

152665

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
AĞIZ DIŞ ÇENE HASTALIKLARI ve CERRAHİSİ
ANA BİLİM DALI

**GÖMÜK MANDİBULAR 3. MOLAR DIŞ OPERASYONLARINDA
NONSTEROİD ANTIİNFLAMATUAR İLAÇ (NSAİ) VE
KORTİKOSTEROİD KOMBİNASYONUNUN POSTOPERATİF
AĞRI, TRİSMUS VE ÖDEM ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN
KLİNİK OLARAK İNCELENMESİ**

Dt. M. Cemil BÜYÜKKURT

**Tez Yöneticisi
Prof. Dr. Ömer KAYA**

**Doktora Tezi
Erzurum-2004**

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AĞIZ DIŞ ÇENE HASTALIKLARI ve CERRAHİSİ ANABİLİM DALI
DOKTORA PROGRAMI

GÖMÜK MANDİBULAR 3. MOLAR DIŞ OPERASYONLARINDA
NONSTEROİD ANTIİNFLAMATUAR İLAÇ (NSAİ) VE
KORTİKOSTEROİD KOMBİNASYONUNUN POSTOPERATİF AĞRI,
TRİSMUS VE ÖDEM ÜZERİNE OLAN ETKİLERİNİN KLİNİK
OLARAK İNCELENMESİ

Dt. M. Cemil BÜYÜKKURT

Tezin Enstitüye Verildiği Tarih : 21.11.2003

Tezin Sözlü Savunma Tarihi : 09.01.2004

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Ömer KAYA

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Ertunç DAYI

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Kenan ARAZ

Jüri Üyesi : Doç.Dr. Metin GÜNGÖRMÜŞ

Jüri Üyesi : Doç.Dr. Varol ÇANAKÇI

Enstitü Müdürü : Doç. Dr. Adnan TEZEL

Ocak 2004

ERZURUM

İÇİNDEKİLER

I.	ÖZET.....	II
II.	SUMMARY.....	III
III.	GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
IV.	GENEL BİLGİLER.....	3
V.	MATERYAL VE METOD.....	25
VI.	BULGULAR.....	31
VII.	TARTIŞMA.....	40
VIII.	SONUÇLAR.....	52
IX.	KAYNAKLAR.....	54

ÖZET

Gömük mandibular 3.molar diş operasyonlarında nonsteroid antiinflamatuvar ilaç (NSAİ) ve kortikosteroid kombinasyonunun postoperatif ağrı, trismus ve ödem üzerine olan etkilerinin klinik olarak incelenmesi.

Gömülü üçüncü molar dişlerin çekimi önemli ölçüde ödem, trismus ve ağrıya neden olmaktadır. Bu çalışmada, bir kortikosteroid olan prednizolon, bir NSAİ (nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç) olan diklofenak ve her ikisinin kombinasyonunun gömülü alt üçüncü molar dişlerin cerrahi olarak çıkarılmasından sonra oluşan ağrı, ödem ve trismus üzerindeki etkileri incelenmiştir.

Gömülü alt üçüncü molar dişlerine çekim endikasyonu konulan 60 hasta, rasgele seçimle 4 gruba ayrıldı. 1. grupta, hastalara operasyondan hemen sonra intramusküler prednizolon uygulandı ve operasyon sonrası analjezik olarak asetaminofen tablet verildi. 2. grupta, hastalara operasyondan hemen sonra intramusküler diklofenak sodyum uygulandı ve operasyon sonrası analjezik olarak diklofenak potasyum tablet verildi. 3. grupta, hastalara operasyondan hemen sonra intramusküler prednizolon uygulandı ve operasyon sonrası analjezik olarak diklofenak potasyum tablet verildi. 4. grupta, hastalara operasyondan hemen sonra intramusküler steril serum solüsyonu plasebo olarak uygulandı ve operasyon sonrası analjezik olarak asetaminofen tablet verildi. Ağrı, visual analog skalası (VAS) ile operasyon sonrası 7 saat boyunca; ödem, dikiş ipliği ile yüzdeki belirli anatomik noktalar arası mesafeler ölçülerek; trismus ise alt ve üst sağ kesiciler arası mesafe, operasyon sonrası 2. ve 7. günlerde kumpas ile ölçülerek kaydedildi ve veriler istatistiksel olarak değerlendirildi.

Çalışmanın sonucunda; NSAİ'ların etkili bir analjezik olduğu, NSAİ ve kortikosteroidlerin kombinasyonunun oral cerrahi işlemler sonrası ortaya çıkan ağrı, trismus ve ödemin önlenmesinde etkili bir yöntem olduğu görülmüştür.

SUMMARY

Clinical investigation of the effect of nonsteroidal antiinflammatory drug and corticosteroid combination on pain, trismus and swelling after removal of third mandibular molars.

Surgical removal of impacted third molars result in considerable pain, trismus and facial edema. In this study, the effects of a steroidal drug (prednisolone), a NSAID (nonsteroidal antiinflammatory drug) (diclofenac) and a combination of diclofenac and prednisolone on pain, trismus and facial edema after surgical removal of the impacted mandibular third molars were investigated.

Sixty healthy patients whose third molars needed to be removed were randomly placed into four groups. In the first group, an intramuscular prednisolone was administered immediately after oral surgery and acetaminofen tablet was used as the postoperative analgesic. In-group two, an intramuscular diclofenac was administered immediately after oral surgery and diclofenac tablet was used as the postoperative analgesic. In-group three, an intramuscular prednisolone was administered immediately after oral surgery and diclofenac tablet was used as the postoperative analgesic. In-group four, an intramuscular sterile saline solution as a placebo was administered immediately after oral surgery and acetaminofen tablet was used as the postoperative analgesic. The pain was evaluated postoperatively by means of a visual analogue scale hourly for the first 7 hour; edema was measured with silk suture and trismus was measured with caliper postoperatively 2. and 7. days and the results were analyzed by statistically.

Result of this study is; NSAID agents appear to be effective analgesics and the combination of NSAID and steroid appears to be effective method of reducing postoperative complications of edema, trismus and pain after oral surgical process.

GİRİŞ VE AMAÇ

Oral ve maksillofasiyal cerrahide, gömülü dişlerin cerrahi olarak çıkarılmaları, neden olabilecekleri sorunların tedavisi amacıyla en sık yapılan cerrahi girişimlerden birisidir. Alt üçüncü molar dişlerin gömük kalma insidansı oldukça yüksektir.

Gömülü diş operasyonlarını izleyen dönemde, cerrahi travma nedeniyle ortaya çıkan dokunun inflamatuvar reaksiyonu sonucu ağrı, ödem ve trismus gibi lokal komplikasyonlarla sıklıkla karşılaşmaktadır. Dikkatli ve atravmatik cerrahi işlemler ve postoperatif tavsiyeler inflamasyonun derecesini azaltsa da, tümüyle engellemez. Mandibular 3. molarların çekiminden sonra meydana gelen ağrı, ödem ve trismus gibi lokal komplikasyonları önlemek amacıyla çok sayıda araştırma yapılmış ve bu amaçla antihistaminikler, enzimler, steroidler ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar gibi farklı ajanlar kullanılmıştır.

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİ), postoperatif inflamatuvar komplikasyonların önlenmesi ve giderilmesi amacıyla sıklıkla kullanılan ilaçlardır. NSAİ analjezik etkilerini siklooksijenaz (COX) enzimini bloke ederek, prostaglandin oluşumunu engellemeleri ile gösterirler.

Kortikosteroidler antiinflamatuvar etkilerini kapiller dilatasyon, ödem formasyonu, fibrin depolanması, lökosit migrasyonu ve fagositozu inhibe ederek göstermektedirler ve 50 yıldır oral ve maksillofasiyal cerrahide inflamasyonun baskılanması ve engellenmesi amacıyla kullanılmaktadırlar. Ancak kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımına bağlı ortaya çıkan yan etkiler ve tedavi yöntemlerinin beraberinde getirdiği yarar ve zararlarda tartışma konusu olmuştur.

Bu çalışmada etken maddesi diklofenak sodyum olan bir NSAİ, etken maddesi prednizolon olan bir kortikosteroid ve her ikisinin kombinasyonunun alt gömülü üçüncü

molar dişlerin cerrahi olarak çıkarılmasını takiben oluşan ağrı, ödem ve trismus üzerine etkileri incelenerek cerrahi travma ile başlatılan inflamatuvar cevap üzerindeki etkisinin araştırılması amaçlanmıştır.



GENEL BİLGİLER

Sürme zamanı geldiği halde dental arktaki yerini alamayan dişlere gömülü diş adı verilir.¹⁻⁴

Dişler çoğunlukla dental arktaki yer darlığı, yoğun kemik yapısı, süt dişlerinin erken veya geç düşmesi, enfeksiyon ve apselere bağlı nekrozlar gibi lokal nedenlerle ve herediter, ırk karışımı, spesifik enfeksiyonlar, raşitizm, anemi, herediter sifiliz, tüberküloz ve endokrin hastalıklar gibi sistemik nedenlerle gömülü kalmaktadır.¹⁻⁹

Üçüncü molar dişler gömülü kalmada en yüksek insidansa sahiptirler.^{1,4,9-11} Mandibular üçüncü molar dişler maksiller üçüncü molar dişlerden sonra en sık gömülü kalan dişlerdir.^{4,9,11,12}

Gömük veya kısmen sürmüş mandibular üçüncü molar dişler enfeksiyon, ağrı, diş çürüğü, kök rezorbsiyonu, dental arktaki çapaşıklık, kistik oluşumlar ve benign veya malign odontojenik tümörlere sebep olma risklerinden dolayı profilaktik olarak çekilmeleri sıklıkla tavsiye edilmektedir.^{4,6,13-16}

Gömülü üçüncü molarların profilaktik çekimi için önerilen en uygun dönem dişin kök gelişiminin tamamlanması ile 25 yaş arasında kalan süredir.⁴

Gömük üçüncü mandibular molar operasyonlarında, cerrahi travma ile başlatılan inflamatuvar cevap sonucu postoperatif ağrı, ödem ve trismusun oluşumu kaçınılmazdır.¹⁷⁻²⁴

Ağrı, vücudun herhangi bir yerinden kaynaklanan, olası bir doku hasarı ile birlikte seyreden, insanın geçmişteki tüm deneyimlerini kapsayan, hoş olmayan, emosyonel ve sensoryal bir duyu olarak tanımlanmaktadır.²⁵ Üçüncü molar cerrahisinden sonra postoperatif ağrı inflamatuvar cevaptan kaynaklanmaktadır.²⁶⁻²⁸ Gömük üçüncü molarların uzaklaştırılması ve bundan kaynaklanan doku ve hücre yıkımı, ağrı sürecine

sebeplerden birçoğu kimyasal medyatörün üretimi ve salınışına sebep olur.^{27,29-31} Bunların en önemlileri histamin, bradikinin ve prostaglandinlerdir.^{29,30,32,33} Üçüncü molar cerrahisini takiben görülen en şiddetli ağrı genellikle ilk 12 saatte meydana gelir ve 6-8. saatlerde en yoğun seviyesine ulaşır.^{24,28,30}

Ödem, otokoid maddelerin damar endotelini etkilemeleri sonucu oluşan bir doku cevabıdır. İnflamasyonun en erken fazında, vazodilatasyon ve artan kan akışı intravasküler basıncı artırır, bu da kapillerlerden sıvı filtrasyonu artması ile sonuçlanır. Bu sıvı, az protein içerir, aslında kan plazmasının ultrafiltratıdır; o da transuda olarak adlandırılır. Transüdasyon kısa sürede damar duvarı geçirgenliğinin artmasıyla değişir, intertisyuma proteinden zengin sıvının kaçıışı ile eksuda adını alır. Plazmadan proteinden zengin sıvının kaybı, intravasküler ozmotik basıncı azaltır ve intertisyel dokudaki basıncı artırır; ikisi birden sıvının belirgin dışa akışına neden olur ve intertisyel dokuda toplanmasına yol açar. Ekstravasküler sıvının bu artışı ödem olarak adlandırılır.^{29,34,35}

Trismus, mandibula hareketlerinin kısıtlanarak fizyolojik ağız açıklığının azalmasıdır.^{17,36,37} Çene ve yüz bölgesinde cerrahi travma, enfeksiyon, anestezi maddeleri, ödem ve hematoma gibi nedenlerle başta masseter kas olmak üzere çiğneme kaslarının spazmı sonucunda gelişmektedir.^{38,39}

Gömülü üçüncü molar dişlerin cerrahi operasyonlarından sonra karşılaşılan en büyük sorunlar olan ağrı, trismus ve ödem inflamatuvar cevap sonucu oluşmaktadır.^{26,27,40,41} Cerrahi travma, mekanik, kimyasal veya immünolojik yaralanmalar gibi diğer doku hasarları, biyokimyasal ve hücrel olayları içeren karmaşık bir yanıt olan inflamasyonu aktive eder.^{27,34,41}

İnflamatuvar süreç

İnflamatuvar süreç doku yaralanmasının olduğu anda başlar, 3-5 gün sürer. Vasküler ve hücrel olmak üzere iki faza sahiptir.

Vasküler faz, normal vasküler tonusun bir sonucu olarak yaralanmış damarlardaki bir başlangıç vazokontrüksiyonu ile başlar.⁴ İnflamasyon boyunca meydana gelen olaylardır. Vazokontrüksiyon kan koagülasyonunu teşvik ederek yara bölgesine kan akışını yavaşlatır. Dakikalar içinde histamin ve prostaglandinler E1 ve E2 vazodilatasyona ve endotelial hücreler arasında küçük boşluklar açılmasına sebep olur, bu da doku aralıklarına plazmanın sızmasına ve lökositlerin göç etmesine izin verir. Plazmadaki fibrin lenfatiklerin tıkanmasına ve lenfatik drenajın engellenmesine yol açar. Travma bölgesine geçen ve burada biriken sıvı, ödem olarak adlandırılır. İnflamasyonun kardinal bulguları kızarıklık, şişlik, sıcaklık, ağrı ve fonksiyon kaybıdır. Sıcaklık artışı ve kızarıklık vazodilatasyondan kaynaklanır, şişlik plazmanın sıvı akışıyla, ağrı ve fonksiyon kaybı ise lökositler tarafından salgılanan histamin, kinin, prostaglandinler ve ödemin baskısı sonucu oluşur.^{4,34}

İnflamasyonun hücrel fazı doku travması sonucu serum komplementlerinin aktivasyonu ile başlar. Komplement ürünleri özellikle C3a ve C5a kemotaktik faktör olarak rol oynar ve nötrofillerin önce damar duvarına yapışmasına ve daha sonra da doku içine infiltre olmasına sebep olur. Yabancı maddelerle karşılaştığında nötrofiller kendi lizozimlerinin içeriğini salgırlar. Salgılanan lizozomal enzimler bakterileri ve diğer yabancı maddeleri parçalar ve nekrotik dokuları sindirirler.^{4,34}

Postoperatif dönemde oluşan ağrı, ödem ve trismus hastayı psikolojik ve sosyal olarak rahatsız eder. Bugüne kadar yapılan çalışmalarda antihistaminikler, antibiyotikler, enzimler, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve glukokortikoidler

kullanılmıştır.^{20,30,41-45} Ancak ağrıyı gideren, ödemi azaltan, trismus oluşumunu minimuma indiren ve yara iyileşmesi üzerinde istenmeyen yan etkileri olmayan ideal ajan için çalışmalar sürmektedir.⁴⁶

Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar

Narkotik-olmayan analjeziklere, bu grup ilaçların farmakolojik etki profiline daha uygun düşen bir adla non-steroidal (steroid-olmayan) antiinflamatuvar ilaçlar (NSAI'lar) veya kısaca antiinflamatuvar analjezikler denilir. Bu grup analjeziklerin antiinflamatuvar etkinliği, sentetik veya doğal en güçlü antiinflamatuvar steroid ilaçlar olan glukortikoidlerinkine göre zayıftır. Analjezik etkinlikleri de güçlü analjezikler olan, fakat antiinflamatuvar etkisi bulunmayan narkotik analjeziklerinkine göre genellikle zayıftır.⁴⁷ Ancak, ilaç bağımlılığı yapmadıklarından ve uyuşukluk ve bilinç bulanıklığı şeklinde nitelenen narkoz hali oluşturmadıklarından ağrılı hastalıkların çoğunda tercihen kullanılırlar. Özellikle artrit, osteoartrit ve benzeri romatizmal hastalıklar gibi genellikle inflamasyona bağlı ve uzun süre analjezik ilaç verilmesini gerektiren durumlarda yararlıdırlar; bağımlılık yapmamaları, antiinflamatuvar etkilerinin bulunması ve terapötik etkilerine karşı tolerans oluşmaması bu grup ilaçların terapötik değerini artırır.⁴⁷

NSAI'lar yüzeysel yapıların ağrılarında, özellikle ağrı hafif veya orta derecede ve künt nitelikte ise, yeterli bir analjezi yaparlar.⁴⁸ Baş ağrısı, myalji, artralji, diş ağrısı gibi genellikle lokal iltihabi reaksiyona bağlı olan ağrı çeşitlerinde de kullanılırlar. Düz kash organlardan kaynak alan kolik biçimindeki veya infarktüs ağrısı şeklindeki şiddetli ağrılarla kemik kırığı, yaralanma ve yanık gibi travmalara bağlı şiddetli ağrılarda ise genellikle narkotik analjezikleri tercih etmek gerekir.⁴⁷

Bu gruptaki ilaçların büyük bir kısmında analjezik etkiye ilave olarak antipiretik etki de bulunur. Bunlara antipiretik-analjezik ilaçlar adı da verilmiştir. Antiinflamatuvar

(antiromatizmal) etkileri nedeniyle iltihabın ana belirtileri olan ağrı, şişlik (ödem), kızarıklık ve sıcaklık artması gibi lokal olayları giderebilirler. NSAİ'ların pek çoğu, sayılan üç tip etkinin tümünü yaparlar yani hem analjezik, hem antipiretik ve hem de antiinflamatuardır.⁴⁷

Etki Mekanizmaları

NSAİ'ların tedavi açısından en önemli etkileri antiinflamatuvar, analjezik ve antipiretik etkileridir.^{47,49,50} Bu etkilerin temel mekanizmasının periferde prostanooidlerin sentezinde aracı olan siklooksijenaz enziminin inhibisyonu olduğu kabul edilir.^{5,32,44,46,49,50-52} NSAİ'ların tüm etkileri prostaglandin sentezinin engellenmesiyle açıklanamaz. Bu etkilerin oluşmasında rolü olan başka mekanizmalar da vardır (kemotaksinin inhibisyonu, sitokinlerin oluşumunun azaltılması v.b).⁴⁹

1. Antiinflamatuvar etki

Akut İnflamasyon bilindiği gibi çeşitli uyaranlara yanıt olarak başlar ve organizmayı korumaya yöneliktir. Kronik İnflamasyon ise organizmaya zarar verir.⁴⁹

Akut inflamasyonu başlatan nedenler arasında enfeksiyon ajanları, antijen-antikor reaksiyonları, otoimmün reaksiyonlar ve termal uyaranlar, radyasyon, travma gibi fiziksel hasarlar sayılabilir.^{49,53}

Diş hekimliğinde de cerrahi travmayla başlayan İnflamasyon ve buna bağlı ödem, ağrı ve trismus gelişmesi en önemli sorunlardan biridir. Bir apikal abse, cerrahi çekim gibi İnflamasyon uyaranları ile karşılaşma olasılığı hiç de az değildir. Örneğin, diş çekimiyle oluşan travma doku hasarına neden olur. Böylece kan damarlarının dilatasyonu ile hasarlı bölgeye kan akımı artar. Trombosit ve lökosit adezyonu, inflamasyon bölgesine lökosit göçü oluşur. Kapiller permeabilite artışı ödeme neden olur. Sinir uçlarının duyarlılığına bağlı olarak ağrı algılanır.^{29,49}

İnflamasyon alanında bu değişikliklerin olduğu dönemde çeşitli kimyasal medyatörler (histamin, serotonin, prostaglandin, bradikinin vb.) sentezlenir ve/veya salıverilir.^{6,32,54} Akut inflamatuvar reaksiyonda prostaglandinler diğer mediyatörlerden sonra (hasardan 6-12 saat sonra) sıvı ve eksuda da görülür (özellikle PGE₂).⁴⁹

Lökositler inflamasyonda önemli rol oynarlar. Kemotaksis, migrasyon, fagositoz işlevlerine ek olarak kimyasal medyatörleri de açığa çıkarırlar. Lökositlerden serbestlenen lizozomal enzimler hücre membranındaki fosfolipidlerden araşidonik asidin ayrılmasına neden olurlar. Araşidonik asitten siklooksijenaz enzimi (COX-1, COX-2) aracılığı ile prostasiklin, prostaglandin, tromboksan A2 oluşur. Lipooksijenaz enzimi aracılığı ile de lökotrienler sentezlenir.^{5,49}

Prostaglandinlerin ve lökotrienlerin, İnflamasyonun başlama belirtilerine (ödem oluşumu, lökosit infiltrasyonu, ağrı oluşturan bradikinin ve öteki medyatörlerin etkinliğini artırma vb.^{27,29,49}) katkıları fazladır.^{5,29,32,50,54}

En güçlü inflamatuvar prostanoidler, PGE₂ (prostoglandin E₂) ve prostasiklin (PGI₂)'dir. PGE₂ ve diğer araşidonik asit metabolitlerinin kemik rezorbsiyonunun artmasında ve periodontal hastalığın çeşitli şekillerinde proinflamatuvar rolü aldığı kabul edilmiştir. Lökotrienlerin (özellikle LTB₄) düzeylerinin gingival inflamasyonla ilişkili olarak arttığı da saptanmıştır.⁴⁹

İnflamasyonun akut fazında monositer makrofajlar ve epitel hücrelerinden serbestlenen sitokinler de önemli rol oynar. Özellikle interleukin -1 (IL-1) ve tümör nekroz edici faktör (TNF- α) inflamasyonda etkinliği olan en önemli sitokinlerdir. Sitokinlerle indüklenen lökosit proteinleri kemotaksis ve migrasyonda rol oynar.

Sitokinler proinflamatuvar belirtilerin çoğunu oluştururlar. Ateş, polimorfonükleer lökositlerin aktivasyonu, adezyon proteinlerinin indüksiyonu, siklooksijenaz ve

lipooksijenazın indüksiyonu, öteki sitokinlerin oluşumunun uyarılması bunlar arasındadır.⁴⁹

Aktif oksijen radikalleri de (özellikle makrofajlar ve polimorfonükleer lökositler tarafından üretilen) inflamatuvar reaksiyonlarda artmış durumdadır. NSAİ'ların çoğunun İnflamasyon medyatörlerinden olan lökotrienler ve diğer medyatörler üzerinde etkinlikleri yoktur. Buna karşın antiinflamatuvar etki gösterirler. Bu çelişki; NSAİ'ların etki mekanizmalarının sadece prostaglandin sentez inhibisyonu olmadığını düşündürür.⁴⁹

NSAİ'lar periferde prostanoidlerin sentezini baskılar, lökosit migrasyonunun ve kemotaksinin inhibisyonunu, fagositozun önlenmesini sağlarlar. Ayrıca sitokinlerin (interleukin-1, TNF) oluşumunu azaltırlar. Aktif oksijen radikallerinin artışını engellerler. Lizozomal enzimlerin salınmasını baskılar. Bradikinine bağlı inflamasyon belirtilerini önlerler. Süperoksit üretimini baskırlar. Membranda fosfolipaz -C aktivitesini inhibe ederler. Kıkırdak metabolizmasını etkilerler. Plazma proteinlerinden antiinflamatuvar etkili peptid oluşumunu uyarırlar. Bazı NSAİ'lar değişen derecelerde lipooksijenaz enzimini inhibe ederler.^{6,47,49,50}

2. Analjezik etki

Ağrı, rahatsız edici bir uyarıcı olarak çoğunlukla doku hasarıyla oluşan inflamasyon sonucu indüklenir.^{27,53} Ağrı reseptörlerinin (nosiseptörlerin) uyarılması da ağrı algılanmasına yol açar. Nosiseptörler çeşitli ağrılı uyarıcılar için özelleşmiş reseptörlerdir. Sinir liflerinin serbest uçlarında bulunur ve ağrılı uyarıcılara cevap verir.⁴⁹

Ağrı yapıcı kimyasal ve mekanik etkenler periferde prostaglandin sentezini arttırmırlar.^{27,29,47,49,50} Örneğın operasyon sonrası ilk 3-8 saat arasında ağrı çok şiddetlidir. Prostaglandin ve PGE₂, bradikinin ve öteki aljezik mediyatörlere nosiseptörlerin duyarlılığını artıran hiperaljezik ağrı medyatörleridir.^{27,29,30,50,55} Siklooksijenaz enzimi (COX-1 ve COX-2) hiperaljezinin santral ve periferik mekanizmalarını düzenlemekte etkilidir.

NSAİ'lar periferik etkili analjezikler olmalarına karşın SSS 'de prostaglandin sentezini inhibe ederek santral yoldan da analjezi sağlayabilirler.⁵ NSAİ'ların analjezik etkisinin prostaglandin sentezi inhibisyonundan farklı bir mekanizmayla oluştuğunu ileri süren çalışmalar da vardır. Bu araştırmalara göre NSAİ'lar periferik veya santral nöronlarda antinosiseptif etki oluşturarak analjezik etki gösterirler.⁴⁹

3- Antipiretik etki

Ateş; enfeksiyon, inflamasyon, malignite, çeşitli hastalıklar ve doku hasarının sonrasında oluşabilir. Ateşe neden olan maddeler pirojen madde olarak adlandırılır. Bakteri, virüs, polipeptidler vb. ekzojen pirojenler makrofajlardan endojen pirojenlerin serbestlenmesine neden olur. İnterleukin-1, interferonlar, tümör nekroz edici faktör gibi sitokinler endojen pirojenlerdir.⁴⁹ Bunlar hipotalamusta termoregülatör merkezi uyarırlar. Bu bölgedeki PGE'lerin sentezini artırarak onların aracılığı ile ısı üretiminde artma, ısı kaybında azalma oluştururlar. Termoregülatör merkez uyarıldığında daha yüksek ısı değeriine ayarlanmış olur ve ateş yükselir.⁴⁹

NSAİ'lar PGE₂ (prostoglandin E₂) sentezini baskılayarak ısı kaybını artırır, ateşi düşürürler. Ciltte vazodilatasyon ve terleme aracılığı ile ısı kaybı artar. NSAİ'lar yükselmiş vücut ısısına etkilidir. Normal vücut ısısını veya egzersiz, sıcak çarpması gibi faktörlerle yükselen ısıyı (hipertermi) etkilemezler.⁴⁹

NSAİ'ların istenmeyen etkileri

Terapötik etkileri gibi istenmeyen tesirlerin çoğundan, hedef organ ve sistemlerdeki prostaglandin sentezini baskılamaları sorumlu tutulur. Toksik etkilerinin bir kısmının ise (Reye sendromu, SSS toksisitesi vb.) nedeni bilinmemektedir.^{29,49}

1. Gastrointestinal (GİS) etkiler

NSAİ'ların hemen hepsiyle görülebilen (asetaminofen ve COX-2 spesifik inhibitöleri dışında) en önemli toksik reaksiyonlardır.^{27,29,47} Çeşitli NSAİ'ları göre değişen sıklıkta ve şiddette bulantı, kusma, diyare, karın ağrısı, dispepsiden, mide kanaması, ülserasyon, perforasyona kadar genişleyen bir görünümdeydir. NSAİ'ları kullananların yaklaşık % 20'sinde görülür. Ancak çoğu ciddi boyutlarda değildir. Bazen de kısa süreli kullanıldığında bile mide ülserine neden olabilir. Gastro intestinal toksisitesinin bir nedeni oral yoldan kullanılmaya bağlı lokal irritasyondur. Asit özellikteki bu ilaçlar midenin asit ortamında noniyonize olarak mide mukozasına geri diffüzyon olur. Böylece daha az asit olan mukoza hücrelerinde birikerek hasar oluştururlar (iyon tuzağı veya iyon kapanı). Lokal iritasyon dışında oral uygulamayla birlikte parenteral veya rektal kullanılmayla da oluşan mide üzerine toksisitenin ise prostaglandin senteziyle ilişkisi vardır.⁴⁹

Prostaglandin E2 ve prostasiklinin mide mukozasındaki kan akımını ve bikarbonat salgılanmasını artıran, epitelin yenilenmesini sağlayan, mide asit sekresyonunu azaltan ve koruyucu mukus sekresyonunu artıran etkileri olduğu bilinmektedir. NSAİ'lar prostaglandinlerin sentezini engelleyerek bu koruyucu etkilerin de ortadan kaybolmasına neden olur. Bu etkiler; siklooksijenaz enzimini inhibe eden aktivitelerine göre her NSAİ için farklı şiddette olabilir.⁴⁹

NSAİ'ların GİS üzerindeki olumsuz etkilerini artıran başka faktörler de vardır.

Bunlar; ileri yaş, ülser öyküsü, ailelerinde ülser hastalığı geçirmiş görülenler, kortikosteroid ve oral antikoagülanların NSAİ'larla birlikte alınması, yüksek dozda NSAİ kullanılması, birden fazla NSAİ'ların birlikte alınması, ciddi sistemik hastalıkların varlığı gibi risk faktörleridir. Ayrıca sigara, alkol kullanılması ve helicobacter pylori'li enfeksiyonlarda gastrointestinal ülserler için olası risk faktörleridir.⁴⁹

Genellikle NSAİ'larla görülebilen mide kanamaları anemiye yol açabilecek şiddette değildir. Anemi ancak kronik kan kaybı, menstrüasyon kanamaları, demir eksikliği vb. durumlarda oluşabilir. GİS'le ilgili olumsuz etkileri hafifletmek için yararlı olabilecek bazı önlemler alınabilir. Örneğin, ilaçlar yemekten sonra alınabilir. Hatta istenmeyen tesirlerin sabah yerine akşamları ilaç alındığında daha az olduğu ileri sürülmektedir.⁴⁹

Ayrıca NSAİ'lada birlikte bir PGE analogu olan misoprostol vb. kullanılabilir.

