

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**REKOMBİNANT İNSAN HYALURONİDAZİNİN (rHuPH20) POST
TRAVMATİK ÖDEME ETKİSİNİN DEKSAMETAZONLA KARŞILAŞTIRMALI
OLARAK İNCELENMESİ**

Dr. Onur KOÇ

**Cerrahi Programı
DOKTORA TEZİ**

**Ankara
2017**

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**REKOMBİNANT İNSAN HYALURONİDAZİNİN (rHuPH20) POST
TRAVMATİK ÖDEME ETKİSİNİN DEKSAMETAZONLA KARŞILAŞTIRMALI
OLARAK İNCELENMESİ**

Dr. Onur KOÇ

Cerrahi Programı

DOKTORA TEZİ

TEZ DANIŞMANI

Prof. Dr. Nuray ER

Ankara

2017

**REKOMBİNANT İNSAN HYALURONİDAZİNİN(rHuPH20) POST TRAVMATİK ÖDEME
ETKİSİNİN DEKSAMETAZONLA KARŞILAŞTIRMALI OLARAK İNCELENMESİ**

Dt. Onur KOÇ

Bu çalışma 16/02/2017 tarihinde jürimiz tarafından "Cerrahi Programı" nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı: Prof. Dr. Osman Taha KÖSEOĞLU
(Hacettepe Ün. Diş Hek. Fak.)

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Nuray ER
(Hacettepe Ün. Diş Hek. Fak.)

Üye: Prof. Dr. Hakan H. TÜZ
(Hacettepe Ün. Diş Hek. Fak.)

Üye: Prof. Dr. Nur MOLLAOĞLU
(Gazi Ün. Diş Hek. Fak.)

Üye: Doç Dr. Benay YILDIRIM
(Gazi Ün. Diş Hek. Fak.)

ONAY

Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuş ve Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu kararıyla onaylanmıştır.



Prof. Dr. Diclehan Orhan

Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

o Tezimin/Raporumun tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.

(Bu seçenekle teziniz arama motorlarında indekslenilecek, daha sonra tezinizin erişim statüsünün değiştirilmesini talep etmeniz ve kütüphane bu talebinizi yerine getirirse bile, teziniz arama motorlarının önbelleklerinde kalmaya devam edebilecektir)

• Tezimin/Raporumun 24.02.2019 tarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını (İç kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) istemiyorum.

(Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde, tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir)

o Tezimin/Raporumun.....tarihine kadar erişime açılmasını istemiyorum ancak kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.

o Serbest Seçenek/Yazarın Seçimi

24 /02/2017


Onur KOÇ

ETİK BEYAN SAYFASI

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Tez Danışmanının Prof. Dr. Nuray ER danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

Dr. Onur KOÇ

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim boyunca kendisini bir saniye bile yanımda hissetmediğim bir anın olmadığı, değerli hocam Nuray ER'e,

Bugünlere bu kadar dolu gelmemde emekleri ifadeyle anlatılamayacak, ömür boyu unutulmayacak bölümümün tüm saygıdeğer hocalarına,

Hergün çalıştığımız ortamımızı, olduğunun misliyle güzel kılan, hayatları boyunca da hepsinin ayakları altında devamlı gitmek isteyecekleri yol olacak olan tüm sevgili mesai arkadaşlarıma

Ameliyathanemizi karlı kış günlerinde bile bahar ayının renkli bahçelerine çeviren değerli hemşirelerimize, teknisyenlerimize,

Her fikirlerine danışmamda, kendi doğrularımdan, kendi fikirlerimden başka hiçbirşeyin beni daha mutlu bir hayata götürmeyeceğini vurgulayıp, her konuda aklımın, düşüncelerimin önünü açmaya çalışan aileme,

Benim yanımda daima ikinci bir akıl, sağ yanımdan gelen bir ses, bitmeyen mutluluk ve huzur kaynağım olan eşime

Sonsuz Teşekkürler

Onur KOÇ

ÖZET

Onur K. Rekombinant İnsan Hyaluronidazının (rHuPH20) Post Travmatik Ödeme Etkisinin Deksametazonla Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi, Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı Doktora Tezi, Ankara 2017. Ödem, cerrahi operasyonlar sonrasında yara dudaklarının açılmasına sebep olabilen, fonksiyonda kısıtlılık yaratan ve işlemin başarısızlıkla sonuçlanmasına yol açabilen bir komplikasyondur. Günümüzde cerrahi işlemler sonrasında ödem oluşumunun önüne geçmek amacıyla kullanılmakta olan birçok ajan ve yöntem bulunmaktadır. Ancak bu ajan ve yöntemlerin hiçbirisiyle istenilen kontrol sağlanamamıştır. Çalışmamızda dokulararası sıvıların sistemik dolaşıma çok daha hızlı bir şekilde geçmesini sağlayan hyaluronidaz enzimi ile dokulararası boşlukta eksuda birikimi olarak tanımlanan ödemin sistemik dolaşıma hızlı geçişinin sağlanmasıyla önlenmesi hedeflenmektedir. Çalışmamızda hyaluronidaz enziminin bu etkinliği, en yüksek antiinflatuar potense sahip glukokortikoid olan deksametazonunkıyla karşılaştırıldı. Hyaluronidaz enzimi olarak hayvansal hyaluronidazlar kullanıldığında hastalarda yaşanan allerjik reaksiyon gelişme komplikasyonunu minimuma indirmek amacıyla rekombinant teknolojiyle üretilmiş insan hyaluronidazı (rHuPH20) kullanıldı.

40 adet Sprague-Dawley cinsi albino rat, rastgele 5 eşit gruba ayrıldı. 1. gruptaki 8 ratta sadece travmatik ödem oluşturuldu. 2. gruptaki ratlarda travmatik ödem oluşturularak sağ arka pençelerine 0.4 ml SF uygulandı. 3. gruptaki ratların sağ arka pençelerine 0.4 ml hyaluronidaz uygulandı. 4. gruptaki ratlara 0.4 ml deksametazon aynı şekilde uygulandı. 5. gruptaki ratların pençelerine 0.4 ml deksametazon-hyaluronidaz kombine verildi. İlaç dozları ratların kilolarına göre hesaplandı. Eşit hacimde olmaları için SF ile seyreltilip 0.4 ml'ye tamamlanarak hayvanlara uygulandı. Ratların ilk pençe hacimleriyle, 3., 6., 12., 24., 48. ve 72. saatlerdeki pençe hacmi değişimleri pletismometreyle ölçüldü. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda deksametazonun hiçbir sıvı verilmeyen gruptan anlamlı düzeyde ödemi azaltmayıp, aynı hacimde serum verilen gruba göre anlamlı olarak ödemi azalttığı görülmüştür. Bunun yanında hyaluronidaz enziminin, hiçbir sıvı uygulanmayan ve serum uygulanan gruplardan anlamlı düzeyde ödemi azalttığı gözlenmiştir. Deksametazonla hyaluronidaz enzimi karşılaştırıldığında enzimin, deksametazona göre anlamlı düzeyde daha düşük ödem oluşumu sağladığı gösterilmiş, deksametazon-hyaluronidaz'ın kombine uygulamasının sadece hyaluronidaz uygulamadan anlamlı olmayacak düzeyde daha düşük ödem oluşumu sağladığı görülmüştür. Bu çalışmadan çıkarıldığı üzere hyaluronidaz enzimi, ödem kontrolü için en etkili ajanlardan biri olarak kullanılan deksametazondan çok daha iyi bir ödem kontrolü sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Rekombinant insan hyaluronidazı (rHuPH20) travmatik ödem, deksametazon hyaluronidaz antiödem etkinlik karşılaştırılması.

ABSTRACT

Onur K. Comparative Examination Of Recombinant Human Hyaluronidase's (rHuPH20) Effect On Post Traumatic Edema With Dexamethasone, Hacettepe University Institute Of Health Sciences Ph.D Thesis In Oral Surgery , Ankara 2017.

Edema is a complication which may cause non-healing of epithelium lines, lessen the function and failing at the surgical operation. Today there are so many medications and ways to prevent edema due to surgical operations. But non of these ways and medications supresses the surgical edema at the desired level. At our study we aimed to reduce the operative edema which is named exudates of intercellular substance, by hyaluronidase enzyme which fasten the pass of the fluids from intercellular substance to systemic circulation. That activity of hyaluronidase enzyme is compared with deksamethasone's which has the highest antiinflamatuar potency between glucocorticoids. As hyaluronidase enzyme, recombinant human hyaluronidase (rHuPH20) is used because of avoiding allergic reactions due to animal derived hyaluronidase preparats. 40 Sprague-Dawley albino rats divided randomly 5 equal groups. At 1. group just traumatic edema was made on 8 rats. At 2. group traumatic edema was made and 0.4 ml SF injected to the right hind paws of the rats. At 3. group 0.4 ml hyaluronidase injected to the right hind paws of the rats. At 4. group 0.4 ml deksamethasone injected to the right hind paws of the rats in the same way. At 5. group 0.4 ml deksamethasone-hyaluronidase combine injected to the right hind paws of the rats. The dosage of the medicines calculated according to weights of the rats. Because all fluids which are injected to the paws of the rats must be at the same volume, all medicines are completed to 0.4 ml by SF. All the rats' right hind paws volume evaluated by plethysmometer before starting the traumatic edema formation and after it at the 3., 6., 12., 24., 48., 72., hours. As a result of statistical analysis deksamethasone didn't significantly diminished the edema according to group 1, but significantly diminished the edema according to SF applicated group 2. Besides this, hyaluronidase significantly reduced the edema according to group 1 and 2. When hyaluronidase compared with dexamethasone, it had been shown hyaluronidase significantly reduces edema according to dexamethasone. Hyaluronidase-dexamethasone's combine application provides less edema with regard to alone hyaluronidase application, but this difference isn't significant. As a result of this study hyaluronidase enzyme may provide more better edema control than deksamethasone which is widely using effective agent for managing edema.

Key Words: Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20) traumatic edema, dexamethasone hyaluronidase antiedema effect comparison.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiv
TABLolar	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Yara İyileşmesi	3
2.1.1. İnflamatuar Faz	3
2.1.2. Proliferatif Faz	4
2.1.3. Remodelasyon Fazı	5
2.2. İnflamasyon	5
2.2.1. Akut İnflamasyon	7
2.2.2. Kronik İnflamasyon	8
2.2.3. İnflamasyonda Rol Alan Mediatorler	8
2.2.4. Post Travmatik ve Post Operatif Ödemi Giderme Amacıyla Kullanılan Ajanlar ve Yöntemler	22
2.2.5. Ödem Oluşturma Modelleri ve Hacmini Hesaplama Yöntemleri	40
3. GEREÇ ve YÖNTEM	46
3.1. Deney Hayvanları	46
3.2. Kullanılan Kimyasallar ve Ajanlar	48
3.3. Araç ve Gereçler	48
3.4. Deney Grupları ve Yöntem	49
3.4.1. Deney Grupları	49

3.4.2. Deneysel Ödem Oluşturma Modeli	51
3.4.3. Ödemi Değerlendirme Yöntemi	53
3.5. İstatistiksel Analiz	56
4. BULGULAR	58
5. TARTIŞMA	73
6. SONUÇ	81
7. KAYNAKLAR	83
EKLER	98
Ek -1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul İzni	98
Ek -2. Yerel Etik Kurul Ek Kararı	99
9. ÖZGEÇMİŞ	100

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACE	Anjiotensin çevirici enzim
ACTH	Adrenokortikotropik hormon
COX	Siklooksijenaz
DDLT	Düşük Doz Lazer Tedavisi
ECM	Ekstraseluler Matriks
EDHF	Endotel Bağımlı Hiperpolarize Edici Faktör
EET	Epoksieikosatrienoik Asit
FAD	Flavin Adenin Dinükleotit
FGF	Fibroblast Growth Faktör
FMN	Flavin Mononükleotit
GM-CSF	Granülosit-Makrofaj Stimüle Edici Faktör
HETE	Hidroksieikosatetraenoik Asit
HPETE	Hidroperoksieikosatetraenoik Asit
HT	Hidroksitriptamin
IFN	İnterferon
IG	İmmunoglobulin
IGF	İnsulin Like Growth Faktör
IL	İnterlökin
IU	Uluslararası Ünite
IVIG	İntravenöz İmmunoglobulin
İA	İntraartiküler
İM	İntramuskuler
İP	İntraperitoneal
İV	İntravenöz

kD	Kilodalton
LOX	Lipoksijenaz
LT	Lökotrien
LX	Lipoksin
MMP	Matrix Metalloproteinazları
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat Hidrojen
NK	Doğal Öldürücü Hücreler
NLR	Nod Like Receptor
NO	Nitrikoksit
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
NSAİ	Non-Steroid Antiinflamatuvar
OA	Octopamin
PAF	Trombosit Aktive Edici Faktör
PAR	Proteaz Activated Reseptor
PDGF	Pletelet derived Growth Factor
PG	Prostaglandin
PMA	Phorbol Myristate Acetate
PMNL	Polimorfonükleer Lökositler
RANTES	Regulated on Activation T-Cell Expressed and Secreted
rHuPH20	Rekombinant İnsan Hyaluronidazı
SC	Subkütan
SF	Serum Fizyolojik
TA	Tiramin
TGF	Transforming Growth Factor
TLR	Toll Like Receptor
TNF	Tümör Nekrozis Faktör

TPA	Tetradecanoylphorbol Acetat
TX	Tromboksan
VEGF	Vasküler Endothelial Growth Factor



ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2. 1. Serotonin Sentezi (38)	9
2. 2. Kompleman Sistemi Aktivasyonu	10
2. 3. Bradikinin Biyosentezi (46)	12
2. 4. P Maddesinin İnflamasyona ve Ödeme Etkisi (48)	13
2. 5. Trombositlerin Pıhtılaşmaya ve İnflamasyona Etki Yolakları (51)	14
2. 6. Araşidonik Asit Ürünleri (74)	17
2. 7. NO Sentezi	22
2. 8. Düşük Doz Lazer Cihazı	24
2. 9. Böbreküstü Bezinin Bölümleri	28
2. 10. Steroid Hormonların Biyosentezi (128, 129)	29
2. 11. Renin-Anjiyotensin Mekanizması (130)	30
2. 12. Hyaluronik Asidin Hyaluronidaz Tarafından Yıkımı (153)	35
2. 13. Cildin Katmanları (9)	36
2. 14. Rekombinant İnsan Hyaluronidazı (rHuPH20)	39
2. 15. Ağırlık Düşürerek Ödem Oluşturma Modeli	41
2. 16. Pletismometrenin Hacim Ölçümü yapılan Bölümü	43
2. 17. Pletismometrenin Elde Edilen Verilerin Dijital Olarak Değerlendirildiği Bilgiyara Entegre Kısmı	44
3. 1. Hayvanların Barınma ve Bakım Koşulları	47
3. 2. Ratlara İlaçların Uygulanışı	51
3. 3. Çalışmada Kullanılan Travmatik Ödem Oluşturma Modeli	52
3. 4. Travmatik Ödem Oluşturma Modelinde Kullanılan 150 g.'lık Silindirik Cisim	53
3. 5. Çalışmada Kullanılan Commat May PLMO 1-A Pletismometre	54
3. 6. Ratların Sağ Arka Pençelerinin Çalışma Sırasında Çıkmaz Kalemle İşaretlenmesi	55
3. 7. Ratların Pençe Hacimlerinin Pletismometre İle Ölçümü	56
4. 1. 1. Gruptaki Ratların Ödem Farkları Ortalamasının Zamana Göre Değişimi	70
4. 2. 2. Gruptaki Ratların Ödem Farkları Ortalamasının Zamana Göre Değişimi	71
4. 3. 3. Gruptaki Ratların Ödem Farkları Ortalamasının Zamana Göre Değişimi	71
4. 4. 4. Gruptaki Ratların Ödem Farkları Ortalamasının Zamana Göre Değişimi	72
4. 5. 5. Gruptaki Ratların Ödem Farkları Ortalamasının Zamana Göre Değişimi	72

TABLOLAR

Tablo	Sayfa
2. 1. Etki Sürelerine Göre Glukokortikoidlerin Sınıflandırılması (141)	32
2. 2. Glukokortikoidlerin Genel Özelliklerinin Karşılaştırılması (141, 148)	34
4. 1. 1. ve 4. Grupların 3. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları	58
4. 2. 1. ve 4. Grupların 6. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları	58
4. 3. 1. ve 4. Gruplarının 12. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları	58
4. 4. 1. ve 4. Grupların 24. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları	59
4. 5. 1. ve 4. Grupların 48. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları	59
4. 6. 1. ve 4. Grupların 72. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları	59
4. 7. 1. ve 3. Grupların 3. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları	60
4. 8. 1. ve 3. Grupların 6. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları	60
4. 9. 1. ve 3. Grupların 12. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları	60
4. 10. 1. ve 3. Grupların 24. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları	60
4.11. 1. ve 3. Grupların 48. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları	60
4. 12. 1. ve 3. Grupların 72. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları	61
4. 13. 1. ve 5. Grupların 3. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları	61
4. 14. 1. ve 5. Grupların 6. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları	61
4. 15. 1. ve 5. Grupların 12. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları	62
4. 16. 1. ve 5. Grupların 24. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları	62

4. 17. 1. ve 5. Grupların 24. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları	62
4. 18. 1. ve 5. Grupların 72. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları	62
4. 19. 2. ve 4. Grupların 3. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları	63
4. 20. 2. ve 4. Grupların 6. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları	63
4. 21. 2. ve 4. Grupların 12. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları	63
4. 22. 2. ve 4. Grupların 24. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları	63
4. 23. 2. ve 4. Grupların 48. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları	64
4. 24. 2. ve 4. Grupların 72. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları	64
4. 25. 2. ve 3. Grupların 3. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları	64
4. 26. 2. ve 3. Grupların 6. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları	64
4. 27. 2. ve 3. Grupların 12. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları	65
4. 28. 2. ve 3. Grupların 24. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları	65
4. 29. 2. ve 3. Grupların 48. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları	65
4. 30. 2. ve 3. Grupların 72. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları	65
4. 31. 2. ve 5. Grupların 3. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları	66
4. 32. 2. ve 5. Grupların 6. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları	66
4. 33. 2. ve 5. Grupların 12. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları	66
4. 34. 2. ve 5. Grupların 24. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları	66
4. 35. 2. ve 5. Grupların 48. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları	66

4. 36. 2. ve 5. Grupların 72. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları	67
4. 37. 3., 4. ve 5. Grupların 3. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Kruskal-Wallis H Testi Sonuçları	67
4. 38. 3., 4. ve 5. Grupların 6. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Kruskal-Wallis H Testi Sonuçları	67
4. 39. 3., 4. ve 5. Grupların 12. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Kruskal-Wallis H Testi Sonuçları	68
4. 40. 3., 4. ve 5. Grupların 24. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Kruskal-Wallis H Testi Sonuçları	68
4. 41. 3., 4. ve 5. Grupların 48. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Kruskal-Wallis H Testi Sonuçları	68
4. 42. 3., 4. ve 5. Grupların 72. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Kruskal-Wallis H Testi Sonuçları	68
4. 43. 3. ve 5. Grupların 3. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları	69
4. 44. 3. ve 5. Grupların 6. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları	69
4. 45. 3. ve 5. Grupların 12. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları	69
4. 46. 3. ve 5. Grupların 24. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları	69
4. 47. 3. ve 5. Grupların 48. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları	70
4. 48. 3. ve 5. Grupların 72. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları	70

1. GİRİŞ

Oral cerrahi işlemler sonrasında hastalarda oluşan ödem, ağrı, fonksiyon kısıtlılığı, trismus gibi geçici komplikasyonlar; hastaları bu tedaviden uzak tutan en önemli nedenlerin başında gelmektedir. Bu geçici komplikasyonlardan, hastalarda kozmetik problem yaratan ve fonksiyon kısıtlılığında da payı olan ödem, hastaları gerekli oral cerrahi girişimlerden uzak tutmamak için çözülmesi gereken problemlerin başında gelmektedir. Bu geçici ama hastaları cerrahi işlemlerden en çok soğutan komplikasyonların başında gelen ödemi çözmek için steroid (1), ve non-steroid antiinflamatuvar ajanlar (2), soğuk kompres yöntemi (3), düşük doz lazerler (4), kullanılmaktadır. Ancak bu yöntemlerin gerek cerrahi prosedür sonrası hastada farklı bölgelerden yeni bir girişim gerektirmesi, gerek ajanların yan etkilerinin varlığı, gerek de yöntemin etkinliğinin yetersiz oluşu; halen cerrahi sonrasında ödemin giderilmesinde araştırmacıları yeni arayışlara sürüklemektedir.

Steroid olmayan antiinflamatuvar ajanlar siklooksijenaz enzimini inhibe ederek inflamatuvar sitokinlerin sentezlendiği araşidonik asit yolağına ket vurup inflamasyonu baskılayarak ödem oluşmamasına yardımcı olurlar (5).

Steroid antiinflamatuvarlar ise araşidonik asit yolağını, daha başındaki fosfolipaz A2 enzimini inhibe ederek ket vururlar ve antiinflamatuvar-antiödem etkinlikleri steroid olmayan antiinflamatuvarlardan daha üstündür (6).

Soğuk uygulamanın da ortopedik ve oral cerrahi işlemler sonrası ağrı giderme ve ödemi azaltma etkinliğinden faydalanmak amacıyla bölgeye lokal uygulanması yöntemine başvurulmuş, literatürde etkin olduğunu ve olmadığını destekleyen birçok çalışma yapılmıştır (3).

Son yıllarda düşük doz lazer terapisinin de uygulandığı bölgedeki inflamatuvar medyatörleri azalttığı gösterilmiş, cerrahi girişimler sonrası ödemi azaltmada kullanılmaya başlanmıştır (7).

Uzun yıllardır bazı doku proteinazları dokudan damarlara geçişi hızlandırıp ödemi azaltmak amaçlı kullanılmıştır (8). Hyaluronidaz enzimi bağ dokudaki kısa yarı ömürlü hyaluronan proteinini degrade eden doku proteazlarından biridir. Doku geçirgenliğini arttırarak intersitisyel alandaki sıvıların çok daha hızlı dolaşıma katılmasını sağlar (9, 10).

Sıkça kullanılan sığır, koyun, keçi, kaynaklı hyaluronidazlara karşı gelişen allerjik reaksiyon (11) handikapının önüne geçmek amaçıyla çalışmada insan genomundan rekombinant teknolojiyle üretilen ve yabancı protein içermeyen “rekombinant insan hyaluronidazı” kullanılmıştır.

Enzimin etkinliğinin karşılaştırıldığı ve enzimle birlikte uygulandığında sinerjistik etki göstermesi beklenen ajan olarak, cerrahi prosedürler sonrası yüksek düzeyde ödem kontrolü için kullanılan steroid antiinflamatuvar ajanlar içinde en yüksek antiinflamatuvar etkinliğe sahip olan deksametazon seçilmiştir (12, 13).

Bu çalışmada subkütan uygulanan ilaçların sistemik dolaşıma daha hızlı katılmasını sağlayan hyaluronidaz enziminin, intersitisyel aralıktaki biriken ödemin rezolüsyonu amaçıyla kullanılması ile hem etkin cerrahi sonrası ödem kontrolü hem de enzimle birlikte verilen ilaçların daha hızlı dolaşıma katılmasıyla sinerjistik anti ödem etki sağlanması hedeflenmiştir. Ayrıca çalışmada, bu hedefe cerrahi sonrası hasta üzerinde başka bir alanda yeni bir girişime gerek olmadan operasyon alanına enzimin veya enzim- ilaç kombinasyonunun subkütan-submüköz uygulanmasıyla ulaşılmasının yönteme kattığı pratiklik de ön plana çıkarılmaya çalışılmıştır.

Çalışmada oral cerrahi sonrası gelişen ödemi daha iyi simüle edebilmek için ratların pençelerinde travmatik ödem oluşturulmuş (14), ödem miktarının tespitinde daha net sonuçlar elde etmek amaçıyla pençe hacmini hesaplayan pletismometre kullanılmıştır (15).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Yara İyileşmesi

Travma, cerrahi, kimyasal ajanlar, ısı, tarafından oluşturulan yaranın organizma tarafından kısa sürede ve etkili bir şekilde tamir edilmesi, canlının hayatta kalmasını sağlayan en hayati ve temel mekanizmaların başında gelmektedir. Faydalı bir girişim için oluşturulan cerrahi işlemin yarattığı travma da cerrahi işlemin tamamen başarıya ulaşmasını etkilediği için bu iyileşme sürecinin operasyon sonrasında sorunsuz yönetilmesi kritiktir. Bu mekanizmaya katılan hücrelerin, faktörlerin ve hücreler arası sinyal sistemlerinin bilinmesi, iyileşme sürecinin doğru, etkili yönetilmesi ve gerekli zamanlarda belirli aşamasına doğru müdahalenin yapılabilmesi için son derece önemlidir (16).

İyileşme inflamatuvar faz, proliferasyon ve remodelasyon fazları olmak üzere 3 safhadan oluşur:

2.1.1. İnflamatuvar Faz

Dokuda oluşan yaralanmanın ardından ilk meydana gelen olay kanamayı azaltmak adına yaralanmış damarlarda meydana gelen vazokonstriksiyondur. Yaralanmayla dokuda açığa çıkan faktör XII (Hageman faktör) kompleman sistemini, kininleri, plazminojeni ve diğer çeşitli pıhtılaşma faktörlerini içeren kaskatları aktive eder. Bu açığa çıkmış subendotelial kollagenlere dolaşımdaki trombositler agregre olarak ilk pıhtıyı oluştururlar. Bu ilk tıkaç interlökinler, TGF- β (transforming growth factor- β), VEGF (vasküler endothelial growth factor) ve PDGF (platelet derived growth factor) açısından zengin olup iyileşme süreci boyunca hücrelerin içine göçeceği matriksi oluşturur (17). Trombositlerce oluşturulan bu ilk pıhtı ile kanama kontrolü sağlandıktan sonra histaminler, lökotrienler, prostaglandinler ve kininler tarafından damarlarda vazodilatasyon oluşturulup permeabilite artışı sağlanarak iyileşme için gerekli hücrelerin ve mediatörlerin damar dışına ECM (ekstraselular matriks)'e geçişi sağlanır. Böylece organizmada inflamasyon bulguları olan şişlik, kızarıklık, ısı artışı ve

ağrı oluşmaya başlar. Yara bölgesindeki bakterilerce kontamine ve nekrotik dokuları degrade etmek için, alanda ilk olarak nötrofil lökositler, ardından makrofajlar predominant hücre haline gelirler. Makrofajlar ilerleyen zamanlarda baskın hücreler olarak bölgede arttıklarında hasarlı dokuyu fagositozla ya da salgıladıkları kollagenaz-elastazlarla debride ederler. Ayrıca TGF- α , TGF- β , PDGF TNF (Tumor Nekrozis Faktör)- α , IGF (insulin-like growth factor)-I ve II salgılayarak kimyasal mediatörlerin etkisini güçlendirmiş olurlar. Yara iyileşmesi tamamlanana kadar bu süreçte rol alan makrofajlar salgıladıkları matriks metalloproteinazları ile ekstraselüler matriksin yenilenmesini sağlayıp fibroblastların işlevini ve angiogenezi stimüle ederek iyileşmenin ilerlemesinde büyük rol oynarlar (16).

2.1.2. Proliferatif Faz

Yaralanma sonrası 3. gün başlayıp, 3. haftaya kadar devam eden; içerisinde bol miktarda fibroblastları, yeni oluşan damarları ve inflamatuvar hücreleri içeren granülasyon dokusunun olduğu fazdır. İyileşme sırasında artan metabolik ihtiyaçlar nedeniyle alanda gereksinim duyulan oksijeni ve besin maddelerini, ortamın hipoksisinin ve VEGF, FGF (Fibroblast growth factor)-2, TNF- β gibi growth faktörlerin stimüle ettiği angienez sonrası oluşan kapillerler sağlar. Oluşan bu yeni damarlanma ağının ardından yara bölgesine göçü başlayan fibroblastlar, ekstrasellüler matriksin ve immatür tip 3 kollajenin bölgede yapımını sağlarlar. Fibroblastların alanda oluşumunu arttırdığı kollajen, yara dudaklarının genişlemesini önleyip yeni oluşan damarlara iskelet vazifesi görür. Ekstrasellüler matriks oluşumu yeterli seviyeye geldiğinde, yara dudaklarının terminalindeki epitel hücreleri çoğalarak oluşan bazal membran üzerinden alanı örtmeye başlarlar. Bu reepitelizasyon süreci, mukozal dokularda, dermal dokulara göre çok daha hızlı ilerler. Yara tamamen örtüldüğünde kontakt inhibisyonla epitel hücreleri çoğalmalarını durdururlar. Bu aşamada ilgili bölgedeki myofibroblastlar, yara bölgesinin kontraksiyonunu sağlayarak çok daha kolay reepitelize olmasına yardımcı olurlar (16).

