



DIŞ HEKİMLİĞİNDE ORAL CERRAHİ İŞLEMLER SONRASINDA EN ÇOK TERCİH EDİLEN ANALJEZİK İLAÇLAR (NSAİ) VE ETKİNLİKLERİ

AFTER DENTISTRY ORAL SURGERY PROCEDURES IN MOST PREFERRED ANALGESIC DRUGS (NSAI) AND EFFECTIVENESS

Yrd.Doç.Dr. İbrahim KÖSE*
Yrd.Doç.Dr. Hilal ALAN**

Yrd.Doç.Dr. Mahmut KOPARAL*
Yrd.Doç.Dr. Mustafa KIRTAY**

Prof. Dr. Yasin ÇİÇEK***

Makale Kodu/Article code:2042
Makale Gönderilme tarihi: 22.12.2014
Kabul Tarihi: 10.04.2015

ÖZET

Diş hekimliğinde özellikle oral cerrahi müdahaleler neticesinde ağrı, şişlik ve trismus gibi rahatsızlıklar meydana gelebilmektedir. Kuşkusuz, meydana gelen problemler ve inflamatuvar süreci farmakolojik olarak kontrol altına almak amacıyla birçok analjezik ilaç kullanılmaktadır. Bu çalışmanın amacı; oral cerrahi müdahaleler sonrası kullanılan ağrı kesici ilaçların, kullanımı ve etkinliği konusundaki mevcut bilgileri güncellemek ve daha önce yapılmış çalışmaların ışığı altında uygulama yöntemlerini incelemektir.

Anahtar Kelimeler: Oral cerrahi, ağrı, analjezik ilaçlar, NSAİ

ABSTRACT

In dentistry especially as after the oral surgery may occur disorders such as pain, swelling and trismus. Certainly, many analgesic drugs are used to in order to control pharmacologically occurring the problems and the inflammatory process The aim of this review is to update the existing information about the utilization of pain medications and effectiveness used after oral surgery and examine the methods of implementation in the light of earlier studies.

Key words: Oral Surgery, pain, analgesic drugs. NSAİ

GİRİŞ

Oral cerrahi girişimler birçok enflamatuar reaksiyona neden olur ve meydana gelen bu değişimler sadece ağız boşluğuyla sınırlı kalmayarak, yüz bölgesindeki yumuşak dokulara da yansiyabilir.¹ Cerrahi çekim sonrası dönemde meydana gelen ağrı, şişlik ve trismusun derecesi, enflamatuar sürecin farmakolojik olarak kontrol altına alınmasıyla azaltılabileceği kanısına varılmıştır. Bu nedenle de ameliyat sonrası hasta konforunu artırmak amacıyla birçok analjezik ilaç kullanılmaktadır.²⁻⁴ Özellikle ağrı, oral cerrahi müdahaleler sonrasında en sık karşılaşılan şikayettir.⁵ Bir çok oral cerrahi müdahale yüksek dereceli ağrılara neden olur.^{6,7} Ağrı oluşumunda bir çok faktör rol almaktadır, ancak bunların bir çoğu inflamatuvar süreçle ilişkilidir ve başlama nedeni cerrahi travmadır. İnflamatuar sürecin kontrol altına alınmasıyla, ağrı şiddeti ve ciddiyeti azaltılabilir.^{8,9} Bu nedenle de ağrı kesiciler en yaygın tüketilen tıbbi ilaçlardır. Bu kullanım oranı ağrı kesicileri, ölüme sebebiyet veren

zehirlenmelerde ikinci sıraya yükseltmiştir Ölüme neden olması açısından ilaçların ve kimyasal maddelerin tetiklediği karaciğer hasarı konusu hepatoloji bilim dalında da ağrı kesicilere olan ilgiyi de artırmıştır.¹⁰

