriyol, venül ve kapillerlere doğru artmış kan akımı meydana gelir. Normal koşullarda kapiller ve venüllerin endotel çeperleri bitişik olup ancak bu hücreler arasında 90-150 Å boyutlarında porlar vardır. İnflamasyon durumunda, ilk önce venüllerin daha sonra kapillerlerin porlarının boyutlarında normalden beş kat daha fazla artış olur. Bu olaya bağlı olarak sıvı, kristalloid ve proteinler çevre dokulara normalden altı yedi kat daha fazla geçerler. Sonuçta çevre dokularda fazla miktarda sıvı ve protein birikmesiyle “ödem” ortaya çıkar (Bhaskar 1986).

Ödem sıvısı uzamış süreci, kısmen bu plazma ekstrasvazyonu ile oluşmakta, bu da bradikinin gibi inflamatuvar mediatörlerin sürekli serbestleşmesi sonucu oluşmaktadır. (Bhaskar 1986).

Prostoglandinler, bradikinin etkisini artırırken, bradikinin de prostoglandin sentezini stimüle etmektedir. Bu pozitif feed-back ilişkisi inflamasyonun klinik belirtisinin uzamasına katkıda bulunur (Jackson ve ark 1989).

Travmatize dokulardaki prostoglandinlerin artışının sınırlanması sonucu akut inflamasyona bağlı hiperaljezi ve ödemin azaldığı düşünülmüştür (Jackson ve ark 1989).

Cerrahi girişimle bağlantılı bu inflamatuvar sürecin derecesi farmakolojik olarak kontrol edilerek postoperatif yakınmaların şiddetinde bir azalma sağlanabilir (Forsgren ve ark 1985, Jackson ve ark 1989, Seymour ve Walton 1984).

Bu amaçla;

*** Analjezikler**

- Periferik etkili analjezikler
- Santral etkili analjezikler

*** Lokal anestezikler**

*** Antiinflamatuvar ilaçlar**

*** Antibiyotikler**

- Lokal antibiyotikler
- Sistemik antibiyotikler

*** Diğer ilaçlar ve yöntemler**

- Trankilizan ilaçlar
- Elektromanyetik enerji
- Ultrasound

kullanılmaktadır (Hashish ve ark 1988, Seymour ve Walton 1984).

1.6 Antiinflamatuvar İlaçların Sınıflaması:

Gömülü üçüncü molar dişlerinin cerrahi çekimi sonrası oluşan ameliyat sonrası yakınmaları azaltmak amacıyla antiinflamatuvar (antifilojistik) ilaçlar kullanılmaktadır (Hotz 1986).

Bu ilaçlar 4 ana grupta toplanırlar:

- Nonsteroidal-antiinflamatuvar ilaçlar
- Steroidal-antiinflamatuvar ilaçlar
- Enzim preparatları
- Bitkisel kökenli maddeler (Hotz 1986).

1.6.1 Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların kimyasal sınıflandırılması:

*** Karboksil asitler**

Asetil -asetilsalisilik asit

Nonasetil - choline salisilat, diflunisal, magnesium salisilat, salisilamid, sodyum salisilat, salsalate

* **Asetik asitler** - diklofenak(sodyum ve potasyum, fenklofenak indometasin, tolmetin, sulindak, etodolak, ketorolak

Proprionik asitler - ibuprofen, naproksen, fenoprofen, pirprofen, indoprofen, tiaprofenikasit, oksaprozin, suprofen, ketoprofen, fenbufen, flurbiprofen, carprofen

* **Fenamik asitler** - flufenamik asit, mefanemik asit, meklafenamik asit, niflumik asit

* **Enolik asitler** - oksifenbutazone, fenilbutazone, aminopirin, propifenazon, metamizol, piroksikam, sudoksikam, tenoksikam, izoksikam

***Nonasidik bileşikler** - nabumeton, prokuazon, bufeksamak

* **Paraaminofenol türevleri** - asetaminofen (parasetamol) ve fenasetin (Brooks ve Ray 1991, Kayaalp 1998, Thomas 1991).

1.6.2 Nonsteroidal antiinflamatuvar İlaçlar

Bu grubun ilk üyesi salisilatlardır. Salisilatların 1899 yılında tanıtımıyla başlayan araştırmalar son otuz yılda çok sayıda nonsteroidal-antiinflamatuvar ilacın geliştirilmesine neden olmuştur (Brooks ve Ray 1991, Crossley ve ark 1983, Thomas 1991).

Birçok vakada ameliyat sonrası ağrı beklenen bir olaydır. Buna bağlı olarak, cerrahi işlemle ilgili hasta deneyimlerinde ağrı ve rahatsızlık azaltılmaya çalışılmıştır. Genel olarak NSAİ ilaçların, santral sinir sistemi dahilindeki ve yara bölgesindeki prostoglandin sentezini inhibe ederek direkt bir ağrı kesici etki mekanizması vardır. Ameliyat sonrası ağrının kontrolünde NSAİ ilaçlar ya tek başlarına ya da diğer grup ilaçlarla kombine olarak kullanılır hale gelmişlerdir (McCormack 1994).

Bu ilaçlar kimyasal yapıları farklı, ancak klinik kullanım alanları, etki mekanizmaları ve istenmeyen etkileri benzerlik gösteren ilaçlardır. Periferik etkili ağrı kesiciler olarak da adlandırılırlar. Hemen hepsi değişen derecelerde ateş düşürücü ve antiinflamatuvar etkiye de sahiptir. Antitrombotik etki çoğunda görülür. Farmakokinetik olarak, inflamasyon dokusunun asidik ortamında daha fazla toplanırlar ve antiinflamatuvar etkinlikleri artar. Antiinflamatuvar etkileri glukokortikoidlerden düşüktür ancak daha iyi tolere edilirler, ağrı kesici ve ateş düşürücü etkileri üstünlük sağlar. Ağrı kesici etkilerinin gücü çok fazladır. Dozun yükselmesi etkiyi artırmaz (Dural 2002).

Karaciğerde metabolize olurlar. Böbrekten glukronid konjugatları şeklinde atılırlar. Vücuttan atılma ömürleri 1–2 saatten 70–80 saate kadar uzayabilen değişkenliktedir (Dural 2002).

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar periferde prostaglandin oluşumunu baskılayarak nosiseptörlerin ağrı aracı maddelerinin duyarlılığını kaldırır. Ağrının algılanmasını azaltırlar. Ağrıdan başka duyuları etkilemezler (Dural 2002).

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçları kullanan hastaların değişik nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlara karşı yanıtı birbirinden farklıdır. Aynı grup ilaca hastaların her birinin yanıtı da farklı olabilir (Dural 2002).

1.6.2.1 Etki mekanizmaları

Akut periferik ağrı temel olarak artan prostoglandin sentezinden kaynaklanmaktadır. Prostaglandin sentezi siklooksijenaz (COX) tarafından katalize edilir ve COX–1 ve COX–2 olarak tanımlanmış iki formu vardır. COX–1 fizyolojik fonksiyonlardan sorumluyken, COX–2’yi oluşturan prostoglandinler inflamatuvar süreçte görev alırlar. Son yıllarda tanıtılan COX–2 spesifik inhibitörleri geleneksel NSAİ ilaçlara nazaran daha az yan etki ile karşılaşılan ağrı kontrolü sağlamaktadır. Yıllardan beri NSAİ ilaçlar dental cerrahi sonrasında etkin bir şekilde ağrı kontrolünde kullanılmıştır (von Graffenried ve ark 1980, Crossley ve ark 1983,

Cooper ve ark 1989, Habib ve ark 1990, Mehlisch ve ark 1990, Dionne ve Gordon 1994).

NSAİ ilaçların hepsi az ya da güçlü siklooksijenaz inhibitörleridir. COX–1 ve COX–2 enzimini inhibe ederek prostaglandin sentezini baskırlar. Tedavi edici etkilerinin çoğu bu şekilde oluşur. COX–1 ve COX–2 ye seçicilikleri farklılık gösterebilir (Dural 2002). Etkilerini periferel prostaglandin sentezini inhibe ederek gösterirler. Fakat son yıllarda başka mekanizmaların da etkili olabileceğini ve aktivitelerinin çoğunu merkezi sinir sistemi aktivitesiyle oluşturdıkları belirtilmiştir (Payan ve Shearn 1989).

Başka bir çerçeveden prostaglandinler, inflamatuvar hücreler tarafından doku zedelenmesi ve onarımı çerçevesinde salınan en büyük ağrı aracı maddeleri olarak değerlendirilmemekte; ancak aferent (duyusal) sinir uçları nosiseptörlerinin, travmatize olmuş dokudaki diğer uyarılara karşı duyarlılığını yükseltme yeteneği (hiperaljezi) taşımaktadır. Diğer bir deyişle, prostaglandinler normal olarak uyarılamayan polimodal alıcıları (“sessiz nosiseptörler”) kolaylıkla uyarılabilen bir konuma geçirirler (Brune 1994, McCormack 1994, Cashman 1996).

NSAİ ilaçlar, temel olarak arasıdonik asit siklooksijenaz inhibisyonu yaprlar ve bu PGE₁ ve PGE₂ gibi prostaglandinlerin, inflamasyon ve ağrı oluşumunda etkili bileşenlerinin oluşumunu engeller (Payan ve Shearn 1989).

Prostaglandin sentezinin engellenmesi nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların en önemli etki mekanizması olarak sayılsa da başka mekanizmaların da etkili olduğu gösterilmektedir. Siklooksijenaz inhibisyonunun yanı sıra bazı nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (ibuprofen, ketoprofen ve diklofenak gibi), antibradikinin ve lizozomal membran stabilize edici aktivitelerin oluşumuna çaba sarf ederek etki gösterir. Seratoninerjik ve antidopaminerjik mekanizmaların bazı nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların antinoseptik etkileri ile ilgili olduğuna dair çeşitli bulgular vardır. parasetamolün ağrı kesici etkisinin önemli bir kısmının nitrik oksit engellemesi ile ilgili olduğu görülmektedir (Skjelbred ve Lökken 1997).

1.6.2.2 Yan etkileri

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların kullanımına bağlı olarak görülen yan etkilerin çoğu COX engellemesiyle ilişkilidir ve özellikle yaşlılarda, gastrointestinal yolda, karaciğerde ve böbreklerde görülür. İntestinal toksikasyonla ilgili olarak “ibuprofen” aralarında en az toksik olandır; naproksen ve diklofenak incebağırsağa en toksik olandır (Skjelbred ve Lökken 1997).

NSAİ ilaçların en önemli yan etkileri arasında; gastrik ve duodenal ülserasyona neden olma, kanama bozuklukları, böbrek bozukluğu, astım ve allerjik durumlar, hipertansiyon, konjestif kalp rahatsızlığı ve ateroskleroz ile lityum ve valporat gibi antihipertansif ilaçlarla etkileşimlerini sayabiliriz (Skjelbred ve Lökken 1997).

NSAİ ilaçlar kan pıhtılaşmasını engelleyip kanama zamanını uzatırlar. Ayrıca siklooksijenaz yapımı engellenmesi sırasında bronkokonstrüktif lökotrienlerin üretiminden dolayı astımı artırabilirler (Skjelbred ve Lökken 1997).

NSAİ ilaçlar akut ve kronik ağrı kontrolünde yüksek ağrı kesici etkinlik sağlarken uzun süreli kullanımına bağlı (12 gün süreyle) kolon perforasyonu rapor edilmiştir (Ervens ve ark 2004).

1.7 Diş Hekimliğinde Sık Kullanılan Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar

1.7.1 Asetil salisilik asit

Asetil salisilik asit, ilk defa 1899 yılında Bayer ilaç firması tarafından üretilmiştir. Ağrı kesici, ateş düşürücü ve antiinflamatuvar etkileri nedeniyle çok yaygın bir şekilde kullanılmaktadır. Etki mekanizması diğer nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar gibidir. Siklooksijenaz enzimini engelleyerek, prostaglandin biyosentezini engeller. Böylece ağrı meydana getiren maddelere karşı sinir uçlarının duyarlılığını azaltarak ağrı kesici özellik sergilerler (Dural 2002).

Diflunisal gibi salisilatlar ağız yoluyla alındıktan sonra mide ve kalın bağırsaktan hızla emilirler ve 1–2 saatte en yüksek plazma değerine ulaşırlar (Payan ve Shearn 1989). Ağrı kesici etkisini; merkezi sinir sisteminde (MSS) ağrı ile ilgili yollar ve merkezler üzerine baskılayıcı etki yaparak gerçekleştirirler. Ayrıca MSS'nin yüksek merkezlerine etki etmeden, lokal şişliği azaltarak, ağrı giderici etkilerini oluştururlar (Dural 2002).

Normal dozlarda en önemli yan etkisi gastrik intoleranstır. Bu etki, yemeklerden sonra düşük pH düzeyini tamponlamayla veya enterik kaplı preparatların kullanımıyla giderilebilir (Payan ve Shearn 1989).

Kanama eğilimini artırdığından dolayı hemofili hastalarında kullanılmamalıdır. Astım ve nasal polipli hastalarda bronkokonstrüksiyon ve şoka kadar giden bir tabloya neden olabilir (Payan ve Shearn 1989).

Diflunisal, ağız cerrahisinde de etkili olarak kullanılan ve 12 saatten fazla süre etkili bir salisilat türevidir. Diflunisalin asetil salisilik asite göre daha az antipiretik etkisi vardır (Skjelbred ve Lökken 1997).

1.7.2 Propiyonik asit türevleri

Bu bileşenlerin genel farmakolojik türevleri asetil salisilik asite benzerdir. Fakat ağrı kesici olarak potansiyelleri daha üstündür ve hastalar tarafından iyi tolere edilirler.

1.7.2.1 İbuprofen

İbuprofen, propiyonik asitten köken alan ilk NSAİ ilaçtır ki bu ilaç 200-400 mg dozlarda 4-6 saatte bir defa kullanılmak üzere, hafif ve orta şiddette ağrıların rahatlatılmasında kullanılır. Bu grupta ilk satışa sunulan ve en güvenli nonsteroidal antiinflatuvar ilaçlardandır. İbuprofen aynı zamanda kanama zamanını uzatır.

Vücuttan atılma yarı ömrü 1.6–2.5 saat arasındır (Payan ve Shearn 1989). Uygulamadan sonra hemen emilime uğrar. İbuprofenin atılımı çok hızlı olur ve böbrekten metabolit olarak %90 olarak tamamen atılır. Bununla birlikte, vakaların %5-15’inde gastrointestinal yan etkilerle karşılaşmaktadır ki bu yan etkiler epigastrik ağrı, hapşurma, ve doluluk hislerinden oluşmaktadır. Bu yan etkiler en aza indirmek amacıyla, ibuprofen yiyeceklerle birlikte verilmelidir. Trombositopeni, deri döküntüsü, görmede bozukluklar, sıvı tutulumu ve ödem daha az sıklıkla görülmektedir (Bocanegra ve ark 2005)

İbuprofenin üçüncü molar cerrahisinin ardından postoperatif ağrı kontrolünde kullanılması geniş bir şekilde değerlendirilmiştir, ve birçok çalışma ilacın etkinliğini desteklemektedir (Bocanegra ve ark 2005, Meechan ve Seymour 1993). Bu analjezik ilacın yaygın olarak kullanılmasına rağmen, ilaç etkinliğini belirleyen faktörler hakkında çok az bilgi bulunmaktadır. Üçüncü molar cerrahisi sonrasında postoperatif ağrı geçiren hastalarda çözünebilir ibuprofenin, ibuprofen tabletlerine kıyasla daha erken ağrı kesici başlangıç zamanına sahip olduğunu gösteren bir çalışma vardır (Seymour ve ark 1991, Seymour ve Ward-Booth 1991). Bu çalışmalarda, ibuprofenin plazma konsantrasyonları araştırılmamasına rağmen, çözünebilir formdaki ibuprofenden sonraki ağrı kesici etkinliğinin erken başlaması, iki preparatın farklı düzeydeki plazma farmakokinetiğine işaret eder (Jones ve ark 1997).