2. Hematolojik etkiler

NSAİ'lar trombositlerin siklooksijenazını inhibe ederek tromboksan A₂'nin sentezini engeller, kanama eğilimini artırır (özellikle aspirin). NSAİ'ların kanama ve pıhtılaşma ile ilgili istenmeyen tesirlerin nedeni olan trombosit siklooksijenazının inhibisyonu aspirin dışındakilerde geçicidir. NSAİ'lar trombosit fonksiyonunu bozarlar ancak bunlarla kanama oluşması, klinik olarak önemli değildir. Protrombin zamanı da etkilenmez. Uzun etki süreli NSAİ'lar (oksikamlar gibi) kısa süreli olanlara göre (diklofenak, ketorolak gibi) hemostazın bozulmasında daha fazla risk taşır. NSAİ'larla seyrek de olsa trombositopeni, hemolitik anemi, agranülostoza, lökopeni, aplastik anemi görülebilir.^{27,29,49} NSAİ'larla oluşabilecek kanama komplikasyonları için 60 yaş üzerindeki hastalar, hemofili gibi kan hastalığı olanlar, karaciğer fonksiyon yetersizliği, trombositopeni, alkol ve oral antikoagülan kullananlar yüksek risk taşırlar. NSAİ'ların trombosit agregasyonunu inhibe ederek kanama zamanını uzatmaları diş hekimliğinde

de olumsuz etkilerindedir.⁴⁹

3- Böbrekler üzerine etkileri

Çok yaygın olmayan bu etkiler böbrek kan akımının azalması, glomerüler filtrasyonda azalma, sodyum ve su retansiyonu, hiperkalemi, akut böbrek yetmezliğidir. Akut interstisyel nefritle birlikte nefrotik sendrom ve papiller nekroz ise çok seyrek görülebilir. Bu tesirlerin de prostaglandin sentez inhibisyonuyla ilişkisi vardır. Renal prostaglandinler böbrek kan akımını düzenlerler, reninin açığa çıkışını baskırlar, sodyum klorür reabsorpsiyonunu düzenlerler. Prostaglandinlerin antidiüretik hormon üzerine olan inhibitör etkisi NSAİ'larla kaldırıldığında sodyum ve su retansiyonu artar, ödem oluşabilir.^{27,29,49}

Parasetamol renal prostaglandin oluşumunu engellemez. Bazı NSAİ'ların da böbrek fonksiyonu üzerindeki etkileri farklıdır. Diklofenak ve indometazin, antiinflamatuvar dozda böbreklerde PGE₂ düzeyini % 50 azaltır. Pirazolonlarla su ve tuz tutulması daha sık görülür. NSAİ'ların (özellikle indometazin) kullanılması hipertansif ve normotansif kişilerde kan basıncının yükselmesine neden olabilir.⁴⁹

4. Kardiovasküler etkiler

Hipertansiyon, konjestif kalp yetmezliği NSAİ'larla şiddetlenebilir. Aritmi görülebilir. İndometazinin hipertansiyon hastalığına kaynak oluşturabileceği ileri sürülmektedir.^{27,29,49}

5. Karaciğere etkiler

Transaminazlar yükselebilir. Kolestatik sarılık ve seyrek de olsa karaciğer yetmezliği görülebilir.⁴⁹

6. Santral sinir sistemi (SSS) etkileri

Baş ağrısı, baş dönmesi, titreme, uyuklama, depresyon, kulak çınlaması,

huzursuzluk, dikkat azalması, psikoz, epilepsi provakasyonu, aseptik menenjit görülebilir. Baş ağrısı (frontal) ve baş dönmesi indometazinle daha sık oluşur. Doza bağlı olarak da artar. NSAİ'larla oluşan SSS tesirleri genellikle geçicidir.⁴⁹

7. Alerjik reaksiyonlar

En yaygın alerjik reaksiyon ciltte kızarma, kaşıntı ve ürtikerdir.^{27,29,49} Bu reaksiyonlar immün sistemle ilişkilidir. Duyarlı kişilerde ek olarak anjiyo ödem, bronkokonstriksiyon, hipotansiyon, astma (özellikle nasal poliple birlikte) görülebilir. NSAİ'ları kullananların % 0.3'ünde alerji oluşabilir. Özellikle astmalı, nasal polipli veya kronik ürtikerli hastalarda düşük dozlarla da oluşabilir. Siklooksijenaz enziminin güçlü inhibitörü aspirin ve indometazinin bazı astmalılarda bronkokonstriksiyon oluşturması, siklooksijenaz enzim inhibisyonu sonucu lökotrien sentezini artırmasına bağlanır.

Kimyasal yapıları farklı olmasına karşın NSAİ'lar arasında çapraz duyarlılık vardır.

Diş hekimliğindeki mukoza ve dişeti ülserasyonlarının nedeni, NSAİ kullanılmasıyla gelişebilen aşırı duyarlılık reaksiyonları olabilir.⁴⁹

Diklofenak

Fenil asetik asit türevidir.^{49,56} Naproksen, indometazin gibi bazı NSAİ'lardan daha güçlü siklooksijenaz inhibitörüdür. Lökotrienlerin sentezini de engeller. Lökositlerden serbest araşidonik asidin intraselüler konsantrasyonunu azaltır.

Oral yoldan alındığında emilimi iyidir. Kullanılan preparatın özelliğine göre 25 dakika ile 6 saat arasında doruk kan konsantrasyonuna ulaşır. Plazma proteinlerine % 99 oranında bağlanır.^{49,56}

Sinovyal sıvıya geçerek birikir ve böylece etkisi uzun süre devam eder. Sistemik biyoyararlanımı ilk geçiş etkisiyle karşılaştığı için % 50 oranında azalır. Karaciğerde 4-hidroodiklofenaka metabolize olur. Bu metabolit ve diğer hidroksillenmiş şekilleri büyük

oranda idrarla % 35 oranında da safrayla atılır. Eliminasyon yarı ömrü 1-2 saattir.^{49,56}

Diklofenak'ın tedavide kullanımı

Oral ve parenteral olarak 25-50 ve 75 mg'lık dozlarda kullanılır. Romatoid artrit, osteoartrit ve ankilozan spondilitin uzun süreli tedavisinde naproksen ve indometazinden daha güçlü etki gösterir. Ayrıca akut kas-iskelet ağrılarında (tendinit, bursit v.b), postoperatif ağrılarda ve dismenorenin kısa süreli tedavisinde kullanılır. Diş hekimliğinde 3. molar cerrahisi sonrası postoperatif ağrı ve şişmeyi önlemek için operasyon öncesi uygulanan 50 mg diklofenak ve 10 mg prednizolon kombinasyonunun daha iyi etki sağladığı gösterilmiştir.⁴⁹

Diklofenak, sodyum veya potasyum tuzu şeklinde kullanılır. Enterik kaplı tabletlerle 50 mg diklofenak ve PGE (prostoglandin E) analogu misoprostolün kombine preparatları Avrupa da kullanılmaktadır.⁴⁹

Parenteral yoldan kullanmak için (i.m. enjeksiyon) ve cilde lokal uygulamaya özgü jel şeklinde preparatları, solüsyonları, supozituarları, ve oftalmik preparatları vardır.⁴⁹

Oftalmik preparatları katarakt cerrahisinde yalnız preoperatif ve postoperatif kullanılır. Bu şekilde postoperatif oftalmik İnflamasyonun önlenmesi ve kontrolü sağlanır.⁴⁹

Diklofenakla oluşabilen toksik tesirler diğer NSAİ'lara benzer. Mide kanaması, ülserasyon gibi GİS tesirler, baş dönmesi, kulak çınlaması v.b. gibi SSS'ne ilişkin tesirler görülebilir. Sıvı retansiyonu, ödem, hepatit, sarılık ise seyrek görülebilen diğer toksik tesirlerdir.⁴⁹

Kortikosteroidler

Kortikosteroidler, adrenal korteks tarafından salgılanan steroid yapılı hormonlar ve bunların sentez suretiyle yapılan aynı yapıdaki analoglarıdır. ACTH

(adrenokortikotropik hormon veya kortikotropin), ön hipofiz tarafından salgılanan ve adrenal kortekste kortikosteroid hormonların sentez ve salgılanmasını kontrol eden hormondur.⁴⁷

Kortikosteroidler antiinflamatuvar, antialerjik ve immünosüpresif etkileri nedeniyle en sık kullanılan ilaçlardandır.^{47,49,56} Tedaviye 1940'larda girmiş ve o zamandan beri daha etkili ve daha az yan tesirli birçok türevleri yapılmıştır.⁴⁷

Glukokortikoidler

Glukokortikoidler glukoz metabolizmasını belirgin şekilde etkiledikleri için bu adı almışlardır. Doğal glukokortikoidlere ilaveten korteksin androjenik steroidlerini de salgılar. Korteksten en fazla salgılanan androjen dehidroepiandrosteron (DHEA)'dır. Daha az miktarda androstenedion ve çok az miktarda da testosteron salgılanır.^{47,49}

Steroid deyimi, dört halkalı bir yapı olan siklopentanoperhidrofenantren iskeletinden türeyen maddeler için kullanılır. Sentetik glukokortikoidler genellikle ağızdan kullanılırlar ve mide barsak mukozasından kolayca absorbe edilirler. Karaciğerdeki metabolizmaları nitelik bakımından doğal kortikosteroidlerinkine benzer ancak nicelik (metabolize edilen fraksiyon ve metabolizma hızı) bakımından arada farklar bulunur. Proteine bağlanma yönünden de aynı farklar vardır.⁴⁹

Glukokortikoid ilaçlar suda fazla çözünmediklerinden, parenteral yoldan verilmeye özgü preparatları suda çözünen süksinat ve asetat esterleri ile yapılır. Bunlar intravenöz olarak veya öteki yollardan enjekte edilebilirler. Asetat, diasetat, hekzaasetonid ve pi-valat esterleri ise suda az çözünürler, intramüsküler veya cilt altı yolundan enjekte edilebilirler. Dokuda hidrolize steroidin aktif hale geçmesi ve absorpsiyonu yavaş olduğundan bir enjeksiyondan sonra etkileri günlerce hatta aylarca sürer.⁴⁹

Etki mekanizmaları

Glukokortikoidler ve mineralokortikoidler hedef organlarda hücre membranını aşip sitoplazma içine girerler ve orada reseptör protein ile birleşirler.^{47,49,50} Kortikosteroidlere özgü protein, östrojenik ve androjenik diğer steroid maddelerle bağlanmaz. Kortikosteroid - reseptör- protein kompleksi hücre çekirdeğine girer. Orada kendine özel genleri etkileyerek depresyon yapar. Dolayısıyla özel mRNA türlerinin yapımını artırır. Böylece ribozomlarda protein sentezi hızlandırılır. Bazı türevlerde ise söz konusu kompleks, genlerde depresyon yapar, mRNA sentezini ve dolayısıyla protein sentezini azaltır.^{47,49,50}

Fizyolojik ve farmakolojik etkiler

Karbonhidrat metabolizması

Glukokortikoidler insuline zıt yönde etki yaparlar. Glukoneojenezi artırır.^{47,49,50,57} Hücre içine glukoz girişini azaltırlar. Glukoneojenezin artması ve utilizasyonun azalması, gliseminin yükselmesine neden olur. Glukokortikoidler karaciğer hücrelerinde glukoneojenezde rol alan enzimleri indüklerler.^{47,49,50}

Protein metabolizması

Glukokortikoidler genellikle protein sentezini inhibe ederler (antianabolik etki) ve protein yıkımını artırır (katabolik etki). Son etki nedeniyle proteinden, artan miktarda aminoasitlerin oluşması ve onların da karaciğerde deaminasyonu üre ve amonyak oluşumunu artırır.^{47,49,50,57} Katabolik etkinin şiddeti organ ve dokuya göre farklı derecede olur. En şiddetli etki timus, lenf düğümleri ve dalakta olur. Bu lenfatik yapılar glukokortikoid ilaçlarla tedavi sırasında protein kaybı nedeniyle belirgin şekilde ufarılırlar. Yüksek dozda uzun süre verilirse büyüme hormonu salgılanmasını inhibe ederler ve çocuklarda büyümeyi durdururlar.⁴⁹

Yağ metabolizması

Yağ hücresine glukoz girişini azaltırlar.^{47,49,50,57} Yüksek dozda verildiklerinde yağın vücuttaki dağılımını değiştirirler. Böylece cushing sendromu gibi aşırı kortizol salgılanması halinde meydana gelen tabloya benzer bir görünüş ortaya çıkar. Enseye ve supraklavikular bölgeye yağ birikir (bufalo hörgücü). Aynı şekilde yüzde, cilt altı yağ dokusu artar (ay dede yüzü). Buna karşılık ekstremitelerde cilt altı yağ dokusu erir.^{47,49}

Antiinflamatuvar etki

Glukokortikoidler suprafizyolojik konsantrasyonlarda akut ve özellikle kronik iltihap olayını inhibe ederler.^{45,47,49,50} İltihap olayı hangi etkene bağlı olursa olsun (mikroorganizma, kimyasal etkenler, mekanik etkenler, irradiyasyon, ısı, immünojenik sataşma gibi) inhibe edilir.^{47,49,50,54} İltihabın ortak makroskopik özelliklerini oluşturan belirtiler (tumor, rubor, calor, dolor, functio laesa: yani sırasıyla şişlik (ödem), kızarıklık, sıcaklık, ağrı ve fonksiyon kısıtlanması) bu ilaçlar tarafından ortadan kaldırılır.^{47,50} İltihabın erken histolojik belirtileri olan olayları (kapiler dilatasyonu, damar çeperine fibrin çökmesi, serodiapedez ve lokal ödem, lökositlerin iltihap alanına migrasyonu ve fagositik etkinlik artması gibi) ve geç histolojik belirtilerini oluşturan olayları (fibrozis, kapillerlerin proliferasyonu, kolajen birikmesi ve nihayet nedbeleşme gibi) inhibe ederler.^{47,49,54} Ancak hastalığın altında yatan ve iltihap reaksiyonunu tetikleyen patolojik olayı etkilemezler. Antijen-antikor birleşmesi veya antijen tarafından duyarlı lenfositlerin aktive edilmesi sonucu başlayan allerjik iltihap olayı da, glukokortikoidler tarafından inhibe edilir.^{47,49}

Enfeksiyon etkenlerinin neden olduğu bazı iltihap türlerinde, etkeni dokuda bloke etmek için iltihap dokusu bir savunma mekanizması oluşturur (tüberküloz lezyonlarında olduğu gibi). Bu durumda iltihabın kaldırılması istenmez. Bazı cilt veya göz

lezyonlarında olduğu gibi, antibiyotik veya diğer uygun bir kemoterapötik ile birlikte kullanılmak suretiyle glukokortikoidlerin antiinflamatuvar etkilerinin zararlı olabilecek sonuçları önlenebilir. İltihabın nedenin belli olmadığı çeşitli romatizmal hastalarda (romatoid artrit gibi) iltihap yararlı bir savunma mekanizması değil, görünüme göre zararlı olan ve fonksiyonu kısıtlayan bir mekanizmadır. Glukokortikoidler, özellikle iltihabın yararlı bir savunma mekanizmasından ziyade zararlı bir engel oluşturduğu durumlarda ilaç olarak tercih edilirler. Kronik iltihap olayı üzerinde akut iltihap olayı üzerinde olduğundan daha etkilidirler. Bu durumlarda suprafizyolojik dozda verilmeleri gerekir. Yerine koyma tedavisi için kullanılan ufak dozlarda antiinflamatuvar etkinlikleri belirgin değildir.^{47,49}

Öte yandan iltihaba bağlı temel belirtiler, altta yatan patolojik sürecin teşhisi ve seyrinin izlenmesi bakımından önemli göstergelerdir. İltihabı palyatif bir şekilde maskeleyen ve hekimin teşhis ve izleme olanağını azaltması glukokortikoid ilaç tedavisinin olumsuz bir yanısıdır.^{26,47,49,54}