Birçok cerrahi müdahalede sonrasında ağrı oluşması beklenen bir durumdur. Buna bağlı olarak, cerrahi işlemler sonrasında hastaların duyacağı ağrı ve rahatsızlık mümkün olduğunca asgari düzeye indirgenmeye çalışılmıştır. Post-operatif dönemlerde genellikle ilk tercih, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlardır. Son otuz yıldır nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların sayısında muazzam bir artış söz konusuysen, bu ilaçların tedavi edici özelliklerinde önemli bir gelişme sağlanamamıştır.^{11,12} Genel olarak nonsteroid antiinflamatuvar (NSAI) ilaçların, santral sinir sistemi dahilindeki ve yara bölgesindeki prostaglandin sentezini inhibe ederek etki gösterirler. Ameliyat sonrası meydana gelen ağrının kontrolünde NSAİ ilaçlar tek başlarına kullanılabilirler gibi başka grup ilaçlarla kombine edilerek de kullanılabilirler.¹³

* Adıyaman Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı

** İnönü Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Ana Bilim Dalı

***Adıyaman Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Ana Bilim Dalı



Bu ilaçların kimyasal yapıları her ne kadar farklılık arz etse de, kullanım alanları, etki mekanizmaları ve yan etkileri benzerlik göstermektedir. Bu tür ilaçların tamamına yakının ateş düşürücü ve antiinflamatuvar özelliği mevcuttur. Farmakokinetik olarak, enflamasyon bölgesine yoğunlaşmaları etkilerinin daha da artmasını sağlar. Ağrı kesici etkilerinin çok güçlü olmasına rağmen uygulanan dozun artırılması etkilerini artırmaz.¹⁴ Karaciğerde metabolize olurlar. Böbrekten atılmaları glukronid konjüгатları şeklindedir. Vücuttan atılma ömürleri 1–2 saatten 70–80 saate kadar uzayabilir.¹⁴ Nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar periferde prostaglandin oluşumunu inhibe ederek nosiseptörlerin (Ağrı uyarılarına duyarlı sinir alıcıları) ağrı mediyatörlerine karşı olan duyarlılığını ortadan kaldırır. Bu da meydana gelen ağrının daha düşük bir şiddete algılanmasını sağlar. Ağrıdan başka herhangi bir duyuya etkileri görülmemiştir.¹⁴

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların kimyasal sınıflandırılmasına bakacak olursak;

Karboksil asitler

Asetil: asetilsalisilik asit

Nonasetil: kolin salisilat, diflunisal, magnesium salisilat, salisilamid, sodyum salisilat, salsalate

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

Propriyonik asitler: ibuprofen, naproksen, fenoprofen, piroprofen, indoprofen, tiaprofenikasit, oksaprozin, suprofen, ketoprofen, fenbufen, flurbiprofen, carprofen

Fenamik asitler: flufenamik asit, mefanamik asit, meklafenamik asit, niflumik asit

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

Nonasidik bileşikler: nabumeton, prokuazon, bufeksamak

Paraaminofenol türevleri: asetaminofen (parasetamol) ve fenasetin¹⁵⁻¹⁷

Etki Mekanizmaları

Akut periferel ağrı temel olarak artan prostaglandin sentezinden kaynaklanmaktadır. Prostaglandin sentezi siklooksijenaz (COX) tarafından katalize edilir ve COX–1 ve COX–2 olarak tanımlanmış iki formudur. COX–1 fizyolojik fonksiyonlardan sorumluyken, COX–2'yi oluşturan prostaglandinler inflamatuvar süreçte görev alırlar. Son yıllarda tanıtılan COX–2

spesifik inhibitörleri geleneksel NSAİ ilaçlara nazaran daha az yan etki ile karşılaşılan ağrı kontrolü sağlamaktadır. Yıllardan beri NSAİ ilaçlar dental cerrahi sonrasında etkin bir şekilde ağrı kontrolünde kullanılmıştır.¹⁸⁻²³

Prostaglandin sentezinin engellenmesi nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların en önemli etki mekanizması olarak sayılsa da başka mekanizmaların da etkili olduğu gösterilmektedir. Siklooksijenaz inhibisyonunun yanı sıra bazı nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar (ibuprofen, ketoprofen ve diklofenak gibi), antibradikinin ve lizozomal membran stabilize edici aktivite oluşumuna çaba sarf ederek etki gösterir. Serotoninerjik ve antidopaminerjik mekanizmaların bazı nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların antinositik etkileri ile ilgili olduğuna dair çeşitli bulgular vardır. parasetamolün ağrı kesici etkisinin önemli bir kısmının nitrik oksit engellemesi ile ilgili olduğu görülmektedir.²⁴