1.7.2.2 Naproksen

Naftil propiyonik asittir. Nonselektif siklooksijenaz inhibitörü olarak COX–1 ve COX–2 enzimini inhibe eder. Kanama zamanını uzatır. Ağız yoluyla alındığında tamamen emilir. Ağız yoluyla alındıktan 2–4 saat içerisinde doruk kan konsantrasyonuna ulaşır. Karaciğerde metabolize olur (Dural 2002). Plazma proteinlerine bağlanır ve böbrekten atılır (Payan ve Shearn 1989). Yapılan çalışmalar, 220 mg naproksen sodyum ve 200 mg ibuprofenin aynı düzeyde ağrı kesici aktivite gösterdiğini fakat naproksenin daha uzun süre etkili olduğunu göstermiştir. Önerilen doz, ilk doz olarak 500 mg ve sonraki dozlarda 250 mg alınmasıdır (Skjelbred ve Lökken 1997).

1.7.2.3 Ketoprofen

Nonsteroidal ilaçlardan ketoprofen, siklooksijenaz enzimi (özellikle COX–1 e selektif) ile birlikte lipooksijenaz enzimini inhibe eder. Böylece prostaglandinlerin ve LTB₄ gibi lipooksijenaz ürünlerinin oluşumunu engeller. Bunun dışında, ketoprofenin lizozomal membranları stabilize ettiği, lökosit göçünü baskıladığı ve bradikininin etkilerini ortadan kaldırdığı ileri sürülmektedir (Dural 2002).

25, 50 ve 100 mg ketoprofenin, 650 mg asetil salisilik asit ve plaseboyla karşılaştırıldığında daha üstün ağrı kesici etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. 25 ve 100 mg ketoprofen, 400 mg ibuprofenle karşılaştırıldığında 100 mg ketoprofenin ibuprofenden daha etkili olduğu gösterilmiştir. Hafif, orta dereceli ağrı için tavsiye edilen ketoprofen dozu 6–8 saatte bir 25–50 mg dır(Skjelbred ve Lökken 1997).

1.7.2.4 Flurbiprofen

Fenil alkaloit asit türevidir. Gastrik belirtiler asetil salisilik asite göre %20 daha azdır. Son yıllarda oldukça ilgi çekmiş bir nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçtır. Gömülü diş çekiminden sonra 25 ve 50 mg flurbiprofenin 650 mg asetil salisilik asite göre her iki dozda da daha üstün olduğunu gösterilmiştir (Skjelbred ve Lökken 1997). Diğer bir çalışmada ise 50 ve 100 mg flurbiprofen ile 600 mg asetaminofen ve 600 mg asetaminofen + 60 mg kodeinin oral cerrahi sonrası etkinliği karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, her iki gruba göre flurbiprofenin ağrı kesici etkisinin daha iyi ve uzun süreli olduğunu göstermiştir. Flurbiprofenin ağrı kesici dozu her 4–6 saatte bir 25 mg’dır (Skjelbred ve Lökken 1997).

1.7.3 Fenil asetik asit türevleri

1.7.3.1 Diklofenak

Salisilatlarla benzer farmakolojik özelliği vardır. Tavsiye edilen ağız yolundan alınma dozu 6–12 saatte bir 50–100 mg’dır (Skjelbred ve Lökken 1997). Ağız

yolundan alındığında emilim iyidir. Kullanılan ürünün özelliğine göre 25 dakika ile 6 saat arasında doruk kan konsantrasyonuna ulaşır. Karaciğerde metabolize olur. İdrar ve safra ile atılır (Dural 2002). Parenteral diklofenak ve ketoprofen, maksillofasiyal cerrahi sonrası oluşan ağrının azaltılması açısından incelendiğinde sonuçlar diklofenak lehine olmuştur (Skjelbred ve Lökken 1997).

1.7.4 Non asidik ilaçlar

1.7.4.1 Nimesulid

Methane sulfonanilid bileşiği olan nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçtır. Öteki NSAİ ilaçların çoğuna göre proinflamatuvar prostaglandinlerin sentezini seçici olarak engeller. Ağızdan ve anal yoldan kullanılır. 1–3 saat içerisinde doruk kan konsantrasyonuna ulaşır. Karaciğerde metabolize olur. Böbreklerden atılır. Özellikle NSAİ ilaçlara aşırı duyarlılığı olan hastalarda kısa süreli ağrı ve inflamasyon tedavisi için uygundur. Ağrı ve inflamasyonu hafifletmede nimesulid günde 200 mg kullanıldığında naproksenin 500 mg dozundan daha etkili görülmüştür (Dural 2002).

1.7.4.2 Selekoksisib ve rofekoksib

COX–2 enzimini spesifik olarak engelleyerek prostaglandin sentezini baskılayan yeni sınıf ilaçların ilk üyeleridir. Akut ağrı ve ameliyat sonrası ağrının kontrolünde ağrı kesici ve antiinflamatuvar etkileri diğer NSAİ ilaçlar (ibuprofen, naproksen, diklofenak vb.) ile aynı güçtedir. Trombosit fonksiyonunu etkilemezler, kanama zamanını uzatmazlar. Ağız yolundan alındıktan 3 saat sonra doruk kan konsantrasyonuna ulaşırlar (Dural 2002).

Hem primer dismenore hem de diş çekimi sonrası oluşan ağrıda rofekoksibin 50 mg’lık dozu ile 500 mg naproksen ve 400 mg ibuprofen eşit değerlerde ağrı kesici etki göstermiştir (Dural 2002).

Bu ilaçlar yeni oldukları için henüz 18 yaş altındaki hastalarda yeterince çalışılmamıştır. Bu nedenle çocuk ve genç yetişkinlerde önerilmez (Dural 2002).

1.7.5 Paraaminofenol Türevleri

1.7.5.1 Parasetamol (Asetaminofen)

Ağrı kesici ve ateş düşürücü özelliği olan bir para-aminofenol türevi ilaçtır (Skjelbred ve Lökken 1997).

Asetaminofen (para aminofenol türevleri) antiinflamatuvar ve antitrombotik etkinlikleri olmadığı için NSAİ ilaçların dışında değerlendirilmektedir (Dural 2002). Diğer merkezi etki mekanizmalarının rolü olsa da, merkezi sinir sistemi içinde prostaglandin sentezini inhibe eder (Brucchausen ve Baumann 1982, Simmons ve ark 1999, Ward ve Alexander-Williams 1999). Ağrı kesici ve ateş düşürücü etkisi bu yolla açıklanır. Ancak periferel dokularda asetaminofen zayıf bir siklooksijenaz inhibitörüdür (asetil salisilik asitten 10 kez daha düşük bir güçte). Bu nedenle inflamasyonun gelişiminde rolü olan prostaglandin sentezini fazla etkilemez. Periferdeki inflamasyon üzerine NSAİ ilaçlara göre daha zayıf olan antiinflamatuvar aktivite bu şekilde açıklanabilir (Dural 2002).

Merkezi sinir sisteminde prostaglandin sentezini engellemenin dışında, ağrı mediatörleri tarafından duyarlılaştırılan sinir uçlarında impuls oluşumunu önler. P maddesi veya glutamat için iyonotropik reseptör antagonisti n-metil d-aspartat (NMDA) yoluyla uyarılan spinal hiperalejiyi, nitrik oksit sentetazı inhibe ederek bloke eder. Spinal serotonerjik mekanizmalar da ağrı kesici etkiye aracı olur (Dural 2002).

Asetaminofenin ağrı kesici ve ateş düşürücü etkisi asetil salisilik asite eşit güçtedir. Antiinflamatuvar ve antitrombotik etkinliği yoktur (Dural 2002).

Asetaminofen zayıf asit yapısındadır. Ağız yoluyla alındığında mideden daha az, ince bağırsaklardan daha iyi emilir. Besinler emilimini azaltabilir. Doruk kan konsantrasyonuna 30–40 dakika içerisinde ulaşır. Plazma proteinlerine düşük oranda bağlanır (% 5). Vücut sıvılarına ve dokularına eşit dağılır. Karaciğerde % 80–90 oranında metabolize edilir. Glukronik asit, sülfürik asit ve sistein ile konjügasyon sonucu idrarla atılır. Yarı ömrü 2,5 saattir (Dural 2002).

Asetaminofenin tedavi edici etkisi çabuk başlar ve kısa sürer. Asetil salisilik asitin sahip olduğu etkilerin çoğu asetaminofende yoktur. Trombosit fonksiyonunu etkilemediği için kanama zamanını da uzatmaz. Kardiyovasküler, solunum ve gastrointestinal sisteme ilişkin potansiyel toksik etkiler göstermez. Asit-baz dengesini bozmaz. Bu nedenle asetil salisilik asite alerjisi olan kişilerde veya gastirik ülser, astım, diyabet gibi tıbbi sorunlarda tercih edilir. Ağız yolundan antikoagülan kullanan hastalarda da iyi bir alternatif olabilir. Özellikle çocuklarda ateşi düşürmek için en çok kullanılan ilaçtır (Dural 2002).

Parasetamol yetişkinler, adolesanlar ve 33 kg'ın üzerindeki çocuklarda kullanılır. Buna ilaveten, ağrı kesici ve ateş düşürücü etki için günde 3–4 kez 0,5–1 g dozlarda kullanılır. Maksimum ağrı kesici etki 1 g'da gerçekleşir. Son yıllarda yapılmış bir çalışmada 0,4 g ibuprofenin 1 g asetaminofene göre daha kuvvetli ağrı kesici etkisi olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde 50 mg flurbiprofen, 1 g asetaminofenden ameliyat sonrası daha az ağrı hissedilmesini sağlamıştır (Skjelbred ve Lökken 1997).

Parasetamolün NSAİ ilaçlarla birlikte kullanımı güçlü ağrı kesici etki sağlayabilir. Ancak kısa süreli kullanımlarda bu düşünülmelidir çünkü böbrek toksisitesi gelişebilir. 500 mg parasetamolle 30 mg kodeinin birlikte kullanımı ile ağrının etkili bir biçimde kontrol edilebildiği gösterilmiştir. Kodeinin, parasetamolün hepatotoksik ve nefrotoksik etkisini artırabileceği unutulmamalıdır (Dural 2002).

Şu ana kadarki literatür bilgileri ışığında değerlendirme yapıldığında, FDA (Food and Drug Administration) tarafından parasetamolün genel olarak etkili ve güvenli olduğu ve uygulanacak en yüksek miktarın 24 saat içerisinde 4 g'dan daha

fazla olmaması gerektiği bildirilmiştir (Larson 2007). Bununla birlikte, intihar girişiminde aşırı tüketilmesini takiben ölümcül olan ve ölümcül olmayan karaciğer nekrozu rapor edilmiştir (Larson 2007). Şu anda 10-15 g'dan fazla olan tek doz tüketilmesi ciddi veya ölümcül akciğer hasarına ve ikincil olarak da karaciğer nekrozuna sebep olabileceği bildirilmiştir. Ardarda 10 g'dan düşük günlük dozların tüketimi bazı kişilerde akciğer hasarı riski taşımaktadır. Tedavi edici dozlarda gelişen parasetamol hepatotoksitesisi, alkol kullanımı veya oruç tutma durumları gibi belli hallerde oluşmaktadır (Larson 2007).

1.8. Hepatotoksisite

İlaç ve kimyasallara bağlı oluşan karaciğer hasarı konusu hepatoloji biliminde artan bir şekilde ilgi alanı olarak görülmektedir. Piyasalara sunulan her ilaç ve her yeni kimyasal preparat hepatotoksik hasar için potansiyel olarak görülür. Ne yazık ki, aşırı toksik olan maddelerin tanımlanmasında hayvan çalışmaları etkili değildir. Bu hepatotoksik hasar çok az kişide görülmektedir ki bu insanlar belki de kişisel yatkınlıklardan dolayı risk altında olabilirler. Karaciğer hastalığı olan bir kişiyle karşılaşıldığında, hekim hastanın o ana kadar kullandığı bütün ilaçları bilmesi gerekmektedir (Waters ve Riely 1995).

Sıklığı ve ciddiyetinden dolayı, ilaca bağlı karaciğer hasarı klinik uygulamanın önemli bir yönüdür (Waters ve Riely 1995). İlaça bağlı karaciğer hasarı rahatsızlığının değerlendirilmesinde öncelikle karaciğer hasarının derecesi ve sonrasında ise neden olan faktör bilinmelidir. Karaciğer rahatsızlığının bulgu ve semptomları genellikle spesifik değildirler. Karaciğer hasar ve fonksiyonunun biyokimyasal ölçümleri ile bu hasarın derecesi ve varlığı teyid edilir. Aspartat aminotransferaz (AST), alkalın fosfataz (AP) veya total bilirubin değerlerinin her birisinin yalnız başına normal değerlerinin iki katından aşağıda bir değere sahip olması biyokimyasal bir anormallik olarak düşünölmekle birlikte karaciğer hasarını göstermemektedir. Bu amaçla, 1989 Uluslararası Konsensus Toplantısında alınan karara göre, yalnızca ALT (alanin transferaz) veya buna tutunmuş bilirubin veya ALT'nin AST, AP ve total bilirubinle birlikte artışının normal değerinin üst sınırının iki katından fazla yükselmesi karaciğer hasarı olarak bildirilmiştir. Fakat bu

değerlerden herhangi birisinin 2 kat yükselmesi normal olarak bildirilmiştir (Waters ve Riely 1995).

İlacın tetiklediği karaciğer hasarı (İTKH) 3 ayrı sınıfta ele alınabilir: hepatosellüler hasar, kolestatik hasar ve hem hepatosellüler hem de kolestatik şeklin birlikte görüldüğü karışık hasardır. İlacın tetiklediği karaciğer hasarı, ALT değerinin normal üst değerinin en az 2 katına ulaşması halinde veya aktivite oranının ALT' nin AP' ye oranının 5 veya daha fazla olması halinde tanımlanır. Kolestatik hasar ise AP normal değerinin üst sınır değerinden en az 2 katına ulaştığı halde veya aktivite oranında ise ALT nin AP ye oranının 2 veya daha az olmasına halinde tanımlanır. Karışık hasar durumunda ise, hem ALT hem de AP aktiviteleri artmaktadır, ve aktivite seviyeleri arasındaki oran 2 ile 5 arasındadır. (Tablo 114-1)

Parasetamol, tavsiye edilen dozlarda kullanıldığı takdirde, güvenli bir antipiretik ve ağrı kesici ilaçtır. Bununla birlikte, yüklü dozlarda alındığında, ilaç ciddi karaciğer hasarına yola açar (Waters ve Riely 1995). En son çıkan bilgiler ışığında, hepatik nekroz yetişkinlerde 150 mg/kg veya üzeri dozlarda, ve çocuklarda ise 200 mg/kg ın üzerinde alınan dozlarda gelişir. (Bond, 2004, Tenenbein, 2004). Gastrointestinal semptomlar veya akut böbrek yetmezliği oluşabilir (Krenova ve Pelclova 2005).

Hastalar ilaç alımından sonra çeşitli semptomlar göstermektedir. Parasetamol toksisitesi ilerlemesi sürecinde 4 safha vardır. Safha 1, ilaç alımını takiben 24 saat içerisinde belirir. Hasta mide bulantısı, sindirim güçlüğü, uyuşukluk, ve öksürük gibi şikayetleri belirir. Safha 2, ilaç alımından 24- 48 saat içerisinde başlar. Hasta belirsiz semptomlar ve orta şiddette üst göğüs ağrısı veya asemptomatik kalabilir veya AST ve ALT değerleri orta şiddette yükselebilir. Safha 3, ilaç alımından 72-96 saat içerisinde başlar, hasta mide bulantısı ve kusma, yorgunluk veya şaşkınlık; aminotransferaz değerleri 10.000 IU/litreyi aşabilir, hasta şok, pankreas iltihabı, pıhtılaşma bozukluğu ve bunu takiben böbrek rahatsızlığı oluşabilir. Safha 4 de ise, ilaç alımından sonraki 4-14 gün içerisinde oluşabilir, hasta labaratuvar testleri sonuçlarında aşama aşama gelişme gösterir ve böbrek yetmezliği ile sonuçlanır (Waters ve Riely 1995).

Eş zamanlı olarak, uygulamadan 12 ila 48 saat sonra protrombin düzeylerinde bir düşüş ile beraber hepatik transaminaz (AST, ALT), laktik dehidrojenaz (LDH) ve bilirubin düzeylerinde bir artış ortaya çıkabilir. Karaciğer hasarının klinik semptomları genellikle iki gün sonra görünür hale gelip 4-6 gün içinde en yüksek düzeye ulaşır (Page 2000).

