

HET POST-OPERATIEVE OEDEEM

L.B.G.M. Tinsel

Begeleiding:
Drs. L.J. van Rijn
Prof. Dr. G. Boering

INHOUDSOPGAVE

INLEIDING

OEDEEMGENESE

GEVOLGEN VAN DE OPERATIEVE VERWIJDERING VAN DE ONDERVERSTANDSKIES VOOR DE PATIËNT

INVLOEDEN VAN OPERATIETECHNIEK EN WONDBEHANDELING

METHODEN OM DE GROOTTE VAN DE ZWELLING TE METEN

PREVENTIE EN BESTRIJDING VAN HET POST-OPERATIEF OEDEEM

OPTIMALE DOSIS ANTIFLOGISTICA TER BESTRIJDING VAN HET POST-OPERATIEF OEDEEM

CONCLUSIE

LITERATUUROVERZICHT

INLEIDING

Tot de complicaties, die kunnen optreden na een operatieve verwijdering van de derde molaar in de onderkaak, behoren pijn, zwelling en trismus⁴¹. Vooral het "dikke gezicht" is voor vele patiënten hinderlijk. Zij herinneren zich na jaren niet meer de pijn, maar wel de zwelling na de operatie. Tevens leert klinische ervaring, dat, wanneer we de zwelling bestrijden met behulp van antiflogistica, ook de andere post-operatieve klachten afnemen.

Het ligt dan ook voor de hand, dat er veel onderzoek naar oorzaken en preventie van deze zwelling is gedaan. Een moeilijkheid bij het onderzoek is dat zowel de operatie als de meetmethode gestandaardiseerd moeten zijn. Voor het kwantificeren van de postoperatieve zwelling zijn diverse meetmethoden beschreven in de literatuur.

Globaal bestaan voor het optreden van een post-operatieve zwelling drie verklaringen³¹:

- oedeem als gevolg van trauma (post-operatief oedeem);
- hematoom;
- bacteriële ontsteking.

In deze scriptie zal een literatuuroverzicht worden gegeven van het post-operatief oedeem en wel met betrekking tot de volgende punten:

- oedeemgenese;
- gevolgen voor de patiënt van de operatieve verwijdering van de verstandskies in de onderkaak;
- factoren die tijdens de operatie van invloed zijn op het ontstaan van het post-operatief oedeem;
- meetmethoden, die bij de verschillende onderzoeken zijn gebruikt;
- preventie van het post-operatief oedeem en de resultaten van de verschillende preventiemethoden;
- optimale dosis van de diverse antiflogistica ter voorkoming van het post-operatief oedeem.

OEDEEMGENESE

Algemeen wordt aangenomen, dat post-operatief oedeem een gevolg is van vaatlekage⁹. Er zijn drie typen vaatlekage te onderscheiden (fig. 1)^{79,85}:

- onmiddellijke lekkage uit de venulae o.a. na histamine-injectie;
- vroege vaatlekage uit de arteriolen, capillairen en venulae, o.a. optredend na een operatie;
- late vaatlekage uit de capillairen en venulae, o.a. na bestraling.

Volgens Lindner⁵³ zou de vorming van oedeem een gevolg zijn van de acidose (door glycolyse) na weefselbeschadiging. Deze acidose veroorzaakt katabole processen, waarbij de toename van micromoleculaire afbraakprodukten een verstoring van de isotonie teweeg brengt. Het gevolg van deze verstoring van de isotonie is een toegenomen waterretentie (oedeemvorming) en pijn (fig. 2).

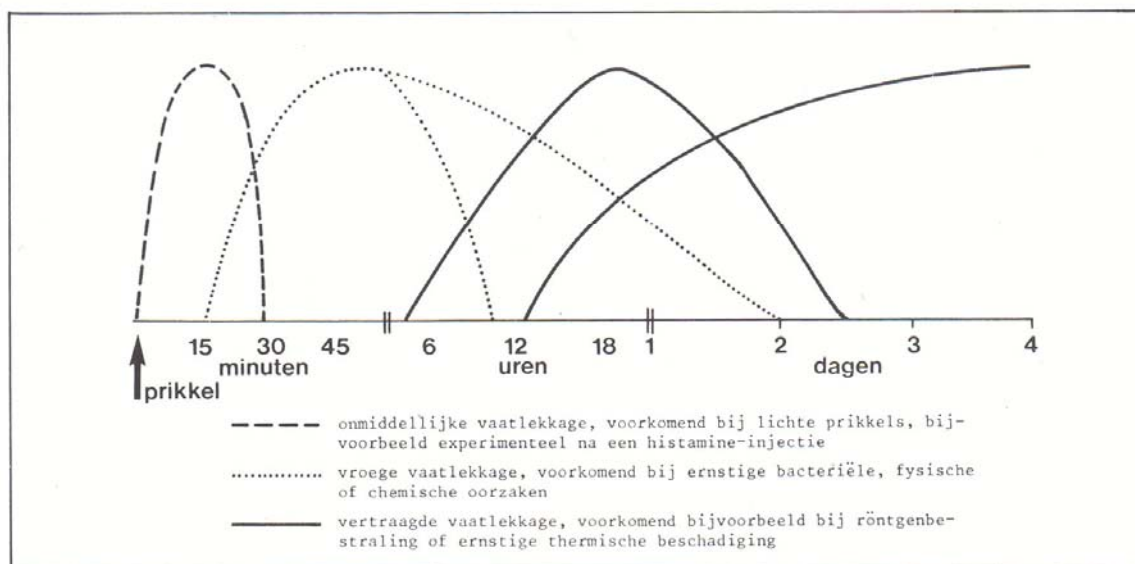


Fig. 1 Drie vormen van vaatlekkage (naar Vriezen⁷⁹).