2.1.3. Remodelasyon Fazı

Oluşan immatür dokunun güçlenmesi için, yerine göre yıllarca sürebilen, tamir edilen dokunun temel prototipi granülasyon dokusunun, tamamen biyolojik ve mekanik olarak iyileşmiş esas dokuyla yer değiştirdiği, iyileşme fazıdır. Fibroblastlar bölgedeki hakimiyetini giderek kaybedip tip 3 kollagen, çok daha güçlü olan tip 1 kollagenle yer değiştirmeye başlar. Bu remodelasyon aşamasındaki ECM'nin yapım ve yıkımı MMP (matriks metalloproteinaz)'ları ve serin proteinazlar tarafından kontrol edilir. Sonunda doku orjinal halinin %80'ine yakın bir dayanıklılığa kavuşur (16, 18).

Ödem, hem iyileşme için gerekli olan fibroblastların, lökotrienlerin, tamir edilecek bölgedeki ECM'ye ulaşabilmeleri için damardan dışarı çıkmalarını sağlayan önemli bir basamak, hem de belirli bir limiti aştığında alandaki mikrosirkülasyonu bozarak dokunun yeterli perfüzyonunu ve nütrisyonun engelleyen kritik bir unsurdur. Bu nedenle iyileşmenin kaçınılmaz bir parçası olan ödemin , aşırı boyutlarda olması, bir yandan da dokudaki iyileşmeyi bozacağı için kontrol altında tutulması sorunsuz bir iyileşme için önemlidir (16, 19).

İyileşmenin bir parçası olan ödemin oluşum sebeplerini çok daha iyi anlayabilmek için, gerçekleştiği iyileşme fazını daha ayrıntılı inceleyeceğiz:

2.2. İnflamasyon

İnflamasyon, mikroorganizmaların veya toksinlerin hücrelere zarar vermesinin önlenmesi ya da hasar sonucu oluşan nekrotik dokuların uzaklaştırılması amacıyla, organizmanın devamlılığı için geliştirilmiş koruyucu bir cevaptır. Mikroorganizmalar, toksinler, kimyasal ve mekanik ajanlar, nekrotik hücreler ve hipoksik durum; belirli hücrelerden çeşitli medyatörlerin salınımına yol açarak inflamasyon adı verilen hücresel ve damarsal reaksiyonlar zincirini başlatır (20, 21).

İnflamasyonun klinik belirtileri İ.Ö. 3000'li yıllarda Mısır papirüslerinde Celsius tarafından rubor (eritem), tumor (şişlik), calor (ısı artışı) ve dolor (ağrı) olarak

tanımlanmıştır. 19. yüzyılda Rudolf Virchow beşinci bulgu olarak fonksiyon kaybını bu klinik belirtilere eklemiştir. İnflamasyon üzerine çalışan Thomas Lewis, bu reaksiyonlar sırası oluşan vasküler değişikliklere histaminin yol açtığını öne sürüp inflamasyonda kimyasal medyatörlerin önemli derecede rol aldığına vurgu yapmış, antiinflamatuvar ajanların kullanımına ışık tutmuştur (20, 22).

Hasarlı dokuda inflamatuvar süreç yerleşik fibroblastlardan, mast hücrelerinden, vasküler endotelial hücrelerden kemokin salınımıyla tetiklenir. Bu kemokinler damarlar dahil ilgili bölgedeki lokal adezyon molekül profilini modifiye ederek dolaşımdan dokulara hücre geçişini sağlar. Salgıladıkları vazoaaktif aminlerle mast hücreleri bu süreçte primer rol oynarlar. Bunun ardından akut yanıtta PMNL'ler (polimorfonükleer lökositler) dolaşımdan çıkarak ilgili bölgeye ulaşan ilk hücrelerdir. Ardından bölgedeki sinyaller değiştikçe mononükleer hücreler alanda yoğun görünmeye başlar (23). Vasküler endotelial hücreler ve fibroblastlar uyarıldıktan sonra proliferasyon olarak ilgili bölgeye göç edip proteazları, sitokinleri ve ECM komponentlerini sentezlerler. Vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) ve basic fibroblast büyüme faktörü (bFGF) aracılığıyla bölgeye yeni damar oluşumu uyarılır. GM-CSF (Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör) hücrel proliferasyonla inflamatuvar yanıtın şiddetini artırırken, antijen sunan dendritik hücreleri mature eder. Bu olaylar sırasındaki proteaz salınımı ile ECM üretimi arasındaki denge, başlarda hasarlı ya da enfekte dokunun uzaklaştırılması için proteolitik aktivite tarafına yakınsa, ileri safhalarda doku tamir ve remodelasyonu için ECM üretimi yönüne kayar (24). Endotelial tight junctionların inflamasyonla bozulması sonucu ECM'e sızan fibronektinler, fibrinojenler, perivasküler alandaki integrinler gibi adezyon moleküllerine bağlanıp aktif kompleks oluşturarak lökositlerin ilgili bölgeye toplanmasını kemokinlerle birlikte arttırırlar. Bu kemokinlerden IL (İnterlökin)-8 nötrofilleri, makrofaj kemoatraktan protein-1 (25) monositleri, RANTES (regulated on activation T-cell expressed and secreted) molekülü monosit ve eozinofilleri, IL-6 CD4-T lenfositleri, ilgili bölgeye çağırırlar (26). Buradan anlaşılacağı üzere inflamatuvar bölgeden sentezlenen kemokinlerin kombinasyonları, alana toplanacak hücre çeşidi kompozisyonunu belirler. İntegrinlerin bir diğer fonksiyonu lökositlerin apoptozunu

önlemek, dolaşımında ve dokuda kalma süresini uzatmaktır. Bu integrin- spesifik plazma proteinlerinin vücutta fazla sentezlenmesi psoriasis gibi çeşitli otoimmün hastalıkların gelişimine de yol açabilir (27).

İnflamasyon; uyaran türüne, yanıtın bu uyarıyı elimine edebilme düzeyine ve bunların sonucunda oluşan doku hasarına göre akut ve kronik olmak üzere 2'ye ayrılır. Daha çabuk başlayan ve kısa süren akut inflamasyonun en karakteristik özelliği, nötrofil lökositlerce zengin infiltratın ilgili alanda bol bulunmasıdır. Etken alandan uzaklaştırıldığında yanıt sona erer. Kronik inflamasyonda ise süre çok daha uzunken vasküler proliferasyon, doku yıkımı ve fibrozis bir arada yürütülür. Histolojik olarak dokularda lenfosit ve makrofaj hakimiyeti vardır (28).

2.2.1. Akut İnflamasyon

İlgili bölgeye plazma proteinleri ve nötrofil lökositlerin çok çabuk akümüasyonu ile karakterize akut inflamasyonun üç önemli bileşeni vardır:

- 1) Bölgeye kan akımı artışı sağlayan vasküler çap artışı,
- 2) Endotel hücrelerinin arasından damar dışına lökosit ve plazma proteinlerinin çıkışını sağlayan damarın hücrel değişiklikleri,
- 3) Lökositlerin damar dışına çıkarak ilgili bölgeye göç etmeleri için provake olmaları (29).

Bakteriler, virüsler, çeşitli fungus ve parazitler, konağın TLR (Toll benzeri reseptörlerini) ya da çeşitli sitoplazmik reseptörleri aktive ederek çeşitli medyatörlerin salınımını indükleyip inflamatuvar yanıtı başlatırlar. İskemi, travma, doku nekrozu; ürik asit, ATP, HMGB-1 (DNA bağlayıcı protein) aracılığıyla reaksiyonu başlatırken, ortamdaki DNA fragmanları, yabancı cisimler ve ilgili alandaki hipoksi de inflamasyonu tetikleyen diğer faktörler arasında görünmektedir (20). İnflamatuvar yanıt, çevresel uyaranlara aşırı tepki (hipersensitivite reaksiyonları) veya immünolojik

yanıtla birlikte organizmanın kendi dokularına karşı gelişecek şekildeyse, canlının kendi dokularında kalıcı hasar oluşumuyla da sonuçlanabilir. Bunun dışında akut inflamasyon, onu ortaya çıkaran uyarının tipi, şiddeti, etkilenen dokunun özelliği ve bireyin yanıt potansiyeline göre ya tamamen geriler ya bağ dokusu rejenerasyonu ile iyileşme ile sonuçlanır ya da kronik inflamasyona girer (20).

2.2.2. Kronik İnflamasyon

Akut inflamasyonu takiben ya da ondan bağımsız bir şekilde, doku hasarının onarımıyla birlikte yürütüldüğü bir süreç olarak başlayan inflamasyon türüdür. İrritan maddelere kronik maruziyet, mikobakteri ve bazı parazitlerin inatçı enfeksiyonları kronik inflamasyona yol açabilir (23). Bu inflamasyon türünde lenfositler, makrofajlar ve plazma hücrelerinden zengin mononükleer hücreler ilgili alanda baskın bulunurlar. Bu hücrelerle birlikte doku yapımının yıkımla birlikte sürdüğünü gösteren fibroblastlar da alanda izlenir.

Patojen vücuda ilk girdiği zaman uygun antikor antijenle birleşerek doğal immün yanıtı başlatır. Ardından bu antijen antikor kompleksi dendritik hücreler aracılığıyla adaptif immün yanıtı aktive eder. Bu sinyalleri ve potansiyel patojenleri algılayan reseptörler hücrede sitoplazmada bulunur (30). Bu reseptör sistemleri içerisinde inflamazomlar insan NLR (nod benzeri reseptör) ailesinin 22 üyesini içerir ve en iyi bilinen sistemlerden biridir. Bu kaskadda caspaz-1 adlı proteinin uyarılmasını sağlayarak IL-1, IL-18, IL-33'ün, aktivasyonunu sağlarlar (31).

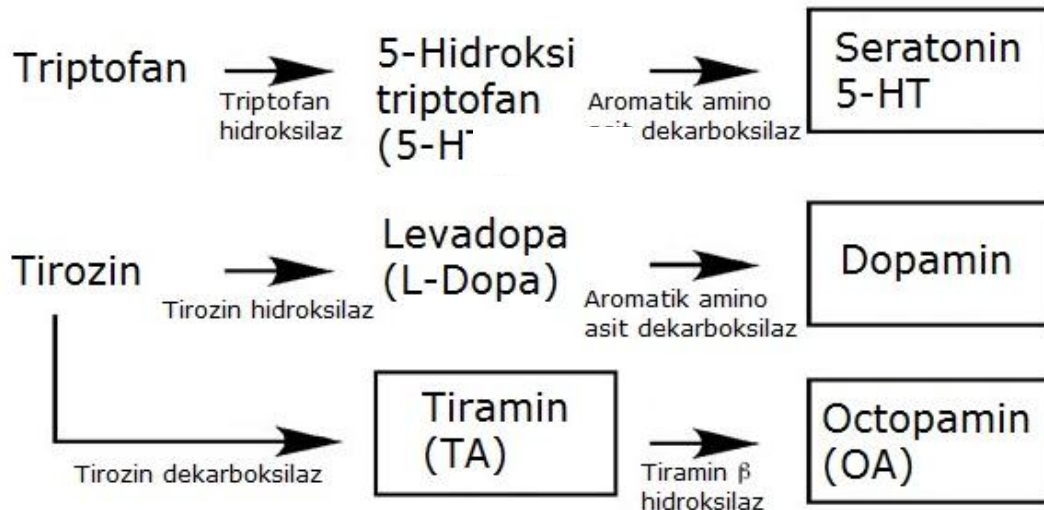
2.2.3. İnflamasyonda Rol Alan Mediatörler

Vazoaktif Aminler

Histamin: Vazoaktif aminlerden histamin, yapımı özellikle mast hücrelerinde yoğun olan, dokularda özellikle damar çevresindeki mast hücreleri ile onların kanda serbest dolaşan analogları olan bazofillerde yaygın bulunan bir amindir (28, 32).

Histamin, histidin aminoasidinin dekarboksilasyonu ile sentezlenir (21). Antijen-antikor kompleksi, travma, sıcaklık artışı, anafilotoksinler, IL-1,8, gibi sitokinler ve p maddesi gibi nöropeptitler, çoğunluğu bağ dokusu mast hücrelerinde depolanan histaminin mast hücrelerinden ve bazofillerden degranüle olarak salınımına indirekt olarak yol açar (28). Histamin özellikle arteriol, venül ve kapiller gibi damarlarda endotel hücrelerini kontrakte ederek vasküler permeabiliteyi artırır, arteriollerde dilatasyona yol açar ve buradan plazma sıvısı , plazma proteinlerinin rahatça geçmesini sağlayarak ödemi oluşturur. Bu vazodilatasyon ve azalmış damar içi sıvı-protein içeriği nedeniyle kan basıncı düşer (21, 33). Akut hipersensitivite ve allerjik reaksiyonlarda da önemli rol oynar. TNF- α ile birlikte interendotelial hücre bağlantılarının genişlemesini sağlayan temel medyatördür (34)

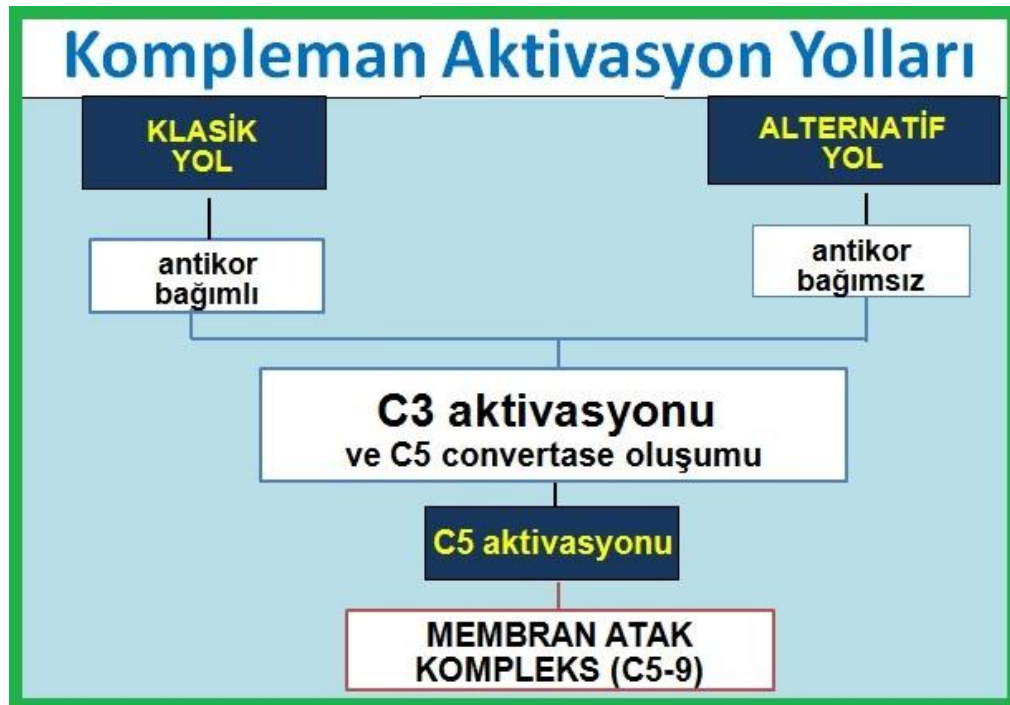
Serotonin: Diğer adı 5-HT (5-hidroksitriptamin) olan serotonin, esansiyel bir aminoasit olan triptofandan, triptofan hidroksilaz enzimiyle başlayan reaksiyonlar dizisi sonucu sentezlenir (36). %95'i düz kasları uyarıp gastrointestinal motiliteyi arttırmak amacıyla mide ve barsak mukozasındaki enterokromaffin hücrelerde bulunur (21). Serotonini kandan alıp depolayan trombositlerin, agregasyonu sonucu salınımı uyarılan 5-HT, inflamasyonda histamin benzeri etki gösterir (37).



Şekil 2. 1. Serotonin Sentezi (38)

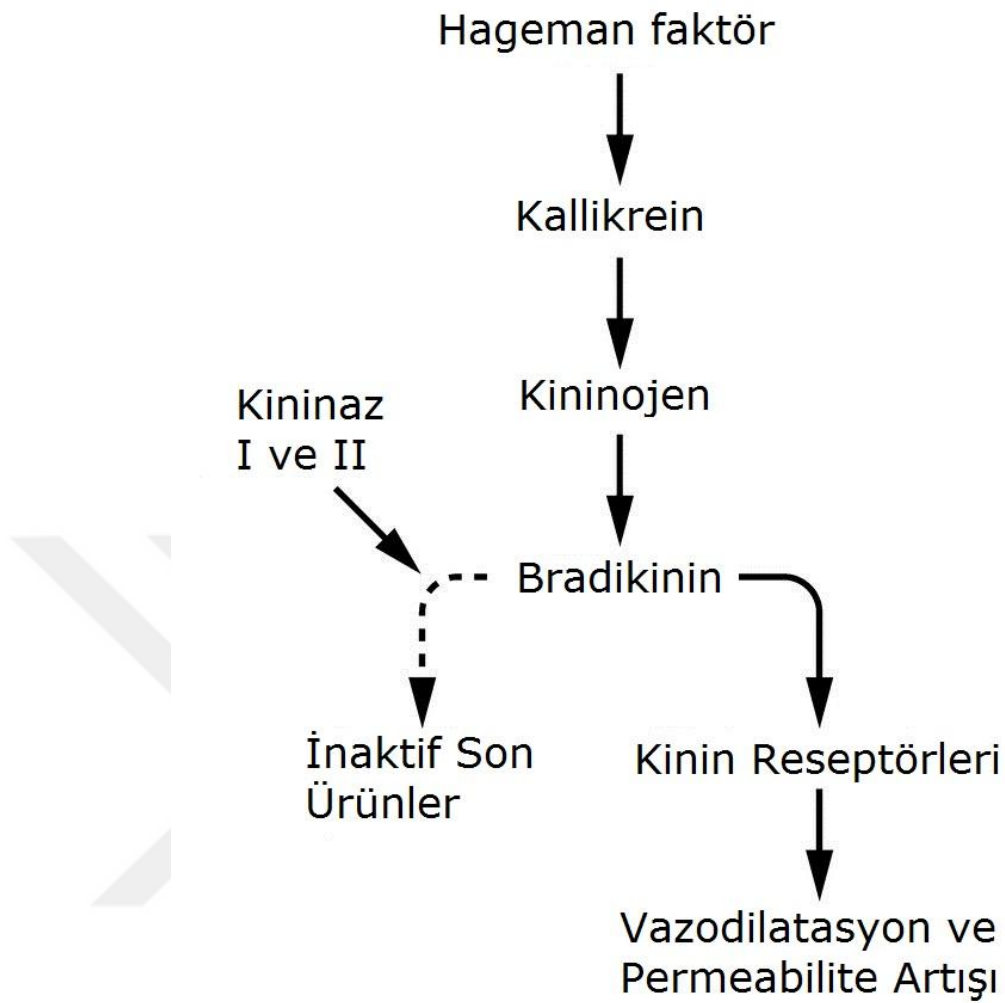
Plazma Proteazları

Kompleman Sistemi: Hem immünite hem de inflamasyonda önemli rol oynayan, çoğu enzim prekürsörü 20 plazma proteininden oluşan kompleman sistemi elemanları normalde plazmada inaktif halde bulunurlar. C1' den C9'a kadar sıralanan komponentler klasik (antikor bağımlı) ve alternatif (antikor bağımsız) olmak üzere iki yolla aktive olur (28, 33). Sistemin aktivasyonunun nihai ürünü mikroorganizmaların membranlarında delikler açarak onları yok eden "membran saldırı kompleksi"dir. Ancak bu kompleks oluşurken inflamasyonun çeşitli basamaklarını etkileyen birçok ürün de açığa çıkar. Bu ürünlerden en önemlileri C3 ve C5 proteinleridir. C3a ve C5a mast hücrelerinden histamini serbestleştirerek damar geçirgenliğinin artmasına, vazodilatasyona yol açar. C3b; makrofaj, nötrofillerin, bölgeye kemotaksisini arttırıp mikroorganizma duvarına bağlanarak opsonizasyonla fagositozlarını kolaylaştırmakla birlikte, damar geçirgenliğini de arttırarak ödemin artmasına katkı sunar. Ayrıca C5a nötrofil ve monositlerde arşidonik asit metabolizmasındaki lipoksijenaz yolunu uyararak inflamasyonun diğer medyatörlerinin salınımına da yol açar (28, 33, 39).



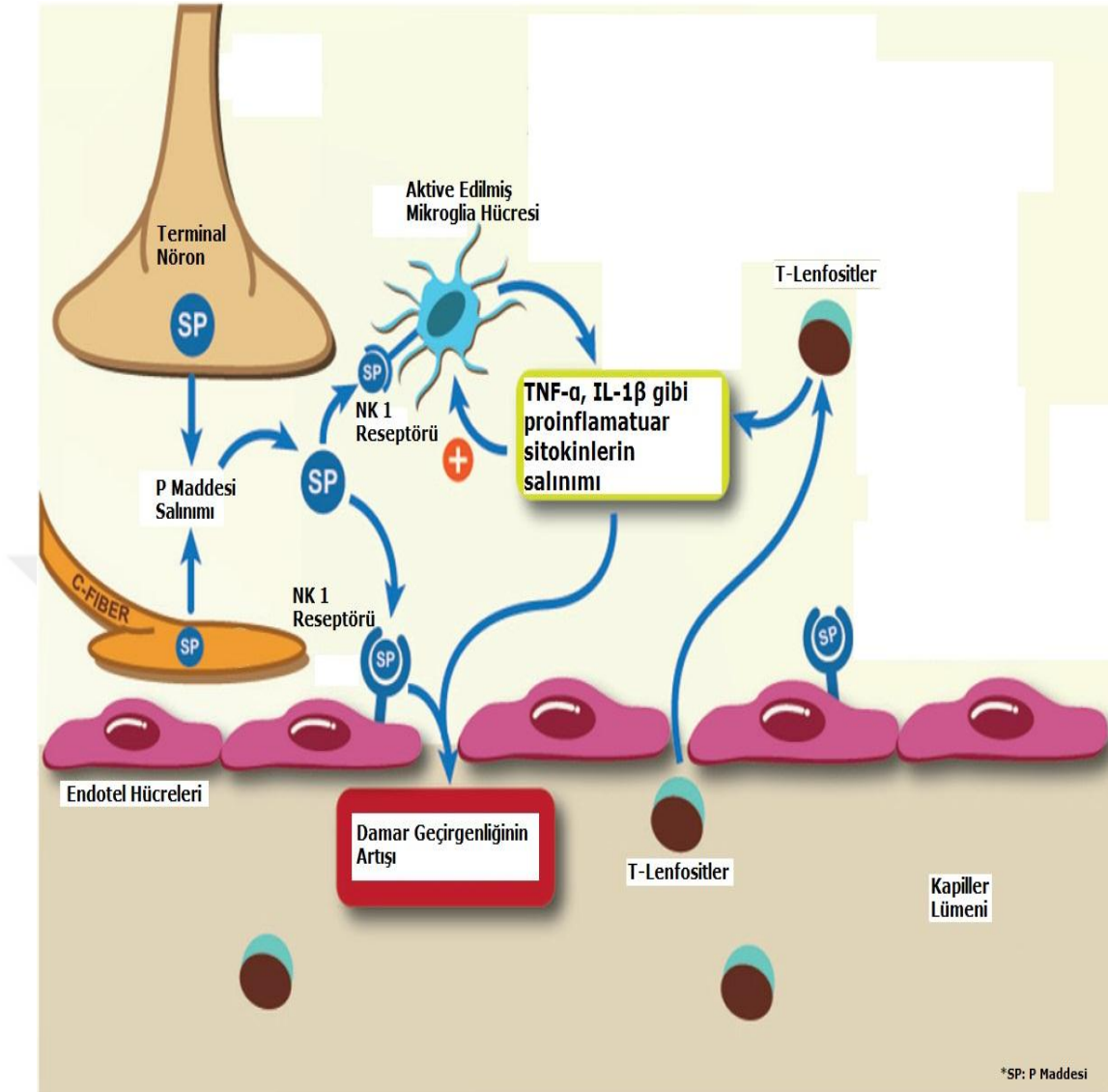
Şekil 2. 2. Kompleman Sistemi Aktivasyonu

Kininler: Faktör 12 (Hageman faktör) aktivasyonu ile uyarılan kinin sistemi dolaşımdaki yüksek molekül ağırlıklı kininojenin bradikinine dönüşmesini sağlar (40). Bradikinin de histamine benzer şekilde vasküler permeabiliteyi artırır, arterioller dilatasyon yapar, ekstrasvasküler düz kas kasılmasına yol açar (41). Histaminden farklı lökositler için kemotaktik olmamasıdır (40). Plazma ve dokulardaki kininazlarca hızlı bir şekilde parçalandığından kısa süreli etkilidir. Kininler etkilerini B1 ve B2 olarak adlandırılan iki tip reseptörle oluştururlar. B1 reseptörleri normal koşullarda çok az bulunurlar ancak inflamasyon durumunda sayıları artar. Bu reseptörler, düz kas kasılmasında, kollajen sentezinin artırılmasında, hücre proliferasyonu ve doku onarımında görev alır (42). Kininlerin fizyolojik olaylardaki ve akut inflamasyondaki etkilerinden daha çok B2 reseptörü sorumludur. Vazodilatasyon ve kapiller permeabilite artışında rol alırlar. Aferent sinir uçlarında ve santral sinir sisteminde (SSS) bulunarak ağrı reseptörlerinin duyarlılığını artırır (43, 44). Bunun dışında damar endotelinde de bulunurlar. Bradikinin buradaki reseptörler ile endotelden NO (nitrikosit), PG (prostaglandin) ve EDHF (Endotel bağımlı hiperpolarize edici faktör) gibi vazodilatatör ajanların salıverilmesine aracılık eder ve mast hücrelerinden histamin salınımını arttırırlar (45)



Şekil 2. 3. Bradikinin Biyosentezi (46)

P Maddesi: Plazma proteazlarından P maddesi SSS' de yaygın olarak bulunur. P maddesinin periferden gelen ve nosiseptif uyarıları SSS' ye taşıyan primer duyuşal nöronlarda, omuriliğin arka boynuzunda ve trigeminal sinirin duyuşal çekirdeklerindeki akson uçlarında glutamat ile birlikte varlığı gösterilmiştir. P maddesi, SSS' de ağrının nöronlar arasında taşınmasında rol oynar (47). Ayrıca karrageninle oluşturulan inflamasyon modeli çalışmasında enjeksiyonun 15 dk sonrasında P maddesinin arttığı gözlenmiştir. P maddesi inflamasyonun vazodilatasyon aşamasında rol almaktadır (29).