Semptomlar genellikle ilk 24 saat içinde ortaya çıkar: bulantı, kusma, anoreksi, solgunluk, ve karın ağrısıdır (Page 2000). Sağlıklı bireylerde hepatotoksik etki 7.5 gram veya daha yüksek dozlarında beklenmektedir 13-25 gramın üzeri aşırı doz olarak değerlendirilir ve sıklıkla ölümcüldür (Waters ve Riely 1995) Çocuklardaki hepatotoksisite dozunda ise tek dozda vücut ağırlığının 140 mg/kg'ı alındığında, koma ve ölüme gidebilen karaciğer yetersizliği, metabolik asidoz ve beyin işlev bozukluğu ile karakterize tamamen ve geri dönüşümsüz nekroza neden olan hepatik kayıp görülür (Page 2000).

Özellikle, yaşlılarda, küçük çocuklarda, karaciğer rahatsızlığı olan hastalarda, kronik alkolizm vakalarında, kronik malnutrisyon hastalarında, ve enzim indükleyicileri alan hastalarda zehirlenme riski vardır. Alkol alan bireylerde parasetamol dozunun 2 gün için 4 g/gün hepatotoksik doz olarak kabul edilir. Bu vakalarda zehirlenme ölümcül olabilir (Waters ve Riely 1995).

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç olan ibuprofen ağrı kesici, antiinflamatuvar ve antipiretik özelliklere sahiptir. Çocuklarda tahmin edilen toksik doz 100 mg/kg ve yetişkinler için 150 mg/kg, 400mg/kg ın üzerindeki doz alımında ise ciddi toksisiteye sahip olduğu tahmin edilmektedir (Halpern ve ark 1993). En yaygın intoksikasyon semptomları mide bulantısı, karın ağrısı, kusma gibi gastrointestinal semptomlardır ki bu semptomlara gastrointestinal yolda kanama ile birlikte görülür. Hastanın komaya girmesinden kaynaklanan merkezi sinir sistemi baskılanması oluşabilir. Nadiren sindirim güçlüğü, metabolik asidoz, hepatik etkiler, ve akut böbrek yetmezliği gelişebilir (Hall ve ark 1992). İbuprofen aşırı dozunun tedavisi destek tedavisidir. Şimdiki tavsiyeler mide yıkaması ve aktive edilmiş kömürdür. Antidotu olmamakla birlikte aktif eleme tedavisine gerek yoktur (Krenova ve Pelclova 2005).

1.9 Gömülü    nc  Molar Cerrahisinde Parasetamol ve  buprofen  la lar Kullanılarak Yapılan  alışmalar

A rının patofizyolojisi konusundaki bilgilerimizin derinleşmesine, yeni  la ların ve karmaşık  la  uygulama sistemlerinin gelişmesine rağmen, birçok hasta postoperatif a rılar için hala yetersiz tedavi görmeye devam etmektedir ve yetersiz ağrı tedavisi hastanın iyileşmesini etkileyen bir unsurdur (Erdine 2000).

Literatürde gömülü alt üçüncü molar dişlerin çekimini takiben oluşan cerrahi ağrı modeli analjezik  la ların gelişimi, değerlendirilmesi ve kıyaslanması açısından uygun görülmektedir (Urquart 1994). Postoperatif rahatsızlıkları azaltmak amacıyla birçok  la  kullanılmaktadır (Spilka ve ark 1961). Çoğu çalışmada ağrıyı kontrol etmek için nonsteroidal antiinflamatuvar  la lar, ödem ve trismusu önlemek için steroidler kullanılmıştır (Hyrkas ve ark 1992, Gersema ve Baker 1992).

   nc  molar cerrahisinde postoperatif ağrı kontrolü için preoperatif olarak kullanılan nonopioid analjeziklerin (parasetamol, rofecoxib, difl nizal, naproksen sodyum, ve meloxicam) etkinliği kıyaslandığında, tüm analjeziklerin postoperatif ağrı kontrolünde benzer şekilde tolere edildiği bildirilmiştir (şener ve ark 2005).

Çocuklarda, kraniofasiyal cerrahi sonrasında rektal yoldan verilen parasetamolün oral yoldan verilene göre daha yüksek kan konsantrasyonuna ulaştığı bildirilmiştir (Caroline 2001).

Gömülü    nc  molar cerrahisi sonrasında ağrı kontrolünü sağlamak amacıyla ameliyat öncesinde oral, rektal, ve iv yoldan verilen parasetamolün kıyaslanması sonucunda, iv parasetamolün kanda hızlı ve tahmin edilebilir plazma konsantrasyon seviyesine ulaşması ve daha ucuz bir yöntem olması nedeniyle güvenli ve etkin analjezi sağladığı bildirilmiştir (Pettersson ve ark 2005).

   nc  molar cerrahisinden sonra erken ameliyat sonrası dönemde başlangıç doz olarak verilen tek doz 2 g, 1 g intravenöz parasetamol ve plasebonun ameliyat

sonrası ağrı ve güvenlik kontrolü açısından kıyaslanması amacıyla yapılan çalışmada, her üç grubun güvenlik açısından eşit olduğu, 2 g intravenöz parasetamolün 1g intravenöz parasetamola ve plasebo grubuna göre daha uzun analjezik etkinliğe sahip olduğu ve güvenlik açısından ise ilaçların çalışılan dozlarda hepatotoksisiteye sebep olmadığı sonucuna varmıştır (Juhl ve ark 2006).

Cerrahi çekim sonrasında postoperatif analjezi sağlanmasında, tek doz naproksen sodyum 440 mg ve ibuprofen 400 mg kıyaslanmış ve naproksen sodyumun ibuprofene göre ağrı rahatlama başlangıç zamanının daha geç olduğu bildirilmiştir. Ayrıca ilave ilaç gereksinimi ve ağrı giderilmesi açısından ibuprofen ve naproksen sodyumun plaseboya göre daha üstün olduğu bildirilmiştir (Fricke ve ark 2005).

Alt üçüncü molar cerrahi çekimi yapılan hastalarda tek doz ameliyat öncesi verilen ibuprofen (400mg), kodein fosfat ve ibuprofen+kodein, ameliyat sonrasında uygulanan tek doz ibuprofen+kodein, diflinuzal ve plaseboyla kıyaslanmıştır. Bu kıyaslamanın sonucuna göre, preoperatif kullanımda ibuprofenin ve ibuprofen+kodeinin analjezik etkinliği kodein fosfattan daha etkili bulunmuştur. Ameliyat sonrası kullanımda ise tek doz ibuprofen+kodeinin, diflünizal ve plaseboya göre daha üstün analjezik etkinliğe sahip olduğu bulunmuştur (Hill ve ark 2005).

Gömülü 3. molar cerrahi çekim geçiren hastalarda uygulanan ameliyat öncesi tek doz nimesulid ve ibuprofen kıyaslandığında 24 saat içindeki değerlendirme sonucunda, nimesulidin analjezik etkinliğinin ibuprofenden 15 dakika önce başladığı bildirilmiştir ve benzer analjezi etkinliğine sahip olduğu sonucuna varılmıştır (Bocanegra ve ark 2005).

Bilateral 3. molar cerrahisi sonrasında ameliyat sonrası ağrı kontrolünde kullanılan ve ilaç etkinliği incelenen ibuprofenin çözülebilir formunun plasebo grubuna göre etkinliğinin daha hızlı başladığı ilaç kan konsantrasyon değerlerine bakılarak tespit edilmiş ve ameliyat sonrası ağrıyı azalttığı gösterilmiştir (Jones ve ark 1997).

Böbrek ve karaciğer hasarının sıklığı ve ciddiyetinin belirlenmesi amacıyla bir toksikoloji bilgi merkezine başvuran hastalarda yapılan retrospektif bir çalışmada, en sık ibuprofen ve parasetamol toksikasyonu gelişen hastaların AST, ALT, üre ve kreatinin seviyeleri değerlendirilmiş olup sonuç olarak nefrotoksik ve hepatotoksik ilaçların böbrek ve karaciğerin ciddi hasarının yaygın olmadığı belirlenmiştir (Krenova ve Pelclova 2005).

2. GEREÇ ve YÖNTEM

2.1 Bireyler

Bu çalışmaya Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'na başvuran, 15'i kadın ve 15'i de erkek bireylerden oluşan 30 hasta dahil edildi. Hasta seçimi yapılırken şu durumlar göz önüne alındı:

1. Sistemik hastalığının bulunmaması
2. Karaciğer veya ileri böbrek yetmezliği, psikiyatrik veya tıbbi durum rahatsızlığı, ilaç alışkanlığı, gebelik durumu olmaması
3. Çalışmada kullanılan ilaçlarla birlikte verilmesi kontrendike olan ilaçları kullanmaması
4. Sürekli sedatif ve analjezik ilaçları kullanmaması
5. Kadın hastaların menstruasyon döneminde olmaması
6. Bireylerin 18-35 yaş aralığında olması
7. Ağrı kesici ilaç kullanımına engel bir durumun bulunmaması
8. Alt yirmi yaş dişlerinin çift taraflı olarak gömülü olması
9. Klinik ve radyolojik incelemeler sonucu gömülülük sınıflaması birbirine benzer, apeksifikasyonları tamamlanmış, mezioangular pozisyonda, komşu dişe göre kemikteki derinliği Klas II (Kron-Kole) sınıfında olması ve çekilirken kemik kaldırma zorunluluğunun bulunması
10. Ameliyattan 24 saat öncesine kadar herhangi bir ilaç kullanmamış olması
11. Çalışmaya katılacak bireylerin düzenli kayıtlarının alınabilmesi için Konya'da ikamet ediyor olması

Hastaların yirmi yaş dişleri çekilmeden önce detaylı bir anamnez alındı. Kendilerine yapılacak işlemler ve kayıtlar hakkında bilgi verilerek onam formu alındı. Ameliyat öncesi kayıtlar, daha önce Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'nda hazırlanmış

olan yirmi yaş dişi formları doldurulup, ayrıntılı tıbbi hikaye taraması yapıldı ve panoramik röntgenler alındı.

2.2 Deney Grupları

Çalışmanın amacı, gömülü yirmi yaş dişi cerrahisi geçiren hastalarda, iki ilacın ameliyat sonrası etkinliğini kıyaslamak olduğu için deney grupları aynı birey üzerinde sağ ve sol taraf gömülü alt yirmi yaş dişleri olarak 2 gruba ayrılmıştır.

Çalışma tek kör, rastgele olarak planlanmıştır. 15 erkek ve 15 bayan hastanın bir taraflarında (sağ veya sol) mandibular üçüncü molar diş ameliyatlarından 1 saat önce infüzyon yoluyla tek doz intravenöz olarak 2 g parasetamol (Perfalgan infüzyon solüsyonu 10 mg/ml, Bristol-Meyers Squibb-FRANSA), diğer taraflarında da ağızdan çözülebilir formdaki ibuprofen (Pedifen süspansiyon 100 mg/5 ml, Atabay, TÜRKİYE) verilmiştir. Her iki hasta grubuna da ameliyat sonrası dönemde ağrı kesici ihtiyacı olduğunda ilk doza başlamak üzere 12 saat aralıklarla 5 gün boyunca tablet formdaki 400 mg ibuprofen reçete edilmiş ve hastalara belirtilen zaman dilimlerinde hissettikleri ağrı değerlerini GAÖY formuna kaydetmeleri istenmiştir.

2.3 Verilerin Toplanması

Hastaların anamnezleri ve onayları alınmış ve çalışmada 2 form kullanılmıştır, Ek-1’de gösterilen ve hasta tarafından doldurulan birinci form ameliyat sonrası 7. günde hastadan geri alınmak üzere hastaya verilmiştir. Diğer form ise kişisel bilgileri de detaylarıyla bulunduran Ek-2’de gösterilmiş olan ve hekim tarafından doldurulan formdur. Panoramik röntgenler bu formlarla beraber ameliyat öncesi kayıtlar oluşturulmak üzere alınmıştır.

Lokal anestezi altında envelop flep mukoperiosteal olarak eleve edilmiştir. Serum fizyolojik irrigasyonu altında kemik kaldırılıp, gerekli durumlarda diş

kesilerek çekim yapılmıştır. Çekim soketi serum fizyolojik ile yıkanıp, flep primer olarak dikilmiştir.

İyileşmesinin sağlanması amacıyla iki diş çekimi ameliyatı arasında 2 hafta zaman bırakılmıştır.

Hastalara ameliyat sonrası yapmaları gerekenler izah edilmiş ve operasyon öncesinde uygulanan ilaçların ağrı üzerindeki etkinliğini belirlemek için operasyon sonrasında GAÖY (Görsel Analog Ölçü Yöntemi) ile değerlendirme yapılmıştır.

Bu çizelge, 100 mm'lik yatay GAÖY içermekteydi. Bu ölçütün her iki ucu sınırlanmıştı ve bir ucunda “hiç ağrı yok”, diğer ucunda “dayanılmaz ağrı” olduğu söylenmiştir. Hastalara bu çizelgeyi ilk ilacı aldıkları saatten itibaren 0. 15. 30. 45. 60. 75. 90.dak 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 16. ve 24. saatlerde işaretlemeleri söylenmiştir.

Hastalara reçete edilen ilaçlar dışında ilaç almamaları ve eğer dayanılamayacak şiddette bir ağrı durumuyla karşılaşılırsa yine aynı ağrı kesiciden bir doz daha alabilecekleri ve bunu forma yazmaları söylenmiştir.

Hastalar arasındaki standardizasyonu sağlamak amacıyla ameliyatlar aynı kişi tarafından uygulanmıştır. Hastalardan operasyon öncesinde ve sonrasında panoramik radyograflar alınmıştır.

Hastalar çekim sonrası ağrı, karaciğer enzimlerindeki değerlerin değişiklikleriyle hepatotoksisite riski, vital bulgular, genel ve lokal yan etkiler açısından değerlendirilmiştir.

Ameliyattan önce hastaların maksimum ağız açıklıkları trismus değerlendirmesi için ölçülmüştür.

Karaciğer enzimlerinin hepatotoksisite açısından değerlendirilmesi için ameliyat öncesi ilaç uygulanmadan hemen önce ve postoperatif 48. saatte 5cc kan örnekleri alınmıştır.

Ameliyat sonrası 2. gün hastaların pansumanları yapılmış ve ameliyat sonrası 2. güne ait maksimum ağız açıklıkları ölçülmüştür. Hastalara pansumana gelirken yanlarında ağrı değerlendirme formlarını da getirmeleri söylenmiştir.

Ameliyat sonrası 7. günde hastaların dikişleri alınmış ve maksimum ağız açıklıkları ölçülmüştür. Hastalar herhangi bir komplikasyonla karşılaşp karşılaşmadığı hakkında klinik olarak değerlendirilmiş ve Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'nda kullanılan gömülü yirmi yaş dişi formlarına kaç gün bu komplikasyona bağlı olarak rahatsızlık geçirdiklerini hafif, orta ve şiddetli olarak değerlendirmeleri istenmiştir.

Kan örneklerindeki ilaç konsantrasyon değerleri HPLC (high performance liquid concantration) cihazı ile değerlendirilmek üzere biyokimya laboratuarına gönderilmiştir.

Postoperatif gelişebilecek enfeksiyon komplikasyonuna karşı tüm hastalara Amoksisilin+ Klavulanik asit 625 mg tab. 3*1 ve Klorheksidin Glukonat&Benzidamin Hidroklorür Gargara 2*1 reçete edilmiştir. Hastalar bir hafta sonra kontrol edilmek ve dikişlerin alınması için çağırılmışlardır.

2.4. Karaciğer Enzim Analizi

AST, ALT ve LDH enzimleri Beckman LX20 cihazında enzimatik kinetik metodla ölçüldü. Testlerin prensibi aşağıdaki şekildedir.

SGOT ve SGPT'nin ölçümü

Asağıdaki reksiyonda gösterildiği gibi SGOT, L-Aspartat'ın amino gurubunun α -keto glutarata transferini katalize eder. Meydana gelen okzalasetat malat dehidrogenaz tarafından L-malat'a dönüştürülürken NADH, NAD⁺ye okside olur.

SGOT (AST)

L –Aspartat + α -ketoglutarat

Okzalasetat + L-Glutamat

MDH

Okzalasetat + NADH+H⁺

L-Malat + NAD

SGPT'in tayini de aynı prensibe dayanmakta olup aşağıdaki reaksiyona göredir.