İmmünosüpresif etki

Glukokortikoidler bazı yapılarda protein sentezini inhibe ederler. Ancak IgG ve IgE gibi hümmoral immüniteden sorumlu faktörlerin yapımını ve kandaki düzeyini etkilemezler. İmmünosüpresif olarak, organ transplantasyonunda transplantın reddini önlemek için yüksek dozda kullanılırlar.^{47,49,57}

Hematopoetik sistem üzerine etkisi

Glukokortikoidler kemik iliğinde alyuvar, nötrofil, lökosit ve trombosit yapımını artırır. Bu hücrelerin kandaki düzeyini yükseltirler. Eozinofil lökositlerin yıkımına bağlı olarak eozinofil lökositlerin düzeyini azaltırlar, eozinofili yaparlar.^{47,49,50}

Santral sinir sistemi (SSS) üzerine etkisi

Glukokortikoidler, SSS üzerinde genellikle hafif eksitatör etki yaparlar.^{47,49,50,57}

Öfori, uykusuzluk, huzursuzluk ve motor etkinlikte artışa sebep olurlar. Psikoz öyküsü olan hastalarda psikozun aktivasyonuna neden olabilirler. Epilepsili hastalarda nöbetleri sıklaştırabilirler.^{47,49}

Böbrekler üzerine etkisi

Glukokortikoidlerden bazıları mineralokortikoidler kadar değilse bile tübülüs hücrelerinde aldosteron reseptörlerini etkileyerek Na⁺ ve onunla birlikte su reabsorbsiyonunu artırır. Buna karşılık K⁺, ve H⁺ kaybını artırır. Ödem ve hipokalemik alkaloz yaparlar. Serbest su klirensini artırır. Ürik asit atılmasını kolaylaştırır.^{47,49,56}

Kardiyovasküler sistem üzerine etkileri

Glukokortikoidler damar düz kaslarının ve miyokardın adrenerjik tenbihlere verdikleri yanıtı artırır. Endotoksin şokunda gelişen damar bozukluklarını (özellikle küçük çaplı venlerde oluşan ve akciğer ile karaciğer gibi önemli organlardan kan akışını engelleyen spastik oklüzyonu) ortadan kaldırır. Hipotansiyon halinde damarların vazokonstriktör maddelere duyarlılığını artırır. Beyin ödemi ortadan kaldırır.^{47,49}

Kalsiyum metabolizması üzerine etkileri

Glukokortikoidler kemiklerin protein matriksini bozarlar. Anti-vitamin D etkileri vardır. Kalsiyumun barsaklardan absorpsiyonunu azaltır, böbreklerden ıtrahını ise artırır. Kemiklerde osteoklastik etkinliğin artması ve protein sentezindeki inhibisyon nedeniyle kemik dokusunun yenilenememesi osteoporozu yol açar. Osteoporoz genellikle kostalarda ve vertebralarda olur.^{47,49}

Çizgili kaslar üzerine etkiler

Protein metabolizması üzerindeki etki sonucu uzun süren glukokortikoid tedavisi çizgili kaslarda erime yapar. Hastada halsizlik ve çabuk yorulma gibi lökomotor bozukluklar gelişir.^{47,49,50,54,57}

Kortikosteroidlerin yan etkileri:

Glukokortikoidler yüksek dozda uzun süreli kullanıldıklarında çok sayıda ciddi yan etkiler oluştururlar. Bunlar genellikle fizyolojik dozların üstünde, fizyolojik ve farmakolojik etkilerin şiddetlenmesi sonucu ortaya çıkarlar. Bunlar;

a. İatrojenik cushing sendromu

Doğal cushing sendromuna çok benzeyen bir durumdur. Başlıca belirtileri ay dede yüzü, ense, omuzlar ve karında yağ toplanması, su ve tuz retansiyonu sonucu ödem ve hipertansiyon, ciltte atrofi, stria oluşumu, travma sonucu kolayca ekimoz meydana gelmesi, akne, kıllanma (hirsutizm), osteoporoz ve çizgili kasların erimesidir. Osteoporoz sonucu vertebra ve kostalarda spontan kırılmalar meydana gelebilir.^{47,49}

b. Psikik bozukluklar

Ruhsal depresyon ve çeşitli psikozlar gelişebilir. İntihar eğilimi oluşabilir.⁴⁹

c. Peptik ülser oluşumu, ve yara nedbeleşmesinde gecikme

Glukokortikoidlerin mide asit salgısını artırmaları, yara çevresinde koruyucu iltihap dokusu ve nedbe meydana gelmesini inhibe etmeleri nedeniyle peptik ülser oluşumuna ve ülserin kolayca perforasyonuna neden olurlar. Yaraların nedbeleşmesini de geciktirirler.^{45,50,54,57}

d. Enfeksiyon gelişmesinin kolaylaşması

Kortikosteroid tedavisi altındaki kimselerde özellikle viral ve fungal enfeksiyonlar kolayca gelişebilir.³⁵ Bazı bakteriyel enfeksiyonlarda sepsis oluşumu kolaylaşır.

Enfeksiyona karşı reaksiyonu azalttıklarından onu maskeleyebilirler.²⁶ Bütün bu yan tesirler glukokortikoidlerin inflamatuvar hücresel reaksiyonu önlemelerine ve immünoşpresyon yapmalarına bağlıdır.^{47,49,57}

e. Ciltte inceleme

Lokal ilaç uygulanması sırasında o bölgede dermis dokusunda kollojen azalır. Gerek epidermis gerekse dermis tabakası incelik. Sistemik tedavi sırasında yaygın olarak görülen bir komplikasyondur.^{47,49,54}

f. Diyabet oluşumu

Hiperglisemi yaparlar ve latent diabetin belirgin hale gelmesine neden olurlar. Diyabeti olanlarda insülin gereksinmesini çoğaltır ve iştahı artırırılar.⁴⁷

g. Halsizlik

Çizgili kaslar üzerindeki etkilerine bağlıdır. Özellikle yüksek dozda alındıklarında ortaya çıkar.⁴⁹

h. Göz

Lokal uygulama halinde kornea ülseri yaparlar. Gerek lokal ve gerekse sistemik olarak verildiklerinde göz içi basıncında artma, bazen glokom krizi, posterior suprakapsüler katarakt ve görme bozukluğu oluşturabilirler.^{47,54}

ı. Öteki yan tesirler

İntrakraniyal basınç artışı, kanın koagülasyon yeteneğinin artması (hiperkoagülabite), ateroskleroz gelişmesinin hızlanması, konvülsiyonlar, çocuklarda büyümenin yavaşlaması, kadınlarda amenore yapabilirler. Tromboembolizm eğilimini artırırılar. Ciltte telenjektazi varsa bunu çoğaltırılar. Eklem içine enjeksiyon halinde eklemde yapısal harabiyet oluşturabilirler. Grand mal epilepsili hastalarda nöbetleri sıklaştırırılar.⁴⁷

i. İlaç kesilmesi sorunu

Kortikosteroidlerle tedavide ilaç birden kesilmemelidir. İlacın dozu yavaş yavaş ve uzun bir sürede azaltılmalıdır. Hipotansif adrenal kriz meydana gelebilir.⁴⁷

Diş hekimliği açısından kortikosteroidler

Sözü edilen ilaçlar iki nedenden ötürü bir diş hekiminin ilgi alanına girerler. Birincisi, güçlü aktivite gösteren bu maddeler sıklıkla reçetelere yazılmakta ve bu durumda diş hekiminin steroid almakta olan hasta ile karşılaşma şansını artırmaktadır. İkincisi ise preparatların diş hekimliği pratiğinde de sık olarak kullanılmalarıdır.⁴⁷

Herhangi bir nedenden ötürü sistemik kortikosteroid almakta olan hastalarda enfeksiyonlara karşı direnç azalır. Bu konu göz önünde bulundurularak ağız içinde yapılan çalışmalarda aseptik koşullara özen gösterilmesi gerekmektedir. Sistemik kortikosteroid alan hastalarda uygun koşullarda bile yara iyileşmesi gecikebilmektedir.^{45,47,54,57} Bu hastalarda geniş spektrumlu antibakteriyel ilaç kullanılması gerekmektedir.

Kortikosteroid tedavisi alan hastalarda psişik değişiklikler ortaya çıkmakta ve streslere karşı duyarlılık görülebilmektedir. Bu nedenden dolayı dental işlemler sırasında hekimin stresi en aza indirgemesi gerekmektedir.⁴⁷

Sistemik kortikosteroid kullanan bir grup hastada yapılan incelemede, bu grup ilaçları almayanlardan farklı olarak periodontal hastalığa rastlanmadığı bildirilmiştir. Ancak yapılan hayvan deneylerinde, alveolar kemikte osteoporozis, periodonta! ligamentlerde dejenerasyon, periodontal dokularda iltihapla birlikte seyreden artmış harabiyet saptanmıştır.⁴⁷

Prednizolon

Prednizolon, kısa etkili kortikosteroidlerdendir. Etkisi 8-12 saat sürmektedir.

Tedavide doğrudan doğruya ve esterleri halinde kullanılır. Hidrokortizon asetatın Corynebacterium hoage ile enzimatik yolla veya selenyum dioksit ile dehidrojenasyonu ve daha sonra hidrolizi ile elde edilir. Esterleri, hidrokortizon esterlerinin elde edilmişlerine benzer yöntemlerle hazırlanır.⁵⁸

Prednizolonun antiinflamatuvar aktivitesi hidrokortizondan dört kat fazla, tuz tutma özelliği ise yaklaşık % 40 daha azdır. Bu nedenle glukokortikoid tedavisinde hidrokortizon ve kortizondan daha avantajlıdır ve antiinflamatuvar olarak kullanıldığında daha az ödem yapar. İnflamatuvar ve allerjik hastalıkların tedavisinde oral yoldan, ayrıca dermatozlarda ise topikal olarak kullanılır.⁵⁸

İmmunolojik cevap ve inflamatuvar reaksiyonları etkilediği için akut enfeksiyonu, herpes zosteri veya gözünde ülserli herpes simpleksi olanlarda kontrendikedir.

Preparatın tedavi dozlarında yan tesirler meydana gelebilir. Yan tesirler sistemik kullanışta olduğu kadar, topikal kullanımda da görülebilir. Peptik ülser, osteoporosis, psikoz ve psikonevrozu olanlarda ancak hayat kurtarıcı olduğu zaman; konjestif kalp yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, diabetes mellitus, enfeksiyöz hastalığı olanlarda ve yaşlı kişilerde de çok büyük dikkatle kullanılmalıdır.⁵⁸

MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı'nda, gömülü alt üçüncü molar dişleri için cerrahi çekim endikasyonu konulan, yaşları 18-36 arasında değişen, 28'i erkek 32'si bayan toplam 60 hasta üzerinde yapıldı.

Çalışmaya katılan hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi. Çalışmada kullanılacak ilaçlara karşı kontrendike bir durumu olanlar çalışmadan çıkarıldı. Hastanın son 2 hafta içinde ilaç kullanmamış olmasına dikkat edildi.

Radyografik inceleme için, her hastadan panoramik radyografi alındı. Standardizasyonu sağlamak amacıyla gömülü alt üçüncü molarların mesio-angular pozisyonda ve kemik retansiyonlu olmasına dikkat edildi.

Operasyonların tamamı aynı hekim tarafından Atatürk Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı ameliyathanesinde lokal anestezi altında yapıldı. Lokal anestezi madde olarak 1/100000 adrenalin ve % 2,5'lük artikain içeren Ultrakain D-S forte (Hoechst) 2 cc kullanıldı. Tüm cerrahi işlemler aynı şartlarda, cerrahi prensiplere uygun olarak tamamlandı. İnsizyon ile son dikişin atılması arasındaki süre operasyon süresi olarak kaydedildi.

Hastalar, her biri 15 kişiden oluşan 4 guruba ayrıldı ve operasyon sonrası aşağıdaki medikal tedaviler uygulandı.

1.Grup:

Operasyondan hemen sonra etken maddesi prednizolon olan Prednisolon Ampul (Fako) 1 ml IM tek doz olarak uygulandı. İlaveten etken maddesi parasetamol olan Minoset (Roche) 500 mg tablet, oral yoldan 5 gün süreyle hastaya kullanıldı.

2.Grup:

Operasyondan hemen sonra etken maddesi diklofenak sodyum olan Miyadren Ampul (Fako) 3 ml IM tek doz olarak uygulandı. İlaveten etken maddesi diklofenak potasyum olan Dicloflam (Santa Farma) draje oral yoldan 5 gün süreyle hastaya kullandırıldı.

3.Grup:

Operasyondan hemen sonra etken maddesi prednizolon olan Prednisolon Ampul (Fako) 1 ml IM tek doz olarak uygulandı. İlaveten etken maddesi diklofenak potasyum olan Dicloflam (Santa Farma) draje oral yoldan 5 gün süreyle hastaya kullandırıldı.

4.Grup:

Operasyondan hemen sonra 2 cc serum fizyolojik solüsyonu plasebo olarak IM zerk edildi. İlaveten etken maddesi parasetamol olan Minoset (Roche) 500 mg tablet oral yoldan 5 gün süreyle hastaya kullandırıldı.

Postoperatif dönemde enfeksiyonu önlemek amacıyla tüm hastalara etken maddesi Amoksisilin olan Alfoxil (Abfar) 1gr tablet ve oral antiseptik olarak klorhexidine glukonate içeren Klorhex gargara (Drogsan) verildi. Hastalar operasyonu izleyen dönemde, önerilen ilaç dışında herhangi bir ilaç almamaları ve soğuk-sıcak kompres yapmamaları açısından motive edildi.

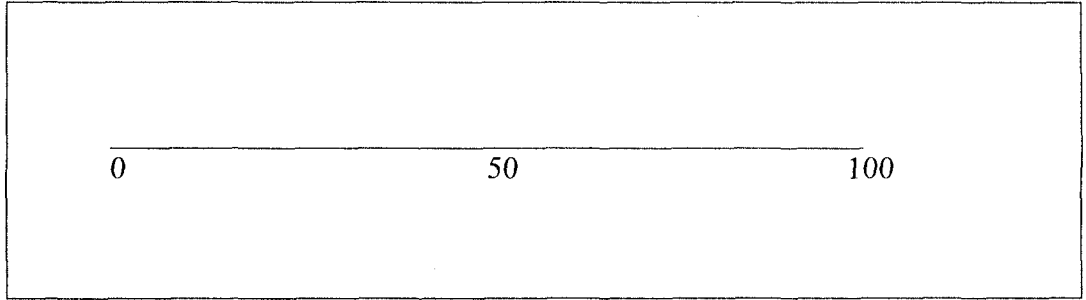
Çalışmada ağrı, trismus ve ödem olmak üzere 3 parametre değerlendirildi.

Postoperatif ağrının değerlendirilmesi

Cerrahi operasyon sonrası oluşan ağrının değerlendirilmesi için görsel teknik olan Visual Analog Skala (VAS) (Şekil 1) kullanıldı.