Diş hekimliğinde sık kullanılan nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar

1. Asetil Salisilik Asit

Ağrı kesici, ateş düşürücü ve antiinflamatuvar etkilerinden dolayı kullanımı oldukça fazladır. Asetil salisilik asit siklooksijenaz enzimini engelleyerek, prostaglandin biyosentezini durdururlar. Böylece ağrı meydana getiren uyarılara karşı sinir uçlarının duyarlılığını azaltarak ağrı kesici özellik gösterirler.¹⁴ Normal dozlarda kullanımında en önemli yan etkisi gastrik intoleranstır. Bu etki, yemeklerden sonra düşük pH düzeyini tamponlamak için kombine ilaç kullanımı gerektirebilir.²⁵

2. Propiyonik Asit Türevleri

Farmakolojik olarak propiyonik asit türevleri asetil salisilik asite benzer özellik gösterirler fakat ağrı kesici etkileri daha güçlüdür.

2.1. İbuprofen

İbuprofen, propiyonik asitten köken alır. İbuprofen 200-400 mg dozlarda 4-6 saatte bir defa kullanılmak üzere, hafif ve orta şiddette ağrıların elimine edilmesinde tercih edilir. Bu grupta ilk satışa sunulan ve en güvenli nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlardandır. İbuprofen aynı zamanda kanama zamanını uzatır. Vücuttan atılma yarı ömrü 1.6–2.5 saat arasındadır.²⁵ Uygulamadan sonra hemen emilime uğrar. İbuprofenin atılımı çok hızlı olur ve böbrekten metabolit olarak %90 olarak tamamen atılır. Bununla birlikte, vakaların %5-15'inde gastrointestinal yan



etkilerle karşılaşmaktadır ki bu yan etkiler epigastrik ağrı, hapsurma ve doluluk hislerinden oluşmaktadır. Bu yan etkiler en aza indirmek amacıyla, ibuprofen yiyeceklerle birlikte verilmelidir. Trombositopeni, deri döküntüsü, görmede bozukluklar, sıvı tutulumu ve ödem daha az sıklıkla görülmektedir.²⁶

2.2. Naproksen

Naftil propiyonik asittir. Nonselektif siklooksijenaz inhibitörü olarak COX-1 ve COX-2 enzimini inhibe eder. Kanama zamanını uzatır. Ağız yoluyla alındığında tamamen emilir. Ağız yoluyla alındıktan 2-4 saat içerisinde doruk kan konsantrasyonuna ulaşır. Karaciğerde metabolize olur.¹⁴ Plazma proteinlerine bağlanır ve böbrekten atılır.²⁵ Yapılan çalışmalar, 220 mg naproksen sodyum ve 200 mg ibuprofenin aynı düzeyde ağrı kesici aktivite gösterdiğini fakat naproksenin daha uzun süre etkili olduğunu göstermiştir.

Önerilen doz, ilk doz olarak 500 mg ve sonraki dozlarda 250 mg alınmasıdır.²⁶

2.3. Ketoprofen

Nonsteroidal ilaçlardan ketoprofen, siklooksijenaz enzimi (özellikle COX-1 e selektif) ile birlikte lipooksijenaz enzimini inhibe eder. Böylece prostaglandinlerin ve LTB₄ gibi lipooksijenaz ürünlerinin oluşumunu engeller. Bunun dışında, ketoprofenin lizozomal membranları stabilize ettiği, lökosit göçünü baskıladığı ve bradikininin etkilerini ortadan kaldırdığı ileri sürülmektedir.¹⁴ 25, 50 ve 100 mg ketoprofenin, 650 mg asetil salisilik asit ve plaseboyla karşılaştırıldığında daha üstün ağrı kesici etkiye sahip olduğu gösterilmiştir. 25 ve 100 mg ketoprofen, 400 mg ibuprofenle karşılaştırıldığında 100 mg ketoprofenin ibuprofenden daha etkili olduğu gösterilmiştir.