Şekil 2. 4. P Maddesinin İnflamasyona ve Ödeme Etkisi (48)

Trombin ve Fibrinopeptitler: Faktör XIIa (Hageman faktör) ile tetiklenen pıhtılaşma sisteminde önemli rol oynayıp pıhtı oluşumunda ana işlevi görmesinin yanında trombin, PAR-1 (protease activated reseptör-1) adlı yüksek afiniteli major reseptörüyle inflamasyonda da temel rol oynar. Bu reseptörün aktivasyonu akut inflamasyonun nötrofil kemotaksisi fazını ciddi şekilde uyarırken, diğer kemotaktik ajanların da salınımını arttırıp COX (siklooksijenaz)-2 yolağı aracılığıyla tüm lökositlerin alana göçünü hızlandırır (49, 50). Kanda protrombin adlı inaktif formdayken yaralanan endoteldeki enzimlerce aktif hale getirilen trombin (28),

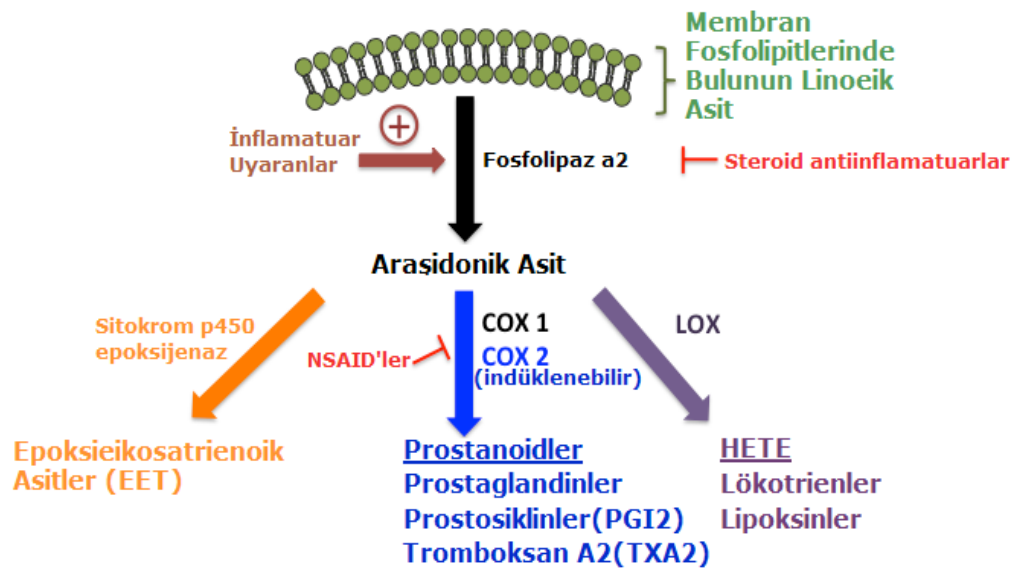
prekürsörlerinden oluşan prostaglandinler, prostasiklinler ve tromboksanlardır (55). Bu prekürsörler çok hızlı bozunup ilişkide olduğu enzime göre PGE₂, PGD₂, PGF₂ α , PGI₂ ve tromboksan A₂ (TXA₂)'ye çevrilir. COX-1 ile COX-2 arasında en önemli fark COX-1'in esas olarak yapısal olması yani üretildiği hücrelerde sürekli sentez edilmesi nedeniyle daima var olmasıdır. COX-2 ise indüklenebilir bir enzimdir (56). COX-1 mide- bağırsak kanalının epitelyum hücrelerinde, damar endotelinde, trombositlerde, böbrek glomerül ve tubulus hücrelerinde ve vezikula seminaliste görece fazla miktarda bulunur, aside bağlı hasarı engellediğinden fizyolojik olarak koruyucu işlevi vardır (57). COX-2'nin birçok organda veya dokuda yapısal olarak bulunduğu ve duruma göre indüklenerek yapının fizyolojik fonksiyonuna katkıda bulunduğu anlaşılmıştır. Böbrekte makula densadadaki COX-2 enzimi tuz kısıtlanması durumunda indüklenir. Omuriliğin arka boynuzundaki nöronlarda bulunan COX-2 periferdeki inflamasyon veya ağrılı uyaranlar tarafından indüklenir. Gastrointestinal kanal mukozasında epitelyum dışında kalan endotel hücreleri, makrofajlar, nötrofiller ve fibroblastlar, COX-2 eksprese ederler (58). Overde COX-2'nin indüksiyonu ile gonadotropinlerin siklik etkileri sonucu ovülasyon yapmaları sağlanır. Vas deferenste de esas olarak COX-2 bulunur. COX-2 başta endotoksinler, interlökin-1 α , interlökin-6, TNF- α , gibi inflamatuvar medyatörlerce indüklendiği için (59) onun ürünü PG'lerin inflamatuvar reaksiyonlarda major rol oynadığı düşünülür ve kızarıklık, ateş, şişlik, ağrı ve fonksiyon kaybı gibi karakteristik inflamatuvar semptomlardan sorumludurlar (21). PGE, F ve D' ler doğrudan doğruya siklik endoperoksid ara ürünlerinden oluşan primer PG' lerdir (60, 61). Prostaglandinler inflamasyonun her basamağında görev alırlar (62). Vazodilatasyon yapıcı etkisi bulunan ve ödemi arttıran PGD₂; etkisini PGE₂ ve PGF₂ üzerinden gösterir. PGD₂, COX enzimlerinin mast hücrelerindeki ana metabolitidir (63). Ayrıca PGE₂ ile birlikte vasküler permeabilitenin ciddi düzeyde artışına yol açar. PGE₁ eritem ve hiperaljezi oluşumunda rol alırken karragenin, histamin, bradikinin ile oluşturulan ödematöz cevabı arttırdığı gözlenmiştir. Pirojen özelliği de aynı zamanda bulunmaktadır. PGG₂'nin etkileri PGE₂'ye benzer. PGA, B, C, PGE'den türerler ve biyolojik olarak önemsizdirler (64). Trombositlerde tromboksan sentetaz enzimi vardır. Dolayısıyla güçlü bir trombosit agregan ajan ve

vazokonstrüktör olan TXA₂, ana prostaglandin ürün olarak bu hücrelerde sentezlenip depolanır (65). Diğer yandan endotelde tromboksan sentetaz enzimi bulunmaz. Ancak bir prostosiklin olan PGI₂ oluşumunu sağlayan prostasiklin sentetaz enzimini içerir. PGI₂ güçlü bir trombosit agregasyon inhibitörü, önemli bir vazodilatatör ve hiperaljeziktir. Aynı zamanda, diğer mediyatörlerin permeabiliteyi arttırıcı ve kemotaktik etkilerini belirgin bir şekilde güçlendirir. Böylece inflamasyonun eritem ve ağrı bileşenlerinde önemli rol oynar (66, 67).

İnsanda üç major izoenzimi bulunan LOX (lipoksijenazlar), araşidonik asit oksidasyonunun konumlarına göre 5-LOX, 12-LOX ve 15-LOX olarak sınıflandırılırlar. 12-LOX'un hepoksilinlerin, 15-LOX'un da LX (lipoksinlerin) yapımında rol oynadığı bilinse de 12 ve 15-LOX'un biyolojik rolü hakkındaki bilgi sınırlıdır. 5-LOX ise tam tersine üzerinde ciddi olarak çalışılmış ve biyolojik olarak en önemli LOX olarak kabul görmüştür. 5-LOX enzimi, araşidonik asidin ikinci major yolağında kuvvetli proinflamatuvar mediyatörler olan LT (lökotrien)'lerin sentezlenmesinde rol oynar (56). 5-LOX nötrofillerde baskın olarak bulunan araşidonik asit metabolizması enzimidir ve araşidonik asidi, onun 5-hidroperoksi ürünüdür olan 5-HPETE (5-hidroperoksieikosatetraenoik asit) ara ürününe çevirirler. 5-HPETE oldukça kararsızdır; 5-HETE (hidroksieikosatetraenoik asit)'ye indirgenir ya da topluca lökotrienlere dönüşür. 5-HPETE' den türeyen ilk lökotrien, LTA₄ olup bu enzimatik hidrolizle LTB₄' e dönüşür veya glutatyon eklenmesiyle LTC₄ oluşur. Bunların alt ürünleri olan LTD₄ ve LTE₄ vazokonstrüksiyon, bronkospazm ve vasküler permeabilite artışına neden olurlar. Özellikle LTD₄ güçlü kapiller permeabilite arttırıcı etkiye sahiptir (28, 68). LTB₄ lökosit, monosit ve doğal öldürücü hücrelerin güçlü stimülasyonuna ve kemotaksisine, nötrofil aktivasyonuna, lizozomal enzim ve süperoksit salınımına ve sitokinin üretimine yol açan proinflamatuvar bir maddedir. Araşidonik asit ürünleri bir hücreden diğerine geçebilir ve eikosanoidlerin üretimi için farklı hücreler birbirleri ile ilişki kurarlar. Böylece belirli bir eikosanidin sentez yolunda gerekli ara enzimi içermeyen hücreler de diğer hücrelerde üretilen öncülleri kullanarak sentez yapabilirler (69). Bu transsellüler biyosentezin bir örneği lipoksin üretimidir. Trombositler nötrofillerden türeyen LTA₄'ü alarak lipoksin A₄ ve B₄ (LXA₄

ve LXB4) oluştururlar. Lipoksinlerin proinflamatuvar ve antiinflamatuvar etkileri bulunmaktadır (28, 69, 70).

Araşidonik asidi epoksieikosatrienoik asitlere (EET) çeviren sitokrom p450 epoksijenaz esas olarak karaciğerde üretilip kardiyovasküler sistemde çokça bulunur. EET'lerin arteroskleroz, hipertansiyon, kalp krizi üzerine olumlu etkileri olduğu bilinmektedir (71). Ayrıca anjiogenezi uyarıp antiinflamatuvar ve vazodilatör etki göstererek kalbi ve beyni iskemik hasarlardan korur (72). Son ürünleri dioller ve epoksitler olan sitokrom p450 epoksijenaz yolağının inhibisyonu, şant cevabıyla diğer arşidonik asit yollarının (COX, LOX) uyarılmasına neden olur. Ancak COX ve LOX yollarının inhibisyonu ile sitokrom p450 epoksijenaz yolağında kayda değer bir aktivasyonun olmadığı gözlenmiştir (73).



Şekil 2. 6. Araşidonik Asit Ürünleri (74)

Trombosit Aktive Edici Faktör (PAF)

Endotoksine cevap verebilen monosit, makrofaj, platelet, bazofil, nötrofiller ve endotel hücreleri gibi bir çok hücrenin membran fosfolipidlerinden inflamatuvar

mediatörlerce stimüle olan fosfolipaz A2 etkisiyle üretilen PAF, trombosit agregasyonuna, degranülasyonuna ve tromboza neden olur (75, 76). Trombositlerin uyarılmasının yanı sıra çok sayıda proinflamatuvar etkisi vardır. Araşidonik asit metabolitlerinin TNF- α ve IL-1 üretimini artırır. Vazodilatasyonun stimüle edilmesinde ve damar geçirgenliğinin artırılmasında, histaminden 100-10000 kat daha güçlüdür. Böylece güçlü hipotansif etki yaratır. Kalp üzerinde inotropiktir ve lökosit adezyonunu, kemotaksisini, degranülasyonunu ve oksidatif reaksiyonlarını artırır (77, 78).

Sitokinler

Sitokinler aktive olmuş lenfositler ve makrofajlar başta olmak üzere nötrofiller, endotel hücreleri, fibroblastlar, keratinositler, dendritik hücreler, astrositler, glial hücreler, düz kas hücreleri, trombositler, gibi birçok hücreden sentezlenen ve diğer hücrelerin fonksiyonlarının düzenlenmesinde rol oynayan 20 - 30 kD (kilodalton) ağırlığında polipeptid yapıdaki maddelerdir. Hücrel immün cevap üzerine etkilerinin yanısıra otokrin, parakrin ve endokrin etkileriyle immün sistem hücrelerinin farklılaşmasını ve proliferasyonunu uyarak inflamatuvar yanıtın oluşumunda önemli rol oynarlar (79-81). IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , TNF- β , IFN (İnterferon)- γ , gibi sitokinler inflamasyonu arttırdıkları için proinflamatuvar sitokinler olarak adlandırılırken IL-2, IL-4, IL-10, IL-11, IL-13, gibi sitokinler inflamasyonu baskıladığı için antiinflamatuvar sitokinler adını alırlar (80-82).

IL-1: Endojen pirojen veya lenfosit etkinleştirici faktör olarak adlandırılıp makrofajlarda, nötrofillerde, T ve B lenfositlerde, fibroblastlarda, endotel hücrelerinde, dendritik hücrelerde, astrositlerde ve de keratinositlerde üretilir (81, 83). IL-1'in IL-1 α ve IL-1 β olmak üzere, onları transkripte eden genlerin aralarında % 25 benzerlik bulunan iki alt tipi vardır. Her ikisi de benzer biyolojik etkinliklere sahiptir (81). IL-1 α , daha çok üretildiği hücrede kalır ve hücrenin diğer bir hücre ile teması sırasında etkisini gösterir. IL-1 β ise çözünebilir bir aracı protein olarak etkisini üretildiği hücre dışında da gösterir. IL-1 lenfositlerin ve geç etki olarak trombositlerin

çoğalmasını uyarıp platelet agregasyonunu ve koagülasyonu arttırır. T, B lenfositler ve NK (doğal öldürücü) hücre etkinliğini arttırırlar. Sitokin üretimi yapan hücrelerde IL-2, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin üretimini arttırır. Özellikle damar endoteli ve mononükleer fagositlerde IL-1 ve IL-6 üretimini arttırarak inflamasyonun şiddetlenmesine katkı sağlar. Hipotalamusun preoptik merkezini uyararak ateşe neden olur. Osteoklast oluşumunu arttırıp kemik yıkımını indükler, fibroblastların çoğalmasını uyararak kollajen üretimini arttırır (84).

IL-2: T lenfositlerce salınıp monositlerin, NK hücrelerin, T ve B lenfositlerin uyarılmasını sağlar (85). Ayrıca pulmoner vasküler damar zedelenmesinde etkindir (86).

IL-4: Makrofajların pek çok inflamatuvar fonksiyonunu inhibe eder (87). B ve T hücre büyümesinde kofaktör görevi görüp T hücre sitotoksitesini arttırır. Mast hücrelerini farklılaştırarak Ig (İmmunoglobulin) E salınımını arttırır (81).

IL-6: Monositler, makrofajlar, T, B lenfositler, endotelial hücreler, keratinositler gibi birçok hücreden salınıp akut faz yanıtına katkıda bulunan birçok plazma proteininin hepatositlerce sentezini sağlar (83). B lenfositlerden immünglobülin salınımı için kofaktör görevi görür (81, 88). IL-1 ve TNF α tarafından IL-6 sentezi arttırılırken IL-4'ün ve IL-10'un IL-6 sentezini inhibe ettiği bilinmektedir. Aynı zamanda bir endojen pirojen olan IL-6 (89); IL-1 ve TNF α 'nın da sentezini karşılıklı olarak uyararak etkinin amplifikasyonunu sağlar (90).

IL-8: İmmün sistemin tüm hücrelerince sentezlenebilen bir interlökin olup, akut inflame alana nötrofilleri, bazofilleri ve T lenfositlerden bazılarını çekme özelliğine sahiptir (28, 91). Özellikle bu nötrofil çekme yeteneğinden dolayı IL-8 "Nötrofil Aktivatör Protein (92)" olarak adlandırılır (25). IL-8'in romatoid artrit, pulmoner fibrozis, kistik fibrozis, gibi birçok otoimmün hastalıkta seviyesinin yükseldiği gösterildiği için otoimmün hastalıklarda proinflamatuvar rol oynadığı bilinmektedir (93).

IL-10: Monosit, makrofaj, T ve B lenfositlerce salınan, proinflamatuvar sitokinlerin üretimini baskılayıcı özelliği olan antiinflamatuvar bir interlökindir (83). Makrofajların antijen sunma yeteneğini, toksik oksijen radikali üretimini, uyarılmış T lenfositlerin çoğalma potansiyelini ve IL-3 ile IFN- γ salgılama kapasitelerini kısıtlayıcı etkisi de vardır (84).

IL-11: Kemik iliğindeki fibroblastlardan sentezlenip lenfopoietik ve hematopoietik özellikler gösteren multifonksiyonel bir gelişim faktörüdür (81).

IL-13: T lenfositlerce salınıp makrofajların pek çok inflamatuvar fonksiyonunu baskılayan, bununla birlikte B, T lenfositlerin ve mast hücrelerinin büyümesinde kofaktör rolü oynayan bir interlökindir (93).

TNF- α : Monositlerden ve makrofajlardan salınıp IL-1, IL-6 ve IL-8 salınımını uyarır (83). En potent proinflamatuvar sitokinlerden olan TNF- α , lökositleri aktive edip kapiller geçirgenliği arttırarak inflamasyonu ve ödemi arttırır, bireyi hipotansif hale getirir (94). Nötrofil agregasyonu ile birlikte proteolitik enzimlerin salınımını da uyarak doku hasarına yol açar. NO sentaz enzimini uyarak NO üretimini indükler. Kemik iliğini baskılayarak hastada lenfopeni oluşturup metabolizmada kaşektik değişikliklere yol açar (28).

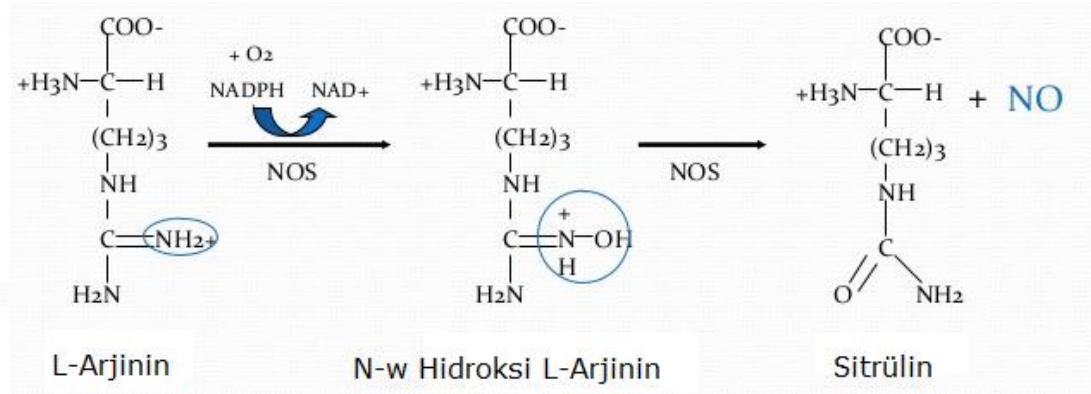
TNF- β : Özellikle T, daha az oranda da B lenfositlerce salınır. Etkileri TNF- α 'ya benzemekle birlikte lokal nötrofil infiltrasyonunda ve makrofaj aktivasyonunda rol oynar (81).

IFN- γ : T lenfositlerce üretilip tip 2 interferon grubunu oluşturur. Makrofajların, doğal öldürücü hücrelerin, T ve B lenfositlerin güçlü uyarıcısıdır (81). TNF- α ve IL-1 ile sinerjik etki gösteren bu immünomodülatörün hipotansif etkisi de bulunmaktadır (86).

IFN- α ve IFN- β : Sırasıyla lenfositler ve fibroblastlarca salgılanan tip 1 interferon grubunu oluşturlar. Tip 1 interferonlar virüslerin hücreye girmesini önleyip, virüsle enfekte hücrelerin protein sentezini ve DNA replikasyonunu önleyerek bu hücrelerin yok edilmesi için NK hücrelerini aktive ederler. Böylece virüslere karşı antijene özgü olmayan bir koruma sağlarlar (81, 95).

Nitrik Oksit (NO) ve Oksijen Kökenli Serbest Radikaller

NO, NOS (nitrik oksit sentaz) (34) enzimi tarafından L-arjininin L-sitrüline NADPH (nikotinamid adenin dinükleotit fosfat hidrojen) oksidasyonu ile eşzamanlı çevrimi sırasında FAD (flavin adenin dinükleotit), FMN (flavin mononükleotit), protoporfirin-9, tetrahidrobioperin, gibi kofaktörlerin bulunduğu ortamda sentezlenir. NOS enziminin yapısal ve indüklenebilir türleri vardır. Nöronal NOS (nNOS) ve endotelial NOS (eNOS), yapısal NOS'lardan olup kalsiyum bağlayıcı protein olan kalmoduline bağımlı işlev gördüklerinden ortamdaki kalsiyum konsantrasyonuna bağımlıdır. İndüklenebilir NOS (iNOS)'un kalmodulinle olan bağı çok sıkı olduğu için ortamdaki kalsiyum konsantrasyonu işleyişinin hızını değiştirmez, bu yüzden kalsiyum bağımsız çalışır (96). iNOS, makrofajlarda, akciğer epiteli düz kas hücrelerinde, hepatositlerde, kalp kası hücrelerinde bulunan, IL-1, TNF- α , IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinler, bazı bakteri ve virüslerce aktive edilen, inflamasyonun çeşitli basamaklarında rol alan NOS türüdür (20). Makrofajlar, nötrofiller, gibi fagositik hücrelerce oluşturulan anyonik süperoksid, hidroksil, hidrojen peroksid, gibi serbest radikaller de inflamatuvar kaskatta uyarılan bu hücrelerde, hedef hücrenin membran lipidlerinde, proteinlerinde ve nükleik asitlerinde hasar oluşturarak immün yanıtı katkıda bulunur (97, 98).



Şekil 2. 7. NO Sentezi

Lizozomal Unsurlar

Monositlerde ve nötrofillerde hücre içinde fagolizozomdaki antijenik materyali ve hücre dışında ekstrasellüler matriks proteinlerini parçalayan enzimler de bulunmaktadır. Bu enzimleri taşıyan granüller içeriklerine göre 3'e ayrılır. Primer (azurofilik) granüller fagozomla birleşip fagosite edilen materyali parçalamaya yarayan myeloperoksidaz, lizozim, asit hidrolazlar, elastaz, katepsin ve proteinaz enzimlerini içerir (99). Sekonder (spesifik) granüllerde laktoferrin, alkalen fosfataz, kollajenaz; tersiyer (jelatinaz) granüllerde asit hidrolaz ve jelatinazlar gibi eksositozla hücre dışına salınıp ekstrasellüler matriks proteinlerini parçalayan enzimler bulunmaktadır (100).

2.2.4. Post Travmatik ve Post Operatif Ödemi Giderme Amacıyla Kullanılan Ajanlar ve Yöntemler

İnflamasyonun gelişmesi sonucunda meydana gelen istenmeyen etkilerden biri olan ödemi, bazı ajanlar inflamatuvar medyatörleri antagonize ederek, bazı yöntemler de inflamatuvar sitokinlerin düzeyini düşürerek önlemeyi hedeflemektedirler. Bu amaçla kullanılan yöntem ve ajanlardan başlıcaları:

Terapötik Soğuk Uygulama

1940'lı yıllardan itibaren ağrı ve ödemi azaltma amacıyla soğuk uygulama yöntemi eklem ağrılarında, yaralanmalarda ve de cerrahi girişimler sonrasında kullanılmaktadır (101). Tüm bu yıllar boyunca yapılan çalışmalar sonucunda terapötik soğuk uygulamanın, ilgili bölgedeki sempatik refleksi aktive etmesi sonucu oluşan vazokonstriksiyonla alandaki ödemi ve inflamatuvar medyatörlerin geçişini azalttığı gösterilmiştir (102). Ayrıca dokunun sıcaklığını düşürmesiyle birlikte metabolik gereksinimini de azaltarak alanda hipoksi nedeniyle oluşacak tahribatın da bir miktar önüne geçmiş olmaktadır. Terapötik soğuk uygulama, özellikle A δ (delta), A γ (gama) ve C liflerindeki iletim hızını yavaşlatıp dokudaki nosiseptörlerin aksiyom potansiyelini düşürerek ağrı iletimini azaltır. Tüm bu etkileriyle birlikte soğuk uygulama, oldukça eski olan ancak bir o kadar da ödemi ve inflamasyonu elimine etmede etkili olduğundan dolayı vazgeçilemeyen bir yöntemdir (103).

Düşük Doz Lazer Terapi

Radyasyonun uyarılmış emisyonu ile ışığın güçlendirilmesi (Light Amplification by Stimulated Emission of Radiation) anlamına gelen lazer, ilk defa 1962 yılında bir dermatolog olan Goldman tarafından tıpta kullanıma sokulmuştur. Düşük doz lazer tedavisi (DDLTL) ise, yara iyileşmesinin daha sorunsuz gerçekleşmesi amacıyla ilk defa 1970'li yıllarda kullanılmaya başlanmıştır. DDLTL, diğer çeşitli lazer türlerinin aksine uygulandığı dokuda yıkım oluşturmayan, atermik, fotobiyolojik bir tedavi yöntemidir (104). DDLTL, ışının makrofajları aktive etmesi sonucu açığa çıkan proteinlerin sistemik dolaşıma katılmasıyla intrakapiller ozmotik basıncı arttırıp, damar geçirgenliğini azaltarak ve alandaki lenfatik sayısını arttırarak ödem miktarında ciddi düşüş sağlar (105, 106). Uygulandığı dokudaki PGE₂, IL-1 β ve IFN- γ düzeylerini düşürerek inflamasyonun şiddetinin azaltılmasında yardımcı olurken, TGF- β salınımını ve fibroblast aktivitesini arttırarak iyileşmenin remodelasyon fazının da hızlanmasını sağlar (107-109). Bunların dışında DDLTL'nin analjezik ve antimikrobiyal özellikleri de bulunmaktadır (110, 111).



Şekil 2. 8. Düşük Doz Lazer Cihazı

Non-Steroid Antiinflamatuvarlar

Non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar temel olarak COX-1 ve 2 enzimlerini inhibe edip prostoglandinlerin üretimini baskılayarak etki gösterirler. Türlerine göre COX-1 veya 2 selektiviteleri farklılık gösterir (112). Periferdeki bu prostoglandinlerin sentezinin önlenmesi temel mekanizmaları olduğu için “periferik etkili” veya “narkotik olmayan analjezikler” sınıfına girerler. Ancak son yıllarda yapılan çeşitli çalışmalarda merkezi sinir sistemi (MSS) üzerinde de inhibitör etkilerinin bulunduğu gösterilmiştir (113, 114). Antiinflamatuvar, analjezik, antipiretik ve antiagregan olmak üzere 4 ana özellikleri bulunmaktadır (115).

Antienflamatuvar etkileri glukokortikoidlerden, analjezik etkileri de narkotik analjeziklerden zayıf olmasına rağmen NSAİ (non-steroid antiinflamatuvar)’ların bağımlılık yapmamaları ve etkilerine zamanla toleransın gelişmemesi tercih edilmelerini sağlayan en önemli özelliklerindendir (116). Bu antienflamatuvar etkiyi

prostoglandin sentezini inhibe edip, lökositlerin kemotaksis ve migrasyonunu önleyerek, buna bağlı olarak da sitokinlerin ve reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu azaltarak sağlarlar. Lizozomal enzimlerin salınımını baskıladıkları, değişen oranlarda lipooksijenaz inhibisyonu yaptıkları da gösterilmiştir. Tüm bu azalan inflamasyon bulguları bölgedeki ödemin de önüne geçilmesini sağlamaktadır (114, 117).

İnflame alanda bulunan prostanoidler (özellikle PGE2) terminal nöronların hassasiyetini arttırarak bireyde ağrı oluşturur. NSAİ'ler bu ağrı eşiği düşürücü mediatörleri baskılayarak analjezik etki gösterir. Bu nedenle en çok inflamatuvar ağrılarda etkilidirler (118).

İnflamasyon sırasında IL-1, IL-6, TNF- α , IFN- γ , gibi endojen pirojenler vücut ısısını düzenleyen hipotalamustaki termoregülatör merkezin uyarı aldığı anda ısıyı yükseltme üzerine programlanmış termoreseptörlerinin duyarlılığını düşürür. NSAİ'lerin bu prostanoidlerin sentezlenmesini azaltması, termoreseptörlerin eşik seviyesini yükselterek ateş yükseltici uyarıyı göndermesini sonlandırmasını sağlar. Antipiretik etkilerini böylece göstermiş olurlar (119, 120).

NSAİ'ler trombositlerdeki COX aktivitesini de inhibe ettiği için özellikle salisilatlar trombositlerin agregasyonunu bozup kanamaya olan meyili arttırırlar Bu nedenle kaaciğer hasarı olan, K vitamini eksikliği bulunan ve hipoprotrombinemili veya hemofili hastaları aspirin kullanmaktan kaçınmalıdır (121). Salisilatlar dışındaki NSAİ'lerin trombositlerdeki bu yan etkisi geçicidir. NSAİ'lerin oluşturduğu bu kanamaya yatkınlık protrombin zamanını uzatmadığı için belirli girişimler dışında klinik olarak önemli değildir.

Selektif COX-2 inhibitörleri dışındaki diğer NSAİ'ler türlerine göre değişen oranlarda, yapısal olarak salgılanan COX-1'in de aktivitesini inhibe ettiği için mide mukozasının yenilenmesini ve koruyucu mukus sentezlenmesini arttıran PGE2 (122)

ve diğer prostanoidlerin sentezlenmesini durdurup mideyi ülserasyona, kanamalara ve perforasyonlara açık hale getirirler (121, 123).

Diğer yan etkilerinin arasında, türlerine göre değişen miktarlarda intestinal toksikasyona sebep olmaları (en az ibuprofen, en çok naproksen sodyum ve diklofenak.), su-sodyum retansiyonunu arttırması sonucu (en az parasetamol, en çok diklofenak, indometazin ve pirazolonlar) diüretik ilaçların etkilerini azaltmaları ve bireyi daha hipertansif hale getirmeleri, özellikle salisilatların viral enfeksiyonları takiben alınması sonucu gelişen Reye sendromu ve düşük oranlarda da olsa bu ilaçlara karşı allerjik reaksiyon gelişebilmesi sayılabilir (121, 124)

NSAİ ilaçları şu şekilde gruplayabiliriz:

* Salisilatlar: Salisilik asit, asetil salisilik asit, metil salisilat, sodyum salisilat, diflunisal.

* Paraaminofenol Türevleri: Asetaminofen, fenasetin.

* Pirazolon Türevleri: Aminopirin, Propifenazon, metamizol sodyum, fenilbutazon, oksifenbutazon.

* Fenilpropionik Asit Türevleri (Profenler): İbuprofen, naproksen, flurbiprofen, fenbufen, tiaprofenik asit, indoprofen, ketoprofen, fenoprofen kalsiyum, zomepirak.

* Fenilasetik Asit Türevleri: Diklofenak sodyum, nabumeton, fenklofenak.

* İndolasetik Asit Türevleri: İndometazin, tolmetin, ketorolak, asemetasin, sulindak.

* Fenamik (Anthranilic) Asit Türevleri: Flufenamik asit, mefenamik asit, etofenamat.

* Oksikamlar ve Diğerleri: Tenoksikam, piroksikam, prokuazon, azapropazon, metotrimeprazin.