Ağrının hasta tarafından tanımlanabilmesi için 100 mm'lik yatay çizgiden oluşan bir skala hazırlandı. Hastadan ağrı şiddetini 0 ila 100 arasında değerlendirerek skala

üzerinde işaretlemesi istendi. Operasyonun bitiminden bir saat sonra başlamak üzere postoperatif 1., 2., 3., 4., 5., 6. ve 7. saatlerde bu işaretlemeler yaptırıldı. Daha sonra skalada işaretlenen noktalar milimetrik olarak ölçülerek kaydedildi. (Tablo 1)



Şekil 1. Visual Analog Skala

Trismusun değerlendirilmesi

Trismus miktarını değerlendirmek için operasyon öncesi, postoperatif 1. gün ve postoperatif 7. gün maksiller ve mandibular sağ santral dişlerin, kesici kenarları arası mesafe, kumpas (BEST Vernier Caliper 0-150 mm) ile ölçülerek ağız açıklığı olarak kaydedildi. (Tablo 2)

Ödemin değerlendirilmesi

Cerrahi operasyon sonrası oluşan ödem miktarını belirlemek amacıyla operasyon öncesi, postoperatif 1. gün ve postoperatif 7. günlerde yüzdeki bazı anatomik noktalar arası mesafeler ölçülerek yüz mesafesi belirlendi. Bu amaçla gözün dış kenarı ile mandibular köşe arası mesafe ve kulak memesi ile ağız köşesi arası mesafeler ölçülerek kaydedildi. (Tablo 2) Bu mesafelerin toplanıp ikiye bölünmesi ile elde edilen sonuç yüz mesafesi olarak kaydedildi. (Şekil 2)

$$\text{Yüz Mesafesi} = \frac{\text{Gözün dış ken.---Mand. köşe + Kulak memesi---Ağız köşesi}}{2}$$

Şekil 2.Yüz mesafesinin belirlenmesi

İstatistiksel değerlendirme

Elde edilen verilerin istatistiksel olarak değerlendirilmesinde SPSS 11.0 paket programı kullanıldı. VAS ile elde edilen ağrı değerleri, ağız açıklığı ve yüz mesafesi verilerinin gruplar arası karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Farklı bulunan grupların tespitinde çoklu karşılaştırma metodlarından Duncan testi yapıldı ve $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Tablo 2.Hasta Takip Formu

Hastanın	
Adı :	Tarih :
Soyadı :	Operasyon süresi :
Yaşı :	Hasta grubu :
Cinsiyeti :	
Trismusun Değerlendirilmesi	
	Preoperatif Postoperatif 1. gün Postoperatif 7. gün
Mesafeler (mm)
Ödem değerlendirilmesi	
	(Göz. dış ken.--Mand. Köşe) (Kulak memesi---Ağız köşesi)
Preoperatif
Postoperatif 1. gün
Postoperatif 7. gün

BULGULAR

Yapılan çalışmada, her biri 15 hasta içeren 4 grupta gömülü alt 20 yaş dişine sahip toplam 60 hasta üzerinde cerrahi çekim yapıldı. Hastaların 28'i (% 42) erkek ve 32'si (% 58) bayandı. Yaşları 17 ile 32 arasında değişen hastaların yaş ortalaması 24 idi.

Operasyondan sonra alınan verilere göre postoperatif ağrı, trismus ve ödem değerlendirildi.

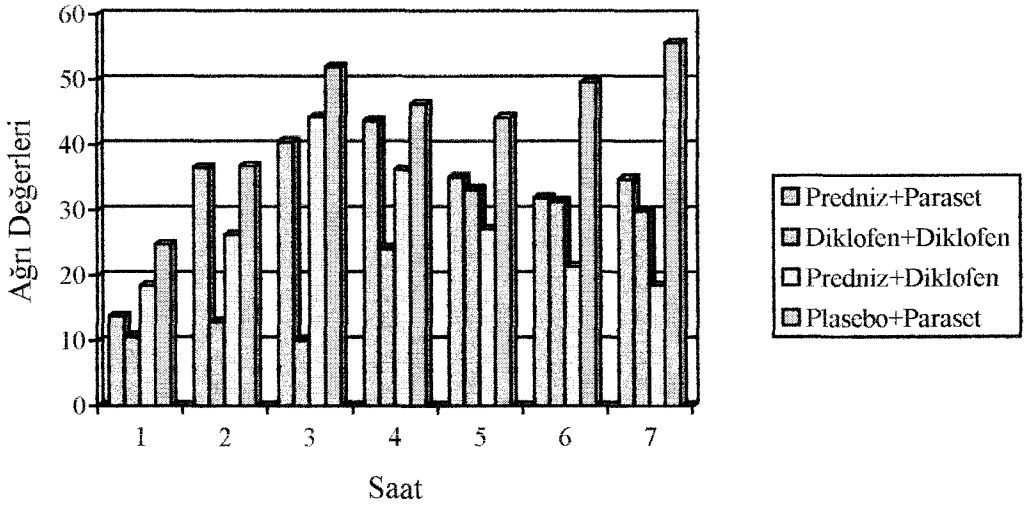
Postoperatif ağrı ile ilgili bulgular

Operasyon sonrası ağrı değerleri, operasyondan bir saat sonra başlamak üzere ilk 7 saat boyunca Visual Analogue Scala (VAS) ile değerlendirildi. VAS ile elde edilen ağrı ile ilgili bulgular ve istatistiksel sonuçlar Tablo 3 ve Şekil 3 de görülmektedir.

Tablo 3. Visual Analogue Scala (VAS) ile değerlendirilen ağrı ile ilgili bulgu ve istatistiksel sonuçlar.

Saat	1.Gurup		2.Gurup		3.Gurup		4.Gurup		P
	Prednizol+Parasetam	Diklofen+Diklofen	Prednizol+Diklofen	Plasebo+Parasetam	Ortalama	SD	Ortalama	SD	
1.Saat	13.800	16.777	10.733	17.507	18.467	25.374	24.800	27.032	>0.05
2.Saat	36.600	23.182	12.933	17.709	26.267	24.918	36.733	23.417	0.016
3.Saat	40.533	29.425	10.200	9.313	44.333	33.942	51.933	27.262	0.002
4.Saat	43.733	21.829	24.200	20.987	36.200	30.223	46.333	28.957	>0.05
5.Saat	35.133	25.433	33.266	20.457	27.133	22.636	44.267	26.163	>0.05
6.Saat	31.933	26.868	31.400	20.542	21.333	19.367	49.600	30.338	0.024
7.Saat	34.866	26.087	30.000	22.903	18.533	20.972	55.667	33.604	0.003

Yapılan analizler sonucu VAS1, VAS4 VE VAS5 saatlerde gruplar arasında istatistiksel (ANOVA) olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 3). Birinci, 4. ve 5. saatlere ait varyans analiz tabloları Tablo 4, 5 ve 6 da görülmektedir.



Şekil 3. Visual analog skala ile elde edilen postoperatif ağrı ile ilgili bulgularının grafiği

Ek tablo 4. Visual Analogue Scala postoperatif 1. saat (VAS1) ölçümlerine ait varyans analizi tablosu

Değişim Kaynağı	Serbestlik Derecesi	Kareler Toplamı	Kareler Ortalaması	F	P
Gruplar Arası	3	1687.383	562.461	1.146	>0.05
Grup içi	56	27475.47	490.633		
Toplam	59	29162.85			

Tablo 5. Visual Analogue Scalası postoperatif 4. saat (VAS4) ölçümlerine ait varyans analiz tablosu.

Değişim Kaynağı	Serbestlik Derecesi	Kareler Toplamı	Kareler Ortalaması	F	P
Gruplar Arası	3	4431.117	1477.039	2.214	>0.05
Grup içi	56	37365.07	667.233		
Toplam	59	41796.18			

Tablo 6. Visual Analogue Scalası postoperatif 5.saat (VAS5) ölçümlerine ait varyans analiz tablosu.

Değişim Kaynağı	Serbestlik Derecesi	Kareler Toplamı	Kareler Ortalaması	F	P
Gruplar Arası	3	2261.517	753.839	1.333	>0.05
Grup içi	56	31671.33	565.560		
Toplam	59	33932.85			

VAS2 de $p=0.016$, VAS3 de $p=0.002$, VAS6 da $p=0.024$ ve VAS7 de $p=0.003$ seviyelerinde gruplar arasında istatistiksel (ANOVA) olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edildi (Tablo 3).

Postoperatif 2. saatte 1. ile 3. grup, 1. ile 4. grup, 2. ile 3. grup ve 3. ile 4. grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı (Duncan test) ($p>0.05$). Birinci ile 2. grup ve 2. ile 4. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edildi (Duncan test) ($p<0.05$) (Tablo 7).

Tablo 7. Visual Analogue Scalası postoperatif 2. saat (VAS2) varyans analiz tablosu.

Değişim Kaynağı	Serbestlik Derecesi	Kareler Toplamı	Kareler Ortalaması	F	P
Gruplar Arası	3	5702.533	1900.844	3.763	0.016
Grup içi	56	28284.40	505.079		
Toplam	59	33986.93			

Postoperatif 3. saatte 1. ile 3. grup, 1. ile 4. grup, 3. ile 4. grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$) ancak 1. ile 2. grup, 2. ile 3. grup ve 2. ile 4. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edildi (Duncan test) ($p<0.05$).

Tablo 8. Visual Analogue Scala postoperatif 3. saat (VAS3) ölçümlerine ait varyans analizi tablosu

Değişim Kaynağı	Serbestlik Derecesi	Kareler Toplamı	Kareler Ortalaması	F	P
Gruplar Arası	3	15108.85	5036.283	7.074	0.001
Grup içi	56	39870.40	711.971		
Toplam	59	54979.25			

Postoperatif 6.saatte 1. ile 2. grup, 1. ile 3. grup, 1. ile 4. grup, 2. ile 3. grup ve 2. ile 4. grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$) ancak 3. ile 4. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edildi (Duncan test) ($p<0.05$).

Tablo 9. Visual Analogue Scalası postoperatif 6.saat (VAS6) ölçümlerine ait varyans analiz tablosu.

Değişim Kaynağı	Serbestlik Derecesi	Kareler Toplamı	Kareler Ortalaması	F	P
Gruplar Arası	3	6211.267	2070.422	3.395	0.024
Grup içi	56	34151.47	609.848		
Toplam	59	40362.73			

Postoperatif 7.saatte 1. ile 2. grup, 1. ile 3. grup ve 2. ile 3. grup arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$) ancak 1. ile 4. grup, 2. ile 4. grup ve 3. ile 4. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edildi (Duncan test) ($p<0.05$).

Tablo 10. Visual Analogue Scalası postoperatif 7. saat (VAS7) ölçümlerine ait varyans analiz tablosu.

Değişim Kaynağı	Serbestlik Derecesi	Kareler Toplamı	Kareler Ortalaması	F	P
Gruplar Arası	3	10845.93	3615.311	5.213	0.003
Grup içi	56	38838.80	693.550		
Toplam	59	49684.73			

Trismus ile ilgili bulgular

Ağız açıklığı ile ilgili elde edilen bulgu ve istatistiksel sonuçlar Tablo 11 de ve Şekil 4 de görülmektedir.

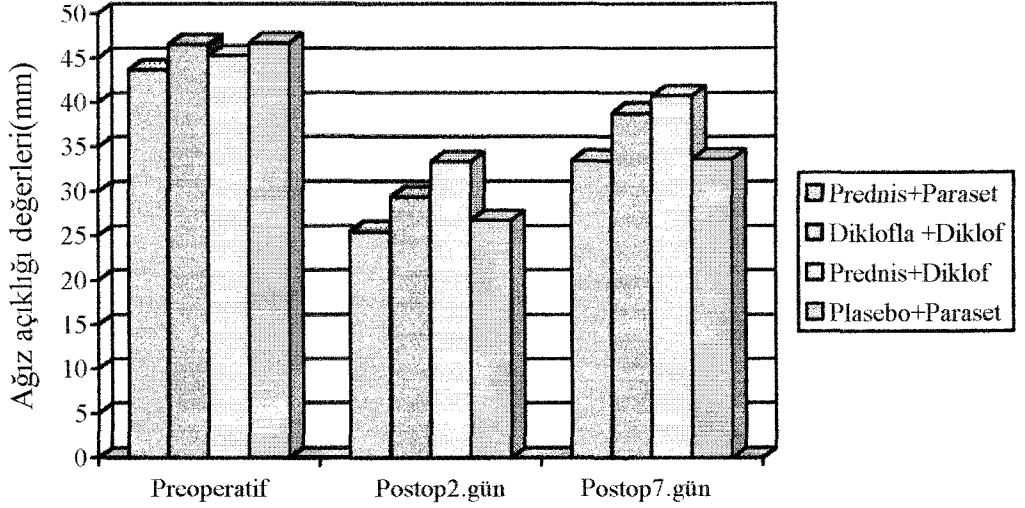
Tablo 11. Ağız açıklığı ile ilgili bulgular

	Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4		P
	Ortala.	SD	Ortala.	SD	Ortala.	SD	Ortala.	SD	
Preop	43.733	7.226	46.600	7.799	45.333	6.019	46.733	6.041	>0.05
Postop2.gü	25.533	9.395	29.467	7.079	33.333	6.852	26.733	5.675	0.027
Postop7.gü	35.533	8.105	38.87	8.007	40.800	6.460	33.667	8.973	0.029

Yapılan istatistiksel analizler sonucu preoperatif dönemde gruplar arasında istatistiksel olarak (ANOVA) anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 11) ($p>0.05$).

Tablo 12. Preoperatif ağız açıklığı ölçümlerine ait varyans analizi tablosu.

Değişim Kaynağı	Serbestlik Derecesi	Kareler Toplamı	Kareler Ortalaması	F	P
Gruplar Arası	3	87.600	29.200	0.629	>0.05
Grup içi	56	2600.800	46.443		
Toplam	59	2688.400			



Şekil 4. Trismus ile ilgili bulguları gösteren grafik.

Postoperatif 2. günde $p=0.027$ seviyesinde gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu belirlendi ($p<0.05$) (Tablo 13). Duncan testi sonuçlarına göre 1. ile 3. grup ve 3. ile 4. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunurken ($p<0.05$) 1. ile 2. grup, 1. ile 4. grup, 2. ile 3. grup ve 2. ile 4. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$).

Tablo 13. Postoperatif 2. gün ağız açıklığı ölçümlerine ait varyans analizi tablosu.

Değişim Kaynağı	Serbestlik Derecesi	Kareler Toplamı	Kareler Ortalaması	F	P
Gruplar Arası	3	539.000	179.667	3.303	0.027
Grup içi	56	3045.733	54.388		
Toplam	59	3584.733			

Postoperatif 7. günde $p=0.029$ seviyesinde gruplar arasında anlamlı bir fark olduğu belirlendi (Tablo 14). Duncan testi sonuçlarına göre 1. ile 3. grup ve 3. ile 4. grup arasında

istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunurken ($p<0.05$) 1. ile 2. grup, 1. ile 4. grup, 2. ile 3. grup ve 2. ile 4. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p>0.05$).

Tablo 14. Postoperatif 7. gün ağız açıklığı ölçümlerine ait varyans analiz tablosu.