SGPT (ALT)

L-alanin + α -keto glutarat

L-glutamat + Piruvat

LDH

Piruvat + NADH + H⁺

Laktat + NAD⁺

Her iki okumadan son reaksiyonlarda kullanılan NADH miktarındaki azalma enzim aktivitesi ile orantılıdır. 340 nm'de kinetik okuma yapılarak aktiviteleri hesaplanır (Kamen et al 1955).

LDH'in ölçümü

Asağıda LDH'in katalizlediği reaksiyonda NADH miktarındaki azalma enzim aktivitesi ile orantılıdır. 340 nm'de kinetik okuma yapılarak aktiviteleri hesaplanır (Amador et al 1963).

LDH

Piruvat + NADH + H⁺

Laktat + NAD⁺

2.5. İstatistiksel Metod

Araştırmamızda kullanılan tüm istatistiksel ölçümler SPSS, Windows (Version 10,0) programı ile yapıldı.

Gruplar içi ve gruplar arası aritmetik ortalama (X), standart sapma (SS) ve fark (P) değerler hesaplandı.

Literatürde cinsiyetin fark oluşturabileceği görüşüne dayanarak parametrelerde cinsiyetler arası farklılık olup olmadığına da bakıldı. Cinsiyet faktörü ile parametreler arasında bağımsız örneklerde t-testi uygulandı.

Araştırmamızda bulunan iki grubun ağrı, trismus ve biyokimyasal parametrelerinin ölçümlerinde gruplar arası değerlendirmeler bağımsız örneklerde t-testi ve grup içi değerlendirmeler çift taraflı eşleştirilmiş örneklemelerde t-testi ile yapıldı.

Araştırmada önemlilik düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

3. BULGULAR

Çalışmamıza katılan 36 hastadan 30 hasta araştırmaya dahil edilmiştir. 2 hasta perfolgan infüzyon süresinin uzaması sonucu, 1 hasta ikinci ameliyat randevusuna gelmemesi sonucu ve 3 hasta da kan aldırma korkusu nedeniyle toplam 6 hasta çalışma dışı bırakılmıştır.

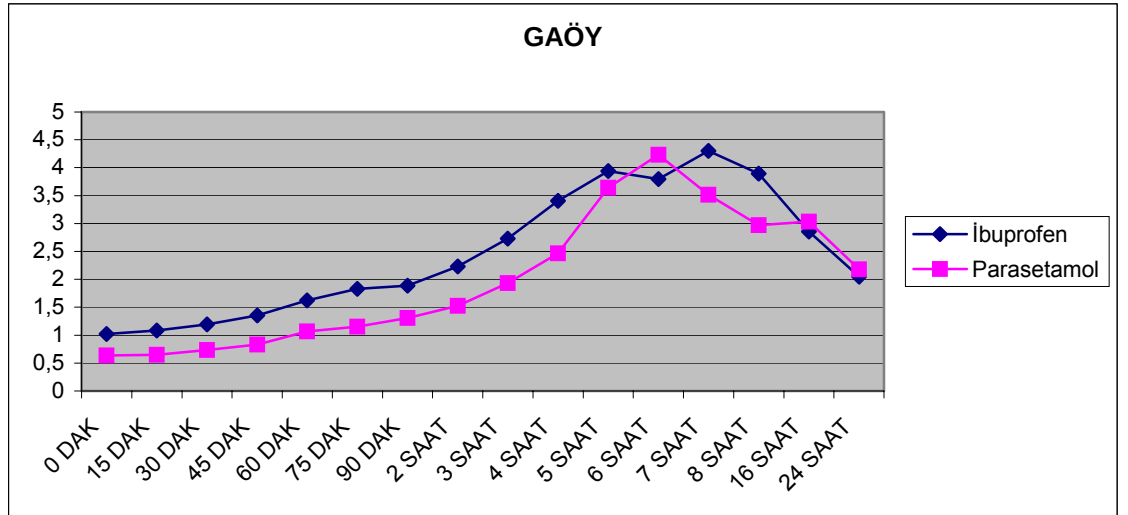
3.1 Ameliyat Gününde Ağrının Değerlendirilmesi

Ameliyat gününde ameliyat öncesinde ağrı kesicilerin uygulanmasından itibaren belli aralıklarla GAÖY ile ağrı şiddetleri karşılaştırıldığında gruplar arası yapılan bağımsız örneklerde t-testi analizine göre ibuprofen tarafı ve parasetamol tarafı arası GAÖY değerlendirmesinin 0. 15. 30. 45. 60. 75. 90.dak 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 16. ve 24. saat sonuçları sırasıyla Çizelge 3.1’de görülmektedir. Ağrı ameliyat sonrası parasetamol grubunda 6-7. saatler arasında en yüksek değerdayken ibuprofen grubunda ise 5-6. saatler arasında yüksek düzeye ulaşmıştır. Şekil 3.1 her iki grubun ölçüm yapılan saatlerdeki GAÖY ortalamalarını göstermektedir.

	İbuprofen		Parasetamol		P
	X	SS	X	SS	
V0DAK	1.0227	1.4558	0.6387	0.6302	0.192
V15DAK	1.0843	1.5564	0.6463	0.6004	0.159
V30DAK	1.1940	1.3707	0.7313	0.6035	0.098
V45DAK	1.3537	1.3176	0.8303	0.6558	0.058
V60DAK	1.6203	1.2945	1.0690	0.7615	0.050*
V75DAK	1.8273	1.2959	1.1553	0.9773	0.027*
V90DAK	1.8893	1.2129	1.3077	1.0880	0.055
V2SAAT	2.2333	1.1547	1.5263	1.2311	0.025*
V3SAAT	2.7273	1.2698	1.9343	1.2638	0.018*
V4SAAT	3.4063	1.4035	2.4667	1.3958	0.012*
V5SAAT	3.9410	1.8986	3.6413	1.2742	0.476
V6SAAT	3.7950	1.4635	4.2297	1.7143	0.295
V7SAAT	4.2983	1.8665	3.5150	1.7180	0.096
V8SAAT	3.8913	2.2409	2.9693	1.7073	0.079
V16SAAT	2.8527	1.7229	3.0320	1.7890	0.694
V24SAAT	2.0453	1.6237	2.1813	1.9130	0.768

*p≤0.05

Çizelge 3.1. Gruplararası GAÖY değerlerinin kıyaslaması



Şekil 3.1. Gruplararası ameliyat sonrası GAÖY değerlerinin kıyaslanması

Ameliyat sonrasında orta şiddette ve en az ağrısı olduğundaki saatlerle ilgili veriler değerlendirildiğinde her iki ilaç grubunda da ameliyat sonrası ağrının farklı saatlerde en yüksek düzeye ulaştığı görülmektedir.

Ağrı değerlerinin hastanın tekrar dozuna ihtiyaç duyduğu saatler, parasetamol grubunda ortalama 6 saat 20 dakika sonra, ibuprofen grubunda ise ortalama 5 saat 41 dakika sonra olduğu gözlemlendi. Ameliyat öncesi verilen ağrı kesici ilaçlardan parasetamolün, ameliyat sonrası ağrı kesici etkinliği ibuprofene kıyasla daha uzun sürmüştür.

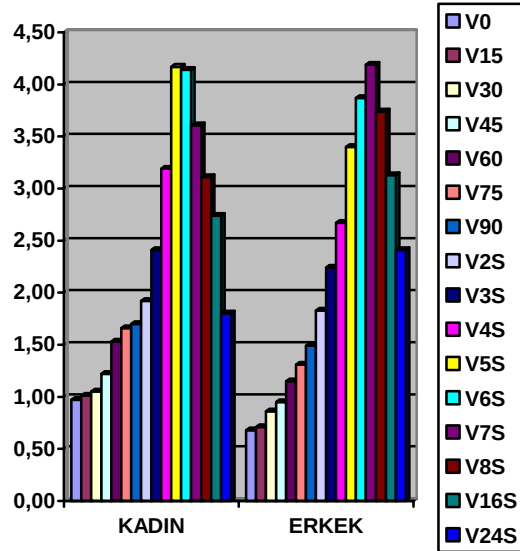
Hastalar yaşamlarının önceki dönemlerinde hissettikleri ağrıların nitelikleri gözönüne aldıklarında postoperatif ağrının daha az olduğu ve bu ağrıyı azaltmada parasetamolün ibuprofene oranla daha etkili olduğunu belirtmişlerdir.

Genel olarak her iki deney grubunda işaretlenen GAÖY değerleri ile cinsiyetler arasında bağımsız örneklerde t-testi uygulanmıştır. Araştırmaya katılan bayan hastaların işaretlediği ağrı skorları ve erkek hastaların işaretlediği ağrı skorları arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$) ve Çizelge 3.2’de görülmektedir. Bayan ve erkek hastaların genel olarak GAÖY ortalama değerleri Şekil 3.2’de gösterilmiştir.

	BAYAN		ERKEK		FARK
	X	S.S.	X	S.S.	P
V0	0.97	1.25	0.68	0.98	0.329
V15	1.01	1.37	0.71	0.97	0.331
V30	1.05	1.11	0.86	1.04	0.503
V45	1.22	1.03	0.95	1.09	0.340
V60	1.53	1.06	1.15	1.10	0.180
V75	1.66	1.09	1.31	1.26	0.266
V90	1.70	1.11	1.49	1.25	0.492
V2S	1.92	1.16	1.83	1.32	0.797
V3S	2.41	1.33	2.24	1.32	0.630
V4S	3.19	1.55	2.67	1.35	0.167
V5S	4.17	1.66	3.40	1.47	0.061
V6S	4.14	1.86	3.87	1.28	0.052
V7S	3.61	2.11	4.19	1.44	0.226
V8S	3.11	1.93	3.74	2.10	0.228
V16S	2.74	1.57	3.13	1.90	0.392
V24S	1.80	1.34	2.41	2.07	0.183

*p≤0.05

Çizelge 3.2. Cinsiyetler arası GAÖY ortalamaları



Şekil 3.2. Cinsiyetler arası GAÖY ortalamaları

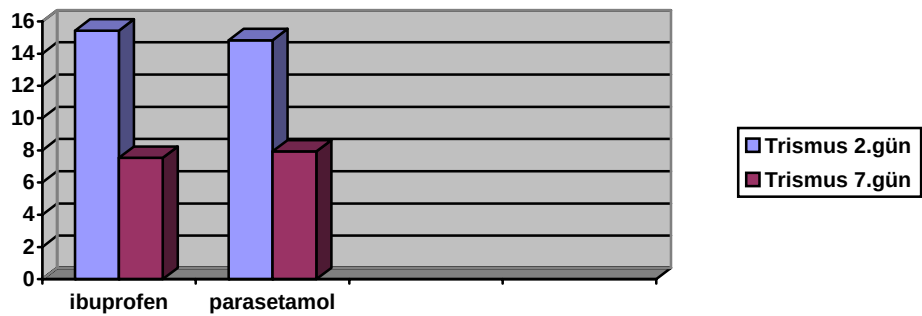
3.2 Sınırlı Ağız Açıklığı- Trismus

Geçirilen üçüncü molar diş cerrahisine bağlı olarak hastalarda meydana gelen ağız açıklığındaki kısıtlama için ameliyat öncesi ve sonrası maksimum ağız açıklıkları arasındaki farklara gruplar arası bağımsız örneklerde t-testi uygulanmıştır. İbuprofen ve parasetamol grupları arasında trismus değerlerinde istatistiki açıdan anlamlı bir fark elde edilememiştir ($p>0.05$).

Gruplar arası yapılan bağımsız t-testi sonuçları Çizelge 3.3, ameliyat sonrası trismus ortalamaları ve kıyaslaması, Şekil 3.3’da da trismus ortalaması ve ilaç eşleştirmeleri gösterilmiştir.

	İbuprofen		Parasetamol		Fark
	X	S.S.	X	S.S.	P
Trismus 2. gün	15.43	9.12	14.83	9.03	0.799
Trismus 7.gün	7.53	1.54	7.93	1.39	0.848

Çizelge 3.3. Gruplar Arası Ameliyat Sonrası Trismus Karşılaştırması ve Trismus Değerlerinde Grup Ortalamaları

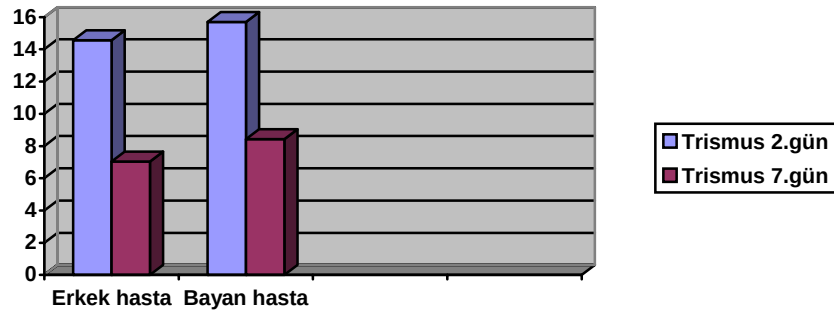


Şekil 3.3. Ameliyat Sonrası Trismus Ortalamaları ve İlaç Eşleştirmesi

Ameliyat sonrası ağız açıklığındaki kısıtlanma ile cinsiyet faktörü arasında bağımsız örneklerde t-testi uygulandı. Maximum ağız açıklığındaki kısıtlanmada cinsiyetler arası fark gözlenmemiştir ($p<0.05$). Cinsiyetler arası trismus ortalamaları ve farkları Çizelge 3.4’de verilmiştir. Şekil 3.4’de erkek ve bayan hastaların 2. ve 7. günlere ait trismus ortalamaları gösterilmiştir.

	Erkek Hasta		Bayan Hasta		Fark
	X	S.S.	X	S.S.	P
Trismus 2. gün	14.57	9.08	15.70	9.04	0.630
Trismus 7.gün	7.03	6.68	8.43	9.14	0.601

Çizelge 3.4. Cinsiyetler Arası Trismus Ortalamaları ve Farkları



Şekil 3.4. Erkek ve Bayan Hastaların 2. ve 7. Günlere Ait Trismus Ortalamaları

İbuprofen ve parasetamol gruplarında cinsiyet faktörleri göz önüne alınarak bağımsız örneklerde t-testi yapıldığında, 2. gün ölçümlerindeki trismus değerleri cinsiyetler arası istatistiksel fark sergilememiştir. ($p<0.05$) Çizelge 3.5’de ilaçlarda cinsiyetler arası trismus ortalamaları ve farkları görülmektedir.

	İbuprofen					Parasetamol				
	Bayan Hasta		Erkek Hasta		Fark	Bayan Hasta		Erkek Hasta		Fark
	X	S.S.	X	S.S.	P	X	S.S.	X	S.S.	P
Trismus 2. gün	16.13	9.65	14.73	2.51	0.682	15.27	8.71	14.40	9.62	0.798
Trismus 7.gün	7.40	8.54	7.67	1.86	0.933	9.47	8.72	6.40	6.29	0.280

Çizelge 3.5. Gruplar İçi Cinsiyet-Trismus Kıyaslaması

3.3 İlaçların Güvenlik ve Hepatotoksisite Açısından Değerlendirilmesi

İlacın güvenlik açısından değerlendirilmesinde, genel ve lokal ters etkiler, vital bulgular (tansiyon ölçülmesi) ve laboratuvar analizi (plazma biyokimyası) dahil edildi. Vital bulgular ilaç verilmeden önce, ameliyatın hemen öncesinde ve ameliyat sonrasındaki 1. saatte olmak üzere 3 defa ölçülmüştür. Vital bulgular normal sınırlarda gözlemlendi.

İnfüzyon bölgesinde bölgesel ağrı komplikasyonu hiçbir hastada görülmedi.

Hastalara uygulanan parasetamol ve ibuprofen ilaçlarının biyokimyasal anormallik ve karaciğer hasarı açısından değerlendirilmesi için AST, ALT ve LDH değerlerinin laboratuvar analizi yapıldı. Bu elde edilen sonuçlara göre AST değerinin normal değerinin üst sınırından (15-41) iki katından fazla yükselmediği görüldü, bu nedenle karaciğer hasarı ve biyokimyasal anormallik olmadığı tespit edildi. ALT değerinin ise normal değerinin üst sınırından (14-54) iki katından fazla yükselmemesi nedeniyle de karaciğer hasarı ve biyokimyasal anormallik olmadığı tespit edildi. LDH değerinin ise normal değerinin üst sınırından (98-102) iki katından fazla yükselmediği görüldü, bu nedenle de karaciğer hasarı ve biyokimyasal anormallik olmadığı tespit edildi. Sonuçlara göre ilaçların uygulanan dozlarının hepatotoksik etkiye yol açmadığı görüldü. İlaçların karaciğer enzimleri üzerindeki etki ortalamaları Çizelge 3.6’de gösterilmiştir.