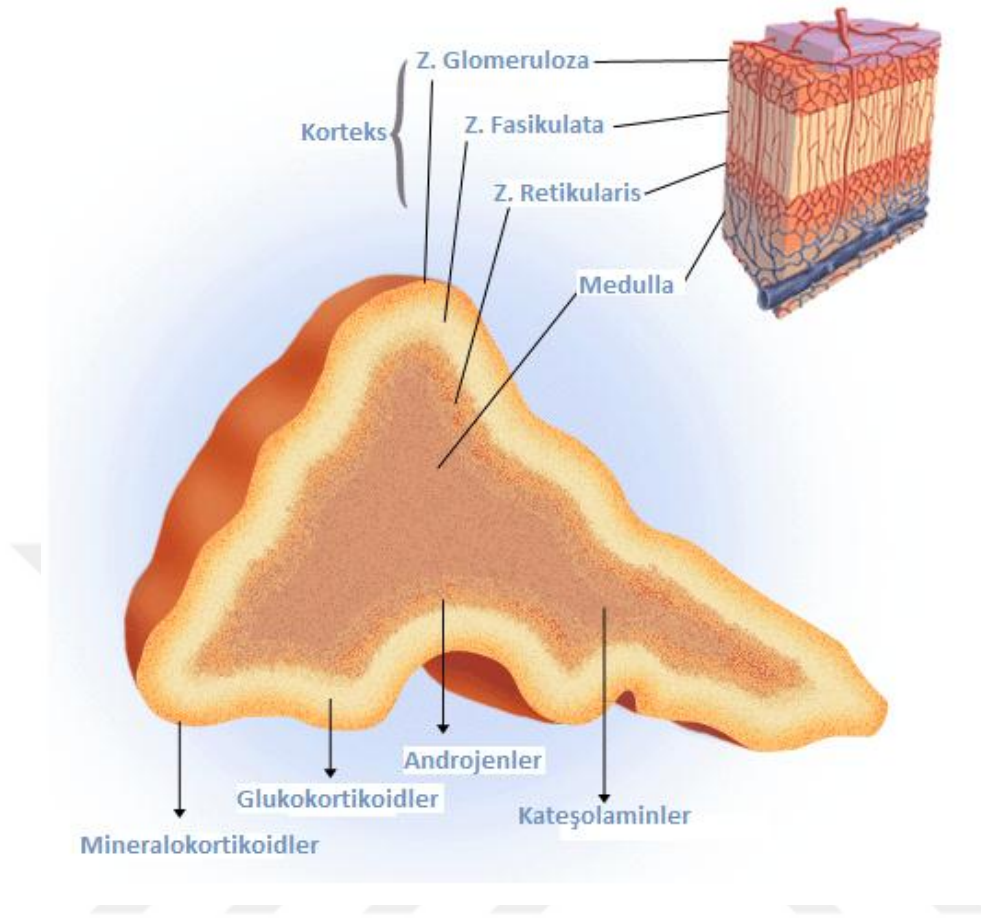
* COX-2 İnhibitörleri: Meloksikam, etodolak, nimesulid, selekoksib, rofekoksib.

Bu NSAİ ailesinden COX-2 selektivitesi yüksek olanlara yöneldikçe kullanılan ajanların antiinflamatuvar niteliği artıp vücudun yapısal fonksiyonlarından sorumlu COX-1'i inhibe etmediği için çok daha az yan etkili, daha antiinflamatuvar ve dolayısıyla antiödem potense sahip olanlarına ulaşılır (121, 125, 126).

Steroid Antiinflamatuvarlar

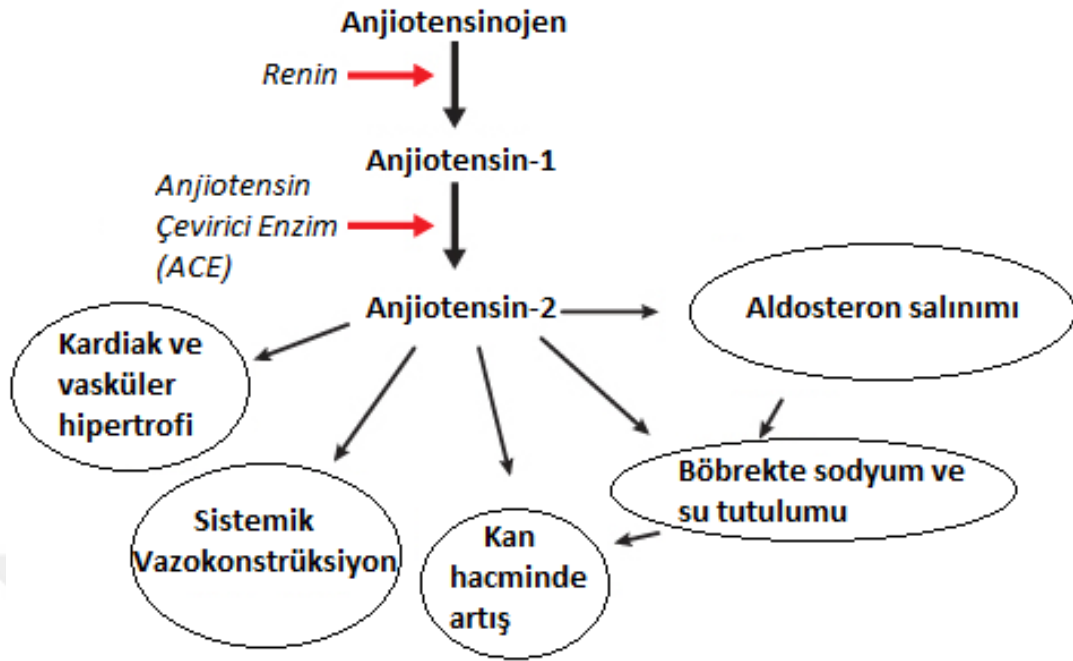
Böbreküstü bezlerinin (adrenal bez) korteksinde kolesterolden sentezlenen steroid yapıdaki hormonlara ve analoglarına genel olarak kortikosteroidler adı verilir. Steroid yapı taşı da dört halkası olan siklopentanoperhidrofenantren molekülünden türer (Şekil 2.2). Doğal olarak tüm kortikosteroidler 21 karbonlu pregnan adlı omurgayı taşır. Bu böbreküstü bezinin korteksinden sentezlenen kortikosteroid grubu hormonların sentezlenmesi hipofizin ön lobundan salgılanan ACTH (adrenokortikotropik hormon) tarafından kontrol edilir.

İnsan vücudunda bu hormonları sentezleyen adrenal bez medulla ve korteks olmak üzere 2 ana kısımdan oluşur. Korteks dıştan içe doğru zona glomeruloza, zone fasikulata ve zona retikularis adı verilen 3 farklı kısımdan meydana gelir (Şekil 2.1.).



Şekil 2. 9. Böbreküstü Bezinin Bölümleri

Zona glomeruloza’da sadece mineralokortikoid grubu kortikosteroidlerin yapımı vardır. Bu grup kortikosteroidler ekstraselüler sodyum-potasyum ve sıvı dengesini düzenlerler. En önemlileri aldosteron hormonudur (127).



Şekil 2. 11. Renin-Anjotensin Mekanizması (130)

Zona fasikulata'da aslen glukokortikoidler, az miktarda androsteroidler sentezlenir. Aslen kortizol temel glukokortikoiddir ve bu grup hormonların ana işlevleri karbonhidrat metabolizmasını düzenlemektir. Bununla birlikte yağ ve protein metabolizmasını düzenlemede de rolleri vardır. Antiinflamatuvar nitelikleriyle medikal alanda yaygın kullanıma sahiptirler. Hedef hücrelerin sitoplazmasındaki reseptörlerine bağlanarak ısı şok proteini olan hsp90'ı ortama salıp, glukokortikoid-reseptör kompleksi çekirdeğe girerek sayısı 10 ile 100 arasında değişen ilgili genlerin transkripsiyonunu arttırıp belli genlerinkini baskılayarak işlev görürler (132). Karaciğerde glukoneogenezi arttırıp, hücrelere glikoz girişini kısıtlayarak kan glukoz seviyesinin yükselmesine yol açıp insüline gösterdikleri antagonist etki sonucu diyabete yatkınlık oluştururlar (21). Protein yapımını durdurup yıkımını arttırarak protein metabolizması üzerinde katabolik etki gösterirler. Bunun sonucu olarak protein ve aminoasit yıkım ürünü olan ürenin kandaki miktarı artar. Bu katabolik etki en çok lenf düğümleri, timüs ve dalakta görülür ve immün sistemin bu önemli organlarında oluşturduğu yıkım dolayısıyla lenfositlerin sayısında ve aktivitesinde azalmanın meydana gelmesi bireyin bağışıklık sistemini zayıflatır (21, 133). Yüksek

dozda uzun süre kullanıldıklarında ensede, klavikuların etrafında, sırtta (bufalo görüntüsü) ve yüzde (ay dede yüz görüntüsü) subkütan yağ birikimini arttırıp cushing sendromundakine benzer bir görüntü oluşmasına yol açarlar. Yağ asitlerinin mobilizasyonu ve depolandıkları yerin değişmesinin yanında yağ doku hücrelerine glikoz girişini de azaltarak yağ metabolizmasını etkilerler (21, 134). Kemik iliğinde genel eksitator etki yaratıp eritrosit, lökosit ve trombositlerin yapımını arttırırken, kandaki eozinofil düzeyini azaltırlar. Merkezi sinir sistemi üzerinde psikoz ve epilepsi nöbetlerini tetikleyici etki gösterir. Dolaşım sistemi üzerinde adrenerjik duyarlılığı arttırıcı etkisi vardır. Kemiklerde osteoklastik aktiviteyi arttırıp barsaktan kalsiyum emilimini azaltır ve protein metabolizması üzerindeki katabolik etkisiyle birleştiğinde yıkımı artıp kollajen matriksi yeterli yapılamayan kemik osteopörotik hale gelir. Ayrıca böbrekteki bir kısım mineralokortikoid reseptörlerini de etkileyip vücutta su tutulumunu arttırır (21, 133). Glukokortikoidlerin medikal kullanımını yaygınlaştıran en önemli nitelikleri güçlü antiinflamatuvar özellikleridir. Membran yağ asitlerinden araşidonik asit sentezini sağlayan fosfolipaz A2'nin ve de iNOS ile COX enzimlerinin inhibisyonu yoluyla antiinflamatuvar etkilerini gösterirler. Bunun sonucu olarak araşidonik asit metabolitleri olan prostoglandinler, tromboksanlar ve lökotrienlerin oluşumu önemli düzeyde azaltılarak inflamasyon baskılanır. Azalan araşidonik asit metabolitlerini takiben glukokortikoidler lökositlerin inflame alana migrasyonunu durdurur, IL-1, TNF- α , salınımlarını azaltıp fagositik lökositlerin aktivitesini yavaşlatır. Lipokortin-1 aracılığıyla pletelet aktive edici faktörün salınımını ve aktivitesini azaltırlar (21). Damarlardaki inflamasyon nedeniyle artmış permeabilityyi azaltıp mast hücrelerinden histamin salınımını önleyerek ödem önleyici en önemli etkinliklerini göstermiş olurlar (135-138). Glukokortikoidler inflamasyonun kronik seyrinde alanda fibroblast ve kollajen birikimini de önlerler (139).

Adrenal korteks hormonlarının yetersizliğinde yerine koyma tedavisi, cerrahi prosedürler sonrasında ve ciddi inflamasyonlarda antiinflamatuvar, organ transplantasyonlarında immünsüpresyon, anafilaktik şoklarda hayati dokularda ödem oluşmasını önlemek ve reaksiyonu baskılamak, beyin hasarlarında yüksek doz vererek

ödemi önleme endikasyonlarıyla sentetik glukokortikoid analogları günümüzde sıkça kullanılır (140).

Tablo 2. 1. Etki Sürelerine Göre Glukokortikoidlerin Sınıflandırılması (141)

Kısa Etkililer (Biyolojik Yarı Ömrü 8-12 Saat)	Orta Etkililer (Biyolojik Yarı Ömrü 12-36 Saat)	Uzun Etkililer (Biyolojik Yarı Ömrü 36-72 Saat)
Kortizon Hidrokortizon Prednizon Prednizolon Metilprednizolon	Triamsinolon	Betametazon Deksametazon

Vücut tarafından sentezlenen doğal glukokortikoidlerden kortizon salgılandıktan sonra karaciğerde hidrokortizona (kortizol) dönüştürülerek aktif hale getirilmiş olur (21).

Sentetik glukokortikoidlerden prednizonun da aktif metabolitine dönüşme yöntemi aynı şekildedir. Karaciğerde aktif prednizolona indirgendikten sonra işlev görür formatına çevrilir. Bu işlemin aktivite göstermesi için gereksinimi nedeniyle prednizonun lokal etkisi yokken prednizolonun vardır (21).

Prednizolonun sodyum-su tutma etkisinin azaltılıp antiinflamatuvar potensinin bir miktar arttırıldığı bir diğer sentetik formu metilprednizolon da yaygın kullanılan, yarılanma zamanına göre orta etkili bir yapay glukokortikoiddir (21, 142).

Mide ve bağırsaktan emilimi çok iyi olan, sodyum retansiyonu neredeyse sıfıra indirgenmiş bir diğer yapay glukokortikoid triamsinolon da yarılanma ömrü itibariyle orta etkili bir sentetik glukokortikoiddir (21).

Deksametazonun stereoizomeri olan uzun etkili sentetik glukokortikoid betametazonun oral ve topikal yolla uygulanan formları vardır. Betametazonun topikal formları sık olarak kullanılır (21, 143).

Antiinflamatuvar potensi en yüksek, uzun etkili sentetik glukokortikoid deksametazondur (21). Diğer glukokortikoidlerin kullanımı esnasında karşılaşılan iştahsızlık, kilo kaybı ve baş ağrısı gibi minör yan etkilere de deksametazon kullanımı esnasında rastlanmaması, bu ilacın kullanımını ön plana çıkaran önemli avantajlarından (144). Hidrokortizondan 25 kat güçlü sistemik, 10 kat güçlü lokal etkiye sahiptir (145). Ayrıca güçlü antiinflamatuvar etkisiyle ilgili bölgedeki mediatörleri baskılayıp, bağırsaklardan serotonin salınımını önemli seviyede düşürerek ve merkezi sinir sisteminin belirli bölgesinde değiştirdiği geçirgenlik sonucu deksametazon kuvvetli antiemetik etki de yaratır (21, 146, 147).

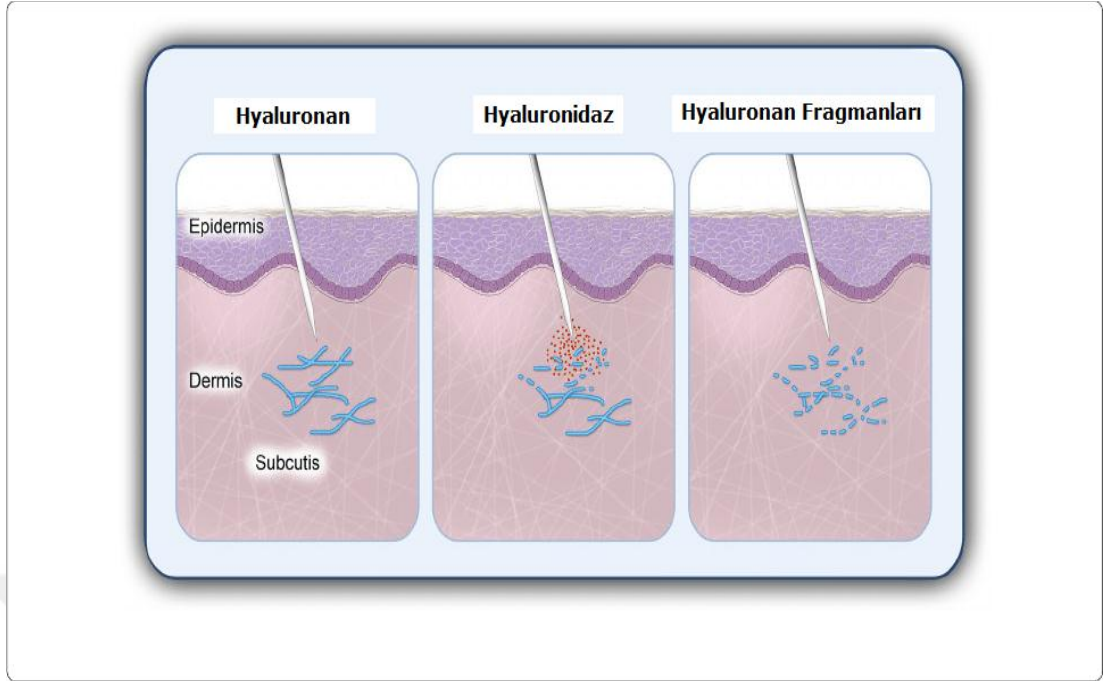
En yüksek antiinflamatuvar ve antiödem potense sahip sentetik glukokortikoid olması nedeniyle bu çalışmada hyaluronidaz enzimi ile antiödem yönü karşılaştırılacak ajan olarak deksametazon seçilmiştir.

Tablo 2. 2. Glukokortikoidlerin Genel Özelliklerinin Karşılaştırılması (141, 148)

Türevi	Antiinf. Etki Gücü	Eşdeğer Dozu	Sodyum Tutma Potansiyeli	Veriliş Yolu
Kortizon	0,8	25	0,8	Oral, İM
Hidrokortizon	1	20	1	Oral, İV, İM, İA, Topikal
Prednizon	4	5	0,8	Oral
Prednizolon	4	5	0,8	Oral, İV, İM, İA
Metilprednizolon	5	4	0,5	Oral, İV, İM, İA, Topikal, Epidural
Triamsinolon	5	4	0	Oral, İM, İA, Topikal, Epidural
Betametazon	25	0,75	0	Oral, İV, İM, İA, Topikal
Deksametazon	25	0,75	0	Oral, İV, İM, İA

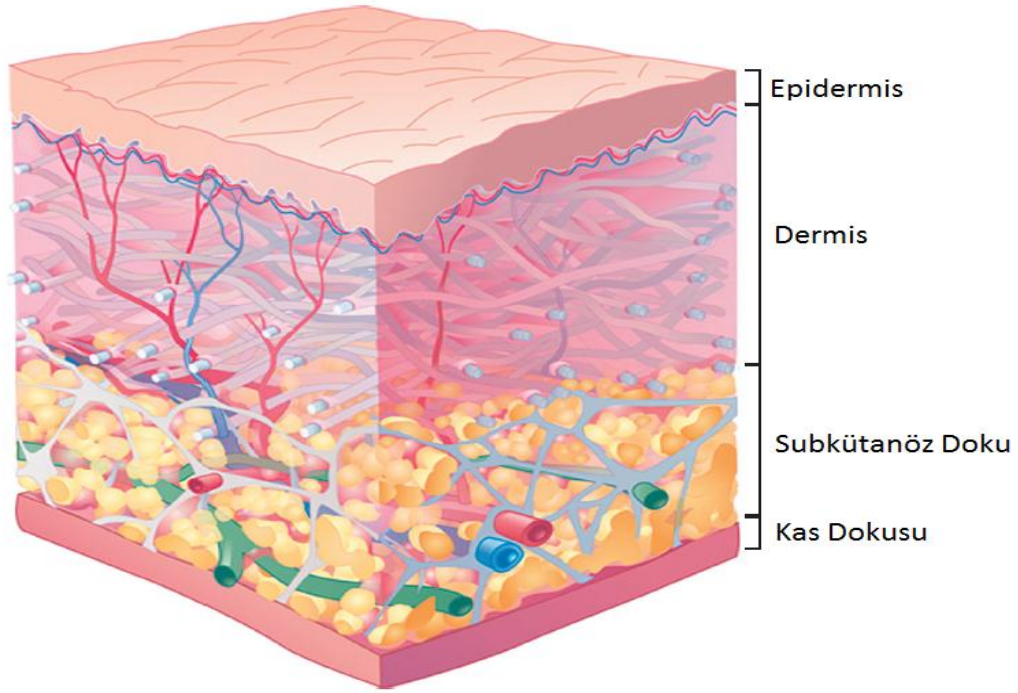
Hyaluronidaz Enzimi

Hyaluronidaz, tripsin, kimotripsin, streptokinaz gibi proteolitik enzimler ve bunların müstahzar karışımları (chymoral, traumanase) uzun yıllardır ödem rezolüsyonu amacıyla kullanılmaktadır. Ancak ödem rezolüsyonu için gerekli süre olan 2 günden daha fazla süre boyunca bu enzimlerin bağ dokuyu hasarlı bırakması, proteolitiklerin büyük bölümünün ödem rezolüsyonu amacıyla kullanılmasını önlemiştir (149-152).



Şekil 2. 12. Hyaluronik Asidin Hyaluronidaz Tarafından Yıkımı (153)

Bağ dokusundaki hyaluronik asit proteininin mukoza ve dermisteki bu dokunun bütünlüğünü bozmak için hedef seçilmesinin temel sebebi, ekstraseluler matriks proteinleri içinde sadece hyaluronik asidin yarılanma ömrünün 15-20 saat gibi kısa bir süre olmasıdır. Yaklaşık 48 saat sonra bağ dokusundaki hyaluronan tamamen yerine konduğu için bu bu enzim kalıcı bir hasar oluşturmamaktadır ve sadece hücrelerarası boşluktaki sıvıların dolaşıma katılması için gerekli süre boyunca ekstraseluler matriksin geçirgenliğini 20 katına kadar artırtıp kompakt yapısını bozmuş olmaktadır. Bağ dokusundaki bir diğer temel protein kollajen böyle bir amaç için yıkılsa 15 yıla kadar uzanan yarılanma ömrü nedeniyle uzun süre bağ dokusu orijinal haline dönemez, hasarlı kalır (9).



Şekil 2. 13. Cildin Katmanları (9)

Hyaluronidaz, bağ dokusu proteinlerinden hyaluronik asidin β -1,4 glikozaminidik bağı kırarak onu oligosakkaritlere çeviren bir proteolitik enzimdir (154). Bağ dokusu proteini olan hyaluronanın yıkılmasıyla ekstrasellüler matriksin kompaktlığı bozulur ve bağ dokusu geçirgenliği artar. Böylece ekstrasellüler matriksteki sıvılar çok daha geniş alandaki çok daha fazla sayıda kapiller yatakla sistemik dolaşıma katılır (153, 155).

Hyaluronidazın ekstrasellüler matriks geçirgenliğini arttırması sayesinde enzim insülin analoglarıyla birlikte intramusküler verilerek hormonun çok daha hızlı sistemik dolaşıma katılması sağlanmaktadır. Yapılan çalışmalarda insülin+hyaluronidaz subkütan uygulandığında, sadece insülin uygulandığında belirlenen bir zamanda ulaşılan konsantrasyonun aynı zaman sonunda %90'ına ulaşıldığı görülmüştür (156).

Yaşlı ve çocuk hastaların rehidratasyonunda kullanılacak solüsyon IV uygulama yerine subkütan yolla hyaluronidaz enzimiyle birlikte verilmiş, yaşlı ve çocuk hasta grubunu hospitalize etme ihtiyacının önüne geçilerek hem konfor

arttırılmış hem de hospitalizasyon masrafları ekarte edilmiştir. Hyaluronidazla birlikte rehidratasyon solüsyonu verilmesiyle IV uygulamada elde edilen serum konsantrasyonuna yakın sonuç elde edilmiştir (157, 158).

Bağıışıklık yetmezliği olan çocuklarda belli periyotlarla IV uygulanan Ig tedavisi, uygulama şekli bakımından çok küçük yaştaki çocukları uzun süre sabit ve damar yolu açık bir şekilde tutma gereksinimi gösterdiği için zor bir tedavi yöntemidir. Subkütanöz uygulandığında ise bir bölgeye 40 ml'den fazla ilaç uygulanamaması handikap oluşturmaktadır. Bu ilaç hyaluronidazla birlikte subkütan uygulandığında hem bir bölgeye uygulanabilecek ilaç hacmi 716 ml'ye kadar çıkarılmış, hem de sadece subkütan uygulandığında ulaşılan venöz geçiş hızının 7 katına kadar dolaşıma katılma hızına varılmıştır (159, 160).

Hyaluronidaz, IV verilen kontrast maddelerin ekstravaze olduğu durumlarda ilgili bölge yumuşak dokusunda nekroz ve ülserasyon oluşturmaması için maddenin hızlıca dolaşıma katılmasında da kullanılır. 100 ml iyodinli kontrast maddenin sağ antekübital fossaya ekstravaze olduğu bir vakada ilgili bölgeye uygulanan 150 IU hyaluronidaz sonrası 4. saatte gözle izlenebilen iyileşme olmuş, 16. saatte ise hiçbir şişlik, ağrı ve eritem kalmamıştır (155).

Son yıllarda genelde metastatik akciğer ve mide kanserlerinde kullanılan rituximab ve trastuzumab monoklonal antibodyleri de IV yol yerine hyaluronidazla birlikte subkütan verilmiş, ilaçlar bu yolla uygulandığında farmakokinetiklerinin, etkinliklerinin ve güvenilirliklerinin IV uygulama yolundakinden daha düşük olmadığı gözlemlenmiştir (161).

Hyaluronidaz enzimi IV yolla uygulanacak birçok ilacın bu şekilde SC (subkütan) uygulanmasına olanak verip 5-6 saate varan işlem sürelerini 2-5 dakikaya indirerek hastalar için büyük konfor sağlar (162). Terminal safhadaki, evde tedavisi süren onkolojik hastaların en büyük problemlerinden biri de ağrı eliminasyonudur. Bu hastaların genel durumları itibariyle sık sık bir sağlık kuruluşuna IV yolla morfin

uygulanması amacıyla başvurusu mümkün değildir. Bu sorunun önüne geçmek için evde morfin subkütanöz hyaluronidazla birlikte uygulandığında morfinin kanda maksimum konsantrasyona ulaşma zamanının, sadece subkütanöz morfin uygulandığındakinden %42 azaldığı gözlenmiş, çok daha etkin ve çabuk ağrı kontrolü sağlanmıştır. Böylece eve sağlık personeli tayini ve hospitalizasyon giderlerinin azaltılabileceği öngörülmüştür (163).

Göze yapılan oküler rejyonel anestezilerin etkinliğini arttırmak için de anesteziik solüsyonla birlikte hyaluronidaz kullanılmaktadır. Bu anestezilerde hyaluronidaz kullanıldığında %60 daha az anestezi gereksinimi olmuştur (164). Gözün posterior segmentinde ve retinasında tedavi edici amaçla uygulanan deksametazonun bu bölgelerdeki derişimini arttırmak için hyaluronidaz kullanıldığında 3 saatin sonunda konsantrasyonda ciddi bir anlamlı artış gözlenmiş ve gözde kalıcı hiçbir hasar rapor edilmemiştir (165).

Göz kapağına yapılan blefaroplasti operasyonu sonunda hyaluronidaz uygulanan göz kapağında ödemde anlamlı oranda düşüş gözlenmiştir. Hyaluronidaza fosfatidil kolin, susam yağı, enzim stabilizörleri ve dengeleyici tuzlar eklenerek elde edilen hyaluronidazın yavaş salınımlı jel formatı 72 saate kadar ortama enzim salarak hyaluronidazın çok daha uzun süre etki göstermesini sağlamıştır (166).

Yalnızca uygulama sırasında, hyaluronidaz enziminin akut enfekte bölgelere ve hipersensitivite gelişen alanlara uygulanmasından, her iki durumun da kolay yayılımının önlenmesi amacıyla kaçınılmalıdır (167).

Hyaluronidaz enzimi 1948 yılından itibaren insanlar üzerinde çeşitli endikasyonlarda kullanılmaktadır. Bu enzim başlarda sığır ve koyun testiküler hyaluronidazından elde edildiği için bireylerde yabancı proteinlere bağlı sık allerjik reaksiyon gözlenebiliyordu. İnsan hyaluronidaz genomunun “Çin Hamster”larının ovaryum hücrelerine rekombinant teknoloji kullanılarak nakli sonucu bu hücrelerden insan hyaluronidazının 447 aminoasitlik kopyası üretilmiş, bu kopya antijenlerinin

nötralizasyonu ve çeşitli kromatografi yöntemleriyle saflaştırma basamaklarından geçirilerek kullanıma uygun hale getirilmiş, viral transfer riskleri ortadan kaldırılmıştır (168). Farklı tür canlılardan enzimin eldesi nedeniyle oluşan allerjik reaksiyonların önüne geçen bu rekombinant insan hyaluronidazı (rHuPH20), 2005 yılından itibaren aldığı FDA onayı ile insanlarda güvenle kullanılmaktadır (9, 169, 170). Günümüzdeki yan etkileri en iyi minimize edilmiş ve etkin hyaluronidaz türü rHuPH20 olduğu için bu çalışmada insan hyaluronidazı tercih edilmiştir.



Şekil 2. 14. Rekombinant İnsan Hyaluronidazı (rHuPH20)

2.2.5. Ödem Oluşturma Modelleri ve Hacmini Hesaplama Yöntemleri

Ödem ile ilgili çalışmalarda uygulama ve ölçüm kolaylığı nedeniyle en çok kullanılan hayvanlar ratlardır. Çalışmanın amacına ve beklenen sonuca göre fareler de bu çalışmalarda kullanılmaktadır (15, 29, 171). Bu deney hayvanlarında ödem ölçülmek istenen değişkenin en iyi hesaplanacağı bölgeye göre ilgili alanlara inflamasyon oluşturunca ajanlar verilmesiyle ya da hayvanın belirli bölge ve uzuvlarına ağırlığı standart cisimler belli yüksekliklerden düşürülüp travma yaratılmasıyla ödem oluşturulmaktadır (15, 172).