Değişim Kaynağı	Serbestlik Derecesi	Kareler Toplamı	Kareler Ortalaması	F	P
Gruplar Arası	3	610.983	203.661	3.232	0.029
Grup içi	56	3529.200	63.021		
Toplam	59	4140.183			

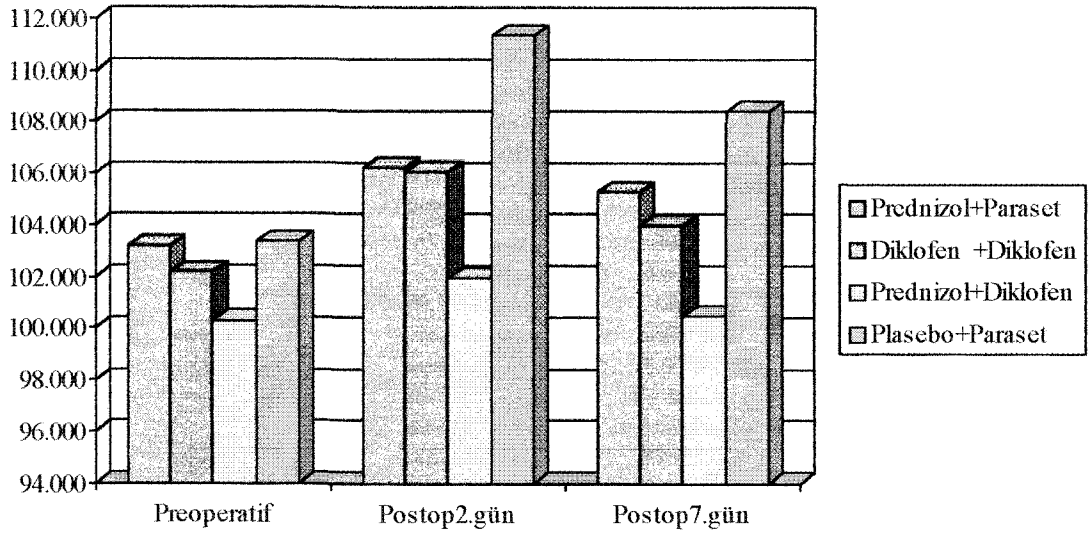
Ödem ile ilgili bulgular

Ödem ile ilgili elde edilen bulgu ve istatistiksel sonuçlar Tablo 15 de ve Şekil 5 de görülmektedir.

Tablo 15. Ödem ile ilgili bulgular

	Grup 1		Grup 2		Grup 3		Grup 4		P
	Prednizolon+ Parasetamol		Diklofenak+ Diklofenak		Prednizolon+ Diklofenak		Plasebo+ Parasetamol		
	Ortala.	SD	Ortala.	SD	Ortala.	SD	Ortala.	SD	
Preoperatif	103.200	6.889	102.167	5.557	100,266	4.093	103,333	5.174	>0.05
Postop2.gü	106.233	8.583	106.067	5.837	101.933	3.669	111.367	5.727	0.001
Postop7.gü	105.300	6.466	104.000	5.855	100.467	3.898	108.400	5.155	0.002

Preoperatif dönemde yapılan istatistiksel analizler (ANOVA) sonucu gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$) (Tablo 16).



Şekil 4. Ödem ile ilgili bulguları gösteren grafik.

Tablo 16. Preoperatif yüz mesafesi ölçümlerine ait varyans analiz tablosu

Değişim Kaynağı	Serbestlik Derecesi	Kareler Toplamı	Kareler Ortalaması	F	P
Gruplar Arası	3	222.379	74.126	2.433	>0.05
Grup içi	56	1706.167	30.467		
Toplam	59	1928.546			

Postoperatif 2. günde $p=0.001$ seviyesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu (Tablo 17). Hangi gruplar arasında fark olduğunu belirlemek için yapılan Duncan testi sonuçlarına göre 1. ile 2. grup arasında, 1. ile 3. grup arasında, 2. ile 3. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlendi ($p>0.05$). Birinci ile 4. grup arasında, 2. ile 4. grup arasında, 3. ile 4. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlendi ($p<0.05$).

Tablo 17. Postoperatif 2. gün yüz mesafesi ölçümlerine ait varyans analizi tablosu

Değişim Kaynağı	Serbestlik Derecesi	Kareler Toplamı	Kareler Ortalaması	F	P
Gruplar Arası	3	671.367	223.789	5.813	0.002
Grup içi	56	2156.033	38.501		
Toplam	59	2827.400			

Postoperatif 7. günde $p=0.002$ seviyesinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulundu. Hangi gruplar arasında fark olduğunu belirlemek için yapılan Duncan testi sonuçlarına göre 1. ile 2. grup arasında, 1. ile 4. grup arasında, 2. ile 3. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı belirlendi ($p>0.05$). Birinci ile 3. grup arasında, 2. ile 4. grup arasında, 3. ile 4. grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlendi ($p<0.05$).

Tablo 18. Postoperatif 7. gün yüz mesafesi ölçümlerine ait varyans analiz tablosu

Değişim Kaynağı	Serbestlik Derecesi	Kareler Toplamı	Kareler Ortalaması	F	P
Gruplar Arası	3	485.413	161.804	5.491	0.002
Grup içi	56	1650.233	29.468		
Toplam	59	2135.646			

Operasyon süresi ile ilgili değerlendirmeler

Gömülü 20 yaş dışı operasyonlarında operasyon süresi ANOVA ile değerlendirildi ve gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı ($p>0.05$).

TARTIŞMA

Gömülü ve kısmen sürmüş dişler, enfeksiyon, ağrı, diş çürüğü, kistik lezyonlar ve benign ve malign odontojenik tümörler gibi patolojilere neden oldukları için bunların operasyonla uzaklaştırılmaları oral cerrahi müdahaleler arasında en sık yapılan işlem olmuştur.^{1,5-9,59}

Gömük üçüncü mandibular molar dişleri cerrahi olarak çıkarılan hastalarda, doku ve hücre yıkımı sonucu ağrı, trismus ve ödem oluşmaktadır.^{26,28,38,40,60} Bu yüzden bu hastalar, oluşan postoperatif komplikasyonları ve antiinflamatuvar ilaçların tedavi edici etkisini çalışmak için ideal bir çalışma grubunu oluşturmaktadır.^{18,28,39,59}

Postoperatif komplikasyonların önlenmesi amacıyla antihistaminikler, steroidler ve nonsteroidal antiinflamatuvar (NSAİ) ilaçlar sıklıkla kullanılmıştır. Bu ilaçlardan özellikle NSAİ ilaçlar güçlü analjezik etkileri, steroidler de güçlü antiinflamatuvar etkileri nedeni ile en sık kullanılan ilaçlar olmuşlardır.^{19,26,31,39,42,43,51,55,61-73}

Bu çalışmada etken maddesi diklofenak sodyum olan NSAİ ilaç, etken maddesi prednizolon olan bir kortikosteroid ve her ikisinin kombinasyonunun üçüncü mandibular molar dişlerin cerrahi olarak uzaklaştırılmasını takiben oluşan ağrı, trismus ve ödem üzerindeki etkileri incelenmiştir.

Cerrahi deneyim, postoperatif komplikasyonların görülme sıklığı ve şiddetini etkileyebilmektedir.²² Bu nedenle araştırmamızda tüm operasyonlar aynı hekim tarafından gerçekleştirilmiş ve kullanılan malzeme, izlenen prosedür ve yöntem standardize edilmiştir.

İlaç etkinlik araştırmaları için ideal yöntemin plasebo kontrollü çalışma yapmak olduğu ileri sürülmektedir.²⁸ Çalışmamızda da diklofenak sodyum, prednizolon ve her ikisinin kombinasyonunun postoperatif komplikasyonlar üzerindeki etkileri plasebo ilaç

kontrollü karşılaştırılmıştır. Araştırmamızda bu prensipler doğrultusunda hastalar tedavi gruplarına rasgele seçilmiş ve değerlendirmelerin bitimine kadar hastaların plasebo veya ilaç kullandıklarını bilmemeleri sağlanmıştır.

Gömülü mandibular üçüncü molar dişlerin cerrahi çekiminin model olarak seçildiği birçok çalışmada, operasyon sonrası görülen ağrı, ödem ve trismus gibi komplikasyonların şiddeti ile operasyon süresi arasında yakın ilişki olduğu gösterilmiştir.^{59,74} Özellikle postoperatif komplikasyonların önlenmesinde veya şiddetlerinin azaltılmasında kullanılan ilaçların etkinliklerinin değerlendirilmesinde, operasyon süresinin de standardize edilmesinin gerekliliği birçok araştırmacı tarafından vurgulanmaktadır.^{59,74}

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

Ağrının, güvenilir ve geçerli bir şekilde ölçülmesi, ağrı tedavisi ile ilgili klinik çalışmaların yürütülebilmesi için gereklidir.⁷⁵ Ağrı ölçümlerinin geçerliliği ile ilgili en önemli kriterler, ölçümlerin hassasiyeti ve tedaviye bağlı olarak zaman içinde ağrı şiddetinde meydana gelebilecek değişiklikleri belirleyebilmektir.⁷⁵ Bu amaçla en sık kullanılan ağrı ölçüm metodu visual analog skalası (VAS) dır.^{19,36,51,59,67,76-78}

Çalışmamızda gömülü mandibular üçüncü molarların cerrahisinden sonra oluşan ağrı, operasyondan bir saat sonra başlamak üzere 7 saat boyunca VAS ile değerlendirildi.

Ödemin klinik olarak gözlenmesi ve subjektif olarak skorlanması, ilaç etkilerini değerlendirmek için en sık kullanılan metotlardan biridir. Operasyon sonrası ortaya

çıkan ödem miktarını doğru bir şekilde ölçebilmek amacıyla farklı araştırmacılar farklı metotlar geliştirmiştir. Bu amaçla ipek sutürler, kumpaslar, fotografik metodlar, face bow ve komputere aksiyal tomografik skor teknikleri kullanılmıştır.^{5,36,43,54,65,68,69}

Bu çalışmada Amin ve Laskin'in⁴³ kullandığı teknikten faydalanılarak operasyon öncesi ve operasyon sonrası 2. ve 7. günlerde 3-0 ipek dikiş ipliği ile yüzdeki belirli anatomik noktalar arası mesafeler ölçülerek kaydedildi.

Alt üçüncü molarların cerrahi olarak çıkarılmasından sonra meydana gelen trismusun değerlendirilmesi; boley pergeli veya kumpas kullanılarak, alt-üst kesici dişlerin kesici kenarları arasındaki mesafe ölçülerek yapılmaktadır.^{5,26,32,39,42-44,72,78}

Bu çalışmada da trismus değerlendirmeleri için alt üst sağ kesici dişlerin mesial kontaktları arasındaki mesafe kumpas ile ölçülerek, operasyon öncesi ve operasyon sonrası 2. ve 7. günlerde maksimum ağız açıklığı değerleri belirlenmiştir.

Araşidonik asidin doğal metabolitleri olarak bilinen prostaglandinler ve lökotrienler, damarların genişlemesine, kılcal damarların geçirgenliğinin artmasına, lökosit ve makrofajların enflamasyon alanına doğru ilerlemesine sebep olarak enflamasyon işleminde anahtar rolü oynarlar.^{5,28,39,51,60,76} NSAİ ilaçlar siklooksijenazı baskıladı ve böylece prostaglandinlerin özellikle PGE₂ ve PGI₂ sentezini azalttığı için, gömük üçüncü mandibular moların çekimi gibi oral cerrahi müdahalelerden sonra ortaya çıkan ağrı, trismus ve ödem gibi komplikasyonların önlenmesi amacıyla sıklıkla kullanılırlar.^{31,39,43,51,55,60,62,64,76} NSAİ bir ilaç olan diklofenak, siklooksijenaz baskılayıcısıdır ve önemli antiinflamatuvar ve analjezik özelliklere sahiptir.^{31,55,60,63,64} Bu yüzden diklofenak'ın gömük üçüncü mandibular molar operasyonlarından sonra oluşacak ağrı üzerindeki etkisi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır.^{31,51,55,60,63,64}

Hyrkas ve arkadaşları,⁵¹ alt gömülü üçüncü molar dişlerine cerrahi çekim endikasyonu konan 50 hastada preoperatif olarak verilen diklofenak sodyumun postoperatif ağrı üzerindeki etkisini plasebo karşılaştırmalı olarak incelemişler, operasyondan sonra ilk 3 saatte, diklofenak sodyum uygulamasının ağrı değerlerini önemli oranda düşürdüğünü, 4. saatten sonra ve operasyondan sonraki 2 günde diklofenak sodyum ve plasebo arasında fark izlenmediğini bildirmişlerdir.

Hyrkas ve arkadaşlarının⁶³ yaptıkları diğer bir çalışmada, 50 mg ve 100 mg'lık diklofenak tabletin postoperatif ağrı ve trismus üzerindeki etkisini inceledikleri çalışmada, operasyondan sonraki ilk 4 saatte, diklofenak uygulanan gruplarda plaseboya göre ağrı değerlerinin önemli oranda düştüğünü, 4. saatten sonra ve operasyondan sonra ilk 2 günde ağrı değerlerinde önemli bir farklılık olmadığı bildirilmiştir.

Seymour ve arkadaşları,⁶⁴ tek doz intravenöz diklofenak sodyum 25, 50 ve 75 mg'lık preparatlarının gömülü üçüncü mandibular molar operasyonları sonrası oluşan ağrı üzerindeki etkisini plasebo kontrollü yaptıkları çalışmada, operasyon sonrası ilk 6 saat boyunca diklofenak gruplarında ağrı değerlerinin plaseboya göre önemli derecede düştüğünü fakat diklofenak sodyumun 3 farklı dozu arasında bir fark olmadığını bildirmişlerdir.

Bizim operasyon sonrası 7 saat boyunca ağrı değerlerini karşılaştırdığımız diklofenak ve plasebo gruplarında, operasyon sonrası 1. saatte lokal anestezi etkisinin devam etmesi nedeniyle gruplar arasında ağrı değerlerinde bir fark yoktu. Operasyon sonrası 2. ve 3. saatlerde ise diklofenak grubu ile plasebo grubu arasında ağrı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı. Bu bulgu ilk 3 saat boyunca diklofenak'ın plaseboya göre daha etkili bir analjezi sağladığını bildiren Hyrkas ve arkadaşlarının⁵¹ çalışmalarındaki bulgularıyla paralellik göstermektedir. Seymour ve

arkadaşları ilk 4 saat boyunca ve Hyrkas ve arkadaşları⁶³ ise ilk 6 saat boyunca diklofenak grubunda daha etkin bir analjezi sağlandığını bildirmişlerdir. Bizim ilk 6 saatlik ağrı değerlerini karşılaştırdığımızda ise, 4., 5. ve 6. saatlerde ağrı değerleri diklofenak grubunda plasebo grubuna göre daha düşük olmasına rağmen, bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığı bulunmuştur. Operasyon sonrası 7. saatte ise ağrı değerleri diklofenak grubun da plaseboya göre anlamlı derece de düşüktü.

Kortikosteroidlerin oral cerrahi işlemler sonrası oluşan komplikasyonların önlenmesi amacıyla kullanıma girmesi ile birlikte, antiinflamatuvar ve analjezik etkileri nedeni ile tedavi amaçlı olarak bu operasyonlarda kullanılan NSAİ'lerle etkinlik tartışması başlamıştır. Bu amaçla bazı araştırmacılar, NSAİ ve kortikosteroidlerin gömülü alt üçüncü molar dişi operasyonları sonrası oluşan ağrı üzerindeki etkisini karşılaştırmalı olarak incelemiştir.^{26,32}

Sisk ve Bonnington,²⁶ 60 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada bir NSAİ olan flurbiprofen, etken maddesi metyprednisolon olan kortikosteroid ve plasebonun gömülü üçüncü molar operasyonları sonrası etkilerini kıyaslamışlardır. NSAİ grubunun operasyon sonrası 3. ve 4. saatlerde, kortikosteroid ve plasebo gruplarına göre ağrı değerlerinde önemli bir azalma sağladığını, 2., 5. ve 6. saatlerde NSAİ grubu lehine ağrı değerlerinde bir azalma olmasına rağmen bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığını bildirmişlerdir. Operasyon sonrası 2 ile 6. saatler arasında kortikosterod ve plasebo gruplarında ağrı değerlerinde bir farklılık olmadığını görmüşlerdir.