İBUPROFEN						PARASETAMOL					
PRE AST	POS AST	PRE ALT	POS ALT	PRE LDH	POS LDH	PRE AST	POS AST	PRE ALT	POS ALT	PRE LDH	POS LDH
24	20	27	24	130	113	20	18	17	17	118	101
27	26	22	23	137	147	25	20	24	17	149	112
28	23	16	15	160	148	24	22	16	13	154	117
23	22	21	16	154	145	20	28	17	16	161	138
24	20	14	13	136	117	30	20	12	12	283	134
18	15	13	11	116	114	18	15	12	9	131	118
21	19	16	15	123	121	21	20	16	15	121	123
21	25	16	14	121	117	25	24	14	12	105	117
21	21	32	31	111	121	26	22	43	37	174	114
17	15	12	9	128	106	16	19	13	15	116	115
24	21	15	16	150	156	23	22	15	16	194	188
17	15	16	14	105	92	17	31	16	38	105	109
31	30	52	52	115	115	52	55	107	103	129	136
21	24	17	17	148	145	22	20	16	14	15	156
16	15	9	10	135	134	16	17	10	11	121	121
18	20	13	17	118	117	19	19	11	13	121	116
34	27	34	28	183	174	29	28	22	21	182	175
19	16	11	11	120	119	17	17	14	11	116	134
16	18	10	9	111	105	24	21	12	12	135	115
26	23	20	16	151	129	19	21	14	11	135	122
21	27	12	12	112	114	22	23	12	13	146	139
32	32	70	61	163	156	35	30	72	61	155	165
16	17	11	10	174	175	18	22	17	16	194	162
27	23	26	18	157	136	21	19	14	12	158	145
16	17	15	13	136	137	17	19	15	14	134	144
20	20	19	17	128	112	21	22	21	18	142	122
48	15	40	15	133	110	10	21	17	13	109	110
15	14	10	10	125	123	16	18	16	10	133	125
19	20	15	10	150	157	20	17	15	10	182	134
21	15	15	18	165	140	20	22	15	20	158	156

Çizelge 3.6. İlaçların verilmesinden önce ve verilmesinden sonraki karaciğer enzim değerleri

Çalışmaya katılan toplam 30 hastanın ameliyat sonrası ilk 2 gün klinik durumları gözönüne alınarak ilaç yan etkileri ve parasetamol toksisitesi ilerlemesi sürecindeki 4 safha değerlendirildiğinde, 26 hastada her iki ilaç grubunda hiçbir yan etki görülmezken, parasetamol uygulanan gruptaki hastalardan 1'inde baş ağrısı, ateş, kalp çarpıntısı ve gözlenirken, ibuprofen uygulanan gruptaki 1 hastada ilk gün hapsürme, 1 hastada ise ikinci gün hapsürme ve 1 hastada ilk 2 gün ishal gözlemlendi.

4. TARTIŞMA

Uygarlık ilerledikçe gömülülük sıklığı artan alt akıl dişlerin tam ya da yarı gömülü olarak yıllarca belirti vermeden kalabildikleri gibi bazen de sürme zorluklarına bağlı olarak gelişen şikayetler sonucu cerrahi girişimle çıkarılmaları gerekebilmektedir (Mocan 1981).

Gömülü yirmi yaş dişlerinin cerrahi çekimlerinde göz önüne alınan başlıca kriterler şunlardır; perikoroner enfeksiyonlar, fokal enfeksiyon, çürükler, odontojenik kist, nörojenik ve miyofasiyal ağrılar, anterior bölgede çapraşıklık, periodontitis ve ikinci büyük azı diş köklerindeki erimelerdir (Chiapasco ve ark 1993).

Bu çalışmada da hastaların çekim endikasyonu konulmuş dişlerinde semptomsuz olması şartı arandı. Böylece ameliyat sonrası dönemde oluşan şikayetler, sadece ameliyata bağlı komplikasyonlarla sınırlandırıldı.

Bruce ve ark (1980) genç hastalarda gömülü üçüncü molar cerrahisinde ameliyat anında ve ameliyat sonrasındaki dönemin daha rahat geçtiğini savunurken, Günbay ve Gomel (1988) gömülü yirmi yaş dişlerinin yarattıkları komplikasyonların sıklığı nedeniyle yaşamın erken dönemde çıkarılmalarını önermişlerdir. Bu nedenle hastalarımız 18-25 yaş arası bireylerden oluşmaktaydı ve hasta grubunun sağlıklı genç yetişkin olmasına bağlı olarak ameliyat sonrası komplikasyonların şiddetli olarak ortaya çıkmadığını düşünmekteyiz.

Gömülü üçüncü molar dişlerin çekiminden sonra, normal fizyolojik cevap gelişmesi beklenir. Bu cevap da hafif kanama, şişlik, trismus ve ağrı gibi komplikasyonları içermektedir. Bütün bunlar hastanın memnuniyetsizliğine yol açacağından, mümkün olduğunca en aza indirilmelidir (Peterson ve ark 1997). Hasta memnuniyeti düşünülürken ilacın yan etkisi de göz ardı edilmemeli, vücut dokularında birikim yaparak ameliyat sonrası dönemde veya daha uzun vadede komplikasyon oluşturmamalıdır.

Gömülü yirmi yaş dişi çekimleri sonrası, çoğunlukla hastaların şikayetlerinin yoğunlaştığı dönem ilk 2 gündür. En fazla ağrı, cerrahinin yapıldığı gün olurken, inflamasyon 48. saatte doruk noktasına ulaşır (Romero Ruiz ve ark 2001, Infante ve ark 1995). Daha sonra iyileşme süreci, istenmeyen bir durum ortaya çıkmadıkça (alveolit, iltihap, sinir hasarı, komşu diş hasarı, vs) daha rahat bir hal alır (Akça 2007).

Ameliyat sonrası dönemde vazgeçilmez kabul edilen ağrı kesiciler için birçok alternatif mevcuttur. Klinik çalışmaların çoğu mümkün olan en düşük dozda, en etkin ve en güvenilir ağrı kesici ilacı bulmaya yönelik olarak planlanmaktadır (Akça 2007).

Literatürde cerrahi sonrası ağrı, şişlik, ve trismus üzerine yapılan ve çeşitli ağrı kesicilerin kıyaslandığı çalışmalar mevcuttur. Ancak gömülü üçüncü molar cerrahisinde verilen ilacın hepatotoksitesi, ağrı kesici ve trismus önleyici etkilerinin birlikte değerlendirildiği çalışma sayısı sınırlıdır (Akça 2007).

Gömülü üçüncü molar diş ameliyatlarında her ne kadar cerrahi travma az ve çalışma alanı küçük olsa da hastaların yaklaşık % 90'ı ameliyat sonrası şiddetli ağrıya maruz kalmakta ve ağrı kesici ilaçlara ihtiyaç duymaktadırlar (Dökmeci 1987, Jackson ve ark 1989, Seymour ve Walton 1984).

İlaçların ağrı kesici etkilerinin kıyaslanması için plasebo kontrollü çalışmalar idealdir, ancak kullanılan preparatlar iyi tanınan ağrı kesicilerse ve orta ya da şiddetli ağrı bekleniyor ise, ağrının süresi ne kadar kısa olursa olsun hastaları ağrı kesici ilaçlardan yoksun bırakmak, etik prensipler açısından uygun değildir (Chapman ve ark 1985, Habib ve ark 1990, Hyrkas ve ark 1993). Biz de bu sebeple çalışmamızda plasebo kullanmamayı uygun gördük.

Yapılan çalışmalarda prostoglandinlerin cerrahi girişim sonrası 3.-4. saatte en üst düzeye ulaştığı bildirilmiştir (Sisk ve ark 1986, Moore ve ark 1986, Jackson ve ark 2004, Sisk ve Bonnington 1985, Amin ve Laskin 1983). Ayrıca ağrı uyaranının

ilk 12 saatte en üst düzeye ulaştığı, ilk 12 saat şiddetli olduğu ve 2. gün sonunda kaybolduğu savunulmaktadır (Fisher ve ark 1988, Chapman 1987, Seymour ve ark 1991, Habib ve ark 1990). Yine farklı cerrahi kliniklerde gerçekleştirilen bir çalışmada, hastaların % 46.4'nün cerrahi izleyen ilk 24 saat içinde şiddetli ağrı duyduğunu göstermiştir (Poisson-Solomon ve ark 1996).

Ameliyat öncesi uygulanan ağrı kesici, cerrahi kesi ve inflamatuvar hasarlardan olan merkezi hassasiyetin baskılanmasını sağlamaktadır (Desjardins ve ark 2002). Ağız cerrahisi literatüründe de Dionne ve Cooper (1978) ve Jackson ve ark (1989) ameliyattan önce verilen ağrı kesicilerin yirmi yaş dışı cerrahisi sonrası ağrının ortaya çıkışını geciktirdiğini ve şiddetini azalttığını söylemişlerdir. Lokal anestezinin etkisi geçmeden önce verilen ağrı kesiciyle, ağrının kontrolü daha kolaylaşacak, daha az potent bir ilaç ve daha az miktarda ilaç alımı, hastanın ağrısını geçirmek için yeterli olacaktır (Peterson ve ark 1997). Bu çalışmada da ağrı kesici olarak seçilen ilaçlar, hastalara çekimden 30 dakika önce verilerek lokal anestezinin geçmesinden sonra hastanın tekrar dozunu daha uzun dönemde alacağı ve daha az miktarda ağrı kesici ilaca ihtiyacı olacağı düşünülmüştür. Sonuç olarak da hastalar, her iki ağrı kesicinin ilk tekrar dozuna, lokal anestezinin etkisi ortadan kalktıktan uzun zaman sonra ihtiyaç duyduklarını bildirmişlerdir. Bu durumda, hastalara ilave dozun daha geç zamanda verilebileceği ve ameliyat sonrası dönemde daha az sayıda ağrı kesici ilaca ihtiyaç duyacaklardır. Bu nedenle hastaya ameliyatın hemen sonrasında ağrı kesici ilacın alınması telkininde bulunulmasına gerek kalmayacaktır.

Her ne kadar ameliyat için telkinde bulunulsa da hastalar, çekimin ağrılı geçeceğine dair çoğu zaman bir kaygıyla koltuğa otururken, ameliyat öncesi verilen ağrı kesici hasta için ağrı açısından emniyette olacağı düşüncesini de uyandırmaktadır. Böylece hasta ameliyat anında hissedeceğini düşündüğü ağrı kaygısından da uzaklaşmaktadır.

Fisher ve ark (1988), Seymour ve ark (1991) 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.

Araştırmamızda cinsiyetler arasında ağrı şiddetinin algılanmasında ve değerlendirmesinde fark istatistiki olarak önemli olmamıştır.

Gömülü üçüncü molar dişlerinin çekiminden sonra ağrı ortadan şiddetliye değişen derecelerde 5. saatte doruk noktasına ulaşır (Penarrocha 1997, Hargreaves ve ark 1987). Hasta gruplarımızda, ağrı kesici ilaçların ilk tekrar dozlarına, ameliyat öncesinde ilk ilacı aldıktan sonra parasetamol grubunda ortalama 6 saat 20 dak, ibuprofen grubunda ise ortalama 5 saat 41 dakika sonra ihtiyaç duyulmuştur. Oysa ki, her iki ilacın kullanma talimatlarında, ibuprofen için yaklaşık 4 saat, parasetamol için ise 4–6 saat aralıklarla tekrar dozuna ihtiyaç duyulacağı belirtilmiştir. Elde elden sonucun işlemiden önce verilen ağrı kesici ilaca bağlı olumlu bir veri olduğunu düşünmekteyiz.

Gömülü yirmi yaş dişi cerrahisine bağlı ameliyat sonrası ağrı seyrini ve çeşitli ağrı kesicilerin etkinliğini belirlemek için yapılan çalışmaların çoğunda GAÖY kullanılarak ağrı şiddeti ölçülmüştür (Hyrkas ve ark 1993, Comfort ve ark 2002, Kim ve ark 2006, Ong ve ark 2005). Ancak GAÖY için ölçüm yapılan zaman aralıkları değişebilir. McGurk ve ark (1998) 10, 20, 30 ve 40. dakikalarda ve 1, 1.5, 2, 3, 4, 5 ve 6. saatlerde GAÖY ölçümleri yaparken, Joshi ve ark (2004) 15. ve 30.dakikalarda, 1. ve 3. saatlerde GAÖY ölçümleri yapmışlardır. Özellikle lokal anestezi sonrası hastalardan alınan GAÖY kayıtlarında ilk 3 saati içeren ölçümlerde lokal anesteziğin etkisi olacaktır. Jackson ve ark (2004) 8. ve 24. saatlerde, Kim ve ark (2006) GAÖY ölçümlerini gün boyunca hissedilen ağrı olarak, Juhl ve ark (2006) 0 dak, 15 dak, 30 dak, 45 dak, 1, 2,3,4,5,6,7 ve 8.saatlerde ağrı yoğunluğunu ölçerek GAÖY değerlendirmesi yapmışlardır. Artırılmış ölçümler daha detaylı bilgi vermektedir. Mevcut çalışmada hastalardan ilk ilacı aldıkları saatten itibaren 0. 15. 30. 45. 60. 75. 90.dak 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 16. ve 24.saatlerde ağrı ölçüm çizelgesini işaretlemeleri istendi. 16. saat değerinin bulunması ise genellikle hastaların uykudaki saatlerine denk geldiği için (o saatte uykudan uyanıp ağrı ölçüm çizelgesini işaretlemesi istenmiştir) hastaları uykudan uyandıracak şiddete bir ağrı hissedip hissetmediklerini öğrenmek amaçlıdır .

Ameliyat sonrası meydana gelecek olan ağrı, şişlik, trismus ve kanama gibi komplikasyonlar hastanın yaşına ve sağlık durumunun ne kadar iyi olduğuna bağlıdır (Seymour ve ark 1983). Yapılan çalışmada da hastalar sağlıklı, genç, yetişkin bireylerden oluşturulup, bireysel cevabın farklı olmaması için gruplar aynı hasta üzerinde oluşturulmuştur.

Mocan (1981) cerrahi prensiplere uyularak yapılan ameliyatlardan sonra ortaya çıkan trismusun enfeksiyondan çok travmaya bağlı olduğunu belirtmiştir.

Waseem ve ark (2006) yaptığı bir çalışmada, çekim sonrası ölçülen interinsizal mesafenin 25 mm'den daha az olmasını trismus kriteri olarak kabul etmişlerdir. Björnsson ve ark (2003,b) nonsteroidal antiinflamatuvar bir ağrı kesici olan naproksen sodyum ile asetaminofeni ameliyat sonrası oluşan inflamatuvar süreçte kıyasladıkları çalışmada ağız açıklığı ölçümlerini 3. ve 6. günlerde yapmışlar ancak anlamlı fark elde edememişlerdir. Bamgbose ve ark (2005)'nin yaptıkları çalışmada da trismus kayıtları 1., 2. ve 7. günlerde milimetrik olarak alınmıştır. Pedersen (1985, b) ameliyat öncesi masseter kas içine steroid enjekte ederek gömülü yirmi yaş dişleri sonrası oluşan komplikasyonlar üzerine yaptığı çalışmada 2. ve 7. güne ait ölçümleri esas almıştır. Ağız açma kısıtlılığının miktarını ise trismus dereceleri olarak kabul etmiştir. Biz de bu çalışmamızda ağız açıklığının normalden aza inmesini trismus olarak kabul ettik. Maksimum ağız açıklığını ameliyat öncesinde ve ameliyatı takiben 2. ve 7. günlerde ölçerek trismus değerlendirmesi yaptık.

Trismus üzerine plasebo kontrollü diğer NSAİ ilaçlar ile yapılan çalışmalarda, ibuprofenin anlamlı bir etkisi olmazken, flurbiprofenin etkisi anlamlı olmuştur (Norholt ve ark 1998, Troullos ve ark 1990). Yapılan bu çalışmada ise ibuprofen ve parasetamolün trismus üzerine etkisi incelendiğinde her iki grup arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bununla birlikte grup içi cinsiyetler arası trismus kıyaslanmasında bir fark bulunmamıştır. Bunun hastaların genç ve sağlıklı olmalarına bağlı olduğu düşünüldü. 2. ve 7. günler arasında da beklenildiği şekilde 7. gün ağız açıklığının arttığı yönünde, gruplar içi istatistiki yönden anlamlı bir fark gözlenmiştir ($p<0.05$).