Travmatik Ödem Oluşturma Modeli (Feeney'in Ağırlık Düşürme Modeli):

Oral ve maksillofasiyal cerrahi işlemler sonrası oluşan ödeme en yakın ödem oluşum yöntemi olduğu için bu çalışmada yüksekten cisim bırakılarak oluşturulan travmatik ödem oluşturma modeli kullanılmıştır. Deney hayvanlarında travmatik ödem oluşturulmak istendiğinde belli yükseklikten silindirik ağırlıklar, yüksekliği gösteren uzunluk ölçerin yanında makaradan ip geçirilen bir düzenele ratın pençesine düşürülecek şekilde düzenlenebilir. Bu travmatik ödem oluşturma modeli, makaradan geçen yüksekliği ölçülen ağırlıklı ip yerine yüksekliği belli borulardan silindirik, ağırlığı belli cismin düşürülmesiyle de yapılabilir (14, 172).



Şekil 2. 15. Ağırlık Düşürerek Ödem Oluşturma Modeli

Kimyasal Ajanlarla Ödem Oluşturma Modeli: Kimyasal ajanlardan en sık, kırmızı makroalglerden elde edilen, sülfat grubu bulunan galaktoz monomerlerinden oluşmuş, kompleks bir polisakkarit olan carrageenan solüsyonu kullanılmaktadır (173). Ödem oluşturulmak istenen bölgeye %1 derişiminde uygulanarak kullanılır. Ratta plevral sıvıdan inflamatuvar aktivite tayini yapılması amaçlandığında carrageenan 3. ve 5. interkostal aralıktan enjekte edilir. Bu deney hayvanlarında mesane ödemi hedeflendiğinde ise siklofosamidler kimyasal ajan olarak kullanılıp, 100 mg/kg dozunda İP (intraperitoneal) olarak verilirler (174).

Antiinflamatuvar ajanın damar geçirgenliğini ne kadar azaltıp makrofaj göçünü ne düzeyde önlediğinin ölçümü ana hedefse fareye IV evans mavisi boyası kimyasalı verilerek spektrofotometrik yöntemlerle bu boyanın damardan peritona geçme miktarı hesaplanabilir. Periton örnekleri alınarak makrofaj geçiş miktarı da ölçülebilir (175, 176).

Ayrıca farelerde PMA (phorbol myristate acetate), TPA (tetradecanoylphorbol acetate), araşidonik asit, gibi kimyasal ajanlar kulak kepçesine uygulanarak da inflamatuvar süreç başlatılabilir. Diğer kullanılan kimyasal ajanlar bradikinin, serotonin, histamin, dekstran, formaldehit, ksilen asetik asit, ölü Mycobacterium butyricum (Freud) süspansiyonu, prostoglandin E1, kroton yağı, Brewer'in maya solüsyonu ve çok eski kullanılan artık sık rastlanmayan ajan olan yumurta albüminidir (15).

Pamuk Pelet İle Kronik İnflamasyon Oluşturma Modeli: Çalışmada kronik inflamasyon oluşturulması ana hedefse rat ve farelerin genelde sırt bölgesi deri altlarına steril pamuk pelet yerleştirilip bir hafta sonra çıkarılarak o bölgede kronik inflamatuvar granülom oluşturulur (92).

Ödem Miktarını Ölçme Yöntemleri: Bu oluşturulan reaksiyonlar sonucunda meydana gelen ödem birden fazla yöntemle ölçülebilir. Ödem ratın pençesinde oluşturulduysa, en düşük hata payıyla hayvana zarar vermeden yapılabilecek en ideal ölçüm yöntemi "pletismometre" adı verilen cihazlarla yapılandır. Bu cihazlarda sıvı ile yarısına kadar dolu silindirik bir tüp ve buna bağlı, kaptaki yükselen sıvının hacmini hesaplayan bir bilgisayar ve devre bulunmaktadır. Bu yöntemde fibulasının lateral malleolusundan çıkmayacak şekilde işaretlenen rat pençesi bir miktar sıvıyla dolu silindir tüpe işaretli kısımına kadar daldırılıp yükselen sıvının hacmi sistem ve ona bağlı bilgisayarca hesaplanarak pençedeki ödem nedeniyle artan hacim tespit edilir. Hayvana girişimsel bir işlem yapmadan pençesinin hacminin en doğru ölçülebileceği yöntemdir (14, 15, 177, 178). Bu nedenle bu çalışmada pençe hacmi belirleme yöntemi olarak pletismometre tercih edilmiştir.



Şekil 2. 16. Pletismometrenin Hacim Ölçümü yapılan Bölümü



Şekil 2. 17. Pletismometrenin Elde Edilen Verilerin Dijital Olarak Değerlendirildiği Bilgiyara Entegre Kısım

Pletismometrenin bulunamadığı çalışmalarda pençe hacmi, ağzına kadar yüzey geriliminin önüne geçmek için deterjanlı suyla doldurulmuş tüpe belirlenmiş çizgiye kadar pençenin daldırılıp çıkarıldıktan sonra tüpün tekrar işlem öncesi haline kadar doldurulması için gerekli hacmin, taşan sıvının yerine insülin enjektörüyle ölçülerek sıvı verilmesiyle hesaplanır (15).

Bir diğer yöntemde ise hayvan sakrifiye edilerek pençeleri fibulalarının lateral malleolusun üzerinden kesilerek tartılır. İlaç uygulanan ve uygulanmayan pençenin ağırlık farkları hesaplanır. Çok hassas sonuç vermeyen ve etik açısından soru işaretleri içeren bir yöntemdir. Tek seferlik ölçüm yapılabilmesi de yöntemin bir diğer handikapıdır (15).

Fare ve ratların kulağında ödem oluşturulan çalışmalarda kullanılacak ajanın etkinliğini belirlemede kalınlığı ölçen kumpaslar kullanılır. Bu yöntem ratların pençelerinde oluşturulan ödemlerde de pratik uygulamaya sahip olduğu için kullanılabilir (15, 179, 180).



3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Deney Hayvanları

Yapılan çalışmalarda Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Deney Hayvanları Araştırma ve Yetiştirme Ünitesi'nden temin edilen 200-450 g. ağırlık aralığında 40 adet Sprague-Dawley cinsi albino erkek rat kullanılmıştır. Deney hayvanları, çalışmadan önceki 10 gün boyunca çevre şartlarına uyum gösterip deney sonuçlarına etki edebilecek stress düzeylerinin minimumda tutulması amacıyla standardize edilmiş oda sıcaklığı (20-24°C), nem (%45-65), havalandırma ve floresan ışığı altında (12 saat gece, 12 saat gündüzü taklit eder şekilde) kendileri için üretilmiş 6-12mm aralıklı telle örtülü talaş altlıklı polikarbon kafeslerde sınırsız pellet yem ve suyla beslenerek barındırılmıştır.



Şekil 3. 1. Hayvanların Barınma ve Bakım Koşulları

Hayvanlar çalışma süresi boyunca Hacettepe Üniversitesi Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu'nun "52338575-86" no'lu izni ve gözetimi altında, laboratuvar ve deney hayvanlarını korumaya yönelik uluslararası etik kurullar kılavuzuna uygun bir şekilde barınırılıp deney protokolleri yürütülmüştür.

3.2. Kullanılan Kimyasallar ve Ajanlar

Serum fizyolojik (SF-%0.9 NaCl, Polifarma, Türkiye)

Deksametazon (Dekort 2 ml- 8 mg deksametazon 21 fosfata eşdeğer 9,26 mg deksametazon 21 fosfat disodyum içerir, Deva holding, Türkiye)

Rekombinant insan hyaluronidazı (Hylanex 150U/1ml, Halozyme Therapeutics, ABD)

Ketamin HCl (Ketasol 10 ml %10 enjeksiyonluk çözelti, Richter Pharma Ag, Avusturya)

Ksilazin HCl (Alfazyne %2, 30 ml Enjektör, Alfasan International B.V., Hollanda)

3.3. Araç ve Gereçler

Pletismometre (May PLMO 1-A, Commat Pharmacology & Physiology Instruments, Türkiye)

Hassas terazi (Sartorius, Sarto Elektronik Terazi Sanayi ve Ticaret Limited Şirketi, Türkiye)

Zaman ölçücü

Steril enjektör (1, 2, 5, 10, 20 ml)

İnsülin enjektörü (0.5 ml)

Latex eldiven

Balonjoje (50ml)

Erlen (50 ml)

Cam tüp (10 ml)

Tek uçlu ve depolu otomatik pipetler (Transferpette, Almanya)

Pipet uçları

Alüminyum folyo

Parafilm

Vorteks

3.4. Deney Grupları ve Yöntem

3.4.1. Deney Grupları

Çalışmada kullanılan 40 adet 200-450 g. ağırlık aralığındaki Sprague Dawley rat her grupta 8 adet olacak ve gruplar arasında ratların ağırlık ortalamaları bakımından anlamlı fark olmayacak şekilde rastgele 5 gruba ayrılmışlardır. Her kafese ratların grup isimleri ve numaraları yazılmış, ayrıca çıkmayan kalemle grup adı kısaltmaları ve numaraları ratların kuyruklarına işaretlenmiştir. Her ratın çalışmaya başlamadan önce tek tek hassas terazi ile ağırlığı tartılıp kaydedilmiştir. Ratlara verilecek hyaluronidaz, 100 U/kg dozunda; deksametazon 0.5 mg/kg dozunda olacak şekilde hayvanlara uygulanacak ilaçların hacimleri tek tek kilolarına göre belirlenmiş, maksimum uygulanacak ilaç hacmi, bu verilecek dozlar içerisindeki en yükseği olan 0.4 ml olarak tespit edilmiştir. Ardından gruplara aşağıdaki protokol uygulanarak çalışmaya devam edilmiştir:

1. Grup: Ratlar, 90 mg/kg dozunda ketamin, 10 mg/kg dozunda ksilen ile anestezi altına alındıktan sonra ratların sağ pençe femurlarının lateral malleoluslarının üzeri çıkmaz kalemle işaretlenmiş, çizgiye kadar olan pençe hacimleri pletismometreyle ölçülüp kaydedilmiştir. 150 g. ağırlığındaki silindirik cismin 40 cm yükseklikten ratların sağ arka pençelerine düşürülmesiyle travmatik ödem oluşturulmuştur. Ardından 3., 6., 12., 24., 48. ve 72. saatlerde pençe hacimleri pletismometreyle ölçülmüş, hacim değişimleri kaydedilmiştir.

2. Grup: Ratlar, 90 mg/kg dozunda ketamin, 10 mg/kg dozunda ksilen ile anestezi altına alındıktan sonra ratların sağ pençe femurlarının lateral malleoluslarının üzeri çıkmaz kalemle işaretlenmiş, çizgiye kadar olan pençe hacimleri pletismometreyle ölçülüp kaydedilmiştir. Bu gruptaki ratlara 150 g'lık silindir 40 cm.'den düşürüldükten sonra 0.4 ml SF sağ pençeye subplantar uygulanmıştır. Ardından 3., 6., 12., 24., 48. ve 72. saatlerde sağ arka pençe hacimleri pletismometreyle ölçülüp hacim değişiklikleri kaydedilmiştir.

3. Grup: Ratlar, 90 mg/kg dozunda ketamin, 10 mg/kg dozunda ksilen ile anestezi altına alındıktan sonra ratların sağ pençe femurlarının lateral malleoluslarının üzeri çıkmaz kalemle işaretlenmiş, çizgiye kadar olan pençe hacimleri pletismometreyle ölçülüp kaydedilmiştir. Bu gruptaki ratlara 150 g'lık silindir 40 cm.'den düşürüldükten sonra ratlara kilolarına göre 0.22-0.32 ml hyaluronidaz subplantar travmatik ödem modeli uygulanan sağ arka pençeye uygulanmış, hacim 0.4 ml'ye hyaluronidaza SF eklenerek tamamlanmıştır. Ardından 3., 6., 12., 24., 48. ve 72. saatlerde sağ arka pençe hacimleri pletismometreyle ölçülüp hacim değişiklikleri kaydedilmiştir.

4. Grup: Ratlar, 90 mg/kg dozunda ketamin, 10 mg/kg dozunda ksilen ile anestezi altına alındıktan sonra ratların sağ pençe femurlarının lateral malleoluslarının üzeri çıkmaz kalemle işaretlenmiş, çizgiye kadar olan pençe hacimleri pletismometreyle ölçülüp kaydedilmiştir. Bu gruptaki ratlara 150 g'lık silindir 40 cm.'den düşürüldükten sonra kilolarına göre 0.06-0.07 ml deksametazon hazırlanmış, ilaçların hacimleri 0.4 ml'ye SF eklenerek tamamlanıp sağ arka pençelere uygulanmıştır.

5. Grup: Ratlar, 90 mg/kg dozunda ketamin, 10 mg/kg dozunda ksilen ile anestezi altına alındıktan sonra ratların sağ pençe femurlarının lateral malleoluslarının üzeri çıkmaz kalemle işaretlenmiş, çizgiye kadar olan pençe hacimleri pletismometreyle ölçülüp kaydedilmiştir. Bu gruptaki ratlara 150 g'lık silindir 40 cm.'den düşürüldükten sonra kilolarına göre 0.22-0.31 ml aralığında hyaluronidaz,

0.05-0.07 ml dexametazonla birlikte hacimleri 0.4 ml'ye SF eklenip tamamlanarak sağ arka pençelerine subplantar uygulanmıştır.



Şekil 3. 2. Ratlara ilaçların Uygulanışı

3.4.2. Deneysel Ödem Oluşturma Modeli

Çalışmamızda ödem ve inflamasyon oluşturmak amacıyla kullanacağımız enzim kimyasal inflamasyon oluşturan ajanları da uygulandığı alandan uzaklaştırıp dolaşıma katacağı için meydana getirilen ödemin gruplar arasında standart olmayabileceğı düşüncesiyle belli bir yükseklikten ağırlığı belli cismin düşürülmesiyle travmatik ödem oluşturma modeli (Feeney'in ağırlık düşürme yöntemi) (181) tercih edildi.



Şekil 3. 3. Çalışmada Kullanılan Travmatik Ödem Oluşturma Modeli

Ağırlık olarak 150 g.'lık silindirik metal cisim kullanılırken yükseklik, 37 cm uzunluğundaki borunun tabandan 3 cm yukarı sabitlenmesiyle 40 cm olarak belirlendi. Cismin düştüğü işaretli bölgeye flaster ile rat pençesi sabitlenerek ağırlık bırakıldı (172, 182, 183).



Şekil 3. 4. Travmatik Ödem Oluşturma Modelinde Kullanılan 150 g.'lık Silindirik Cisim

3.4.3. Ödemi Değerlendirme Yöntemi

Bu çalışmada ratların sağ arka pençelerinde oluşturulan ödemi ölçmek için günümüzün en modern rat pençesi ödem ölçüm cihazı olan Commat firması tarafından üretilmiş May PLMO 1A pletismometre kullanılmıştır. Pletismometre küçük hacim değişikliklerini çok net bir şekilde ortaya çıkardığı için küçük hacim

değişikliklerinin önemli olduğu bu rat pençesi ödem çalışmasında bu yöntemi kullanmak bir başka açıdan da avantajlı hale gelmiştir (184, 185).



Şekil 3. 5. Çalışmada Kullanılan Commat May PLMO 1-A Pletismometre

Pletismometre ile rat pençe hacimleri ölçülmeden tüm ratların sağ lateral malleoluslarının üzeri dairesel şekilde çıkmaz kalemle işaretlendi.



Şekil 3. 6. Ratların Sağ Arka Pençelerinin Çalışma Sırasında Çıkmaz Kalemle İşaretlenmesi

Her pençe hacmi ölçümünden sonra ölçüm tüpünden pençe çıkışıyla birlikte bir miktar sıvı kaybı olabileceği için kalan sıvı miktarına göre cihaz yeniden kalibre edildi. Sağ arka pençeye ağırlık düşürülüp ödem oluşturulmadan önce ve sonrasındaki 3., 6., 12., 24., 48., 72., saatlerde tekrarlayan ölçümler yapıldı.



Şekil 3. 7. Ratların Pençe Hacimlerinin Pletismometre İle Ölçümü

3.5. İstatistiksel Analiz

Çalışmada pençelerin belirlenen saatlerde yapılan ölçümlerde bulunan hacimlerinden, çalışmaya başlamadan önce ölçülen ilk hacimleri çıkarılarak her ölçüm sırasında oluşan ödem miktarı tespit edilmiş, veriler aritmetik ortalama olarak ifade

edilmiştir. İstatistiksel değerlendirmeler IBM SPSS yazılımı 21. versiyon kullanılarak yapılmıştır. Gruplar arası ödem miktarlarının anlamlılığını değerlendirmede iki grubun karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testinden, ikiden fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis H Testinden yararlanılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ olarak belirlenmiştir.



4. BULGULAR

1. Grup İle 4. Grubun Karşılaştırılması: Çalışmada pençeye hiçbir ilacın verilmediği 1. grup ile 4. grubun 3., 6., 12., 24., 48. ve 72. saatlerde yapılan ölçümlerinde 3., 6. ve 72. saatlerde ödem ortalaması değerleri deksametazon verilen 4. grupta daha düşük bulunmuş ama iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 12., 24. ve 48. saatlerdeki ölçümlerde iki grubun ödem ortalamalarının aynı olduğu gözlenmiştir.

Tablo 4. 1. 1. ve 4. Grupların 3. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	p
1.	8	0,35	0,18	8,56	68,50	31,50	0,958
4.	8	0,34	0,11	8,44	67,50		

*p<,05

Tablo 4. 2. 1. ve 4. Grupların 6. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	p
1.	8	0,42	0,14	10,50	84,00	16,00	0,093
4.	8	0,33	0,20	6,50	52,00		

*p<,05

Tablo 4. 3. 1. ve 4. Gruplarının 12. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	p
1.	8	0,27	0,10	8,44	67,50	31,50	0,958
4.	8	0,27	0,13	8,56	78,50		

*p<,05

Tablo 4. 4. 1. ve 4. Grupların 24. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	p
1.	8	0,15	0,06	8,44	67,50	31,50	0,958
4.	8	0,15	0,08	8,56	68,50		

*p<,05

Tablo 4. 5. 1. ve 4. Grupların 48. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	p
1.	8	0,08	0,07	8,56	68,50	31,50	0,958
4.	8	0,08	0,06	8,44	67,50		

*p<,05

Tablo 4. 6. 1. ve 4. Grupların 72. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	p
1.	8	0,04	0,05	9,06	72,50	27,50	0,627
4.	8	0,02	0,03	7,94	63,50		

*p<,05

1. Grup ile 3. Grubun Karşılaştırılması: 1. ve 3. grupların 3., 6., 12., 24., 48. ve 72. saatlerde yapılan ölçümlerinde 3. grubunun ödem miktarı ortalaması 3., 6., 12., 24., 48. saatlerde 1. grubun ödem miktarı ortalamasından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur. 72. saatte yapılan ölçüm sonucunda hyaluronidaz verilen 3. grubunun ödem miktarının 1. grubunkinden düşük olduğu gözlenmiş ama bu farkın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı bulunmuştur.

Tablo 4. 7. 1. ve 3. Grupların 3. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	p
1.	8	0,34	0,11	11,38	91,00	9,00	0,016*
3.	8	0,16	0,12	5,63	45,00		

*p<,05

Tablo 4. 8. 1. ve 3. Grupların 6. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	p
1.	8	0,42	0,14	12,00	96,00	4,00	0,003*
3.	8	0,12	0,12	5,00	40,00		

*p<,05

Tablo 4. 9. 1. ve 3. Grupların 12. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	p
1.	8	0,27	0,10	12,00	96,00	4,00	0,003*
3.	8	0,07	0,08	5,00	40,00		

*p<,05

Tablo 4. 10. 1. ve 3. Grupların 24. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	p
1.	8	0,15	0,06	11,88	95,00	5,00	0,005*
3.	8	0,04	0,05	5,13	41,00		

*p<,05

Tablo 4.11. 1. ve 3. Grupların 48. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	p
1.	8	0,08	0,07	12,00	96,00	4,00	0,003*
3.	8	0,004	0,01	5,00	40,00		

*p<,05

Tablo 4. 12. 1. ve 3. Grupların 72. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	p
1.	8	0,04	0,05	10,63	85,00	15,00	0,050
3.	8	0,001	0,002	6,38	51,00		

*p<,05

1. Grup İle 5. Grubun Karşılaştırılması: 1. grup ile hyaluronidaz-deksametazon kombine uygulanan 5. grup arasındaki 3., 6., 12., 24., 48. ve 72. saatlerde yapılan ölçümler karşılaştırdığında 3., 6., 12., 24., 48. ve 72. saatlerde 5. grubunun ödem ortalamaları değerinin istatistiksel olarak 1. grubun ödem ortalamaları değerinden anlamlı düzeyde düşük olduğu tespit edilmiştir.

Tablo 4. 13. 1. ve 5. Grupların 3. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	p
1.	8	0,33	0,11	12,06	96,50	3,50	0,003*
5.	8	0,14	0,08	4,94	39,50		

*p<,05

Tablo 4. 14. 1. ve 5. Grupların 6. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	p
1.	8	0,42	0,14	12,50	100,00	0,00	0,001*
5.	8	0,06	0,06	4,50	36,00		

*p<,05

Tablo 4. 15. 1. ve 5. Grupların 12. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	p
1.	8	0,26	0,10	12,50	100,00	0,00	0,001*
5.	8	0,03	0,03	4,50	36,00		

*p<,05

Tablo 4. 16. 1. ve 5. Grupların 24. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	p
1.	8	0,15	0,06	12,50	100,00	0,00	0,001*
5.	8	0,009	0,01	4,50	36,00		

*p<,05

Tablo 4. 17. 1. ve 5. Grupların 24. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	p
1.	8	0,08	0,07	12,31	98,50	1,50	0,001*
5.	8	0,002	0,03	4,69	37,50		

*p<,05

1. ve 5. Grupların 48. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

Tablo 4. 18. 1. ve 5. Grupların 72. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	p
1.	8	0,04	0,05	10,81	86,50	13,50	0,025*
5.	8	0,001	0,01	6,19	49,50		

*p<,05

2. Grup ile 4. Grubun Karşılaştırılması: Çalışmada 2. Grupla, deksametazon verilen 4. grup karşılaştırıldığında 3., 6., 12., 24., 48. ve 72. saatlerde yapılan

ölçümlerde 4. grubun ödem miktarlarının daha düşük olduğu gözlemlenmiş, 3., 6., 12., 24. ve 48. saatlerdeki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur.

Tablo 4. 19. 2. ve 4. Grupların 3. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	p
2.	8	0,44	0,10	10,88	87,00	13,00	0,046*
4.	8	0,35	0,18	6,13	49,00		

*p<,05

Tablo 4. 20. 2. ve 4. Grupların 6. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	p
2.	8	,71	,18	12,00	96,00	4,00	,003*
4.	8	,33	,20	5,00	40,00		

*p<,05

Tablo 4. 21. 2. ve 4. Grupların 12. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	p
2.	8	,42	,11	11,25	90,00	10,00	,021*
4.	8	,27	,13	5,75	46,00		

*p<,05

Tablo 4. 22. 2. ve 4. Grupların 24. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	p
2.	8	0,27	0,11	11,38	91,00	9,00	0,016*
4.	8	0,15	0,08	5,63	45,00		

*p<,05

Tablo 4. 23. 2. ve 4. Grupların 48. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	p
2.	8	0,22	0,09	12,00	96,00	4,00	0,003*
4.	8	0,08	0,06	5,00	40,00		

*p<,05

Tablo 4. 24. 2. ve 4. Grupların 72. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	p
2.	8	,03	,03	9,69	77,50	22,50	,309
4.	8	,02	,02	7,31	58,50		

*p<,05

2. Grup ile 3. Grubun Karşılaştırılması: 2. gruba hyaluronidaz verilen 3. grubun ödem miktarları karşılaştırıldığında 3., 6., 12., 24., 48. ve 72. saatlerde yapılan ölçümlerde hyaluronidaz grubunun ödem miktarının daha düşük olduğu gözlemlenmiş ve bu farkların tüm saatlerde istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur.

Tablo 4. 25. 2. ve 3. Grupların 3. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	p
2.	8	,44	,10	12,44	99,50	0,50	,001*
3.	8	,16	,12	4,56	36,50		

*p<,05

Tablo 4. 26. 2. ve 3. Grupların 6. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	p
2.	8	0,71	0,18	12,50	100,00	0,00	0,001*
3.	8	0,12	0,12	4,50	36,00		

*p<,05

Tablo 4. 27. 2. ve 3. Grupların 12. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	p
2.	8	0,42	0,11	12,38	99,00	1,00	0,001*
3.	8	0,07	0,08	4,63	37,00		

*p<,05

Tablo 4. 28. 2. ve 3. Grupların 24. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	p
2.	8	0,27	0,11	12,38	99,00	1,00	0,001*
3.	8	0,04	0,05	4,63	37,00		

*p<,05

Tablo 4. 29. 2. ve 3. Grupların 48. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	p
2.	8	0,22	0,09	12,50	100,00	0,00	0,001*
3.	8	0,01	0,01	4,50	36,00		

*p<,05

Tablo 4. 30. 2. ve 3. Grupların 72. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	p
2.	8	0,03	0,03	11,25	90,00	10,00	0,014*
3.	8	0,001	0,002	5,75	46,00		

*p<,05

2. Grupla 5. Grubun Karşılaştırılması: 2. gruba 5. grup karşılaştırıldığında 3., 6., 12., 24., 48. ve 72. saatlerde 5. grubun ödem miktarlarının 2. grubunkinden düşük olduğu gözlenmiş, tüm saatlerdeki farklılığın istatistiksel olarak anlamlı olduğu bulunmuştur.

Tablo 4. 31. 2. ve 5. Grupların 3. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	p
2.	8	0,44	0,10	12,50	100,00	0,00	0,001*
5.	8	0,14	0,08	4,50	36,00		

*p<,05

Tablo 4. 32. 2. ve 5. Grupların 6. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	p
2.	8	,71	,18	12,50	100,00	0,00	,001*
5.	8	,06	,12	4,50	36,00		

*p<,05

Tablo 4. 33. 2. ve 5. Grupların 12. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	p
2.	8	,42	,11	12,50	100,00	1,00	,001*
5.	8	,03	,03	4,50	36,00		

*p<,05

Tablo 4. 34. 2. ve 5. Grupların 24. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	p
2.	8	0,27	0,11	12,50	100,00	1,00	0,001*
5.	8	0,01	0,01	4,50	36,00		

*p<,05

Tablo 4. 35. 2. ve 5. Grupların 48. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	p
2.	8	0,22	0,09	12,50	100,00	0,00	0,001*
5.	8	0,001	0,003	4,50	36,00		

*p<,05

Tablo 4. 36. 2. ve 5. Grupların 72. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	p
2.	8	0,03	0,03	11,38	91,00	9,00	0,008*
5.	8	0,001	0,001	5,63	45,00		

*p<,05

3., 4. ve 5. Grupların Kendi Aralarında Karşılaştırılması: 3., 4. ve 5. grupların 3., 6., 12., 24., 48. ve 72. saatlerdeki ödem miktarları ortalamaları karşılaştırıldığında 3., 6., 12., 24. ve 48. saatlerdeki 3. ve 5. gruplarının ödem miktarının, deksametazon verilen 4. grubunkinden anlamlı düzeyde düşük olduğu bulunmuş, 72. saatte sadece 5. grubunun ödem miktarının 4. grubunkinden anlamlı düzeyde düşük olduğu hesaplanmıştır.