Hafif, orta dereceli ağrı için tavsiye edilen ketoprofen dozu 6-8 saatte bir 25-50 mg dir.²⁴

2.4. Flurbiprofen

Fenil alkaloid asit türevidir. Gastrik belirtiler asetil salisilik asite göre %20 daha azdır. Son yıllarda oldukça ilgi çekmiş bir nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçtır. Gömülü diş çekiminden sonra 25 ve 50 mg flurbiprofenin 650 mg asetil salisilik asite göre her iki dozda da daha üstün olduğunu gösterilmiştir.²⁴ Diğer bir çalışmada ise 50 ve 100 mg flurbiprofen ile 600 mg asetaminofen ve 600 mg asetaminofen + 60 mg kodeinin oral cerrahi sonrası etkinliği karşılaştırılmıştır. Sonuçlar, her iki gruba göre flurbiprofenin ağrı

kesici etkisinin daha iyi ve uzun süreli olduğunu göstermiştir.

Flurbiprofenin ağrı kesici dozu her 4-6 saatte bir 25 mg'dır.²⁴

3. Fenil Asetik Asit Türevleri

3.1. Diklofenak

Salisilatlarla benzer farmakolojik özelliği vardır. Tavsiye edilen ağız yolundan alınma dozu 6-12 saatte bir 50-100 mg'dır.²⁴ Ağız yolundan alındığında emilim iyidir. Kullanılan ürünün özelliğine göre 25 dakika ile 6 saat arasında doruk kan konsantrasyonuna ulaşır. Karaciğerde metabolize olur. İdrar ve safra ile atılır.¹⁴ Parenteral diklofenak ve ketoprofen, maksillofasiyal cerrahi sonrası oluşan ağrının azaltılması açısından incelendiğinde sonuçlar diklofenak lehine olmuştur.²⁴

4. Non Asidik İlaçlar

4.1 Nimesulid

Methane sulfonanilid bileşiği olan nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçtır. Öteki NSAİ ilaçların çoğuna göre proinflamatuvar prostaglandinlerin sentezini seçici olarak engeller. Ağızdan ve anal yoldan kullanılır. 1-3 saat içerisinde doruk kan konsantrasyonuna ulaşır. Karaciğerde metabolize olur. Böbreklerden atılır. Özellikle NSAİ ilaçlara aşırı duyarlılığı olan hastalarda kısa süreli ağrı ve inflamasyon tedavisi için uygundur.

Ağrı ve inflamasyonu hafifletmede nimesulid günde 200 mg kullanıldığında naproksenin 500 mg dozundan daha etkili görülmüştür.¹⁴

5. Paraaminofenol Türevleri

5.1 Parasetamol (Asetaminofen)

Asetaminofen (para aminofenol türevleri) antiinflamatuvar ve antitrombotik etkinlikleri olmadığı için NSAİ ilaçların dışında değerlendirilmektedir.¹⁴ Diğer merkezi etki mekanizmalarının rolü olsa da, merkezi sinir sistemi içinde prostaglandin sentezini inhibe eder.²⁷⁻²⁹ Ağrı kesici ve ateş düşürücü etkisi bu yolla açıklanır. Ancak periferel dokularda asetaminofen zayıf bir siklooksijenaz inhibitörüdür (asetil salisilik asitten 10 kez daha düşük bir güçte). Bu nedenle inflamasyonun gelişiminde rolü olan prostaglandin sentezini fazla etkilemez. Periferdeki inflamasyon üzerine NSAİ ilaçlara göre daha zayıf olan antiinflamatuvar aktivite bu şekilde açıklanabilir.¹⁴

Asetaminofenin ağrı kesici ve ateş düşürücü etkisi asetil salisilik asite eşit güçtedir. Antiinflamatuvar ve antitrombotik etkinliği yoktur.¹⁴ Asetaminofen zayıf asit yapısındadır. Ağız yoluyla alındığında mideden daha az, ince bağırsaklardan daha iyi emilir.