Gömülü üçüncü molar dişlerinin çekiminden sonra, normal fizyolojik cevap gelişmesi beklenir. Fizyolojik cevap gelişirken oluşacak komplikasyonlar (ağrı, şişlik, trismus, kanama) hastanın memnuniyetsizliğine yol açacağından, mümkün olduğunca en aza indirilmelidir (Peterson ve ark 1997). Hasta memnuniyeti düşünülürken ilacın yan etkisi de göz ardı edilmemeli, vücut dokularında birikim yaparak ameliyat sonrası dönemde veya daha uzun vadede bireyi sıkıntıya sokmamalıdır.

Karaciğerde hasar yapan ilaçların ters etkileri, bütün şüpheli ilaç ters etkilerinin % 9.5'unu oluşturur, bunlar ölümcül ilaç ters etkilerinin ana sebebidir.(Brind 2002). Sıklığı ve ciddiyetinden dolayı, ilaca bağlı karaciğer hasarı klinik uygulamanın önemli bir yönüdür. Bugün 600'den fazla tıbbi ilaç karaciğer hasarı ile ilişkilendirilmektedir. Herhangi bir tip karaciğer hasarı ilaçlar tarafından oluşturulabilir ve aynı zamanda herhangi bir ilaç da bir çok farklı çeşitte karaciğer hasarı oluşturabilir (Waters ve Riely 1995).

NSAİ ilaçlar veya parasetamol, bebeklerde ve yeni doğanlarda kandaki konsantrasyonu çok iyi anlaşılamamasına rağmen sıklıkla kullanılmaktadır (Jacqz Aigrain ve Anderson 2006).

Klinik olarak hastalar ilaç alımından sonra çeşitli semptomlar gösterirler. Parasetamol toksisitesinin ilerlemesindeki, literatürde bahsedilen klinik yan etkileri çalışmamızda ilk 48 saat gözlemledik. Parasetamol grubundaki hastalardan yalnızca 1'inde yan etkiler mevcuttu, fakat yan etkiler parasetamol ilaçlar sonrası gelişen klinik semptomlarla uyuşmamaktaydı. İbuprofen grubundaki hastalarda ise literatürde bahsedilen klinik semptomlardan, 1 hastada ilk gün hâşırma, 1 hastada ise ikinci gün hâşırma ve 1 hastada ilk 2 gün ishal gözlemlendi. Bu klinik bulguların sebebini başlangıç dozu olarak uygulanan ibuprofen dozunun etkisinden ziyade ameliyat sonrası uygulanan ve belli aralıklarla alınan ibuprofen ilaç dozuna bağlı olduğunu düşündük.

Juhl ve ark (2006) gömülü üçüncü molar cerrahisinde başlangıç dozu olarak intravenöz parasetamol 2 g, 1 g ve plasebo gruplarını kıyaslamıştır. Biz de çalışmamızda tek doz 2 g parasetamol ve çözülebilir formdaki 400 mg ibuprofeni uyguladık. Dozun artırılarak yapılması istenen bir çalışmada hastaların daha dikkatli kontrol edilmeleri ve ilaç alımından önceki ve sonraki kan örneklerinin incelenmesiyle (kan tablosuna ve karaciğer enzimlerine etkisi, yarılanma ömrü içindeki plazma seviyeleri ile inflamasyon tablosu ilişkisinin kontrolü gibi) birlikte hastanın karaciğer fonksiyon testlerinden geçirilmesi gerekir.

Karaciğer hasarını değerlendirmede hastalardan alınan kan örneklerinin zamanı için yapılan çalışmalarda, Schoonen ve ark (2007) ibuprofen ve parasetamol uyguladıkları bir hayvan çalışmasında ilaç uygulanmadan önce ve uygulandıktan 24 saat sonra olmak üzere 2 defa kan örnekleri almış olup, bir başka çalışmada ise Juhl ve ark (2006) parasetamolün farklı dozlarını kıyasladığı bir insan çalışmasında ameliyat öncesi ilaç verilmeden önceki 0-6 güne kadar ve ameliyat sonrasındaki 48. saatte olmak üzere toplam 2 defa kan örnekleri almıştır.

Biz de çalışmamızda literatürdeki çalışmalara uygun olarak, ameliyat öncesinde ilaç uygulanmadan hemen önce ve uygulandıktan sonraki 48. saatte olmak üzere 2 defa kan örnekleri aldık. Bu sayede hasta karaciğer transaminaz enzimi (AST, ALT) ve LDH normal değerleriyle ilaç uygulandıktan sonraki değerlerini kıyaslama imkanımız oldu.

Waters ve Riely (1995) parasetamol toksisitesinin 24-72. saatler arasında AST ve ALT değerlerinin orta derecede yükselebileceğini bildirmiştir. Goldkind ve Laine (2006) yaptığı bir çalışmada benozaprofen, ibufenak ve bromfenak ilaçlarını kıyaslayıp akut karaciğer hasarını (AKH) değerlendirmiş, kan örneklerinde ALT enzim değerine bakmış ve yalnız başına ALT değeri artışının rahatsızlığın tespitinde yeterli olmayacağını, ALT ile birlikte AST enzim aktivitesine de bakılması gerektiğini bildirmiştir. Krenova ve Pelclova (2005) ise parasetamol ve ibuprofenin de aralarında bulunduğu ilaçların hepatotoksisite ve nefrotoksisite yapabilme durumu değerlendirdiği çalışmada AST, ALT, üre ve kreatinin seviyelerini araştırmıştır. Juhl ve ark (2006) parasetamol ilaç gruplarının güvenilirliğinin kıyaslandığı bir çalışmada, 2 gram parasetamol verdikleri hastaların yalnızca birinde geçici olarak

transaminaz (AST ve ALT) enzimlerinde geçici bir artış olduğunu bildirmişlerdir. Page (2000) ilaç uygulamasından 12 ile 48 saat sonra protrombin düzeylerinde bir düşüş ile beraber hepatik transaminaz (AST, ALT), laktik dehidrojenaz (LDH) ve bilirubin düzeylerinde bir artış ortaya çıkabileceğini bildirmiştir. Biz de çalışmamızda ibuprofen ve parasetamol kullanımında karaciğer hasarının teşhisinde biyokimyasal analizde yol gösterebilecek olan ALT, AST ve LDH enzim seviyelerini inceledik.

Whelton (2000) yaptığı bir çalışmada, parasetamolün günlük 4 g'a kadar renal güvenlik profilinde olduğunu, Page (2000) NSAİ ilaçlardan farklı olarak, uygulanan parasetamolün tedavi edici dozlarda akut renal toksisite yapıcı özelliğinin olmadığını rapor etmişlerdir. Ayrıca NSAİ ilaç kullanan hastalarda kardiyak dekompanseasyon riskinin iki katına çıktığı ve belirgin bir doza bağlı etki görüldüğünü öne sürmüşlerdir, bunun da NSAİ ilaçların nefrotoksisite ile ilişkili olduğunu rapor etmiştir. Hall ve ark (1992) prospektif olarak 63 hastaya aşırı doz ibuprofen verilen bir çalışmada, 6 g'dan düşük dozda ibuprofen alan hastalarda böbrek fonksiyon testine gerek olmadığını rapor etmiştir. Biz de çalışmamızda, böbrek güvenlik profilinden çok düşük olan tek doz 2 g parasetamol ile nefrotoksisiteye sebep olacak değerlerin çok çok altında olan çözülebilir form 400 mg ibuprofen uyguladığımız için üre ve kreatinin gibi böbrek fonksiyon enzimlerini analiz etmeye gerek duymadık.

Rostom ve ark (2005) NSAİ ilaçların kıyasladığı karaciğer hasarını değerlendirdiği bir çalışmada, AST ve ALT değerlerinin normal değerlerden 3 kat fazla olduğunda karaciğer hasarına sebep olacağını, Waters ve Riely (1995) ilacın tetiklediği karaciğer hücre hasarının ancak ALT değerinin, normal değerinin en az 2 katına ulaştığı zaman oluşacağını bildirmiştir ve bir başka çalışmada AST veya AP veya total bilirubinin her birisinin yalnız başına normal değerlerinin iki katından aşağıda bir değere sahip olması biyokimyasal bir anormallik olarak düşünülmeyle birlikte karaciğer hasarını göstermemekte olduğunu bildirmiştir. Biz de çalışmamızda AST, ALT ve LDH enzim miktarlarını belirleyerek biyokimyasal anormallik ve karaciğer hasarı açısından değerlendirdik. Her iki ilacın uygulanan dozlarında AST, ALT ve LDH değerlerinin, biyokimyasal ve karaciğer hasarına sebep olacak seviyelere artmadığını tespit ettik.

5. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Çene ve yüz cerrahisinde ameliyat sonrası dönemde, hasta rahatlığının sağlanması açısından ve ilaç komplikasyonunun engellenmesi ve yan etkilerin kontrolünün istendiği durumlarda ağrı kesici ilaç seçimi önemlidir. Çalışmamızda kullanılan her iki ilaç formu çene yüz cerrahisinde kullanılabileceği sonucuna ulaşılmıştır.

2. Araştırmada elde edilen bulgulara göre, ilaçların her ikisi de ameliyat sonrası oluşan ağrıda çok yakın GAÖY değerleri vermiştir; bu değerler istatistiksel olarak fark göstermese de klinik olarak parasetamolün postoperatif ağrı kesici etkinliğinin ibuprofene kıyasla daha uzun sürdüğü tespit edilmiştir.

3. GAÖY değerlerinde her iki ilaç için de cinsiyetler arası fark bulunmamıştır.

4. İbuprofen ve parasetamol 2. ve 7. gün yapılan maksimum ağız açıklığı ölçümlerinde benzer sonuçlar sergilemiştir. Bu bulgu trismusun inflamasyondan çok ağrı ile ilişkili olduğunu düşündürmektedir. Etkili bir analjezik ilaç postoperatif trismusu engellemede antiinflamatuvar özelliği iyi olan bir ilaçtan daha anlamlıdır. Antiinflamatuvar etki belki ödem açısından önemlidir.

5. Maximum ağız açıklığında gruplar arasında ve grup içi cinsiyetler arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Gömülü üçüncü molar diş operasyonları sonrasında oluşan komplikasyonlarla ilgili olarak cinsiyetler arasında fark bulan çalışmalar olduğu gibi bunun tersi sonuçlar elde eden çalışmalar da vardır. Bunun hastaların genç ve sağlıklı oluşuna bağlı olduğu düşünülebilir.

6. Hem parasetamol hem de ibuprofen ilaçlarının çalışmadaki dozlarının karaciğerde hepatotoksik etkiye ve biyokimyasal anormalliğe yol açmadığı görülmüştür; bu nedenle klinik olarak bu ağrı kesicilerin çalışılan dozlarda güvenli bir şekilde kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.

7. İbuprofen ve parasetamol grupları arasında analjezik etkinliği trismus ve hepatotoksik etki bakımından karşılaştırıldığında istatistiki açıdan anlamlı bir fark elde edilemediğinden, damar yolu açılması sırasında kullanılan iğne korkusu taşıyan hastalarda, bu korkuyu gidermek amacıyla parasetamol infüzyon solüsyonu yerine ibuprofen oral süspansiyon tercih edilebilir.

6. ÖZET

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ, DİŞ ve ÇENE HASTALIKLARI ve CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
DOKTORA TEZİ/KONYA – 2008

Hazırlayan
Birkan Taha ÖZKAN

Danışman
Doç. Dr. Ercan DURMUŞ

**Preoperatif Olarak Uygulanan İntravenöz Parasetamol ve İbuprofen Oral
Süspansiyonun Gömülü Mandibular Üçüncü Molar Cerrahisi Sonrası Analjezik
Etkinliği ve Güvenliği Açısından Karşılaştırılması**

Bu araştırmanın amacı; gömülü diş çekimi yapılan hastalara ameliyat öncesinde yeni bir dozda sunulan intravenöz 2 g parasetamolün ve ağız yoluyla verilen çözünebilir formdaki 400 mg'lık ibuprofenin, ağrı kesici etkinliği, ağız açıklığına etkisi ve hepatotoksik etkilerini değerlendirmektir.

Bu çalışmaya Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'na, gömülü alt yirmi yaş dişlerine çekim endikasyonu konarak başvurmuş 18–25 yaş arası (ortalama 21.1) 30 sağlıklı birey ile dahil edilmiştir. 15 erkek ve 15 bayan hastanın tek taraflarında (sağ veya sol) mandibular üçüncü molar diş ameliyatlarından 30 dakika önce infüzyon yoluyla tek doz intravenöz olarak 2 g parasetamol, öbür taraflarında da ağızdan çözülebilir formdaki 400 mg ibuprofen verilmiştir. Ameliyat sonrası ağrı miktarının değerlendirilmesi için de hastalardan belli zaman aralıklarında ilk 24 saati içeren 100 mm'lik GAÖY indeksi kullanılarak kayıtlar alınmıştır. Trismus değerlendirmesi için ameliyat öncesi, ameliyat sonrası 2. ve 7. gün maksimum ağız açıklıkları ölçülmüştür. Karaciğer enzimlerinin hepatotoksikite açısından değerlendirilmesi için

ameliyat öncesinde ilaç uygulanmadan hemen önce ve ameliyat sonrasındaki 48. saatte 5 cc kan örnekleri alınmıştır.

İlaçların ağrı kesici etkinlikleri GAÖY değerleri 0. 15. 30. 45. 60. 75. 90.dak 2. 3. 4. 5. 6. 7. 8. 16. ve 24. saatlerde alınmış ve yapılan istatistiksel analizde, iki grup arasında önemli bir fark bulunamamıştır ($p \leq 0.05$). Ağrı skorları açısından cinsiyetler arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktur ($p > 0.05$) Trismusa etkileri açısından, her iki grup arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark elde edilememiştir ($p > 0.05$). Bayan hastalarda genel olarak erkek hastalara göre trismus miktarı anlamlı derecede fazla görülmüştür ($p < 0.05$). İlaçların biyokimyasal anormallik ve karaciğer hasarı açısından değerlendirilmesi için AST, ALT ve LDH değerlerinin laboratuvar analizi sonucunda güvenlik sınırları içerisinde kaldığı, hepatotoksik etkiye ve biyokimyasal anormalliğe yol açmadığı görülmüştür.

Elde edilen bulgular neticesinde, intravenöz 2 g parasetamol ve çözünebilir formdaki 400 mg'lık ibuprofenin, ağrı kesici etkinliğiyle yeterli düzeyde olduğundan ve karaciğer hücrelerinde hasar yapmadığı için gömülü yirmi yaş dişlerinin cerrahi çekiminde kullanılması uygun olacaktır.

7. SUMMARY

A comparison of analgesic efficacy and safety between preoperative administration of intravenous paracetamol and soluble ibuprofen followed by impacted third molar surgery

The aim of this study was to evaluate the single starting dose of soluble ibuprofen and 2 g of intravenous paracetamol for the analgesic efficacy, hepatotoxic influence in patients undergoing surgical removal of lower impacted third molar.

30 healthy subjects (15 women, 15 men, mean age 21.1 years, range 18 -25) referred to Selcuk University Faculty of Dentistry Department of Oral and Maxillofacial Surgery Clinic for surgical removal of bilateral impacted lower third molar teeth were included in the study. In the early preoperative period, the patients received a single starting dose of either soluble ibuprofen 400 mg dissolved in 100 ml of water or 15-min intravenous infusion of paracetamol 2 g. Pain intensity were assessed at baseline (To, start of infusion) and at 15 min, 30 min, 45 min, 1 h, 2 h, 3 h, 4 h, 5 h, 6 h, 7 h, 8 h, 16 h and 24 h postmedication using Visual Analog Scale. For the evaluation of trismus, range of mouth opening records were taken prior to surgery, 2nd and 7th day postoperatively. Blood samples for laboratory variables were drawn just before surgery and 48 h post-medication in order to evaluate the hepatotoxic influences of the administered drugs.