Tablo 4. 37. 3., 4. ve 5. Grupların 3. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Kruskal-Wallis H Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	X ²	p	Anlamlı Fark (ikili Karşılaştırma)
3.	8	0,16	0,12	9,94	8,71	0,018*	4.grup>3.grup 4.grup>5.grup
4.	8	0,35	0,18	18,50			
5.	8	0,14	0,08	9,06			

*p<,05

Tablo 4. 38. 3., 4. ve 5. Grupların 6. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Kruskal-Wallis H Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	X ²	p	Anlamlı Fark (ikili Karşılaştırma)
3.	8	0,12	0,12	10,88	11,46	0,003*	4.grup>3.grup 4.grup>5.grup
4.	8	0,33	0,20	19,13			
5.	8	0,06	0,06	7,50			

*p<,05

Tablo 4. 39. 3., 4. ve 5. Grupların 12. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Kruskal-Wallis H Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	χ^2	p	Anlamlı Fark (İkili Karşılaştırma)
3.	8	0,07	0,08	10,38	13,93	0,001*	4.grup>3.grup
4.	8	0,27	0,13	19,88			4.grup>5.grup
5.	8	0,02	0,03	7,25			

*p<, 05

Tablo 4. 40. 3., 4. ve 5. Grupların 24. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Kruskal-Wallis H Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	χ^2	p	Anlamlı Fark (İkili Karşılaştırma)
3.	8	0,04	0,05	10,56	12,41	0,002*	4.grup>3.grup
4.	8	0,15	0,08	19,44			4.grup>5.grup
5.	8	0,01	0,01	7,50			

*p<, 05

Tablo 4. 41. 3., 4. ve 5. Grupların 48. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Kruskal-Wallis H Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	χ^2	p	Anlamlı Fark (İkili Karşılaştırma)
3.	8	0,004	0,005	9,81	16,39	0,00*	4.grup>3.grup
4.	8	0,08	0,06	20,38			4.grup>5.grup
5.	8	0,002	0,003	7,31			

*p<, 05

Tablo 4. 42. 3., 4. ve 5. Grupların 72. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Kruskal-Wallis H Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	χ^2	p	Anlamlı Fark (İkili Karşılaştırma)
3.	8	0,0013	0,002	11,00	6,38	0,041*	4>5
4.	8	0,02	0,02	16,75			
5.	8	0,0006	0,002	9,75			

*p<, 05

3. Grupla 5. Grubun Karşılaştırılması: Çalışmada 3. grupla 5. grup karşılaştırıldığında 3., 6., 12., 24., 48. ve 72. saatlerde iki grup arasında anlamlı bir fark görülmedi, tüm saatlerde deksametazon-hyaluronidaz grubunun ödem ortalamaları değerinin daha düşük olduğu gözlemlendi.

Tablo 4. 43. 3. ve 5. Grupların 3. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	p
3.	8	0,16	0,12	8,69	69,50	30,50	0,878
5.	8	0,14	0,08	8,31	66,50		

*p<,05

Tablo 4. 44. 3. ve 5. Grupların 6. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	p
3.	8	,12	,12	9,88	79,00	21,00	,247
5.	8	,06	,06	7,13	57,00		

*p<,05

Tablo 4. 45. 3. ve 5. Grupların 12. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	p
3.	8	,07	,08	9,75	78,00	22,00	,288
5.	8	,03	,03	7,25	58,00		

*p<,05

Tablo 4. 46. 3. ve 5. Grupların 24. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	p
3.	8	0,04	0,05	9,81	78,50	21,50	0,264
5.	8	0,01	0,01	7,19	36,00		

*p<,05

Tablo 4. 47. 3. ve 5. Grupların 48. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

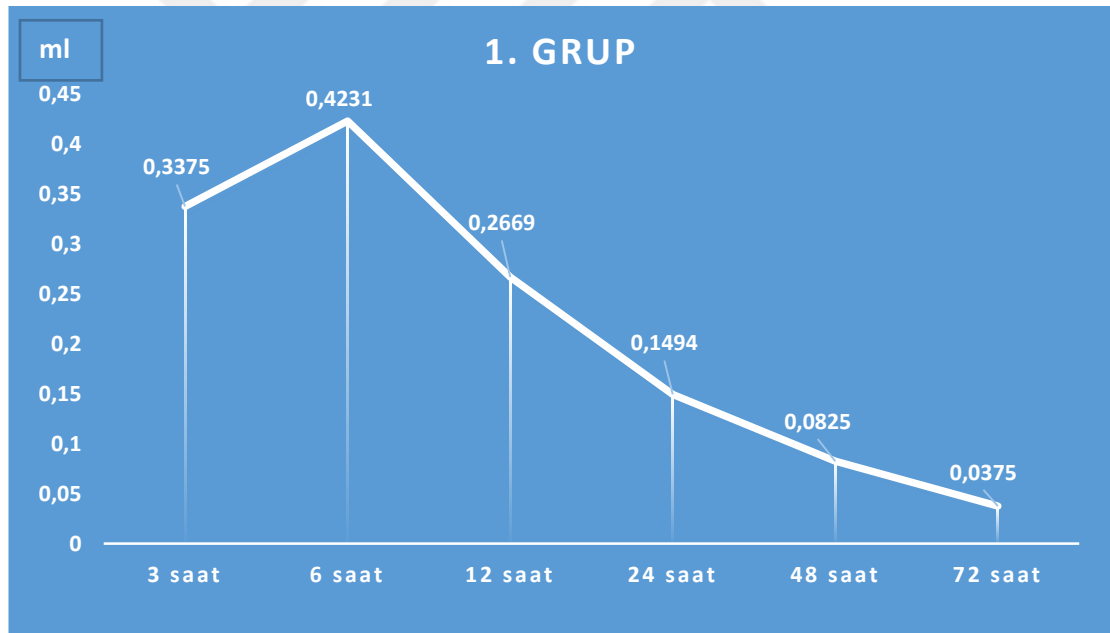
Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	p
3.	8	0,004	0,005	9,69	77,50	22,50	0,263
5.	8	0,002	0,003	7,31	58,50		

*p<,05

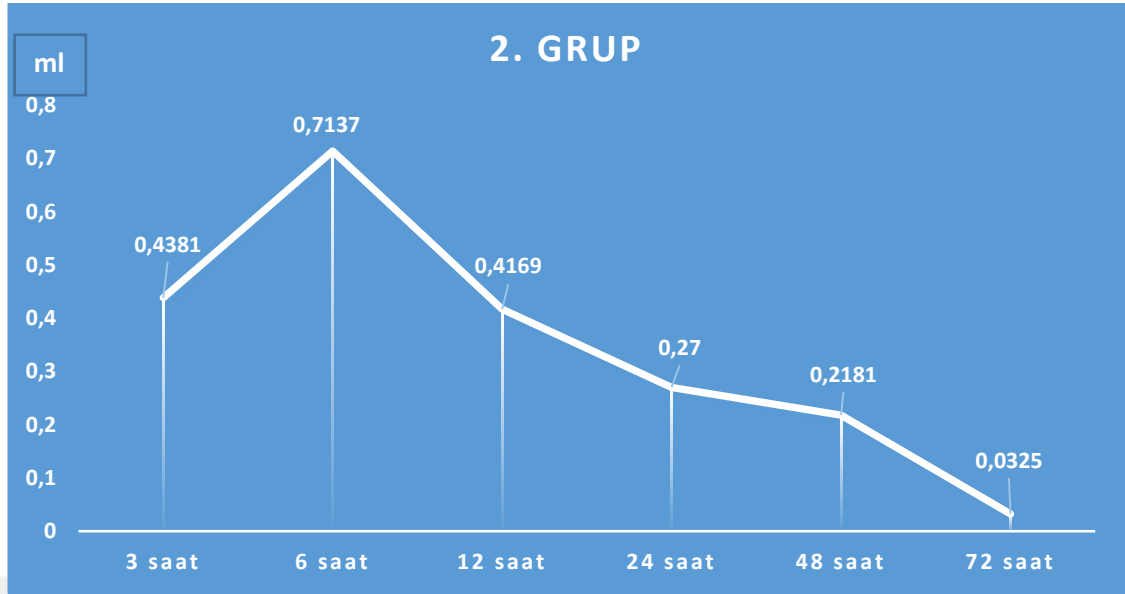
Tablo 4. 48. 3. ve 5. Grupların 72. Saatteki Ödem Miktarlarına Ait Ortalama Değerleri Arasındaki Farklılığa İlişkin Mann Whitney U Testi Sonuçları

Grup	N	Ortalama	S	Sıra Ortalaması	Sıra Toplamı	U	p
3.	8	0,001	0,002	9,00	72,00	28,00	0,535
5.	8	0,0006	0,002	8,00	64,00		

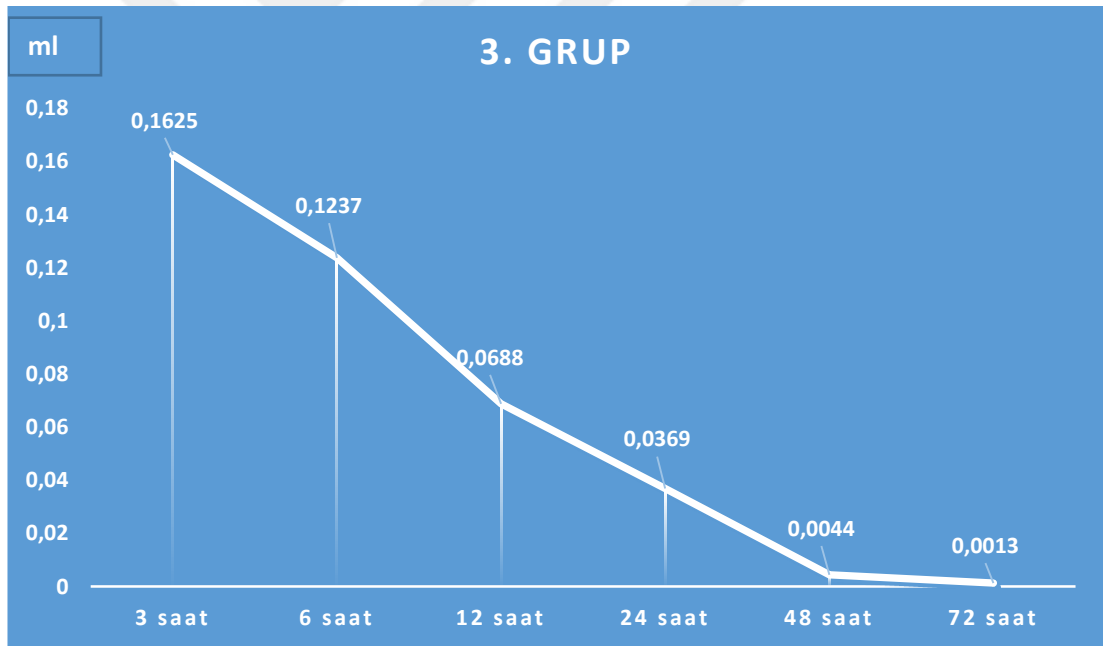
*p<,05



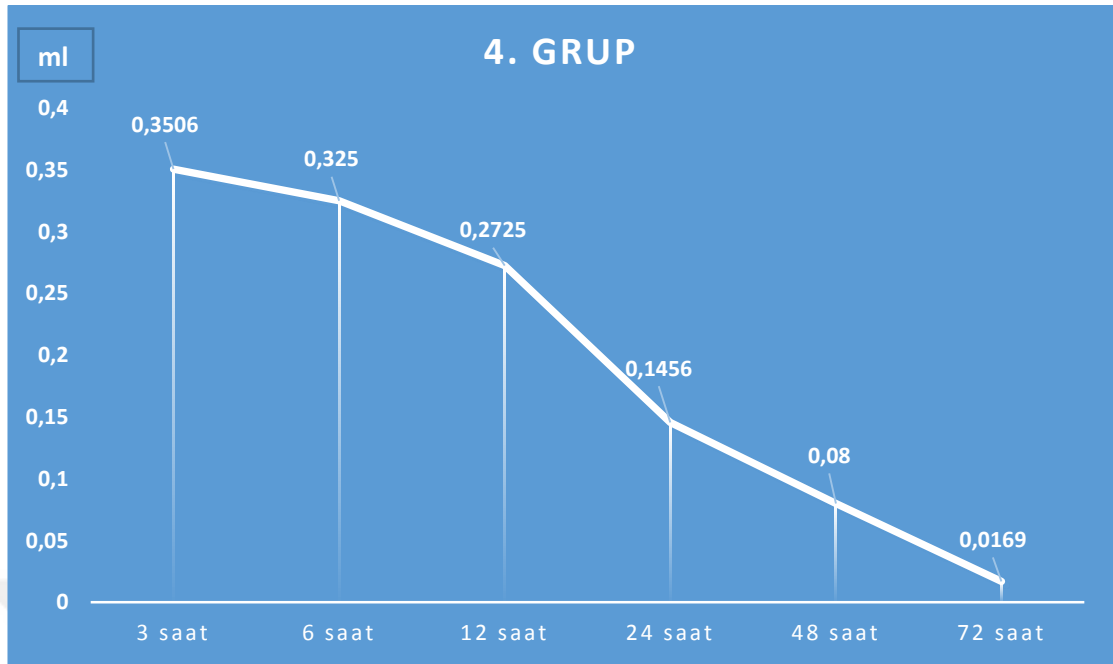
Şekil 4. 1. 1. Gruptaki Ratların Ödem Farkları Ortalamasının Zamana Göre Değişimi



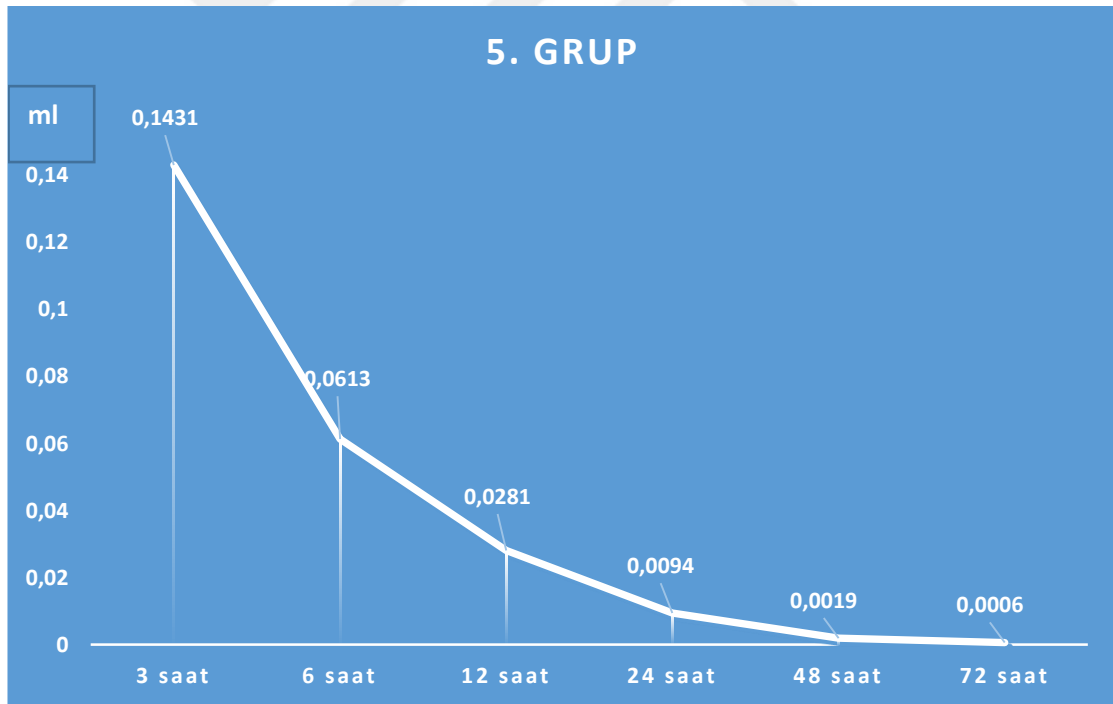
Şekil 4. 2. 2. Gruptaki Ratların Ödem Farkları Ortalamasının Zamana Göre Değişimi



Şekil 4. 3. 3. Gruptaki Ratların Ödem Farkları Ortalamasının Zamana Göre Değişimi



Şekil 4. 4. 4. Gruptaki Ratların Ödem Farkları Ortalamasının Zamana Göre Değişimi



Şekil 4. 5. 5. Gruptaki Ratların Ödem Farkları Ortalamasının Zamana Göre Değişimi

5. TARTIŞMA

Oral cerrahi işlemler sonrasında hastada rahatsızlık uyandıran istenmeyen sonuçların başında ağrı, fonksiyon kaybı ve ödem gelmektedir (186, 187). Bu problemlerden inflamasyon sonucu meydana gelip ciddi düzeyde olduğunda iyileşmeyi önemli ölçüde bozan ödemin post operatif çözümü için birçok medikal ajan ve yöntem kullanılmaktadır (188).

Oral cerrahi işlemler sonrasında hasta tarafından kaygıyla karşılanan, bahsedilen sonuçların önüne geçmek için genelde non-steroid antiinflamatuvarlar, steroid antiinflamatuvarlar, nadiren de opioid analjezikler kullanılmaktadır (189, 190).

Hastaya yapılan işlemler sonrası gelişen ödemin önüne geçmek için en sık kullanılan ilaçlar, ödemi oluşturan inflamasyonun çeşitli basamaklarda gelişimini önleyerek kaskadı başından yok eden steroid ve non-steroid antiinflamatuvar ajanlardır (21, 112, 117). Bu çalışmada subkütan uygulanan ajanların sistemik dolaşıma katılımını hızlandıran hyaluronidaz enziminin (161) ödemi ortadan kaldırmadaki etkinliği, steroid antiinflamatuvarlardan en yüksek antiinflamatuvar potense sahip olan deksametazonunki ile karşılaştırıldı (13, 21, 188, 191). Oluşabilecek allerjik reaksiyon riskini ortadan kaldırmak için rekombinant teknolojiyle üretilen insan hyaluronidaz enzimi çalışmada tercih edildi (157).

Çalışmamızda ödem oluşturmak için kullanılabilecek modellerin arasından oluşma patterni olarak oral cerrahi işlemler sonrasında oluşan ödeme en yakın olan travmatik ödem oluşturma modeli kullanılmıştır (172, 181). Rat pençelerinde oluşan ödem, kumpas yardımıyla ya da ratların sakrifiye edilerek bacak ağırlıklarının ölçümüyle de bulunabilir (15). Bu çalışmada oluşan ödemi ölçmek için pençe hacminin çok düşük hata paylarıyla net olarak belirlenmesini sağlayan pletismometre adlı cihaz kullanılmıştır (184, 185). Ödemin değişim durumunu incelemek için ödem oluşturulmadan hemen önce, 3., 6., 12., 24., 48. ve 72. saatlerde pençelerin hacimleri pletismometreyle ölçülüp ilgili saatlerdeki ödem miktarları belirlenmiştir.

Deksametazon, ratlarda yapılan inflamasyon ve ödem çalışmalarında kullanılan doz olan 0.5 mg/kg dozunda (192), hyaluronidaz 100 U /kg (193) dozunda ratların sağ arka pençelerine subkütan olarak uygulanmıştır (191, 194-196).

Çalışmamızda ratların sağ arka pençelerinde travmatik ödem oluşturmak için kullanılan ağırlık düşürme modelinde ödem; 150 g.'lık silindir metalin, 37cm'lik plastik borunun yerden 3 cm yüksekte konumlandırılarak 40 cm mesafeden ratın ilgili pençesine düşürülmesiyle oluşturulmuştur (14). Hiçbir solüsyonun verilmediği grupta ve serum uygulanan grupta en fazla ödem miktarlarına literatürle uyumlu olarak 3. ve 6. saatler arasında ulaşılmıştır (197, 198).

Alcantara ve ark. (2014)'nın 18 gömülü yirmi yaş cerrahisi geçiren hasta üzerinde yaptıkları çalışmada; cerrahi öncesi oral deksametazon uygulanan grupta, oral metilprednizolon uygulanan gruba göre anlamlı düzeyde daha az ödem geliştiği ve daha fazla ağız açıklığı olduğu tespit edilmiştir. Böylece bizim çalışmamızda steroid antiinflamatuvar olarak deksametazonu seçmemizin esas sebebi olan antiinflamatuvar potensinin en yüksek kortikosteroid oluşu başka bir çalışmayla da gözler önüne serilmiştir.

Deksametazonun ödem kontrolünde etkili olduğunu gösteren, Denis ve ark. (2015)'nin 42 rinoplasti geçiren hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada deksametazon uygulanan grupta, salin uygulanan kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde ödemde düşüş olduğu gözlenmiştir. Ayrıca Da Silva ve ark. (2014)'nin yaptıkları 10 çalışma ve 422 maksillofasiyal cerrahi geçiren hastayı içeren literatür taraması sonucunda işlem öncesi kortikosteroid uygulanan hastalarda cerrahi sonrası ilk 2 gün ödemde anlamlı düşüş tespit edilmiştir.

Ehsan ve ark. (2014)'nin 100 mezioanguler gömülü yirmi yaş cerrahisi geçiren hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada işlem öncesi cerrahi alana submüköz uygulanan 4 mg.'lık deksametazonun, kontrol grubuna göre işlem sonrası 2. günde ödemi anlamlı düzeyde azalttığı tespit edilmiştir. Bu çalışmayla deksametazonun bizim

çalışmamıza benzer şekilde operasyon alanına lokal olarak uygulanmasının da ödemi önlemede etkin bir yöntem olduğu göze çarpmaktadır.

Deo (2011)'nın yine 40 gömülü yirmi yaş dişinin cerrahi çekimi yapılan hastada yaptığı bir çalışmada işlemden sonra bu dişlerin bukkalindeki mukozaya submüköz uygulanan deksametazonun ödemde kontrol grubuna göre anlamlı düşüş sağladığının gösterildiği bir diğer çalışma olarak lokal submüköz steroid uygulamanın etkinliğini bize göstermektedir.

Bizim çalışmamızda, steroid hacmi kadar serum uyguladığımız grupla lokal steroid uygulanan gruplar arası ödem farkının istatistiksel olarak anlamlı olup, pençelere hiçbir solüsyon uygulanmayan gruptan lokal steroid uygulanan grubun anlamlı olarak farklı bulunmayışı, bölgeye uygulanan steroid hacminin de ödem hacmine katkısının olduğunu akıllara getirerek, steroidin sistemik uygulandığının ödemi önlemede daha etkin bir yol olabileceğini düşündürmektedir.

Klongnoi ve ark.'nın 2012 yılında yaptıkları bir çalışmada benzer pozisyonadaki gömülü dişleri bulunan 20 hastaya verilen işlem öncesi intramusküler deksametazonun, ödemi 2. ve 7. günlerde anlamlı düzeyde düşürdüğü tespit edilip, bu gruptaki hastaların kullandıkları NSAİ sayısında istatistiksel olarak kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma olduğu gözlenmiştir. Böylece steroidlerle inflamasyonu önleme yoluyla önüne geçilen ödemin, dolaylı olarak azalan inflamasyon medyatörleri yoluyla ağrı oluşumunu da baskıladığı gözlenmiştir. Ödemin önüne geçilerek operasyon sonrası ağrı kontrolünün de kolaylaşacağı bu çalışmayla gösterilmiştir.

Majid; 2011 yılında 33 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada hastaları 3 gruba ayırmış, aynı gömülü derecesindeki yirmi yaş çekimlerinden sonra bir grupta 4 mg deksametazonu işlem bölgesine submukozal uygularken, diğer gruba aynı dozu intramusküler enjekte etmiş. İki gruptaki ödemin de kontrol grubuna göre anlamlı düşüş gösterdiğinin belirtildiği çalışmada submukozal uygulamanın 1. günde

trismusta da diğer gruplara göre anlamlı azalma yarattığı ifade edilmiştir. Deksametazonu işlem bölgesine lokal uygulayarak işlem bölgesinde oluşabilecek lokal trismusların da önüne geçme avantajını yakalayabileceğimizi bu çalışma göstermektedir. Deksametazonun işlem bölgesine hyaluronidazla birlikte uygulanmasının ödem hacminin arttırılması dezavantajının yanında, işlem sonrası bölgede trismus oluşumunun önüne geçilmesi gibi bir avantajının da olabileceği sonucuna buradan varılabilir.

Grossi ve ark. (2007)'nın 61 gömülü yirmi yaş dişi cerrahisi geçiren hastaya işlem bölgesine submüköz uygulanan deksametazonun dozunun 8 mg.'a çıkarılmasının 4 mg.'a göre ödemde anlamlı bir düşüş sağlamadığı gösterilmiştir. Bu çalışma kendi çalışmamızda olduğu gibi ratlarda 0.5 mg/kg olan deksametazonun efektif minimum dozun kullanılmasının yeterliliğini tekrar bize göstermektedir.

Hyaluronidaz enzimi, oftalmik cerrahiler öncesinde doku permeabilitesi düşük olan göz dokusuna uygulanan lokal anesteziklerle birlikte verilerek daha kısa sürede etki gösteren, daha yüksek skorlu anestezi yapımını sağlamıştır (199). Böylece hyaluronidazın kompakt yumuşak dokularda bile ECM iskeletini kırıp solüsyonların çok daha geniş alanlara yayılmasını sağladığı gösterilmiştir. Bunu destekleyen bir diğer bilimsel yayın olan Kozak ve ark. (2006)'nın yaptıkları bir çalışmada tavşan gözlerinin posterior segmentlerine sub-tenon uygulanan deksametazonun, rekombinant insan hyaluronidazıyla birlikte verildiğinde 3 saat sonra gözün retina ve koroid tabakalarındaki deksametazon dozunun, sadece deksametazon verilen gruba göre anlamlı seviyede yüksek olduğu tespit edilmiş ve göz dokularında histolojik olarak hiçbir değişim saptanmamıştır.

Chiang C. Ve ark (2016)'nın 60 ratın intraoftalmik retinal arterinde hyaluronik asit tarafından emboli oluşturdıkları deney modelinde, emboli sonrası 30 dakikaya kadar damar içine uygulanan 5.000 IU/kg'lık hyaluronidaz enziminin 24 saat içinde, uygulanmayan gruba göre anlamlı düzeyde embolide çözülme meydana getirip reperfüzyonu sağladığı görülmüştür. Damar içine yüksek dozda verilen hyaluronidazın

da damar histolojisi ve diğer vital organlarda hiçbir kalıcı değişikliğe yol açmadığı belirtilmiştir. Çalışmamızda kullanılan dozdan çok daha yüksek miktarda hyaluronidazın damar içine ve göze dahi uygulandığında doku ve organların histolojik yapısında bir değişim oluşturmadığı, böylece bizim uygulayacağımız dokularda da güvenle kullanabileceğimiz bu çalışmayla kanıtlanmıştır.

Yapılan çalışmalarda bağ dokusu proteinlerinden hyaluronanın inflame alanlarda yapımının arttığı gösterilmiş, mystixin adlı hyaluronidaz aktivitesini arttıran peptitin alandaki hyaluronan miktarını azaltarak ödemi anlamlı düzeyde baskıladığı tespit edilmiştir (200). Bu çalışmadan anlaşıldığı üzere de inflamasyonun tetiklendiği bölgedeki hyaluronik asitin yıkımı, moleküler düzeyde inflamasyonu ve ödemi azaltmaya da yardımcı olmaktadır.

Wasserman ve ark.'nın 2012 yılında 170 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada, IVIG (intravenöz immünglobulin) tedavisi gören hastaların 83'üne immünglobulin rekombinant insan hyaluronidazıyla birlikte subkütan uygulanmış ve hyaluronidazla birlikte subkütan uygulanan grubun zaman konsantrasyon eğrisinin altında kalan alanın, intravenöz uygulananınkinin %93.3'üne eriştiği gözlenmiştir. Bunun intravenöz yolla uygulanan yöntemle farmakokinetik olarak eşit sonuç anlamına geldiği belirtilmiştir. Böylece hyaluronidazın ödemin de biriktiği dokulararası boşluktaki bir sıvının sistemik dolaşıma katılmasını ne kadar hızlandırdığı bir kez daha gösterilmiştir. Aynı sonuca ulaşılan bir diğer bilimsel yayın olan Hompesch ve ark (2012)'nin 21 tip 2 diyabetli hastada yaptığı bir çalışmada, hızlı insülin analogu lispro, rekombinant insan hyaluronidazıyla birlikte uygulandığında, hyaluronidaz enzimi sadece lispro uygulanan gruba göre birinci saatte %184 daha çok insülinin sistemik dolaşıma geçmesini sağlamıştır. Ayrıca Vaughn ve ark. (2011)'nin yaptığı başka bir çalışmada hızlı insülin analogları rekombinant insan hyaluronidazıyla kombine subkütan uygulandığında bu grupta, sadece hızlı insülin analogu uygulanan gruptan 15 dakika erken insülin etki süresine ulaşıldığı görülmüştür.

Dychter ve ark. (2014)'nın yaptığı bir çalışmada 3 deneysel minidomuzda ondansetron, rekombinant insan hyaluronidazıyla birlikte verildiğinde sadece subkütan uygulananın %83'ü maksimum serum konsantrasyonuna ulaşılmış, bu konsantrasyona %68 daha erken erişilmiştir. Böylece hyaluronidazın ECM'deki sıvıları sistemik dolaşıma daha hızlı ve daha yüksek miktarlarda kattığı bir başka şekilde de kanıtlanmıştır.

Dorr ve ark. (1996)'nın yaptığı bir çalışmada kemoteröpatik ajan olarak kullanılan, dokulararası boşluğa kaçtığına ilgili bölgeyi ülser eden paclitaxel'in uygulanırken ekstreavaze olduğu durumlarda ilgili alana hyaluronidaz uygulandığında ilacın ekstreavaze olduğu bölgede oluşturduğu ülserasyon alanının %50 azaldığı görülmüştür. Böylece dokulararasında kalması sakıncalı olan tüm ilaçların ekstreavaze olduğu durumlarda onların ilgili alandan sistemik dolaşıma katılarak uzaklaştırılması amacıyla hyaluronidazın kullanılmasının da önü açılmış, enzimin bir başka endikasyonu doğmuştur.