Troullos ve arkadaşları,³² 38 hasta üzerinde, NSAİ bir ilaç olan ibuprofenin, bir steroid olan metyprednisolonun ve plasebonun gömülü üçüncü molarların çekimini takiben oluşan komplikasyonlar üzerindeki etkisini kıyaslamışlardır. NSAİ grubunda operasyon sonrası dönemde steroid ve plasebo gruplarına göre ağrı değerlerinde bir

azalma olduğu, 24. ve 48. saatlerde her üç grupta da benzer ağrı değerleri olduğu kaydedilmiştir.

Bizim operasyon sonrası 7 saat boyunca NSAİ (diklofenak), steroid (prednizolon) ve plasebo gruplarında ağrı değerlerini karşılaştırdığımızda, operasyon sonrası ilk 3 saat boyunca NSAİ (diklofenak) grubundaki ağrı değerleri diğer gruplara göre daha dūřüktü, 4., 5. ve 6. saatlerde NSAİ (diklofenak) grubundaki ağrı değerleri diğer gruplara göre daha dūřük olmasına rağmen, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Yedinci saatte ise NSAİ ve steroid (prednizolon) gruplarında plaseboya göre ağrı değerlerinde fark olmasına rağmen NSAİ ve steroid grupları arasında fark yoktu. Çalışmamızda ilk 3 saat boyunca ağrı değerlerinin NSAİ grubunda, hem plasebo hem de steroid grubuna göre göre önemli ölçüde azaldığı, 5. ve 6. saatlerde NSAİ (diklofenak) grubundaki ağrı değerleri diğer gruplara göre daha dūřük olmasına rağmen bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı ve 2 ile 6. saatler arasında steroid grubu ile plasebo grupları arasında ağrı değerlerinde fark olmadığı belirlenmiştir. Çalışmamızda elde edilen bu bulgular Sisk ve arkadaşlarının²⁶ bulgularıyla paralellik göstermektedir. Operasyon sonrası dönemlerde NSAİ grubunda, steroid ve plasebo gruplarına göre ağrı değerlerinde bir azalma olması Troullos ve arkadaşlarının³² bulgularıyla uygunluk göstermektedir.

NSAİ ve kortikosteroidlerin gömülü yirmi yaş dişi operasyonlarından sonra oluşan komplikasyonlar üzerindeki etkisini inceleyen araştırmacılar, NSAİ analjezik etkinliklerinin, kortikosteroidlerin ise antiinflamatuvar etkinliklerinin daha fazla olduğunu bildirmişlerdir.^{22,23,42,45,54,63} Bazı araştırmacılar ise bu iki ilacın kombinasyonunun oral cerrahi müdahalelerinden sonra oluşan komplikasyonlar üzerinde daha etkili olacağı görüşünü ileri sürmüşlerdir.^{5,26,65} Bunun üzerine kombinasyonun etkisini ölçmek amacıyla bazı çalışmalar yapılmıştır.

Schultze-Mosgau ve arkadaşları,⁴⁴ NSAİ ve steroid kombinasyonunun oral cerrahi operasyonlar sonrası oluşan komplikasyonlar üzerindeki etkisini araştırmak amacıyla ibuprofen ve methylprednisolon kombinasyonunun etkisini gömülü üçüncü molar operasyonlarında, 26 hastada plasebo karşılaştırma incelediler. Operasyon günü VAS ile yapılan ağrı değerlendirmelerinde, NSAİ ve steroid kombinasyonu uygulanan grupta plaseboya göre % 67.7 oranında bir azalma kaydedilmiştir.

Gömülü üçüncü molar operasyonlarından sonra diklofenak ve prednizolon kombinasyonunun ağrı üzerine etkisini diklofenak ve plasebo ile karşılaştıran Lin⁷⁹ diklofenak uygulamasında plaseboya göre ağrı değerlerinde azalma olduğunu, prednizolon ve diklofenak kombinasyonunun ağrı üzerine etkisinin diklofenak ve plasebo gruplarına göre anlamlı bir şekilde farklı olduğunu bildirmiştir.

Bizim çalışmamız da ise NSAİ (diklofenak) ve steroid (prednizolon) kombinasyonu uyguladığımız grupta ağrı değerleri çalışma boyunca plasebo grubuna göre düşüktü, fakat bu iki grup arasında sadece 6. ve 7. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu belirlendi.

Steroidlerin bilinen antiinflamatuvar etkileri yanında analjezik etkilerinin olup olmadığını araştırmak amacıyla bazı çalışmalar yapılmıştır.

Neupert ve arkadaşları,⁶⁵ bilateral simetrik alt gömülü üçüncü molar dişe sahip 60 hastada uygulanan 4 mg deksametazonun postoperatif ağrı üzerine etkilerini araştırmışlardır. Steroid grubunun, global ağrı üzerine belirgin derecede etkili olduğu bulunurken, günlük ağrı üzerinde plasebo grubuna göre önemli bir farklılık saptanmadığı görülmüştür.

Milles ve arkadaşları,¹⁸ alt gömülü üçüncü molar operasyonu yapılan 13 hastada metilprednizolonun ağrı üzerine etkisini plasebo karşılaştırmalı inceledikleri çalışmada, operasyon günü ağrı değerlerinde gruplar arasında bir fark olmadığını bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da ilk 6 saat boyunca steroid (prednizolon) ve plasebo grupları arasında ağrı değerleri bakımından bir fark yoktu. Bu bulgumuz Troullos ve arkadaşları³² ve Milles ve arkadaşlarının¹⁸ bulgularıyla uygunluk göstermektedir.

Çalışmamızda operasyon sonrası 7 saat boyunca, steroid (prednizolon), NSAİ (diklofenak), NSAİ ve steroid kombinasyonu (diklofenak+prednizolon) ve plasebo grupları arasındaki ağrı değerlerini karşılaştırdığımız da; ilk 4 saat boyunca en düşük ağrı değerlerinin NSAİ (diklofenak) grubunda, en yüksek ağrı değerlerinin ise kontrol (plasebo) grubunda olduğu görüldü. Operasyon sonrası 4. saatten sonra yine en yüksek ağrı değerleri kontrol (plasebo) grubun da görülürken, en düşük ağrı değerlerinin NSAİ ve steroid kombinasyonu (diklofenak+prednizolon) uygulanan grupta olduğu görülmüştür. Steroid (prednizolon) ve NSAİ (diklofenak) gruplarının ağrı değerlerinin karşılaştırılmasında ilk 3 saatte NSAİ (diklofenak) lehine ağrı değerlerinde bir düşme görülürken, 4. saatten sonra ağrı değerlerinde iki grup arasında bir farklılık görülmemiştir. Operasyon sonrası erken dönemlerde NSAİ'lerin (diklofenak) analjezik etkisinin daha fazla olduğu, steroidin (prednizolon) analjezik etkisinin daha geç başladığı ve operasyon sonrası geç dönemlerde diklofenak kadar ağrı değerlerinde bir azalma sağladığı görülmüştür.

Kortikosteroidler ve NSAİ'lar alt gömülü yirmi yaş dişlerinin cerrahi olarak çıkarılmalarını takiben inflamatuvar cevaptan kaynaklanan operasyon sonrası komplikasyonların önlenmesi veya şiddetinin azaltılması amacıyla sıklıkla kullanılmaktadır.^{26,32,44,60,63}

Hyrkas ve arkadaşlarının⁶³ yaptıkları çalışmada, alt gömülü üçüncü molar dişlerine cerrahi çekim yapılan 151 hastada, diklofenak 50 mg ve 100 mg tablet ve plasebonun trismus üzerindeki etkisini inceledikleri çalışmada, ağız açıklığı değerlerinde gruplar arasında fark izlenmediğini belirtmişlerdir.

Bizim, ağız açıklığı değerlerini postoperatif 2. ve 7. günlerde karşılaştığımız çalışmamızda da, NSAİ (diklofenak) ve kontrol (plasebo) grupları arasında ağız açıklığı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür. Bu bulgu, Hyrkas ve arkadaşlarının⁶³ sonuçlarıyla paralellik göstermektedir.

Sisk ve arkadaşları,²⁶ 60 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada bir NSAİ olan flurbiprofen, etken maddesi methyprednisolon olan kortikosteroid ve plasebonun gömülü üçüncü molar operasyonları sonrası etkilerini kıyaslamışlardır. Fasiyal ödemin category rating skala ile yapılan sübjektif değerlendirmelerinde, operasyon sonrası 3. gün ve 7. gün ölçümlerinde NSAİ ve steroid grupları arasında bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir. Ağız açıklığı ile ilgili değerlendirmelerde operasyon sonrası 3. ve 7. gün ölçümlerinde NSAİ ve steroid grupları arasında fark olmadığını görmüşlerdir.

Operasyon sonrası 2. ve 7. günlerde, NSAİ (diklofenak) ve steroid (prednisolon) gruplarında oluşan trismus ve ödem miktarlarını karşılaştığımız da, Sisk ve arkadaşlarının²⁶ elde ettikleri sonuçlara benzer şekilde gruplar arasında trismus ve ödem değerlerinde anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

Troullos ve arkadaşları,³² 38 hasta üzerinde, NSAİ bir ilaç olan ibuprofenin, operasyondan yarım saat önce uygulanan tek doz methylprednisolonun ve plasebonun gömülü üçüncü molarların çekimini takiben oluşan komplikasyonlar üzerindeki etkisini kıyaslamışlardır. Steroid grubunun, NSAİ ve plasebo gruplarına göre ödemi 24. ve 48.

saatlerde önemli ölçüde baskıladığı bulunmuştur. Trismus değerlerinde gruplar arasında fark görülememiştir.

Bizim operasyon sonrası 48. saatteki steroid, NSAİ ve plasebo grupları arasındaki ödem miktarlarını karşılaştırdığımızda, steroid grubunda plasebo grubuna göre ödemin önemli ölçüde azaldığı fakat steroid ve NSAİ grupları arasında önemli bir fark olmadığı görülmüştür. Bizim çalışmamızda ödem miktarları bakımından steroid ve NSAİ grupları arasında önemli bir fark bulunmamıştır. Buna karşılık, Troullos ve arkadaşları³² çalışmalarında steroid grubunun NSAİ grubuna göre ödemi 24. ve 48. saatlerde daha fazla baskıladığını belirtmişlerdir. Biz steroid tedavisine operasyon sonrası başlarken, Troullos ve arkadaşları³² steroid tedavisine operasyondan önce başlamışlardır. İki çalışmanın bulgularındaki farklılığın bundan kaynaklandığını düşünmekteyiz. Bazı araştırmacılar yaptıkları çalışmalarda steroid tedavisine operasyon öncesi başlanmasının ödem üzerinde daha etkili bir tedavi sağladığını bildirmektedir.^{4,57}

Hyrkas ve arkadaşları,⁶⁰ gömülü üçüncü molar operasyonu yapılan 72 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada tek doz methylprednisolon ve diklofenak kombinasyonu uygulanan grup ile diklofenak tedavisi uygulanan grup arasında ağız açıklığı değerlerinde çalışmanın hiçbir aşamasında gruplar arasında anlamlı bir farklılık olmadığını bildirmişlerdir.

Bizim çalışmamızda da NSAİ (diklofenak) + steroid (prednizolon) kombinasyonu uyguladığımız grupla, yalnız diklofenak uyguladığımız hasta grupları arasında ağız açıklığı değerlerinde, Hyrkas ve arkadaşlarının⁶⁰ bulgularıyla paralel olarak, istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

Schultze-Mosgau ve arkadaşları,⁴⁴ operasyondan 12 saat önce ve operasyon sonrası uygulanan steroid (methylprednisolon) ve operasyon sonrası başlanan NSAİ (ibuprofen)

kombinasyonunun ödem ve trismus üzerine etkisini gömülü üçüncü molar operasyonlarında, 26 hastada plasebo karşılaştırmalı incelemişlerdir. Operasyon sonrası 2. gün NSAİ + steroid kombinasyonun yüz ödemini % 26.5 oranında azalttığını belirlemişlerdir. Ağız açıklığı değerlerinde postoperatif 1. gün ölçümlerinde kombinasyon uygulanan grupta, plasebo grubuna göre % 28.8 oranında bir artma olduğunu bildirmişlerdir.

Lin,⁷⁹ gömülü üçüncü molar operasyonlarından sonra diklofenak + prednizolon kombinasyonunun ödem üzerine etkisini diklofenak ve plasebo ile karşılaştırmış, prednizolon + diklofenak kombinasyonunun ağrı ve ödem üzerindeki etkisinin diklofenak ve plasebo gruplarına göre anlamlı bir şekilde farklı olduğunu bildirmiştir.

Çalışmamızda NSAİ (diklofenak) + steroid (prednizolon) kombinasyonu uyguladığımız grupta, kontrol (plasebo) grubu uygulanan gruplarda 2. ve 7. gün ödem miktarı ve ağız açıklığı değerlerini karşılaştırdığımızda, çalışmanın her aşamasında ödem ve ağız açıklığı değerlerinde, Schultze-Mosgau ve arkadaşlarının⁴⁴ ve Lin'in⁷⁹ sonuçlarında olduğu gibi, NSAİ (diklofenak) + steroid (prednizolon) kombinasyonunun lehine anlamlı bir farklılık vardı.

Çalışmamızda operasyon sonrası 2. ve 7. günlerde steroid (prednizolon), NSAİ (diklofenak), NSAİ (diklofenak) + steroid (prednizolon) kombinasyonu ve kontrol (plasebo) grupları arasındaki ağız açıklığı değerlerini karşılaştırdığımızda; NSAİ (diklofenak) + steroid (prednizolon) kombinasyonu grubunda steroid (prednizolon) grubuna göre, NSAİ (diklofenak) + steroid (prenizolon) kombinasyonu grubunda da kontrol (plasebo) grubuna göre ağız açıklığı değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu tespit edilirken, diğer grup karşılaştırmalarında, ağız açıklığı değerlerinde gruplar arasında anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

Operasyon sonrası 2. gün ödem miktarlarını karşılaştırdığımızda, steroid (prednizolon), NSAİ (diklofenak) ve steroid+NSAİ (prednizolon+dikloflam) kombinasyonu uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre ödem değerlerinde önemli derecede azalma olduğu görüldü. Ancak steroid (prednizolon), NSAİ (diklofenak) ve steroid+NSAİ (prednizolon+dikloflam) kombinasyonu uygulanan gruplar arasında ödem miktarları bakımından bir fark olmadığı tespit edildi. Operasyon sonrası 7. gün ödem miktarlarını karşılaştırdığımızda, NSAİ (diklofenak) ve steroid+NSAİ (prednizolon+dikloflam) kombinasyonu uygulanan gruplarda kontrol grubuna göre, steroid+NSAİ (prednizolon+dikloflam) kombinasyonu uygulanan grubunda da steroid (prednizolon) uygulanan gruba göre ödem miktarlarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olduğu görüldü. Diğer grup karşılaştırmalarında ise gruplar arasında ödem miktarı değerlendirmelerinde gruplar arasında fark olmadığı tespit edildi.

SONUÇLAR

Gömülü üçüncü mandibular molarların cerrahi operasyonlarında, NSAİ (nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç), kortikosteroidler ve her ikisinin kombinasyonlarının, ağrı, trismus ve ödem üzerindeki etkilerinin araştırıldığı bu çalışmada aşağıdaki sonuçlara varılmıştır.