According to our results, the analgesic efficacy over a 24-h period as measured by VAS there was no statistically significant difference between groups ($p \leq 0.05$). Pain scores were statistically were no differ in both sex. For the evaluation of trismus values, there was no statistically differences between groups ($p > 0.05$). The trismus values in women were statistically greater than in men. For the evaluation of hepatotoxicity and biochemical abnormality of both drugs, the laboratory analyses of AST, ALT and LDH values showed that the values was found in the range of safety profile and these values do not lead to hepatotoxic affects and biochemical abnormality.

In consequence, both 2 g of intravenous paracetamol and soluble 400 mg ibuprofen with the characteristics of affective analgesia and safety for hepatocellular activity on pain management subsequent to impacted third molar surgery.

8. KAYNAKLAR

Ahlberg KF (1978) Dose dependent inhibition of sensory nerve activity in feline dental pulp by anti-inflammatory drugs, *Acta Physiol Scand*, 102, 434.

Aitken RCB (1969) Measurement of feelings using visual analogue scales, *J. Roy. Soc. Med*, 62, 989–993.

Akça N (2007) Gömülü mandibular 3. molar çekimi sonrası deksketoprofen trometamol ve parasetamolün ağrı ve inflamasyon üzerine etkinliği, *Doktora tezi*, Konya, 52-53.

Amador E, Dorfaman LE, Wacker WEC (1963) *Clin Chem*;9:391

Amin MM, Laskin DM (1983) Prophylactic use of indomethacin for prevention of postsurgical complications after removal of impacted third molars, *Oral Surg*, 55, 448-451.

Bailey BMW, Zaki GRH, Rotmann H, Woodward RT (1993) A double-blind comparative study of soluble aspirin and diclofenac dispersible in the control of postextraction pain after removal of impacted third molars, *Int J Oral Maxillofac Surg*, 22, 238-241.

Bamgbose BO, Akinwande JA, Adeyemo WL, Ladeinde AL, Arotiba GT, Ogulewe MO (2005) Effects of co-administered dexamethasone and diclofenac potassium on pain, swelling and trismus following third molar surgery, *Head & Face Medicine*, 1, 11.

Beirne OR, Hollander B (1986) The effect of methylprednisolone on pain, trismus and swelling after removal of third molars, *Oral Surg*, 61, 134.

Berge TI, Gilhuus-Moe OT (1993) Per-and post-operative variables of mandibular third molar surgery by four general practitioners and one oral surgeon, *Acta Odontol Scand*, 51, 389–397.

Bergius M, Kiliriadis S, Berggren U (2000) Pain in orthodontics, J Orofac Orthop/Fortschr Kieferorthop, 61, 125–137.

Bhaskar SN (1986) Synopsis of oral pathology, 7.Ed, The C.V Mosby Company, 74-84.

Björnsson GA, Haanaes HR, Skoglund LA (2003,b) Naproxen 500 mg bid versus Acetaminophen 1000 mg qid: effect on swelling and other acute postoperative events after bilateral third molar surgery, J Clin Pharmacol, 43, 849–858.

Bocanegra M, Seijas A, Yibirin MG (2005) 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, Current Therapeutic Research, 66:172-180

Bond GB (2004) *Reduced toxicity of acetaminophen in children: is the liver,* J Toxicol Clin Toxic, 42, 149-152.

Brind AM (2002) Drugs that Damage the Liver, The Medicine Publishing Company Ltd, Alcohol and Drugs, 21-23.

Brooks PM, Day RO (1991) Nonsteroidal antiinflammatory drugs-differences and similarities, The N.Engl.J.Med, 324, 24, 1716-1724.

Bruce RA, Frederickson GC, Small GS (1980) Age of patients and morbidity associated with mandibular third molar surgery, J.Am.Dent.Assoc, 101, 240-245.

Brune K (1994) Spinal cord effects of antipyretic analgesics, Drugs, 47(5), 21–27.

Brucchausen FV, Baumann J (1982) Inhibitory actions of desacetylation products of phenacetin and paracetamol on prostaglandin synthetases in neuronal glial cell lines and rat renal medulla, *Life Sci*, 30, 1783–1791.

Bruce RA, Frederickson GC, Small GS (1980) Age of patients and morbidity associated with mandibular third molar surgery, *J Am Dent Assoc*, 101, 240.

Caroline D, Richard A, Marien A, Gail S, Monique VD, Vaandrager J, Mand Dick T (2001) Comparison of Preemptive Analgesic Effects of a Single Dose of Nonopioid Analgesics for Pain Management After Ambulatory Surgery: A Prospective, Randomized, Single-Blind Study in Turkish Patients, *Clin Pharmacol Ther*, 70, 82-90.

Carpanter RL. (1997) Optimizing Postoperative pain management, *American Family Physician*, 56(3), 835-844.

Cashman JN (1996) The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia, *Drugs*, 52(5), 13–23.

Capuzzi P, Montebugnoli L, Vaccaro MA (1994) Extraction of third molars. A longitudinal prospective study on factors that affect postoperative recovery, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 77, 341–343.

Chapman PJ (1987) Postoperative pain control for outpatient oral surgery *Int.J Oral Maxillofac Surg*, 16, 319-334.

Chapman CR, Casey KL, Dubner R (1985) Pain measurement:an overview, *Pain*, 22, 1-31.

Chiapasco M, De Chicco L, Marrone G (1993) Side effects and complications associated with third molar surgery, *Oral Surg.Oral Med.Oral Pathol*, 76, 412-420.

Comfort MB, Tse ASK, Tsang ACC, McGrath C (2002) A study of the comparative efficacy of three common analgesics in the control of pain after third molar surgery under local anaesthesia, *Aust Dent J*, 47(4), 327–330.

Cooper SA, Schachtel BP, Goldman E, Gelb S, Cohn P (1989) Ibuprofen and acetaminophen in the relief of acute pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study, *J Clin Pharmacol*, 29, 1026–1030.

Coulthard P, Pleuvry BJ, Dobson M, Price M (2000) Behavioural measurement of postoperative pain after oral surgery, *Br J Oral Maxillofac Surg*, 38, 127–131.

Crossley HL, BergmannSA, Wynn RL (1983) Non-steroidal anti inflammatory agents in relieving dental pain:a review, *J Am Dent Assoc*, 106, 61-64.

Crunkhorn P, Willis AL (1971) Cutaneous reactions to intradermal prsotoglandins, *Br J Pharmacol*, 41, 49.

Desjardins PJ, Shu VS, Recker DP, Verburg KM, Woolf CJ (2002) A single preoperative oral dose of valdecoxib, a new cyclooxygenase–2 specific inhibitor, relieves post-oral surgery or bunionectomy pain, *Anesthesiology*, 97, 565–573.

Dionne RA (1987) Peripheral pain mechanisms: Suppression of postsurgical dental pain with antiinflammatory analgesics, *Anesth Prog*, 34, 118.

Dionne RA, Cooper S (1978) Evaluation of preoperative ibuprofen for postoperative pain after removal third molars, *Oral Surg Oral Pathol Oral Radiol Endod*, 45, 851–856.

Dionne RA, Gordon SM (1994) Nonsteroidal antiinflammatory drugs for acute pain control, *Dent Clin N Am*, 38, 645–667.

Dökmeci A (1987) Üst karın ultrasonografi, *Türkiye Klinikleri*, 7, 3201-3224.

Dray A (1995) Inflammatory mediators of pain, *Br J Anaesth*, 75, 125–131.

Dubner R (1968) Neurophysiology of pain, *Dent Clin North Am*, 22, 11–30.

Dural EA (2002) Farmakoloji, *Nobel Kitabevleri*, İstanbul, 124–126, 264-266, 294–295.

D’Amours RH (1996) Postoperative pain management, *JOSPT*, 24(4), 227-236.

de Boer MP, Raghoobar GM, Stegenga B, Schoen PJ, Boering G (1995) Complications after mandibular third molar extraction, *Quintessence Int*, 26, 779–784.

Ebert RH (1965) The experimental approach to inflammation, In: Zweifach B et al, ed: *The inflammatory process*, Academic press, New York, 1–2.

Erdine S (2000), Ağrı, *Nobel Kitabevleri*, İstanbul, 279.

Ervens J, Schiffman L, Berger G, Hoffmeister B (2004) Colon perforation with acute peritonitis after taking clindamycin and diclofenac following wisdom tooth removal, *J Cranio Maxillo Surg*, 32, 330–334.

Evelyn JA, Anderson BJ (2006) Pain control: Nonsteroidal anti-inflammatory agents, *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 11, 251-259.

Fisher SE, Frame JW, Rout PGJ, Entegrat DJ (1988) Factors affecting the onset and severity of pain following the surgical removal of unilateral impacted mandibular third molar teeth, Br Dental J, 164, 351-354.

Forsgren,H, Heimdahl A, Johansson B, Krekmanov L (1985) Effect of application of cold dressings on the postoperative course in oral surgery, Int.J. Oral Surg, 14, 223-228.

Fricke J.R., Halladay S.C., Francisco C.A, 2005: Efficacy and safety of naproxen sodium and ibuprofen for pain relief after oral surgery, Current therapeutic research, 54, 619-627.

Gallardo F, Carstens M, Ayarza M (1990) Analgesic and antiinflammatory effects of glucamethacin (a nonsteroidal antiinflammatory analgesic) after the removal of impacted third molars, Oral Surg, 69, 157.

Gersema L, Baker K (1992) Use of corticosteroids in oral surgery, J Oral Maxillofac Surg 50, 270-277.

Goldkind L, Laine L (2006) A systematic review of NSAIDs withdrawn from the market due to hepatotoxicity: lessons learned from the bromfenac experience,Pharmacoepidemiol Drug Saf, 15(4), 213-20.

Guralnick W (1984) Third molar surgery, Br Dent J, 156, 389-394.

Gümrü OZ, Timoçin N, Külekçi G (1990) Gömük alt akıl dişlerinin cerrahi çekimlerinden sonra ortaya çıkan komplikasyonlar üzerine Augmentin'in etkisi, İ.Ü.Diş Hek.Fak.Derg, 24,3, 663-665.

Günaydın Y, Aydınтуğ YS, Gülsoy U, Salih M (1987) Ağız cerrahisinde postoperatif ödemin ultrasonografik yöntemle değerlendirilmesi, A.Ü Diş Hek Fak Derg, 41, 2, 197-201.

Günbay S, Günbay T (1993) Molar dişlerin çıkarılmasının yarar ve zararları, İzmir Diş Hek Odası Derg, 5, 3, 13-18.

Günbay S, Gomel M (1988) Gömük yada yarı gömük alt akıl dişlerinden kökenli komplikasyonlar, E.Ü.Diş Hek.Fak.Derg, 9, 2, 73-79.

Habib S, Matthews RW, Scully C, Levers BG, Shepherd JP (1990) A study of the comparative efficacy of four common analgesics in the control of postsurgical dental pain, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 70, 559–563.

Hall AH, Smolinske SC, Stover B, Conrad FL, Rumack BH (1992) Ibuprofen overdose in adults, J Toxicol Clin Toxicol, 30, 23-37.

Halpern SM, Fitzpatrick R, Volang GN (1993) Ibuprofen toxicity. A review of adverse reactions and overdose, Adverse Drug React Toxicol Rev, 12, 107-128.

Handelman SL, Black PM, Desjardins P, Gatlin L, Simmons L (1993) Removal of third molars by oral/maxillofacial surgery and general dentistry residents, Spec Care Dentist, 13, 122–126.

Hargreaves KM, Troullos ES, Dionne RA (1987) Bases farmacologicas para el tratamiento del dolor agudo, Clin Odontol Norteam, 4, 833–835. (Alınmıştır Jimenez-Martinez E, Gasco-Garcia C, Arrieta-Blanco JJ, Gomez del Torno J, Bartolome-Villar B (2004) Study of the analgesic efficacy of Dexketoprofen Trometamol 25mg vs. Ibuprofen 600 mg after their administration in patients subjected to oral surgery, Med Oral, 9(2), 138–148.

Hashish J, Hai HK, HarveyW, FeinmannC, Haris M (1988) Reduction of postoperative pain and swelling by ultrasound treatment: a placebo effect, Pain, 33, 303-311.

Hill CM, Carroll MJ, Giles AD, Pickvance N (2005) Ibuprofen given pre- and post-operatively for the relief of pain, *Oral and Maxillofacial Surgery*, 3, 25-31.

Hinds EC, Frey KF (1980) Hazards of retained third molars in older persons: Report of 15 cases, *J Am Dent Assoc*, 101, 246.

Hotz G (1986) Medikamentöse behandlung postoperativer und posttraumatischer Schwellungszustände, *Z.W.R.*, 95, 3, 256-261.

Huffman GG (1977) Use of methylprednisolone sodium succinate to reduce postoperative edema after removal of impacted third molars, *J Oral Surg*, 35, 198.

Huskisson EC (1974) Measurement of pain, *Lancet*, 9, 1127-1131.

Hyrkas T, Ylipaavalniemi P, Oikarinen VJ, Hampf G (1992) Postoperative pain prevention by a single-dose formulation of diclofenac producing a steady plasma concentration, *J Oral Maxillofac Surg*, 50, 124-127.

Hyrkas T, Ylipaavalniemi P, Oikarinen VJ, Paakkari J (1993) A comparison of diclofenac with and without single-dose intravenous steroid to prevent postoperative pain after third molar removal, *Oral Maxillofac Surg*, 51, 634-636.

IASP (1994) (International Association for the study of pain) Pain Terminology In: Merskey H& Bogduk Neds.Seattle, 209-214.

Infante P, Espin F, Mayorga F, Hernandez JM, Rendon JI, Delgado MJ (1995) Estudio prospectivo de los factores relacionados en la recuperacion postoperatoria tras la exodoncia de terceros molares inferiores retenidos, *Av Odontoestomatol*, 11, 569–572. (Alınmıştır Jimenez-Martinez E, Gasco-Garcia C, Arrieta-Blanco JJ, Gomez del Torno J, Bartolome-Villar B (2004) Study of the analgesic efficacy of Dexketoprofen Trometamol 25mg vs. Ibuprofen 600 mg after their administration in patients subjected to oral surgery, *Med Oral*, 9(2), 138–148.)

Ito U, Reulen HJ, Tomita H, Ikeda J, Saito J, Maechara T (1998) Formation and propagation of brain edema fluid around human brain metastases, *Acta Neurochirur (Wien)*, 90, 35–41.

Jackson DL, Moore PA, Hargreaves KM (1989) Preoperative nonsteroidal anti-inflammatory medication for the prevention of postoperative dental pain, *J Am.Dent.Assoc*, 119, 641-647.

Jackson ID, Heidemann BH, Wilson J, Power I, Brown RD (2004) Double-blind, randomized, placebo-controlled trial comparing rofecoxib with dexketoprofen trometamol in surgical dentistry, *Br J Anaesth*, 92, 675–680.

Jacqz-Aigrain E, Anderson BJ (2006) Pain control: Non-steroidal anti-inflammatory agents, *Seminars in Fetal & Neonatal Medicine*, 11, 251-259.

Jones K, Seymour RA, Hawkesford JE (1997) Are the pharmacokinetics of ibuprofen important determinants for the drug's efficacy in postoperative pain after third molar surgery?, *British journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 35, 173-176.

Joshi A, Parara E, Macfarlane TV (2004) A double-blind randomised controlled clinical trial of the effect of preoperative ibuprofen, diclofenac, paracetamol with codeine and placebo tablets for relief of postoperative pain after removal of impacted third molars, *Br J Oral Maxillofac Surg*, 42, 299–306.

Juhl G, Norholt SE, Tonnesen E, Hiesse-Provost O, Jensen TS (2006) Analgesic efficacy and safety of intravenous paracetamol (acetaminophen) administered as a 2 g starting dose following third molar surgery, *European journal of Pain*, 10, 371-377.

Kamen A, Wroblewski F, Ladue JE (1955) *J Clin Inv*, 34, 126-133

Kayaalp O (1989) Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji, Cilt 2-3,4. Baskı, Ankara, Feryal matbaacılık.

Kehlet H (1994) Postoperative pain relief-What is the issue? Br J Anaesth, 72(4), 375-8.

Kim JC, Choi SS, Wang SJ, Kim SG (2006) Minor complications after mandibular third molar surgery: type, incidence, and possible prevention, Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 102, e4-e11.

Klopfenstein CE (2000) Pain intensity and pain relief after surgery. Acta Anaesthesiol Scand, 44, 58-62.

Krenova M, Pelclova D (2005) A 3-year study of potential hepatotoxic and nephrotoxic pharmaceuticals reported to the Czech Toxicological Information Centre, Biologia, Bratislava, 60, 17, 33-36.