Fronza ve ark. (2016)'nın fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada inflame alana uygulanan subkütanöz hyaluronidazın, uygulanmayan gruba göre TNF- α , IL-8, LTB4 ve LTC4 seviyelerinde düşüş yarattığı gözlenmiştir. İlgili bölgede uygulamadan 1 saat sonra total lökosit ve nötrofil miktarlarında %44-48 oranında düşüş tespit edilmiştir. Böylece hyaluronidazın, damar dışına sızan plazmanın çok daha hızlı sistemik dolaşıma geri katılmasını sağlayarak inflamatuvar medyatörlerin ve lökositlerin çok daha kısa süre boyunca inflame alanda kalmalarını sağladığı düşünülebilir.

Johnsson ve ark. (1999)'nın kalp transplantasyonu yapılan ratlar üzerinde yaptığı bir çalışmada transplante edilen organlara hyaluronidaz diüretik tedaviyle kombine uygulandığında ödem miktarında kontrol grubuna göre anlamlı düşüş gözlenmiş ve sadece diüretiklerin transplante organ ödeminde anlamlı bir etkiye sahip olmadığı tespit edilmiştir. Böylece hayati cerrahi operasyonlar sonrasında bile hyaluronidazın ödem oluşumunu önlemede etkili bir ajan olabileceği gösterilmiştir.

Hyaluronidazın antiödem amaçla kullanılabileceği bir diğer alan olarak Keshavan ve ark. (2007)'nın deksametazon tedavisine rağmen ekstübasyon sonrası gelişen laringeal ödemin lokal hyaluronidaz enjeksiyonu sonrası 24-48 saat içinde gözle görülür düzeyde çözüldüğünü bildirdikleri çalışma örnek olarak gösterilebilir. Böylesine vital bir ödemin hyaluronidaz enzimiyle bu kadar kısa sürede çözülerek hastaların hayati tehlikesinin ortadan kaldırılması, maksillofasiyal cerrahi işlemler sonrasında da ödemi önlemede hyaluronidazın kullanılabilirliği açısından önemli düzeyde umut vermektedir.

Nekoroski ve ark. (2013)'nın fareler üzerinde yaptığı bir çalışmada, farelere ödemli bölgeye rekombinant insan hyaluronidazı yavaş salınımlı jel halinde subkütan uygulanmış, ödem miktarında sadece jel uygulanan kontrol grubuna göre anlamlı düşüş gözlenmiş, enjeksiyon bölgesinden 5 mm uzağa kadar enzim aktivitesi tespit edilmiş, 72. saate kadar hyaluronik asidin yıkıldığı gösterilmiştir. Yavaş salınımlı formda iken bile ratlarda hyaluronidazın etki bölgesinin 5 mm olması, enzimin cerrahi bölgemizin tamamını etkisi altına alması için ortalama 1 cm'lik aralıklarla birden fazla hyaluronidaz enjeksiyonunun gerekliliğini akıllara getirmektedir.

Al-Khateeb ve ark. (2008)'nın 24 mandibular gömülü yirmi yaş cerrahisi geçiren hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada başka bir proteolitik enzim olan serratiopeptidaz tedavisi uygulandığında, cerrahi sonrası 2., 3. ve 7. günlerde plasebo gruba göre ödemde anlamlı düşüş tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda ödemde anlamlı düşüşün oluştuğu zaman diliminin, bu çalışmadan farklı olarak ilk 6 saatte olması, kullanılan doku proteazlarının farklı olmasına bağlanabilir ancak bu çalışma da hyaluronidaz gibi ECM proteinlerini yıkarak iskelet yapısını bozan başka bir enzimin oral cerrahi işlemler sonrasında ilgili bölgeye uygulandığında ödemi anlamlı düzeyde önlediğini göstererek hyaluronidazın ödemi önleme kapasitesini kendi alanımızda kullanabileceğimizi kanıtlamaktadır.

Chiapasco ve ark. (2012)'nin 44 hasta üzerinde horizontal ve vertikal onley blok kemik augmentasyonlarını izleyen iyileşme sürecinde dehisens oluşumunu

azaltmak amacıyla calvarial ve ramus blok greftlerin dış korteksinin membranöz özelliğinin iyileşmeye etkisini inceledikleri bir çalışmada dehisensin post op dönemde anlamlı olarak calvarial ve ramus blok greftlerde daha az olduğu gösterilmiş ancak ilerleyen dönemlerde diğer donör sahalardan alınan blok greftlerle aralarında kemik rezorbsiyon miktarlarında anlamlı bir fark olmadığı gösterilmiştir. Bunun gibi post operatif iyileşme sürecinin çok kritik olduğu, dehisens gibi bir komplikasyonun tüm işlemin başarısını etkilediği vertikal blok kemik augmentasyonu benzeri prosedürlerde hyaluronidaz enzimi kullanılarak post op ödemin iyileşmeyi bozup dehisens oluşturma yatkınlığı ekarte edilebilir.

Tüm bu bilgiler ışığında, çalışmamız sonucunda elde ettiğimiz verilere göre hyaluronidaz enzimi, hücrelerarası boşlukta biriken sıvıları sistemik dolaşıma katmada çok etkin bir ajandır ve bu özelliğini aynı şekilde dokulararası boşlukta biriken eksuda olan ödemin kısa sürede sistemik dolaşıma katılımını sağlayarak çözülmesinde kullanabiliriz. Böylece cerrahi sonrasında ödem oluşumunun ciddi tehdit oluşturduğu durumlarda bu komplikasyonun, başarıyı olumsuz etkilemesini önleyebiliriz. Kortikosteroidler gibi sistemik uygulama yönteminin olmayışı, esas uygulama şeklinin işlem bölgesine lokal oluşu, bu etkin yöntemin uygulama pratikliği açısından bize sağladığı bir diğer avantajıdır. Glukokortikoidlerin kullanımı sırasında oluşan bağışıklık sistemi baskılanması, cerrahi sonrası enfeksiyona yatkınlık oluşturduğu için post operatif kullanımını sınırlayan en büyük handikapların başında gelmektedir. Hyaluronidaz enziminin iyileşmenin herhangi bir aşamasını bu şekilde bozacak bir etki göstermemesi, maksillofasiyal cerrahi girişimler sonrasında güvenle kullanılabilirliğini ön plana çıkaran bir başka yönüdür ancak enfekte alanlara ve hipersensitivite sonucu gelişen ödemlere uygulamaktan kaçınılmalıdır. Nitekim bölgedeki akut enfeksiyonun ve hipersensitiviteye yol açan allerjenin de çok kolay bir şekilde sistemik dolaşıma katılmasını sağlayarak hızlı bir şekilde yayılımına yol açabilir.

6. SONUÇ

Travmatik ödem modeliyle sağ arka pençelerinde ödem oluşturulan ratlara uygulanan deksametazon, hyaluronidaz ve kombine deksametazon-hyaluronidazın ödem kontrolüne etkilerinin incelendiği çalışmamız sonucunda;

1) İlaçların uygulandığı ratların hiçbirinde enfeksiyona, hipersensitiviteye, nekroza ve parsiyel-total doku kaybına rastlanmadı.

2) Önceki çalışmalarda da kanıtlandığı üzere deksametazonun ödem kontrolünde etkili bir ajan olduğu gösterildi.

3) Ödemi önlemede deksametazonun işlem yapılan bölgeye subkütan-submüköz uygulanmasının yanında, sistemik olarak parenteral uygulanmasının daha etkin ödem kontrolü sağladığı gösterildi.

4) Yaygın olarak ilaçların, çeşitli elektrolit, besin ve radyoopak kontrast maddelerin ilgili dokulararası bölgeden sistemik dolaşıma hızlı katılması amacıyla kullanılan hyaluronidaz enziminin cerrahi sonrası ödemlerin rezolüsyonunda da yeterli düzeyde etkili olduğu gösterilmiştir.

5) Önceki çalışmalarda hayvan kaynaklı elde edilen hyaluronidaz enziminin uygulanması sonrası gelişen allerjik reaksiyonların, rekombinant teknolojiyle üretilen insan hyaluronidazı sayesinde önüne geçilmiştir.

6) Hyaluronidaz tek başına ödemi rezolüsyona uğratmada etkili olmasıyla birlikte aynı bölgeye uygulanan deksametazonun sistemik dolaşıma hızlı katılmasını sağlayarak sinerjistik etki göstermiş ancak tek başına uygulanan hyaluonidazdan daha etkili olamamıştır.

7) Sadece travmatik ödem oluşturulup hiçbir solüsyon verilmeyen 1. gruptan sadece hyaluronidaz (3. Grup) ve deksametazon-hyaluronidaz uygulanan grup (5. Grup)'larda anlamlı olarak düşük ödem oluşumu gözlemlendiğinden dolayı ciddi ödem beklenen cerrahi işlemlerin ödem rezolüsyonu için hyaluronidaz etkili ajan olarak kullanılabilir.

8) Hyaluronidazın uygulama yolu, işlem uygulanan cerrahi alana suprapariosteal bölgede depolanmak üzere subkütan veya submukoz yöntemle olmasından dolayı hastada başka bir bölgede girişimsel enjeksiyon alanı travması yaratılmaması, ilacın uygulama kolaylığı getiren bir diğer avantajıdır.

9) Glukokortikoidlerin protein metabolizması üzerindeki katabolik etkileri iyileşmeyi geciktirirken, bağışıklık sistemi üzerinde oluşturduğu baskı iyileşme esnasında enfeksiyon riskini arttırmaktadır. Hyaluronidaz enzimi kullanılarak yalnızca ECM proteini hyaluronanın, yarılanma ömrü olan 15-20 saat boyunca yıkılması, bireyde ve bağışıklık sisteminde irreversibl bir etki oluşturulmamasıyla glukokortikoidlerdeki tüm bu yan etkilerin önüne geçilmektedir.

Cerrahi işlemden hemen sonra uygulanan, enjeksiyon için sistemik parenteral uygulama gereği olmayan, uygulanan bölgede kalıcı hiçbir histolojik değişiklik yaratmayan rekombinant insan hyaluronidaz enziminin, hiçbir ilacı birlikte kombine kullanmayı gerekli kılmadan tek başına cerrahi işlem sonrası ödem kontrolünde kullanılabilecek etkili bir ajan olabileceği gösterilmiştir.

7. KAYNAKLAR

1. Xing Q, Xianglin D, Tao Q, Weicheng G, Shaolin M. [Meta-analysis of steroids in reducing postoperative edema in rhinoplasty]. *Zhonghua Zheng Xing Wai Ke Za Zhi*. 2015;31(5):356-9.
2. Ferraiolo DM, Veitz-Keenan A. Ibuprofen is superior to paracetamol for pain relief following third molar removal. *Evid Based Dent*. 2014;15(4):106-7.
3. Zandi M, Amini P, Keshavarz A. Effectiveness of cold therapy in reducing pain, trismus, and oedema after impacted mandibular third molar surgery: a randomized, self-controlled, observer-blind, split-mouth clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2016;45(1):118-23.
4. Landucci A, Wosny AC, Uetanabaro LC, Moro A, Araujo MR. Efficacy of a single dose of low-level laser therapy in reducing pain, swelling, and trismus following third molar extraction surgery. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2016;45(3):392-8.
5. Rao P, Knaus EE. Evolution of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs): cyclooxygenase (COX) inhibition and beyond. *J Pharm Pharm Sci*. 2008;11(2):81s-110s.
6. Mehra P, Reebye U, Nadershah M, Cottrell D. Efficacy of anti-inflammatory drugs in third molar surgery: a randomized clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2013;42(7):835-42.
7. Albertini R, Villaverde AB, Aimbire F, Salgado MA, Bjordal JM, Alves LP, et al. Anti-inflammatory effects of low-level laser therapy (LLLT) with two different red wavelengths (660 nm and 684 nm) in carrageenan-induced rat paw edema. *J Photochem Photobiol B*. 2007;89(1):50-5.
8. Joshi KK, Nerurkar RP. Anti-inflammatory effect of the serratiopeptidase--rationale or fashionable: a study in rat paw oedema model induced by the carrageenan. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2012;56(4):367-74.
9. Frost GI. Recombinant human hyaluronidase (rHuPH20): an enabling platform for subcutaneous drug and fluid administration. *Expert Opin Drug Deliv*. 2007;4(4):427-40.
10. Sanford M. Human immunoglobulin 10 % with recombinant human hyaluronidase: replacement therapy in patients with primary immunodeficiency disorders. *BioDrugs*. 2014;28(4):411-20.
11. Kim MS, Youn S, Na CH, Shin BS. Allergic reaction to hyaluronidase use after hyaluronic acid filler injection. *J Cosmet Laser Ther*. 2015:1-3.
12. Montgomery MT, Hogg JP, Roberts DL, Redding SW. The use of glucocorticosteroids to lessen the inflammatory sequelae following third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg*. 1990;48(2):179-87.

13. Alcantara CE, Falci SG, Oliveira-Ferreira F, Santos CR, Pinheiro ML. Pre-emptive effect of dexamethasone and methylprednisolone on pain, swelling, and trismus after third molar surgery: a split-mouth randomized triple-blind clinical trial. *Int J Oral Maxillofac Surg*. 2014;43(1):93-8.
14. Uslu M, Kilincoglu V, Toker S, Kalender AM, Dogan A, Sebik A. Comparison of anti-edema effects of iloprost and diclofenac sodium on traumatic rat paw edema. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2010;44(6):484-91.
15. Ozbek H. OA. Antienflamatuvar Etkinliğin Ölçülmesinde Kullanılan Yöntemler. *Van Tip Dergisi*. 2003;10(1):23-8.
16. Miloro M. (2004). *Peterson's Principles Of Oral and Maxillofacial Surgery*. London: BC Decker Inc.
17. Cai TQ, Wu WZ, Shin MK, Xu YM, Jochnowitz N, Zhou YC, et al. Factor XII full and partial null in rat confers robust antithrombotic efficacy with no bleeding. *Blood Coagul Fibrin*. 2015;26(8):893-902.
18. Pansani T. N., Basso F. G., Soares D. G., Hebling j., Costa C. A. (2016). Functional Differences In Gingival Fibroblasts Obtained from Young and Elderly Individuals: *Brasilian Dental Journal*. 27(5):485-491.
19. Hofman D. (1998). Oedema and Its Treatment: *Journal Of Wound Care*. 10-13.
20. Senturk N. Kutanoz Inflamasyon. *Turkderm*. 2013;47:28-36.
21. Tuncer M., Türker R.K., Kayaalp O. (2000). *Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji*, Ankara: Hacettepe- Taş.
22. Hasmann A, Wehrsuetz-Sigl E, Kanzler G, Gewessler U, Hulla E, Schneider KP, et al. Novel peptidoglycan-based diagnostic devices for detection of wound infection. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2011;71(1):12-23.
23. Kolaczowska E, Kubes P. Neutrophil recruitment and function in health and inflammation. *Nat Rev Immunol*. 2013;13(3):159-75.
24. Hassoun PM, Mouthon L, Barbera JA, Eddahibi S, Flores SC, Grimminger F, et al. Inflammation, growth factors, and pulmonary vascular remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2009;54(1 Suppl):S10-9.
25. Gouwy M, Struyf S, Catusse J, Proost P, Van Damme J. Synergy between proinflammatory ligands of G protein-coupled receptors in neutrophil activation and migration. *J Leukoc Biol*. 2004;76(1):185-94.
26. Golias C, Tsoutsi E, Matziridis A, Makridis P, Batistatou A, Charalabopoulos K. Review. Leukocyte and endothelial cell adhesion molecules in inflammation focusing on inflammatory heart disease. *In Vivo*. 2007;21(5):757-69.
27. McFadden J, Fry L, Powles AV, Kimber I. Concepts in psoriasis: psoriasis and the extracellular matrix. *Br J Dermatol*. 2012;167(5):980-6.
28. Kumar V, Abbas AK ve Aster JC.(2013).Robbins Basic Pathology (9th edition). Saunders (Elsevier).

29. Ogonowski AA, May SW, Moore AB, Barrett LT, O'Bryant CL, Pollock SH. Antiinflammatory and analgesic activity of an inhibitor of neuropeptide amidation. *J Pharmacol Exp Ther*. 1997;280(2):846-53.
30. Kuzey M., (2007). *Temel Patoloji*. İstanbul: Güneş Kitabevi.
31. Bauernfeind F, Ablasser A, Bartok E, Kim S, Schmid-Burgk J, Cavlari T, et al. Inflammasomes: current understanding and open questions. *Cell Mol Life Sci*. 2011;68(5):765-83.
32. Onat T., Emerk K., Sözmén E.Y. (2007). *İnsan Biyokimyası*. Ankara: Palme Yayıncılık.
33. Guyton A.C., Hall J.E. (2014). *Tıbbi Fizyoloji* (Yeğen B.Ç., Alican İ., Solakoğlu Z. Çev.). İstanbul: Nobel Tıp.
34. Flynn KM, Michaud M, Canosa S, Madri JA. CD44 regulates vascular endothelial barrier integrity via a PECAM-1 dependent mechanism. *Angiogenesis*. 2013;16(3):689-705.
35. Wernersson S, Pejler G. Mast cell secretory granules: armed for battle. *Nat Rev Immunol*. 2014;14(7):478-94.
36. Champe P.C., Harvey R.A., Ferrier D.R. (2004). *Biochemistry*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
37. Maleki N, Nayebi AM, Garjani A. Effects of central and peripheral depletion of serotonergic system on carrageenan-induced paw oedema. *Int Immunopharmacol*. 2005;5(12):1723-30.
38. Alkema MJ, Hunter-Ensor M, Ringstad N, Horvitz HR. Tyramine functions independently of octopamine in the *Caenorhabditis elegans* nervous system. *Neuron*. 2005;46(2):247-60.
39. Peakman M., Vegani D. (1997). *Basic and Clinical Immunology*, Londra: Churchill Livingstone.
40. Dray A, Perkins M. Bradykinin and inflammatory pain. *Trends Neurosci*. 1993;16(3):99-104.
41. Opie LH. Pharmacological differences between calcium antagonists. *European Heart Journal*. 1997;18:A71-A9.
42. Sharma JN, Buchanan WW. Pathogenic responses of bradykinin system in chronic inflammatory rheumatoid disease. *Exp Toxicol Pathol*. 1994;46(6):421-33.
43. Hall JM. Bradykinin receptors: pharmacological properties and biological roles. *Pharmacol Ther*. 1992;56(2):131-90.
44. Ferreira SH, Lorenzetti BB, Poole S. Bradykinin initiates cytokine-mediated inflammatory hyperalgesia. *Br J Pharmacol*. 1993;110(3):1227-31.

45. Campos MM, Cabrini DA, Cardozo AH, Rae GA, Toro JH, Calixto JB. Changes in paw oedema triggered via bradykinin B(1) and B(2) receptors in streptozotocin-diabetic rats. *Eur J Pharmacol.* 2001;416(1-2):169-77.
46. Ponticelli C, Meroni PL. Kallikreins and lupus nephritis. *J Clin Invest.* 2009;119(4):768-71.
47. Bileviciute I, Lundberg T, Ekblom A, Theodorsson E. Bilateral changes of substance P-, neurokinin A-, calcitonin gene-related peptide- and neuropeptide Y-like immunoreactivity in rat knee joint synovial fluid during acute monoarthritis. *Neurosci Lett.* 1993;153(1):37-40.
48. Thornton E, Vink R. Substance P and its tachykinin NK1 receptor: a novel neuroprotective target for Parkinson's disease. *Neural Regen Res.* 2015;10(9):1403-5.
49. d'Audigier C, Cochain C, Rossi E, Guerin CL, Bieche I, Blandinieres A, et al. Thrombin receptor PAR-1 activation on endothelial progenitor cells enhances chemotaxis-associated genes expression and leukocyte recruitment by a COX-2-dependent mechanism. *Angiogenesis.* 2015;18(3):347-59.
50. Jose RJ, Williams AE, Mercer PF, Sulikowski MG, Brown JS, Chambers RC. Regulation of Neutrophilic Inflammation by Proteinase-Activated Receptor 1 during Bacterial Pulmonary Infection. *J Immunol.* 2015;194(12):6024-34.
51. Cirino G., Napoli C., Bucci M., Cicala C. (2000). Inflammation–coagulation network: are serine protease receptors the knot? *Trends in Pharmacological Sciences*, 21 (5), 170-172.
52. Steinmeyer J. Pharmacological basis for the therapy of pain and inflammation with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Res.* 2000;2(5):379-85.
53. Simon LS. Role and regulation of cyclooxygenase-2 during inflammation. *Am J Med.* 1999;106(5B):37S-42S.
54. Livingston A. Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Vet Clin North Am Small Anim Pract.* 2000;30(4):773-81, vi.
55. Liu H, Chen J, Li W, Rose ME, Shinde SN, Balasubramani M, et al. Protein Disulfide Isomerase as a Novel Target for Cyclopentenone Prostaglandins: Implications for Hypoxic Ischemic Injury. *FEBS J.* 2015.
56. Gökşen US, Kelekçi NG.(2010). Antiinflatuvar Tedavide Yeni Bir Yaklaşım: Siklooksijenaz ve 5-Lipooksijenazın Dual İnhibitörleri. *Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Dergisi*, 30(1), 81-118.
57. Wheeler MA, Yoon JH, Olsson LE, Weiss RM. Cyclooxygenase-2 protein and prostaglandin E(2) production are up-regulated in a rat bladder inflammation model. *Eur J Pharmacol.* 2001;417(3):239-48.
58. Chou WY, Chuang KH, Sun D, Lee YH, Kao PH, Lin YY, et al. Inhibition of PKC-induced COX-2 and IL-8 Expression in Human Breast Cancer Cells by Glucosamine. *J Cell Physiol.* 2015.

59. Martin M, Neumann D, Hoff T, Resch K, DeWitt DL, Goppelt-Struebe M. Interleukin-1-induced cyclooxygenase 2 expression is suppressed by cyclosporin A in rat mesangial cells. *Kidney Int.* 1994;45(1):150-8.
60. Nayeem SB, Dharmarajan A, Keelan JA. Paracrine communication modulates production of Wnt antagonists and COX1-mediated prostaglandins in a decidual-trophoblast co-culture model. *Mol Cell Endocrinol.* 2015;405C:52-62.
61. Goodwin DC, Landino LM, Marnett LJ. Effects of nitric oxide and nitric oxide-derived species on prostaglandin endoperoxide synthase and prostaglandin biosynthesis. *FASEB J.* 1999;13(10):1121-36.
62. Bjorkman DJ. The effect of aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on prostaglandins. *Am J Med.* 1998;105(1B):8S-12S.
63. Vane JR, Botting RM. Mechanism of action of aspirin-like drugs. *Semin Arthritis Rheum.* 1997;26(6 Suppl 1):2-10.
64. Figueiredo-Pereira ME, Rockwell P, Schmidt-Glenewinkel T, Serrano P. Neuroinflammation and J2 prostaglandins: linking impairment of the ubiquitin-proteasome pathway and mitochondria to neurodegeneration. *Front Mol Neurosci.* 2014;7:104.
65. Pishak VP, Rohovyi I, Filipova LO, Stepanova Ie S. [Pathogenetic role of prostanoids in disorders of sodium reabsorption during development of acute renal insufficiency]. *Fiziol Zh.* 2002;48(1):30-4.
66. Marnett LJ, Rowlinson SW, Goodwin DC, Kalgutkar AS, Lanzo CA. Arachidonic acid oxygenation by COX-1 and COX-2. Mechanisms of catalysis and inhibition. *J Biol Chem.* 1999;274(33):22903-6.
67. Klein T, Klaus G, Komhoff M. Prostacyclin Synthase: Upregulation during Renal Development and in Glomerular Disease as well as Its Constitutive Expression in Cultured Human Mesangial Cells. *Mediators Inflamm.* 2015;2015:654151.
68. Powell WS, Rokach J. Biosynthesis, biological effects, and receptors of hydroxyeicosatetraenoic acids (HETEs) and oxoeicosatetraenoic acids (oxo-ETEs) derived from arachidonic acid. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1851(4):340-55.
69. Capra V, Rovati GE, Mangano P, Buccellati C, Murphy RC, Sala A. Transcellular biosynthesis of eicosanoid lipid mediators. *Biochim Biophys Acta.* 2015;1851(4):377-82.
70. Wenceslau CF, McCarthy CG, Szasz T, Webb RC. Lipoxin A4 mediates aortic contraction via RHOA/RHO kinase, endothelial dysfunction and reactive oxygen species. *J Vasc Res.* 2014;51(6):407-17.
71. Yang L, Ni L, Duan Q, Wang X, Chen C, Chen S, et al. CYP epoxygenase 2J2 prevents cardiac fibrosis by suppression of transmission of pro-inflammation from cardiomyocytes to macrophages. *Prostaglandins Other Lipid Mediat.* 2015;116-117C:64-75.

72. Meling DD, McDougle DR, Das A. CYP2J2 epoxygenase membrane anchor plays an important role in facilitating electron transfer from CPR. *J Inorg Biochem.* 2014;142C:47-53.
73. Fleming I. The pharmacology of the cytochrome P450 epoxygenase/soluble epoxide hydrolase axis in the vasculature and cardiovascular disease. *Pharmacol Rev.* 2014;66(4):1106-40.
74. Osterud B, Bjorklid E. Role of monocytes in atherogenesis. *Physiol Rev.* 2003;83(4):1069-112.
75. Montrucchio G, Alloatti G, Camussi G. Role of platelet-activating factor in cardiovascular pathophysiology. *Physiol Rev.* 2000;80(4):1669-99.
76. Kim H, Kim BJ, Ahn SH, Lee SH, Koh JM. Higher plasma platelet-activating factor levels are associated with increased risk of vertebral fracture and lower bone mineral density in postmenopausal women. *J Bone Miner Metab.* 2014.
77. Honda Z, Ishii S, Shimizu T. Platelet-activating factor receptor. *J Biochem.* 2002;131(6):773-9.
78. Reznichenko A, Korstanje R. The Role of Platelet-Activating Factor in Mesangial Pathophysiology. *Am J Pathol.* 2015.
79. Harvey R., Ferrier D. (2014). Lippincott Görsel Anlatımlı Çalışma Kitapları: Biyokimya (Ulukaya E. çev.). Ankara: Nobel Tıp Kitabevi.
80. Keating SM, Jacobs ES, Norris PJ. Soluble mediators of inflammation in HIV and their implications for therapeutics and vaccine development. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2012;23(4-5):193-206.
81. Yusuf Özbal. (2000). *Temel İmmünoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
82. Perini F, D'Andrea G, Galloni E, Pignatelli F, Billo G, Alba S, et al. Plasma cytokine levels in migraineurs and controls. *Headache.* 2005;45(7):926-31.
83. Hansen JF, Bendtzen K, Boas M, Frederiksen H, Nielsen CH, Rasmussen AK, et al. Influence of phthalates on cytokine production in monocytes and macrophages: a systematic review of experimental trials. *PLoS One.* 2015;10(3):e0120083.
84. Önder F. KE. İnterlökinlerin Biyolojik Etkileri. *Yüzüncü Yıl Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi.* 2006; 9(1):127-38.
85. Mashayekhi Goyonlo V, Elnour H, Nordlind K. Interleukin-2 expression in lupoid and usual types of old world cutaneous leishmaniasis. *Iran Red Crescent Med J.* 2014;16(11):e5410.
86. Özcan C. HA, Gülcüler M. Sepsis ve İnflamasyon Mediatorleri. *Turgut Özal Tıp Merkezi Dergisi.* 1996;3(4):374-81.
87. Kiguchi N, Kobayashi Y, Saika F, Sakaguchi H, Maeda T, Kishioka S. Peripheral interleukin-4 ameliorates inflammatory macrophage-dependent neuropathic pain. *Pain.* 2015;156(4):684-93.