Besinler emilimini azaltabilir. Doruk kan konsantrasyonuna 30–40 dakika içerisinde ulaşır. Plazma proteinlerine düşük oranda bağlanır (% 5). Vücut sıvılarına ve dokularına eşit dağılır. Karaciğerde % 80–90 oranında metabolize edilir. Glukronik asit, sülfürik asit ve sistein ile konjügasyon sonucu idrarla atılır. Yarı ömrü 2,5 saattir.¹⁴

Parasetamol yetişkinler, adolesanlar ve 33 kg'ın üzerindeki çocuklarda kullanılır. Buna ilaveten, ağrı kesici ve ateş düşürücü etki için günde 3–4 kez 0,5–1 g dozlarda kullanılır. Maksimum ağrı kesici etki 1 g'da gerçekleşir. Son yıllarda yapılmış bir çalışmada 0,4 g ibuprofenin 1 g asetaminofene göre daha kuvvetli ağrı kesici etkisi olduğu saptanmıştır. Benzer şekilde 50 mg flurbiprofen, 1 g asetaminofenden ameliyat sonrası daha az ağrı hissedilmesini sağlamıştır.²⁴

Literatür bilgiler eşliğinde değerlendirme yapıldığında, FDA (Food and Drug Administration) tarafından parasetamolün genel olarak etkili ve güvenli olduğu ve uygulanacak en yüksek miktarın 24 saat içerisinde 4 g'dan daha fazla olmaması gerektiği bildirilmiştir.³⁰ Bununla birlikte, intihar girişiminde aşırı tüketilmesini takiben ölümcül olan ve ölümcül olmayan karaciğer nekrozu rapor edilmiştir.³⁰ Şu anda 10-15 g'dan fazla olan tek doz tüketilmesi ciddi veya ölümcül akciğer hasarına ve ikincil olarak da karaciğer nekrozuna sebep olabileceği bildirilmiştir. Ardarda 10 g'dan düşük günlük dozların tüketimi bazı kişilerde akciğer hasarı riski taşımaktadır. Tedavi edici dozlarda gelişen parasetamol hepatotoksitesi, alkol kullanımı veya oruç tutma durumları gibi belli hallerde oluşmaktadır.³⁰

Sonuç olarak oral cerrahi gerektiren müdahalelerde işlem sonrasında, hastaların rahat bir post-operatif dönem geçirmesi amaçlanıyor ve muhtemel ilaç komplikasyonlarından kaçınmak ve kullanılan ilaçların yan etkileri kontrol altında tutulmak isteniyorsa, ağrı kesici ilaç seçimi oldukça önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Amin MM, Laskin DM. Prophylactic use of indomethacin for prevention of postsurgical complications after removal of impacted third molars. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1983;55: 448.
2. Spilka CJ. The placebo of corticosteroids and antihistamines in oral surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1961;14:1034–42.
3. Mense S. Sensitization of group IV muscle receptor to bradykinin by 5* hydroxytyrptamin and prostaglandin E2. *Brain Res* 1981;225:95–105.
4. Ito U, Reulen HJ, Tomita H, Ikeda J, Saito J, Maechara T. Formation and propagation of brain edema fluid around human brain metastases. *Acta Neurochirur (Wien)* 1998;90:35–41.
5. Pettersson, P. Holmér, et al. Early bioavailability in day surgery: A comparison between orally, rectally, and intravenously administered paracetamol. *Amb. Surg.* 2005; 1; 27-30.
6. Ahlberg, Karin Forssell. "Dose-dependent inhibition of sensory nerve activity in the feline dental pulp by anti-inflammatory drugs." *Acta Physiol Scand* 1978;4; 434-40.
7. Crunkhorn, P., & Willis, A. L. (). Cutaneous reactions to intradermal prostaglandins. *Br J Pharmacol* 1971; 41: 9.
8. Sisk AL, Bonnington GJ. Evaluation of methylprednisolone and flurbiprofen for inhibition of postoperative inflammatory response. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1985;60:137-45.
9. Dionne RA, Gordon SM. Nonsteroidal antiinflammatory drugs for acute pain control. *Dent Clin N Am* 1994;38:645–67.
10. Waters B, Riely CA. Drug- and chemical-Induced Liver Disease, Bockus gastroenterology: 5th Edition, Philadelphia, Saunders: 1995.p.2158-82
11. Day RO, Brooks PM. Variations in response to nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Br J Clin Pharmacol* 1987;23:655–8.
12. Willkens RF. The selection of nonsteroidal antiinflammatory drugs. Is there a difference?. *J Rheumatol* 1992;36:9–12.
13. McCormack K. The spinal actions of nonsteroidal antiinflammatory and analgesic effects. *Drugs* 1994;47: 28–45.
14. Dural EA. Farmakoloji: 4. Baskı, Nobel Kitabevleri, İstanbul: 2002.p.124–6, 264, 6, 294–5.
15. Brooks PM, Ray RO. Nonsteroidal antiinflammatory drus-differences and similarities. *The N.Engl.J.Med* 1991;324:24, 1716-24.
16. Kayaalp O. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji:, 4. Baskı, Feryal matbaacılık, Ankara: 1989. Cilt 2: p.1328-44.
17. Thomas J. Nosteroidal anti-inflammatory drugs. *Austr.J.Pharmac* 1991;72:745-61.