Kuhn S (1990) Perception of pain relief after surgery, BMJ, 300, 1687-1690.

Kugelberg CF (1992) Third molar surgery, Current Opin Dent, 2,3, 9-16.

Larson AM (2007) Acetaminophen Hepatotoxicity, Clin Liver Dis, 11, 525–548.

Lysell L, Anzen B (1992) Pain control after third molar surgery: A comparative study of ibuprofen (Ibumetin) and a paracetamol/codein combination (Citodon), Swed Dent J, 16, 151.

Marel C, Lingen R, Pluim M, Scoones G, Dijk M, Vaandrager JM, Tibboel D (2001) Analgesic efficacy of rectal versus oral acetaminophen in children after major craniofacial surgery, Clin Pharmacol Ther, 70, 82-90.

McCormack K (1994) The spinal actions of nonsteroidal antiinflammatory and analgesic effects, *Drugs*, 47(5), 28–45.

McGurk M, Robinson P, Rajayogeswaran V (1998) Clinical comparison of dexketoprofen trometamol, ketoprofen, and placebo in postoperative dental pain, *J Clin Pharmacol*, 38, 46–54.

McHugh GA (2002) The management of pain following day-case surgery, *Anaesthes*, 57, 270-275.

Meechan JG, Seymour RA (1993) The use of third molar surgery in clinical pharmacology, *Br J Oral Maxillofac Surg*, 31, 360-365.

Mehlisch DR, Sollecito WA, Helfrick JF, Leibold DG, Markowitz R, Schow CE (1990) Multicenter clinical trial of ibuprofen and acetaminophen in the treatment of postoperative dental pain, *J Am Dent Assoc*, 121, 257–263.

Melzack R, Wall PD (1988) *The Challenge of Pain*, New York, Basic Books.

Mense S (1981) Sensitization of group IV muscle receptor to bradykinin by 5-hydroxytryptamine and prostaglandin E₂, *Brain Res*, 225, 95–105.

Moore PA, Werther JR, Seldin EB, Steven CM (1986) Analgesic regimens for third molar surgery: pharmacologic and behavioral considerations, *J. Am. Dent. Assoc*, 113, 739-744.

Mocan A (1981) Ampisilin alt gömülü yirmi yaş dişlerinin çekimindeki postoperatif şikayetler üzerine etkisi, *A.Ü. Diş Hek. Fak. Derg*, 8, 1, 137-152.

Norholt SE, Aagaard E, Svensson P, Sindet-Pedersen S (1998) Evaluation of trismus, bite force, and pressure algometry after third molar surgery: a placebo-controlled study of ibuprofen, *J Oral Maxillofac Surg*, 56, 420–427.

Okeson JP (1995) Bell's orofacial pain, fifth edition, Quintessence Publishing Co Inc, Carol Stream, Illinois.

Ong CKS, Lirk P, Tan JMH, Sow BWY (2005) The analgesic efficacy of intravenous versus oral tramadol for preventing postoperative pain after third molar surgery, J Oral Maxillofac Surg, 63, 1162–1168.

Osborn TP, Frederickson G, Small IA, Torgerson TS (1985) A prospective study of complications related to mandibular third molar surgery, J Oral Maxillofac Surg, 43, 767.

Page J (2000) Consumption of NSAIDs and the development of congestive heart failure in elderly patients: and underrecognized public health problem, Arch Intern Med, 160, 777-784.

Pavlin DJ (2002) Pain as a factor complicating recovery and discharge after ambulatory surgery, Anesth Analg, 95, 627-634.

Payan DG, Shearn MA (1989) NSAID: Nonopioid analgesics; drugs used in goat, In Basic and Clinical Pharmacology ed by Katzung BG. 4th edition, Appleton and Lange, California.

Pedersen A (1985,a) Interrelation of complaints after removal of impacted third molars, Int J Oral Surg, 14, 241.

Pedersen A (1985,b) Decadronphosphate in the relief of complaints after third molar surgery, Int J Oral Surg, 14, 235.

Penarrocha M (1997) Dolor Orofacial: Ethologia, diagnostico y tratamiento, Barcelona, Mason Ed, 20–24.

Petersson PH, Hein A, Öwall A, Anderson RE, Jakobsson JG (2005)

Early bioavailability in day surgery: a comparison between orally, rectally, and intravenously administered paracetamol, J of Ambulatory Surgery, 12, 27-30.

Peterson LJ, Indresano AT, Marciani RD, Rosen SM (1997) Principles of

Oral And Maxillofacial Surgery, Volume one, Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia, New York, 117–119.

Pettersson PH, Hein A, Öwall A, Anderson RE, Jakobsson (2005) Early

bioavailability in day surgery: a comparison between orally, rectally, and intravenously administered paracetamol, J of Ambulatory Surgery, 12, 27-30.

Poisson-Solomon AS (1996) Audit de la prise en charge de la douleur

postoperative. La Presse medicale, 25 (22), 1013-1017.

Puig MM (2001) Management of postoperative pain in Spain, Acta

Anaesthesiol Scand, 45, 465-470.

Rajasuo AM, Meurman JH (1993) Comparison of the clinical status of third

molars in young men in 1949 and in 1990, Oral Surg Oral Med Oral Pathol, 76, 694-698.

Rawal N (1998) Acute pain services in Europe: a 17-nation survey of 105

hospitals. The euro Pain Acute Pain Working Party, Eur J Anaesth, 15, 354-363.

Robbins SL, Cotran RS, Kumar V (1984) Pathologic bases of disease, third

edition, W.B Saunders Company, 40-81.

Romero Ruiz MM, Infante Cossio P, Torres Lagares D, Serrano

Gonzalez A, Gomez de la Mata Galiana J, Gutierrez Perez JL (2001) Tendencias actuales en el control del dolor y la inflamacion tras la extraccion de terceros molares incluidos (parte 1), Rev Eur Odontoestomatol, 13, 261–266. (Alınmıştır Jimenez-Martinez E, Gasco-Garcia C, Arrieta-Blanco JJ, Gomez del Torno J, Bartolome-

Villar B (2004) Study of the analgesic efficacy of Dexketoprofen Trometamol 25mg vs. Ibuprofen 600 mg after their administration in patients subjected to oral surgery, Med Oral, 9(2), 138–148.)

Rostom A, Goldkind L, Laine L (2005) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and hepatic toxicity: a systematic review of randomized controlled trials in arthritis patients, Clin Gastroenterol Hepatol, 3(5), 89-98.

Schoonen WG, Kloks CP, Ploemen JP, Smit MJ, Zandberg P, Horbach GJ, Mellema JR, Thijssen Venzuylen C, Tas AC, Nesselrooji JH, Vogels JT (2007) Uniform procedure of (1) H NMR analysis of rat urine and toxicometabonomics Part II: comparison of NMR profiles for classification of hepatotoxicity, Toxicol Sci, 98(1), 286-297.

Seymour RA, Blair GS, Wyatt FAR (1983) Postoperative dental pain and analgesic efficacy, Br J Oral Surg, 23, 290.

Seymour RA, Walton JG (1984) Pain control after third molar surgery, Int J Oral Surg, 13, 457.

Seymour RA (1982) The use of pain scales in assessing the efficacy of analgesics in postoperative dental pain, Eur J Clin Pharmacol, 23 (5), 441– 444.

Seymour RA, Charlton JE, Philips ME (1983) An evaluation of dental pain using visual analogue scales and the Mc Gill Pain Questionnaire, J Oral Maxillofac.Surg, 41, 643-648.

Seymour RA, Simpson JM, Charlton JE, Phillips ME (1985,b) An evaluation of length and end-phrase of visual analogue scales in dental pain, Pain, 21(2), 177–185.

Seymour RA, Hawkesford JE, Weldon M, Brewster D (1991) An evaluation of different ibuprofen preparations in postoperative pain after third molar surgery, *Br J Clin Pharmacol*, 31, 83-87.

Seymour RA, Ward-Booth P (1991) An evaluation of different dosages and preparations of ibuprofen in postoperative dental pain, *J Dent Res*, 70, 446.

Shang AB (2003) Optimising postoperative pain management in the ambulatory patient, *Drugs*, 63(9), 855-867.

Simmons DL, Botting RM, Robertson DM, et al (1999) Induction of an acetaminophen sensitive cyclooxygenase with reduced sensitivity to nonsteroidal antiinflammatory drugs, *Proc Natl Acad Sci USA*, 96, 3275–3280

Sisk AL, Hammer WB, Shelton DW, Joy ED (1986) Complications following removal of impacted third molars: the role of the experience of the surgeon, *J Oral Maxillofac Surg*, 44, 855–859.

Sisk AL, Bonnington GJ (1985) Evaluation of methylprednisolone and flurbiprofen for inhibition of postoperative inflammatory response, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 60, 137-145.

Skjelbred P, Lökken P (1997) Pain and other sequelae after surgery- Mechanisms and management In “ Textbook and color atlas of tooth impactions” ed by JO Andreasson, JK Petersen, DM Laskin, Munksgaard, Copenhagen, 369–437.

Spilka CJ (1961) The placebo of corticosteroids and antihistamines in oral surgery, *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*, 14, 1034–1042.

Steinmeyer J (2000) Pharmacological basis for the therapy of pain and inflammation with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, *Arthritis Res*, 2(5), 379–385.

Şener M, Pektaş, Yılmaz I, Turkoz A, Uçkan S, Dönmez A, Arslan G (2005) Comparison of Preemptive Analgesic Effects of a Single Dose of Nonopioid Analgesics for Pain Management After Ambulatory Surgery: A Prospective, Randomized, Single-Blind Study

in Turkish Patients, Current Therapeutic Research, 66, 541- 548.

Tekin U (1995) Gömük akıl dişi operasyonlarında kısa yarı ömürlü diklofenak potasyum ve uzun yarı ömürlü nabumetonun analjezik ve antiinflamatuvar etkilerinin değerlendirilmesi, Doktora tezi, İzmir, 8.

Tenenbein M (2004) Acetaminophen: the 150 mg/kg myth, J Toxicol ClinToxic, 42, 145-148.

Thomas J (1991) Nosteroidal anti-inflammatory drugs, Austr.J.Pharmac, 72, 745-761.

Troullos ES, Hargreaves KM, Buttlar DP (1990) Comparison of nonsteroidal antiinflammatory drugs, ibuprofen and flurbiprofen, with methylprednisolone and placebo for acute pain, swelling and trismus, J Oral Maxillofac Surg, 48, 945.

Urquhart E (1994) Analgesic agents and strategies in the dental pain model, J Dent, 22, 336–341.

Vallano A (1999) Management of postoperative pain in abdominal surgery in Spain. A multicentre drug utilization study, Br J Clin Pharmacol, 47, 667-673.

von Graffenried B, Nuesch E, Maeglin B, Hagler W, Kuhn M (1980) Assessment of analgesics in dental surgery outpatients, Eur J Clin Pharmacol, 18, 479–482.

Ward B, Alexander-Williams JM (1999) Paracetamol revisited: a review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics, *Acute Pain*, 2, 139–149.

Waseem J, El-Maaytah M, Swinson B, Banu B, Upile T, D'sa S, (2006) Experience versus complication rate in third molar surgery, *Head&Face Medicine*, 2,14.

Waters B, Riely CA (1995) Drug- and chemical-Induced Liver Disease, *Bockus gastroenterology*. 5th Edition, Philadelphia, Saunders, 2158-2182

Whelton A (2000) Renal and related cardiovascular effects of conventional and COX-2-specific NSAIDs and non- NSAID analgesics, *Am J Therapeut* 7 (2), 63-74.

Woolf CJ (1994) A new strategy for the treatment of inflammatory pain. Prevention or elimination of central sensitisation, *Drugs*, 47(5), 1–9.

Yavuz GE, KaracaİR (1990) Postoperative dental ağrının ölçümü: Anksiyete ve analjeziklerin etkisi, *G.Ü.Diş Hek.Fak.Derg*, 7,1, 169-186.

Yuasa H, Kawai T, Sugiura M (2002) Classification of surgical difficulty in extracting impacted third molars, *Br J Oral Maxillofac Surg*, 40, 26–31.

9. EKLER

EK. A: Hasta formu

GÖMÜLÜ DİŞ ÇEKİMİ İÇİN BİLGİ FORMU

Ameliyat sonrasında ağrınız artmaya başladığında ilk ilacı almaya ne zaman başladınız?

Aşağıda sol tarafta gösterilen zamanlarda oluşan ağrınızın şiddetini belirtecek şekilde 0-10 arası değeri dik bir çizgi ile işaretleyiniz.

0. dak	0 ————— 10
15. dak	0 ————— 10
30. dak	0 ————— 10
45. dak	0 ————— 10
60. dak	0 ————— 10
75. dak	0 ————— 10
90. dak	0 ————— 10
2. saat	0 ————— 10
3. saat	0 ————— 10
4. saat	0 ————— 10
5. saat	0 ————— 10
6. saat	0 ————— 10
7. saat	0 ————— 10
8. saat	0 ————— 10
16. saat	0 ————— 10
24. saat	0 ————— 10

Aldığınız ilaçtan özellikle ilk 48 saatte olmak üzere kadar alerji, kusma, hapsürme, kanama gibi ters etkiler gördüyseniz lütfen not ediniz.

1. Gün-
2. Gün
3. Gün
4. Gün
5. Gün
6. Gün

EK. B: Hekim formu

GÖMÜLÜ DİŞ ÇEKİMİ İÇİN ANAMNEZ FORMU

Ad ve Soyad: Dosya No: Tarih:
Yaş: Ameliyatı Uygulayan:
Tel No: Preoperatif Analjeziği Uygulayan:
Adres:
Sistemik Hastalıklar:
Perikoronitis hikayesi:
Vital Bulgular_Kalp Atım hızı ve Kan basıncı_Preop(ilaç uygulanmadan hemen önce):
Ameliyat Sırasında: Ameliyattan Hemen Sonra:
İlgili Diş No:
Gömülülük Sınıflaması(Komşu Dişe Göre Derinliği):
Preop Alınan Kan Örneği:
Preop Uygulanan Analjezik:
Infuzyon Yoluyla Uygulanıyorsa Yükleme Süresi:
Postop 48. Saatte Alınan Kan Örneği:
Preoperatif ağız açıklığı:
Postoperatif 48. saatte ağız açıklığı:
Postoperatif 7. günde ağız açıklığı:
Amlyt notu(ameliyat süresi, anestezi miktarı, anestezi çeşitleri, flep kaldırma ihtiyacı, dişin bölünmesi, intraoperatif komplikasyonlar):

Opere edenin çekim zorluk derecesini subjektif değerlendirmesi(0-10)(en kolay- en zor):

Operasyondan 1 hafta sonrası kontrolü ve anketin toplanarak hastanın sorduklarımıza ek olarak söylemek istedikleri:

Diğer taraf

Vital Bulgular Kalp Basıncı Ve Nabız_ Preop(ilaç verilmeden hemen önce):

Ameliyat Sırasında:

Ameliyattan Hemen Sonra:

İlgili Diş No:

Gömülülük Sınıflaması(Komşu Dişe Göre Derinliği):

Preop Alınan Kan Örneği:

Preop Uygulanan Analjezik:

Infuzyon Yoluyla Uygulanıyorsa Yükleme Süresi:

Postop 48. Saatte Alınan Kan Örneği:

Preoperatif ağız açıklığı:

Postoperatif 48.saatte ağız açıklığı:

Postoperatif 7.günde ağız açıklığı:

Amlyt notu(anestezi miktarı, anestezi çeşitleri, ameliyat süresi, flep kaldırma ihtiyacı, dişin bölünmesi, intraoperatif komplikasyonlar):

Opere edenin çekim zorluk derecesini subjektif değerlendirmesi(0-10) (en kolay- en zor):

Operasyondan 1 hafta sonrası kontrol ve anketin toplanarak hastanın sorduklarımıza ek olarak söylemek istedikleri:

Operasyon öncesi verilen her iki ilaçtan hangisinden daha çok memnun kaldığı:

10. ÖZGEÇMİŞ

1980 yılında Tarsus'ta doğdu. İlkokulu, ortaokulu ve liseyi Özel Tarsus Lisesi'nde tamamladıktan sonra 1998 yılında kazandığı Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'nden 2003 yılında mezun oldu. 2003 yılı güz döneminde Selçuk Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'nda doktora programına başladı. 2008 yılında doktorasını tamamladı.