1. Operasyon sonrası ilk 4 saat boyunca en düşük ağrı değerlerinin diklofenak grubunda olduğu, 4.saatten sonra ise en düşük ağrı değerlerinin diklofenak +prednizolon kombinasyonu uygulanan grupta olduğu görülmüştür.

2. Prednizolonun tek başına analjezik etkisinin operasyon sonrası erken dönemlerinde fazla etkin olmadığı, operasyon sonrası 4. saatten sonra prednizolon uygulanan grupta, diklofenak uygulanan gruptaki kadar ağrı değerlerinde bir azalma olduğu belirlenmiştir.

3. Operasyon sonrası 2. ve 7. gündeki ağız açıklığı değerlerinin karşılaştırılması sonucu; NSAİ ve steroid kombinasyonunun uygulandığı gruptaki trismus değerlerinin hem prednizolon hem de plasebo grubuna göre önemli oranda azaldığı, fakat NSAİ uygulanan grupla aralarında fark olmadığı görülmüştür.

4. Operasyon sonrası 2. gün ödem miktarlarının değerlendirilmesinde, kombinasyon, diklofenak ve prednizolon gruplarında plasebo uygulanan gruba göre ödem değerlerinde azalma olduğu, 7. gün ödem miktarı değerlendirmelerinde ise kombinasyon uygulanan grup da, prednizolon ve plasebo uygulanan gruplara göre ödem miktarlarında azalma olduğu, fakat diklofenak uygulanan grupla aralarında fark olmadığı belirlenmiştir.

Elde edilen sonuçlara göre, NSAİ ve steroid kombinasyonunun gömülü alt üçüncü molar dişlerinin cerrahi operasyonlarından sonra ortaya çıkan ağrı, trismus ve ödemi

engellemede etkili bir yöntem olduğu ve oral maksillofasiyal cerrahi uygulamalarında önemli bir yeri olabileceği düşünölmektedir.



KAYNAKLAR

1. Kaya Ö. Maksiller kaninlerin klinik ve radyolojik olarak saptanan gömüklük nedenleri üzerine bir araştırma. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız-Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı, Profesörlük Takdim Tezi, Erzurum, 1988.
2. Waite DE. Textbook of Practical Oral Surgery. Philadelphia: Lea&Febiger, 1978: 132-40.
3. Dayı E. Alt üçüncü büyük azı dişlerinin gömük kalmasında etkili olabilecek bazı parametrelerin incelenmesi. Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız-Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı, Doktora Tezi, 1990.
4. Peterson LJ, Ellis E, Hupp JR, Tucker MR. Contemporary Oral And Maxillofacial Surgery. St. Louis: Mosby, 1988: 215-297.
5. Gallardo F, Carstens M, Ayarza M. Analgesic and antiinflammatory effects of glucomethacin (a nonsteroidal antiinflammatory analgesic) after the removal of impacted third molars. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1990; 69: 157-60.
6. Chiapasco M, Cicco LD, Marrone G. Side effects and complications associated with third molar surgery. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1993; 76: 412-20.
7. Güngörmüş M. Pathologic status and changes in mandibular third molar position during orthodontic treatment. J Contemp Dent Pract 2002; 3: 11-22.
8. Gürbüz G, Güngörmüş M, Yıldırım G, Ertaş Ü. Gömük diş baskısıyla oluşan kök rezorbsiyonları (3 vaka nedeniyle) Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi 1988; 8: 60-63.
9. Bishara SE, Andreasen G. Third Molars: A review. Am. J Orthod 1983; 83: 131-137.
10. Eliasson S, Heimdahl A, Nordenram A. Pathological changes related to longterm impaction of third molars. A radiographic study. Int J Oral Maxillofac Surg 1989; 18: 210-212.

22. Esen E. Gömülü mandibular üçüncü molar cerrahisinde metilprednizolon sodyum süksinatın posoperatif komplikasyonlar üzerindeki etkisinin klinik, laboratuvar, ultrasonografik ve bilgisayarlı tomografik inceleme sonuçları. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Üniversitesi Cerrahi (Diş) Programı, Doktora Tezi Ankara, 1995.
23. Tokgöz DA. Nonsteroidal ve steroidal antiinflamatuvar ilaçların ve aprotinin postoperatif ağrı, trismus ve ödem üzerindeki etkilerinin incelenmesi.. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı, Doktora Tezi Ankara, 1999.
- 24 . Çiftçi DE. Gömülü 3. molar cerrahisinde bukkal biyoadeziv naproksen sodyum tabletin postoperatif komplikasyonlar üzerindeki etkisinin konvansiyonel tablet ile karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi. Gazi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı, Doktora Tezi Ankara, 2000.
25. İlknur Ö. Ağrı: Baş-Boyun ve Orafasiyal Ağrılar. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2000: 18.
26. Sisk AL, Bonnington GJ. Evaluation of methylprednisolone and flurbiprofen for inhibition of the postoperative inflammatory response. Oral Surg Oral Med Oral Pathol 1985; 60: 137-145.
27. Dionne RA, Gordon SM. Nonsteroidal antiinflammatory drugs for acute pain control. Dental Clinics of North America 1994; 38: 645-655.
28. Seymour RA, Walton JG. Pain after third molar surgery. Int J Oral Surg 1984; 13: 457-485.
29. Dahl JB, Kehlet H. Nonsteroidal antiinflammatory drugs: Rationale for use in severe postoperative pain. British Journal of Anesthesia 1991; 66: 703-712.

30. Jackson DL, Moore PA, Hargreaves KM. Preoperative nonsteroidal antiinflammatory medication for the prevention of postoperative dental pain. *JADA* 1989; 119: 641-647.
31. Bailey BMW, Rotman GZH, Woodward RT. A double-blind comparative study of soluble aspirin and diclofenac dispersible in the control of postextraction pain after removal of impacted third molars. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1993; 22: 238-41.
32. Troullos ES, Hargreaves KM, Butler DP, Dionne RA. Comparison of nonsteroidal antiinflammatory drugs, ibuprofen and flurbiprofen, with methylprednisolons and plasebo for acute pain, swelling and trismus. *J Oral Maxillofac Surg* 1990; 48: 945-952.
33. McCormack K, Brune K. Dissociation between the antinociceptive and antiinflammatory effects of the nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Drugs* 1991; 41: 533-547.
34. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. *Basic Pathology*. Tercüme: Çevikbaş U. *Temel Patoloji*. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 1995: 25-47.
35. Alexander RE, Thronson RR. Areview of preoperative corticosteroid use in dentoalveolar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2000; 90: 406-15.
36. Berge TI. Visual analogue scale assesment of postoperative swelling. *Acta Odontol Scand* 1988; 46: 233-240.
37. Peterson JK. The analgesic and antiinflammatory efficacy of diflunisal and codeine after removal of impacted third molars. *Curr. Med. Res. Opin.* 1978; 5: 525.
38. Akalın S, Ertürk S. Gömük yada yarı gömük alt akıl dişlerinin operasyonundan sonra meydana gelen ödemin objektif bir metotla çözülmesi. *A.Ü. Diş Hek Fak. Derg.* 1985; 12: 233-236.

39. Westhuijzen AJ, Roelofse JA, Grotepass FW, Becker PJ. Randomized double-blind comparison of tiaprofenik acid and diclofenac sodium after third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 78: 557-566.
40. Capuzzi P, Montebugnoli L, Vaccaro MA. Extraction of impacted third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 77: 341-3.
41. Amin MM, Engel MB, Laskin DM. Effect of indomethacin on postsurgical edema in rats. *Oral Surg* 1983; 55: 244-246.
42. Beirne OR, Hollander B, Francisco S. The effect of methylprednisolone on pain, trismus, and swelling after removal of third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1986; 61: 134-138.
43. Amin MM, Laskin DM. Prophylactic use of indomethacin for prevention of post surgical complications after removal of impacted third molars. *Oral Surg* 1983; 55: 448-451.
44. Schultze-Mosgau S, Schmelzeisen R, Schmele H. Use of ibuprofen and methylprednisolone for the prevention of pain and swelling after removal of impacted third molars. *J Oral Maxillofac Surg* 1995; 53: 2-7.
45. Montgomery MT, Hogg JP, Roberts DL, Redding SW. The use of glucocorticosteroids to lessen the inflammatory sequale following third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1990; 48: 179-187.
46. Moote C. Efficacy of nonsteroidal antiinflammatory drugs in the management of postoperative pain. *Drugs* 1992; 44: 14-30.
47. Kayaalp O. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji. Ankara: Hacettepe-Taş Kitapçılık Lti. Şti. 2000: 1294-1317.
48. Isomaki H, Martio J, Kaarela K, et al. Comparison of the analgesic effect of ten nonsteroidal antiinflammatory drugs. *British Journal of Rheumatology* 1984; 23: 61-65

49. Dural Ö. Farmakoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, 2000: 264-305.
50. Mycek MJ, Harvey RA, Champe PC. Pharmacology. Tercüme: Atagündüz P. Farmakoloji. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi 1998: 263-78.
51. Hyrkas T, Ylipaavalniemi P, Oikarinen VJ. Preoperative intravenous diclofenac for postoperative pain prevention in outpatients. *British J Oral and Maxillofac Surg* 1993; 31: 351-354.
52. Crossley HL, Wynn R, Bergman SA. Nonsteroidal antiinflammatory agents in relieving dental pain: a review. *JADA* 1983; 106: 61-64.
53. Holroyd SV. Control of pain and infection. *Dental Clinics of North America* 1973; 17: 417.
54. Gersema L, Baker K. Use of corticosteroids in oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1992; 50: 270-277.
55. Wuolijoki E, Oikarinen VJ, Ylipaavalniemi P, Hampf G, Tolvanen M. *Eur J Clin Pharmacol* 1987; 32: 249-252.
56. Smith CM, Reynard AM. *Textbook of Pharmacology*. Philadelphia: WB Saunders Company, 1992: 483-497.
57. Bahn SL. Glucocorticosteroids in dentistry. *JADA* 1982; 105: 476-481.
58. Akgün H, Balkan A, Bilgin AA. *Farmasötik Kimya Cilt 1*. Ankara: 2000: 705-706.
59. Oikarinen K. Postoperative pain after mandibular third molar surgery. *Acta Odontol Scand* 1991; 49: 7-13.
60. 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: 634-636.
61. Meechan JG, Seymour RA. The use of third molar surgery in clinical pharmacology. *British J Oral and Maxillofac Surg* 1993; 31: 360-365.

62. Swift JQ, Garry MG, Roszkowski MT, Hargreaves KM. Effect of flurbiprofen on tissue levels of immunoreactive bradykinin and acute postoperative pain. *J Oral Maxillofac Surg* 1993; 51: 112-116.
63. Hyrkas T, Ylipaavalniemi P, Okarinen VJ, Hampf G. Postoperative pain prevention by a single dose formulation of diclofenac producing a steady plasma concentration. *J Oral Maxillofac Surg* 1992 50: 124-127.
64. Seymour RA, Moore U, Hawkesford J. Et al. An investigation into the efficacy of intravenous diclofenac in postoperative dental pain. *Eur J Clin Pharmacol* 2000; 56: 447-452.
65. Neupert EA, LeeJW, Philput CB, Gordon JR. Evaluation of dexamethasone for reduction of postsurgical sequale of third molar removal. *J Oral Maxillofac Surg* 1992; 50: 1177-1182.
66. Esen E, Taşar F, Akban O. Determination of the antiinflammatory effects of methylprednisolone on the sequale of third molar surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1999;57: 1201-1206.
67. Schmelzeisen R, Frölich JC. Prevention of postoperative swelling and pain by dexamethasone after operative removal of impacted third molar teeth. *Eur J Clin Pharmacol* 1993; 44: 275-277.
68. Weber CR, Griffin JM. Evaluation of dexamethasone for reducingposoperative edema and inflammatory response after orthognathic surgery. *J Oral Maxillofac Surg* 1994; 52: 35-39.
69. Holland CS. The influence of methylprednisolone on postoperative swelling following oral surgery. *British J Oral and Maxillofa Surg* 1987; 25: 293-299.
70. Bystedt H, Nordenram A. Effects of methylprednisolone on complications after removal of impacted mandibular third molars. *Swed Dent J* 1985; 9: 65-69.

71. Olstad OA, Skjelbred P. Comparison of the analgesic effect of a corticosteroid and paracetamol in patients with pain after oral surgery. *Br. J Clin. Pharmac.* 1986; 22: 437-442.
72. Elhag M, Coghlan K, Christmas P. The antiinflammatory effects of dexamethasone and therapeutic ultrasound in oral surgery. *British J Oral and Maxillofa Surg* 1985; 23: 17-23.
73. Üçok C. Stereophotogrammetric assesment of the effect of tenoxicam on facial swelling subsequent to third molar surgery. *Int J Oral and Maxillofac Surg* 1997; 26:380-382.
74. Chapman PJ. Postoperative pain control for outpatient oral surgery. *Int J Oral and Maxillofac Surg* 1987; 16: 319-324.
75. Jensen MP, Chen C, Brugger AM. Postsurgical pain outcome assesment. *Pain* 2002;99: 101-109.
76. Peterson JK, Hansson F, Strid S. The effect of an ibuprofen-codeine combination for the treatment of patients with removal of lower third molars. *J Oral Maxillofa Surg* 1993; 51: 637-640.
77. Seymour RA, Charlton JE, Phillips ME. An evaluation of dental pain using visual analogue scales and the McGill pain questionnaire. *J Oral Maxillofa Surg* 1983; 41: 643-648.
78. Hay KD, Rivett LJ, Bennett KR, Reade PC. Photogrammetry used to asses postoperative facial swelling in a drug trial. *British J Oral and Maxillofa Surg* 1985; 23: 103-111.
79. Lin TC, Lui MT, Chang RC. Premedication with diclofenac and prednisolone to prevent postoperative pain and swelling after third molar removal. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 1996; 58: 40-4.

71. Olstad OA, Skjelbred P. Comparison of the analgesic effect of a corticosteroid and paracetamol in patients with pain after oral surgery. *Br. J Clin. Pharmac.* 1986; 22: 437-442.
72. Elhag M, Coghlan K, Christmas P. The antiinflammatory effects of dexamethasone and therapeutic ultrasound in oral surgery. *British J Oral and Maxillofa Surg* 1985; 23: 17-23.
73. Üçok C. Stereophotogrammetric assesment of the effect of tenoxicam on facial swelling subsequent to third molar surgery. *Int J Oral and Maxillofac Surg* 1997; 26:380-382.
74. Chapman PJ. Postoperative pain control for outpatient oral surgery. *Int J Oral and Maxillofac Surg* 1987; 16: 319-324.
75. Jensen MP, Chen C, Brugger AM. Postsurgical pain outcome assesment. *Pain* 2002;99: 101-109.
76. Peterson JK, Hansson F, Strid S. The effect of an ibuprofen-codeine combination for the treatment of patients with removal of lower third molars. *J Oral Maxillofa Surg* 1993; 51: 637-640.
77. Seymour RA, Charlton JE, Phillips ME. An evaluation of dental pain using visual analogue scales and the McGill pain questionnaire. *J Oral Maxillofa Surg* 1983; 41: 643-648.
78. Hay KD, Rivett LJ, Bennett KR, Reade PC. Photogrammetry used to asses postoperative facial swelling in a drug trial. *British J Oral and Maxillofa Surg* 1985; 23: 103-111.
79. Lin TC, Lui MT, Chang RC. Premedication with diclofenac and prednisolone to prevent postoperative pain and swelling after third molar removal. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 1996; 58: 40-4.