18. von Graffenried B, Nuesch E, Maeglin B, Hagler W, Kuhn M. Assessment of analgesics in dental surgery outpatients. *Eur J Clin Pharmacol* 1980;18: 479–82.
19. Crossley HL, Bergmann SA, Wynn RL. Non-steroidal anti inflammatory agents in relieving dental pain: a review. *J Am Dent Assoc* 1983;106:61-4.
20. Cooper SA, Schachtel BP, Goldman E, Gelb S, Cohn P. Ibuprofen and acetaminophen in the relief of acute pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol* 1989;29:1026–30.
21. Habib S, Matthews RW, Scully C, Levers BG, Shepherd JP. A study of the comparative efficacy of four common analgesics in the control of postsurgical dental pain. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 1990;70:559–63.
22. Mehlisch DR, Sollecito WA, Helfrick JF, Leibold DG, Markowitz R, Schow C. Multicenter clinical trial of ibuprofen and acetaminophen in the treatment of postoperative dental pain. *J Am Dent Assoc* 1990; 121: 257–63.
23. Dionne RA, Gordon SM. Nonsteroidal antiinflammatory drugs for acute pain control. *Dent Clin N Am* 1994;38:645–67.
24. Skjelbred P, Lökken P. Pain and other sequelae after surgery Mechanisms and management In " Textbook and color atlas of tooth impactions" ed by JO Andreasan, JK Petersen, DM Laskin, Munksgaard, Copenhagen: 1997.p.369–437.
25. Payan DG, Shearn MA. NSAİ: Nonopioid analgezics; drugs used in goat, In *Basic and Clinical Pharmacology*: ed by Katzung BG. 4th edition, Appleton and Lange, California: 1989.p.331-5
26. Bocanegra M, Seijas A, Yibirin MG. Effectiveness and Tolerability of Once-Daily Nimesulide Versus Ibuprofen in Pain Management After Surgical Extraction of an Impacted Third Molar: A 24-Hour, Double-Blind, Randomized, Double-Dummy, Parallel-Group Study. *Current Therapeutic Research* 2005;66:172-80
27. Brucchausen FV, Baumann J. Inhibitory actions of desacetylation products of phenacetin and paracetamol on prostaglandin synthetases in neuronal glial cell lines and rat renal medulla. *Life Sci* 1982;30:1783–91.
28. Simmons DL, Botting RM, Robertson DM, et al. Induction of an acetaminophen sensitive cyclooxygenase with reduced sensitivity to nonsteroid antiinflammatory drugs. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999;96:3275–80.
29. Ward B, Alexander O Williams JM. Paracetamol revisited: a review of the pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Acute Pain* 1999;2:139–49.
30. Larson AM. Acetaminophen Hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2007;11:525–48.

Yazışma Adresi

Dr. Mahmut KOPARAL
Adıyaman Üniversitesi
Diş Hekimliği Fakültesi
Ağız-Diş Çene Cerrahisi AD
Tlf:05059408008
0416 2233800-1595
e-mail: drmahmutkoparal@gmail.com