88. Abdul Rahim SN, Ho GY, Coward JI. The role of interleukin-6 in malignant mesothelioma. *Transl Lung Cancer Res.* 2015;4(1):55-66.
89. Schneiders J, Fuchs F, Damm J, Herden C, Gerstberger R, Soares DM, et al. The transcription factor nuclear factor interleukin 6 mediates pro- and anti-inflammatory responses during LPS-induced systemic inflammation in mice. *Brain Behav Immun.* 2015.
90. Seyhun Y, Ciftci HS, Kekik C, Karadeniz MS, Tefik T, Nane I, et al. Genetic association of interleukin-2, interleukin-4, interleukin-6, transforming growth factor-beta, tumour necrosis factor-alpha and blood concentrations of calcineurin inhibitors in Turkish renal transplant patients. *Int J Immunogenet.* 2015.
91. Lin E, Calvano SE, Lowry SF. Inflammatory cytokines and cell response in surgery. *Surgery.* 2000;127(2):117-26.
92. Narayanan N, Thirugnanasambantham P, Viswanathan S, Kannappa Reddy M, Vijayasekaran V, Sukumar E. Antipyretic, antinociceptive and anti-inflammatory activity of *Premna herbacea* roots. *Fitoterapia.* 2000;71(2):147-53.
93. Dağoğlu T., Ovalı F., Samancı N. (2000). *Neonatoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi.
94. Pascual-Camps I, Hernandez-Martinez P, Monje-Fernandez L, Dolz-Marco R, Gallego-Pinazo R, Wu L, et al. Update on intravitreal anti-tumor necrosis factor alpha therapies for ocular disorders. *J Ophthalmic Inflamm Infect.* 2014;4:26.
95. Al-Afif A, Alyazidi R, Oldford SA, Huang YY, King CA, Haidl ID, et al. Respiratory syncytial virus infection of primary human mast cells induces the selective production of type I interferons, CXCL10, and CCL4. *J Allergy Clin Immunol.* 2015.
96. Tang W, Li H, Poulos TL, Silverman RB. Mechanistic Studies of Inactivation of Inducible Nitric Oxide Synthase by Amidines. *Biochemistry.* 2015.
97. de Moraes NG, da Costa TB, Pedrosa AL, de Castro MC, da Goncalves de Albuquerque SC, Pereira VR, et al. Effect of neonatal malnutrition on expression of nitric oxide synthase enzyme, production of free radicals and in vitro viability of alveolar macrophages infected with methicillin-sensitive and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Eur J Nutr.* 2015.
98. Lundqvist A, Magnusson LU, Ullstrom C, Krasilnikova J, Telysheva G, Dizhbite T, et al. Oregonin reduces lipid accumulation and proinflammatory responses in primary human macrophages. *Biochem Biophys Res Commun.* 2015;458(3):693-9.
99. Jacobsen LC, Sorensen OE, Cowland JB, Borregaard N, Theilgaard-Monch K. The secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) and the secondary granule protein lactoferrin are synthesized in myelocytes, colocalize in subcellular fractions of neutrophils, and are coreleased by activated neutrophils. *J Leukoc Biol.* 2008;83(5):1155-64.

100. Lominadze G, Powell DW, Luerman GC, Link AJ, Ward RA, McLeish KR. Proteomic analysis of human neutrophil granules. *Mol Cell Proteomics*. 2005;4(10):1503-21.
101. Oosterveld FGJ, Rasker JJ. Effects of Local Heat and Cold Treatment on Surface and Articular Temperature of Arthritic Knees. *Arthritis Rheum*. 1994;37(11):1578-82.
102. Malanga GA, Yan N, Stark J. Mechanisms and efficacy of heat and cold therapies for musculoskeletal injury. *Postgrad Med*. 2015;127(1):57-65.
103. Hayes K.W. (1993). Heat and Cold in the Management of Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Care and Research*. 6 (3) 156-166.
104. Doğan G.E., Demir T., Orbak R. (2014) Periodontolojide Düşük Doz Lazer Uygulamaları. *Marmara Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Dergisi*. 4 (1), 43-50.
105. A. Landucci, A. C. Wosny, L. C. Uetanabaro, A. Moro, M. R. Araujo: Efficacy of a single dose of low-level laser therapy in reducing pain, swelling, and trismus following third molar extraction surgery. *Int. J. Oral Maxillofac. Surg*. 2016; 45: 392–398.
106. M. J. S. Cunha, L. A. Esper, M. C. Sbrana, C. C. S. Cirino, P. G. F. P. Oliveira, A. L. P. F. Almeida. Evaluation of the Effectiveness of Diode Laser on Pain and Edema in Individuals With Cleft Lip and Palate Submitted to Secondary Bone Graft. *The Cleft Palate Craniofacial Journal*. 2013. 50(5). 92–97.
107. Shimizu N, Yamaguchi M, Goseki T, Shibata Y, Takiguchi H, Iwasawa T, Abiko Y. (1995). Inhibition of prostaglandin E2 and interleukin 1-beta production by low-power laser irradiation in stretched human periodontal ligament cells. *J Dent Res*. 74(7) 1382-1388. .
108. Nomura K, Yamaguchi M, Abiko Y. (2001). Inhibition of interleukin-1beta production and gene expression in human gingival fibroblasts by low-energy laser irradiation. *Lasers Med Sci*. 16(3) 218-223. .
109. Kreisler M, Christoffers AB, Willershausen B, d'Hoedt B. Effect of low-level GaAlAs laser irradiation on the proliferation rate of human periodontal ligament fibroblasts: an in vitro study. *J Clin Periodontol*. 2003;30(4):353-8.
110. Eduardo CD, de Freitas PM, Esteves-Oliveira M, Aranha ACC, Ramalho KM, Simoes A, et al. Laser phototherapy in the treatment of periodontal disease. A review. *Laser Med Sci*. 2010;25(6):781-92.
111. Pfitzner A, Sigusch BW, Albrecht V, Glockmann E. Killing of periodontopathogenic bacteria by photodynamic therapy. *J Periodontol*. 2004;75(10):1343-9.
112. Marjoribanks J, Ayeleke RO, Farquhar C, Proctor M. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs for dysmenorrhoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;7:CD001751.

113. Bendtsen L, Ashina S, Moore A, Steiner TJ. Muscles and their role in episodic tension-type headache: implications for treatment. *Eur J Pain*. 2015.
114. Auriel E, Regev K, Korczyn AD. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs exposure and the central nervous system. *Handb Clin Neurol*. 2014;119:577-84.
115. Moore N, Pollack C, Butkerait P. Adverse drug reactions and drug-drug interactions with over-the-counter NSAIDs. *Ther Clin Risk Manag*. 2015;11:1061-75.
116. Walker SM. Pain after surgery in children: clinical recommendations. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2015.
117. Bianchi G, Molfetta L, Saggini R. Italian survey on the use of anti-inflammatory drugs in osteoarthritis. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2014;27(4):467-71.
118. Fonseca MD, Cunha FQ, Kashfi K, Cunha TM. NOSH-aspirin (NBS-1120), a dual nitric oxide and hydrogen sulfide-releasing hybrid, reduces inflammatory pain. *Pharmacol Res Perspect*. 2015;3(3):e00133.
119. Malvar Ddo C, Soares DM, Fabricio AS, Kanashiro A, Machado RR, Figueiredo MJ, et al. The antipyretic effect of dipyrrone is unrelated to inhibition of PGE(2) synthesis in the hypothalamus. *Br J Pharmacol*. 2011;162(6):1401-9.
120. Liu C, Fonken LK, Wang A, Maisseyu A, Bai Y, Wang TY, et al. Central IKKbeta inhibition prevents air pollution mediated peripheral inflammation and exaggeration of type II diabetes. *Part Fibre Toxicol*. 2014;11:53.
121. Ruiter JD. Non Steroid Antiinflatuar Drugs. *Principles Of Drug Action*. 2002;2.
122. Atkinson TJ, Fudin J, Jahn HL, Kubotera N, Rennick AL, Rhorer M. What's new in NSAID pharmacotherapy: oral agents to injectables. *Pain Med*. 2013;14 Suppl 1:S11-7.
123. Akashi M, Ando T, Hamashima T, Yoshita H, Nanjo S, Mihara H, et al. Multiple Colon Ulcers with Typical Small Intestinal Lesions Induced by Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Intern Med*. 2015;54(16):1995-9.
124. Sanchez M. B. Clinical Management Of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drug Hypersensitivity. *World Allergy Organization Journal*. 2008;1(2).
125. Okyar A. OY, Güngör S. Novel Formulation Approaches for Dermal and Transdermal Delivery of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Rheumatoid Arthritis - Treatment. 2012;ISBN 978-953-307-850-2.
126. Antman EM, Bennett JS, Daugherty A, Furberg C, Roberts H, Taubert KA. Use of nonsteroidal Antiinflammatory drugs an update for clinicians - A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2007;115(12):1634-42.
127. Seremwe M, Schnellmann RG, Bollag WB. Calpain-10 Activity Underlies Angiotensin II-Induced Aldosterone Production in an Adrenal Glomerulosa Cell Model. *Endocrinology*. 2015;156(6):2138-49.

128. Labrie F, Belanger A, Cusan L, Gomez JL, Candas B. Marked decline in serum concentrations of adrenal C19 sex steroid precursors and conjugated androgen metabolites during aging. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(8):2396-402.
129. Sidiropoulou E, Ghizzoni L, Mastorakos G. Adrenal Androgens. In: De Groot LJ, Beck-Peccoz P, Chrousos G, Dungan K, Grossman A, Hershman JM, et al., editors. *Endotext.* South Dartmouth (MA)2000.
130. Cushman I. The renin-angiotensin-aldosterone system: increasingly complex and prevalent. *MLO Med Lab Obs.* 2015;47(3):14, 6.
131. Santollo J, Daniels D. Control of fluid intake by estrogens in the female rat: role of the hypothalamus. *Front Syst Neurosci.* 2015;9:25.
132. Maheshwari M, Bhutani S, Das A, Mukherjee R, Sharma A, Kino Y, et al. Dexamethasone induces heat shock response and slows down disease progression in mouse and fly models of Huntington's disease. *Hum Mol Genet.* 2014;23(10):2737-51.
133. Dural E.(2000).*Farmakoloji.*İstanbul:Nobel Tıp Kitabevleri.
134. Bartz SK, Karaviti LP, Brandt ML, Lopez ME, Masand P, Devaraj S, et al. Residual manifestations of hypercortisolemia following surgical treatment in a patient with Cushing syndrome. *Int J Pediatr Endocrinol.* 2015;2015(1):19.
135. Wallner BP, Mattaliano RJ, Hession C, Cate RL, Tizard R, Sinclair LK, et al. Cloning and expression of human lipocortin, a phospholipase A2 inhibitor with potential anti-inflammatory activity. *Nature.* 1986;320(6057):77-81.
136. Flower RJ, Rothwell NJ. Lipocortin-1: cellular mechanisms and clinical relevance. *Trends Pharmacol Sci.* 1994;15(3):71-6.
137. Gutsol AA, Sokhonevich NA, Iurova KA, Haziakhmatova OG, Shupletsova VV, Litvinova LS. [Dose-dependent effects of dexamethasone on functional activity of T-lymphocytes different grade of differentiation]. *Mol Biol (Mosk).* 2015;49(1):149-57.
138. Barnes PJ, Adcock I. Anti-inflammatory actions of steroids: molecular mechanisms. *Trends Pharmacol Sci.* 1993;14(12):436-41.
139. Chuang TD, Pearce WJ, Khorram O. miR-29c induction contributes to downregulation of vascular extracellular matrix proteins by glucocorticoids. *Am J Physiol Cell Physiol.* 2015;309(2):C117-25.
140. Bondugulapati LN, Campbell C, Chowdhury SR, Goetz P, Davies JS, Rees DA, et al. Use of day 1 early morning cortisol to predict the need for glucocorticoid replacement after pituitary surgery. *Br J Neurosurg.* 2015:1-4.
141. Gupta P, Bhatia V. Corticosteroid physiology and principles of therapy. *Indian J Pediatr.* 2008;75(10):1039-44.
142. Lee J, Kim EJ, Kong HS, Youm HW, Lee JR, Suh CS, et al. A combination of simvastatin and methylprednisolone improves the quality of vitrified-warmed ovarian tissue after auto-transplantation. *Hum Reprod.* 2015.

143. Ference JD, Last AR. Choosing topical corticosteroids. *Am Fam Physician*. 2009;79(2):135-40.
144. Edilby GI, Canniff JP, Harris M. A Double-Blind Placebo-Controlled Trial of the Effects of Dexamethasone on Postoperative Swelling. *J Dent Res*. 1982;61(4):556-.
145. Majid OW, Mahmood WK. Effect of submucosal and intramuscular dexamethasone on postoperative sequelae after third molar surgery: comparative study. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2011;49(8):647-52.
146. Wattwil M, Thorn SE, Lovqvist A, Wattwil L, Gupta A, Liljegren G. Dexamethasone is as effective as ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting following breast surgery. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003;47(7):823-7.
147. Assante J, Collins S, Hewer I. Infection Associated With Single-Dose Dexamethasone for Prevention of Postoperative Nausea and Vomiting: A Literature Review. *AANA J*. 2015;83(4):281-8.
148. Carlos G. UP, Fernandez-Penas P. Rational use of topical corticosteroids. *Australian Prescriber*. 2013;36(5).
149. Uhlig G, Seifert J. [The effect of proteolytic enzymes (traumanase) on posttraumatic edema]. *Fortschr Med*. 1981;99(15):554-6.
150. Macalister AD. Buccally administered streptokinase: a double blind study. *Aust Dent J*. 1966;11(3):165-7.
151. Chappi DM, Suresh KV, Patil MR, Desai R, Tauro DP, Bharani KNSS, et al. Comparison of clinical efficacy of methylprednisolone and serratiopeptidase for reduction of postoperative sequelae after lower third molar surgery. *J Clin Exp Dent*. 2015;7(2):e197-202.
152. Sowray, J. H. (1961) An Assessment Of The Value Of Lyophilised Chymotrypsin In The Reduction Of Postoperative Swelling Following The Removal Of Impacted Wisdom Teeth. *British Dental Journal*, 111, 130-133.
153. Buhren BA, Schruppf H, Hoff NP, Bolke E, Hilton S, Gerber PA. Hyaluronidase: from clinical applications to molecular and cellular mechanisms. *Eur J Med Res*. 2016;21.
154. Guo X, Shi Y, Sheng J, Wang F. A novel hyaluronidase produced by *Bacillus* sp. A50. *PLoS One*. 2014;9(4):e94156.
155. Rowlett J. Extravasation of contrast media managed with recombinant human hyaluronidase. *Am J Emerg Med*. 2012;30(9):2102 e1-3.
156. Muchmore DB, Vaughn DE. Review of the mechanism of action and clinical efficacy of recombinant human hyaluronidase coadministration with current prandial insulin formulations. *J Diabetes Sci Technol*. 2010;4(2):419-28.
157. Spandorfer PR, Mace SE, Okada PJ, Simon HK, Allen CH, Spiro DM, et al. A randomized clinical trial of recombinant human hyaluronidase-facilitated

- subcutaneous versus intravenous rehydration in mild to moderately dehydrated children in the emergency department. *Clin Ther.* 2012;34(11):2232-45.
158. Mace SE, Harb G, Friend K, Turpin R, Armstrong EP, Lebel F. Cost-effectiveness of recombinant human hyaluronidase-facilitated subcutaneous versus intravenous rehydration in children with mild to moderate dehydration. *Am J Emerg Med.* 2013;31(6):928-34.
 159. Knight E, Carne E, Novak B, El-Shanawany T, Williams P, Pickersgill T, et al. Self-administered hyaluronidase-facilitated subcutaneous immunoglobulin home therapy in a patient with primary immunodeficiency. *J Clin Pathol.* 2010;63(9):846-7.
 160. Carne E, Ponsford M, El-Shanawany T, Williams P, Pickersgill T, Jolles S. Five years of self-administered hyaluronidase facilitated subcutaneous immunoglobulin (fSCIg) home therapy in a patient with primary immunodeficiency. *J Clin Pathol.* 2015.
 161. Shpilberg O, Jackisch C. Subcutaneous administration of rituximab (MabThera) and trastuzumab (Herceptin) using hyaluronidase. *Br J Cancer.* 2013;109(6):1556-61.
 162. Dychter SS, Harrigan R, Bahn JD, Printz MA, Sugarman BJ, DeNoia E, et al. Tolerability and pharmacokinetic properties of ondansetron administered subcutaneously with recombinant human hyaluronidase in minipigs and healthy volunteers. *Clin Ther.* 2014;36(2):211-24.
 163. Thomas JR, Yocum RC, Haller MF, Flament J. The INFUSE-Morphine IIB study: use of recombinant human hyaluronidase (rHuPH20) to enhance the absorption of subcutaneous morphine in healthy volunteers. *J Pain Symptom Manage.* 2009;38(5):673-82.
 164. Schulenburg HE, Sri-Chandana C, Lyons G, Columb MO, McLure HA. Hyaluronidase reduces local anaesthetic volumes for sub-Tenon's anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2007;99(5):717-20.
 165. Kozak I, Kayikcioglu OR, Cheng L, Falkenstein I, Silva GA, Yu DX, et al. The effect of recombinant human hyaluronidase on dexamethasone penetration into the posterior segment of the eye after sub-Tenon's injection. *J Ocul Pharmacol Ther.* 2006;22(5):362-9.
 166. Nekoroski T, Paladini RD, Sauder DN, Frost GI, Keller GA. A recombinant human hyaluronidase sustained release gel for the treatment of post-surgical edema. *Int J Dermatol.* 2014;53(6):777-85.
 167. World Health Organization. WHO Guidelines on Transmissible Spongiform Encephalopathies in Relation to Biological and Pharmaceutical Products. 2003.
 168. Rosengren S, Dychter SS, Printz MA, Huang L, Schiff RI, Schwarz HP, et al. Clinical Immunogenicity of rHuPH20, a Hyaluronidase Enabling Subcutaneous Drug Administration. *Aaps J.* 2015;17(5):1144-56.

169. Dunn AL, Heavner JE, Racz G, Day M. Hyaluronidase: a review of approved formulations, indications and off-label use in chronic pain management. *Expert Opin Biol Ther.* 2010;10(1):127-31.
170. Muchmore DB, Vaughn DE. Accelerating and improving the consistency of rapid-acting analog insulin absorption and action for both subcutaneous injection and continuous subcutaneous infusion using recombinant human hyaluronidase. *J Diabetes Sci Technol.* 2012;6(4):764-72.
171. Suleyman H, Demirezer LO, Kuruuzum A, Banoglu ZN, Gocer F, Ozbakir G, et al. Antiinflammatory effect of the aqueous extract from *Rumex patientia* L. roots. *J Ethnopharmacol.* 1999;65(2):141-8.
172. Cosgrove KA, Alon G, Bell SF, Fischer SR, Fowler NR, Jones TL, et al. The electrical effect of two commonly used clinical stimulators on traumatic edema in rats. *Phys Ther.* 1992;72(3):227-33.
173. İlder I., Akyıl S., Koç M., Kaymak F. E. (2016). Alglerden Elde Edilen Stabilize Edici Maddeler. *Academic Food Journal.* 14(3): 315-321.
174. Olajide OA, Makinde JM, Okpako DT, Awe SO. Studies on the anti-inflammatory and related pharmacological properties of the aqueous extract of *Bridelia ferruginea* stem bark. *J Ethnopharmacol.* 2000;71(1-2):153-60.
175. Kasahara Y, Hikino H, Tsurufuji S, Watanabe M, Ohuchi K. Antiinflammatory actions of ephedrine in acute inflammations. *Planta Med.* 1985(4):325-31.
176. Santos FA, Rao VS. Antiinflammatory and antinociceptive effects of 1,8-cineole a terpenoid oxide present in many plant essential oils. *Phytother Res.* 2000;14(4):240-4.
177. Matsumoto K, Obara S, Kuroda Y, Kizu J. Anti-inflammatory effects of linezolid on carrageenan-induced paw edema in rats. *J Infect Chemother.* 2015.
178. Mansouri MT, Hemmati AA, Naghizadeh B, Mard SA, Rezaie A, Ghorbanzadeh B. A study of the mechanisms underlying the anti-inflammatory effect of ellagic acid in carrageenan-induced paw edema in rats. *Indian J Pharmacol.* 2015;47(3):292-8.
179. Solanki HK, Shah DA, Maheriya PM, Patel CA. Evaluation of anti-inflammatory activity of probiotic on carrageenan-induced paw edema in Wistar rats. *Int J Biol Macromol.* 2015;72:1277-82.
180. Carlson RP, O'Neill-Davis L, Chang J, Lewis AJ. Modulation of mouse ear edema by cyclooxygenase and lipoxygenase inhibitors and other pharmacologic agents. *Agents Actions.* 1985;17(2):197-204.
181. Liu S, Liu Y, Deng S, Guo A, Wang X, Shen G. Beneficial effects of hyperbaric oxygen on edema in rat hippocampus following traumatic brain injury. *Exp Brain Res.* 2015.

182. Schilte C, Bouzat P, Millet A, Boucheix P, Pernet-Gallay K, Lemasson B, et al. Mannitol Improves Brain Tissue Oxygenation in a Model of Diffuse Traumatic Brain Injury. *Crit Care Med*. 2015;43(10):2212-8.
183. Ohnishi S.T., Ohnishi T. (1995) *Central Nervous System Trauma Research Techniques*, New York: CRC Press.
184. Sakat SS, Mani K, Demidchenko YO, Gorbunov EA, Tarasov SA, Mathur A, et al. Release-active dilutions of diclofenac enhance anti-inflammatory effect of diclofenac in carrageenan-induced rat paw edema model. *Inflammation*. 2014;37(1):1-9.
185. Lanhers MC, Fleurentin J, Dorfman P, Mortier F, Pelt JM. Analgesic, antipyretic and anti-inflammatory properties of *Euphorbia hirta*. *Planta Med*. 1991;57(3):225-31.
186. Capuzzi P, Montebugnoli L, Vaccaro MA. Extraction of impacted third molars. A longitudinal prospective study on factors that affect postoperative recovery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1994;77(4):341-3.
187. Hyrkas T, Ylipaavalniemi P, Oikarinen VJ, Paakkari I. A comparison of diclofenac with and without single-dose intravenous steroid to prevent postoperative pain after third molar removal. *J Oral Maxillofac Surg*. 1993;51(6):634-6.
188. Kim K, Brar P, Jakubowski J, Kaltman S, Lopez E. The use of corticosteroids and nonsteroidal antiinflammatory medication for the management of pain and inflammation after third molar surgery: a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2009;107(5):630-40.
189. Schmelzeisen R, Frolich JC. Prevention of postoperative swelling and pain by dexamethasone after operative removal of impacted third molar teeth. *Eur J Clin Pharmacol*. 1993;44(3):275-7.
190. Seymour RA, Moore U, Hawkesford J, Coulthard P, Jackson-Leech D, Thomas D, et al. An investigation into the efficacy of intravenous diclofenac in post-operative dental pain. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000;56(6-7):447-52.
191. Feitosa RF, Melciades GB, Assreuy AM, Rocha MF, Ribeiro RA, Lima AA. The pharmacological profile of ovalbumin-induced paw oedema in rats. *Mediators Inflamm*. 2002;11(3):155-63.
192. Duncan GS, Peers SH, Carey F, Forder R, Flower RJ. The local anti-inflammatory action of dexamethasone in the rat carrageenin oedema model is reversed by an antiserum to lipocortin 1. *Br J Pharmacol*. 1993;108(1):62-5.
193. Kagan L, Mager DE. Mechanisms of Subcutaneous Absorption of Rituximab in Rats. *Drug Metab Dispos*. 2013;41(1):248-55.
194. Campos MM, Mata LV, Calixto JB. Expression of B1 kinin receptors mediating paw edema and formalin-induced nociception. Modulation by glucocorticoids. *Can J Physiol Pharmacol*. 1995;73(7):812-9.

195. Dornelles FN, Santos DS, Van Dyke TE, Calixto JB, Batista EL, Jr., Campos MM. In vivo up-regulation of kinin B1 receptors after treatment with *Porphyromonas gingivalis* lipopolysaccharide in rat paw. *J Pharmacol Exp Ther*. 2009;330(3):756-63.
196. Vazquez B, Avila G, Segura D, Escalante B. Antiinflammatory activity of extracts from Aloe vera gel. *J Ethnopharmacol*. 1996;55(1):69-75.
197. Archer AC, Muthukumar SP, Halami PM. Anti-inflammatory potential of probiotic *Lactobacillus* spp. on carrageenan induced paw edema in Wistar rats. *International Journal of Biological Macromolecules*. 2015;81:530-7.
198. Arzi A, Olapour S, Yaghooti H, Karampour NS. Effect of Royal Jelly on Formalin Induced-Inflammation in Rat Hind Paw. *Jundishapur J Nat Ph*. 2015;10(1).
199. Adams L. Adjuvants to local anaesthesia in ophthalmic surgery. *Br J Ophthalmol*. 2011;95(10):1345-9.
200. Stair S, Carlson KW, Shuster S, Wei ET, Stern R. Mystixin peptides reduce hyaluronan deposition and edema formation. *Eur J Pharmacol*. 2002;450(3):291-6.

EKLER

Ek -1. Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurul İzni



HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

06100 Sıhhiye-Ankara
 Telefon: 0 (312) 305 1090-1082 • Faks: 0 (312) 310 0580
 www.etikkurul.hacettepe.edu.tr/index_hdk.php

Sayr. B.30.2.HAC.0.05.06.001
 Sayı: 52338575 -86

22 2014

HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURUL KARARI

TOPLANTI TARİHİ	: 22.07.2014 (SALI)
TOPLANTI SAYISI	: 2014/07
DOSYA KAYIT NUMARASI	: 2014/36
KARAR NUMARASI	: 2014/36-8
ARAŞTIRMA YÜRÜTÜCÜSÜ	: Prof.Dr. Nuray ER
HAYVAN DENEYLERİNDEN	
SORUMLU ARAŞTIRMACI	: Onur KOÇ
YARDIMCI ARAŞTIRMACILAR	: -
ONAYLANAN HAYVAN TÜRÜ ve SAYISI	: 32 adet erkek spraque – dawley rat

Üniversitemiz Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof.Dr. Nuray ER'in araştırma yürütücüsü olduğu 2014/36 kayıt numaralı *"Rekombinant İnsan Hyaluronidazının (rHuPH20) Post Travmatik Ödeme Etkisinin Dexametazonla Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi"* isimli çalışma Hayvan Deneyleri Yerel Etik Kurulu Yönergesi'ne göre uygun bulunarak oy birliği ile onaylanmasına karar verilmiştir.

Sorumlu araştırmacı deneylere başlangıç tarihini Etik Kurula bildirmekle yükümlüdür.

Prof. Dr. Ömer GÖRDUYSUS
 Başkan Yardımcısı

Ek -2. Yerel Etik Kurul Ek Kararı

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
HAYVAN DENEYLERİ YEREL ETİK KURULU

06100 Sıhhiye-Ankara
Telefon: 0 (312) 305 1090-1082 - Faks: 0 (312) 310 0580
www.etikkurul.hacettepe.edu.tr/index_hdk.php

Sayı :52338575-136

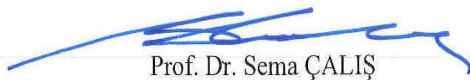
09.11.2015

Prof.Dr. Nuray ER
Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Sayın Prof.Dr. ER,

Sorumlu araştırmacısı olduğunuz Kurulumuzun 22.07.2014 tarihli toplantısında onaylanan, 2014/36 dosya kayıt numaralı ve **“Rekombinant İnsan Hyaluronidazının (rHuPH20) Post Travmatik Ödeme Etkisinin Dexametazonla Karşılaştırmalı Olarak İncelenmesi”** başlıklı çalışmanız hakkında başvuruda bulunduğunuz 13.10.2015 tarihli dilekçenize ait, çalışmaya 8 adet sprague dawley rat eklenmesi isteğiniz, Kurulumuzun 05.11.2015 tarihli toplantısında görüşülmüş olup, uygun bulunmuştur.

Bilgilerinizi saygılarımla rica ederim.


Prof. Dr. Sema ÇALIŞ
Etik Kurul Başkanı

9. ÖZGEÇMİŞ

I-Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Onur KOÇ
 Doğum Yeri ve Tarihi : Nazilli/Aydın, 11/11/1987
 Uyruğu : T.C.
 İletişim Adresi ve Telefonu : Hacettepe Üniversitesi Sıhhiye Kampüsü Diş Hekimliği
 Fakültesi 1. Kat Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Bölümü, 0535
 437 0626

II- Eğitimi

Doktora : Hacettepe Üniversitesi Diş Hek. Fak. Ağız Diş ve Çene
 Cerrahisi Bölümü
 Lisans : Hacettepe Üniversitesi Diş Hek. Fak.
 Lise : İzmir Fen Lisesi
 İlköğretim : Ahmet Yesevi İlköğretim Okulu

III- Mesleki Deneyimi

2011-2017 araştırma görevlisi

IV- Bilimsel Faaliyetler

5 Kasım 2014 Tarihinde Düzenlenen Uluslararası Açbid-Baoms Ortak Kongresinde:

Ameloblastoma in the Right Maxillary Posterior Region: A Case Report

Nuray Er, Onur Koç, Çiğdem Karaca

Hacettepe University Oral and Maxillofacial Surgery Ankara/TURKEY

Management of Pediatric Facial Trauma; Bilateral Condyle & Symphysis Fractures

Onur Koç, Salih Eren Meral, Serkan Kiriş, Murat Akkocaoğlu

Department of Oral and Maxillofacial Surgery, Hacettepe University, Ankara, Turkey

27 Mayıs 2015 Tarihinde Düzenlenen 9. Açbid Uluslararası Kongresinde:

A Case Report: Sinus Lifting With Autogenous Ramus Graft and Implant Placement

Onur KOÇ, Hakan TUZ

Hacettepe University Dentistry Faculty

11 Mayıs 2016 Tarihinde Düzenlenen 10. Abid Uluslararası Kongresinde:

**A Case Report: Implant Placement To Advanced Atrophic Mandibular Posterior Region
With Simultaneous Orogenous Symphysis Block Graft**

Murat Akkocaoğlu, Onur Koç

Hacettepe University Faculty of Dentistry, Department of Oral Surgery; Ankara

adlı poster sunumu yapılan çalışmalarda bulunulmuştur.