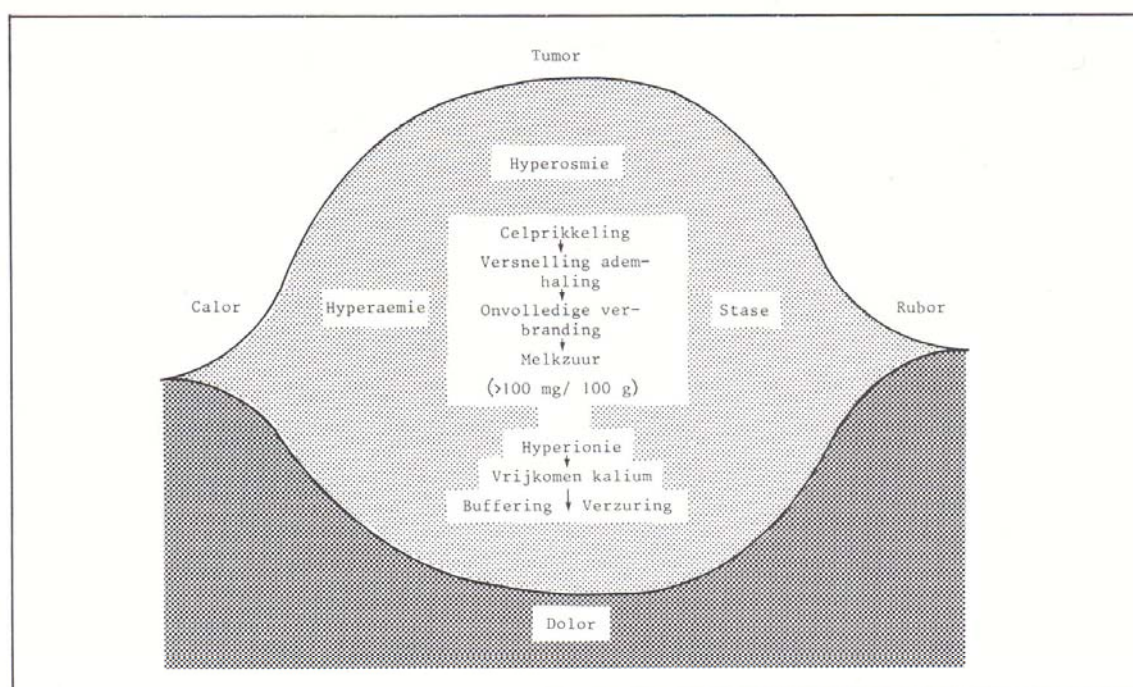


Fig. 2 Samenvatting van de klassieke ontstekingsymptomen en enkele achterliggende biochemische en biofysische reacties (naar Lindner⁵³).

Mediatoren

Tegenwoordig staan de ontstekingsmediatoren sterk in de belangstelling⁷⁹. Sommige van deze factoren zijn direct verantwoordelijk voor vasodilatatie en verhoogde permeabiliteit. In volgorde komen vrij: histamine, plasmakininen en prostaglandinen¹³. De volgende indeling kan worden gemaakt:

Histamine en serotonine. Dit zijn carboxyleringsprodukten van de aminozuren histidine en gehydroleerd tryptofaan (fig. 3, 4, 5). Histamine speelt bij de meeste typen ontstekingen slechts in de eerste fase een ondergeschikte rol. Bij veel allergische ontstekingsreacties is het echter wel een belangrijke stof. Bij de mens komt het voornamelijk voor in de korrels van de mestcellen. Deze kunnen door een adequate prikkeling degranuleren. De mestcel stoot de inhoud van de granula naar buiten en histamine komt vrij. Vervolgens wordt het vrij snel afgebroken door histaminasen. Histamine veroorzaakt door vasodilatatie van de terminale arteriolen en contractie van de endotheliale cellen van de post-capillaire venulen een verwijding van de poriën van de bloedvaten, waardoor vloeistof uit deze bloedvaten lekt^{1,77,85}. Door deze vochtuit-treding ontstaat oedeem.

Doordat histamine bij de zwelling na operatieve verwijdering van de onderverstandskies geen rol speelt, is het toedienen van antihistaminica niet zinvol.

Serotonine komt bij de mens voornamelijk voor in de trombocyten en speelt een rol bij hemorragische ontstekingen.

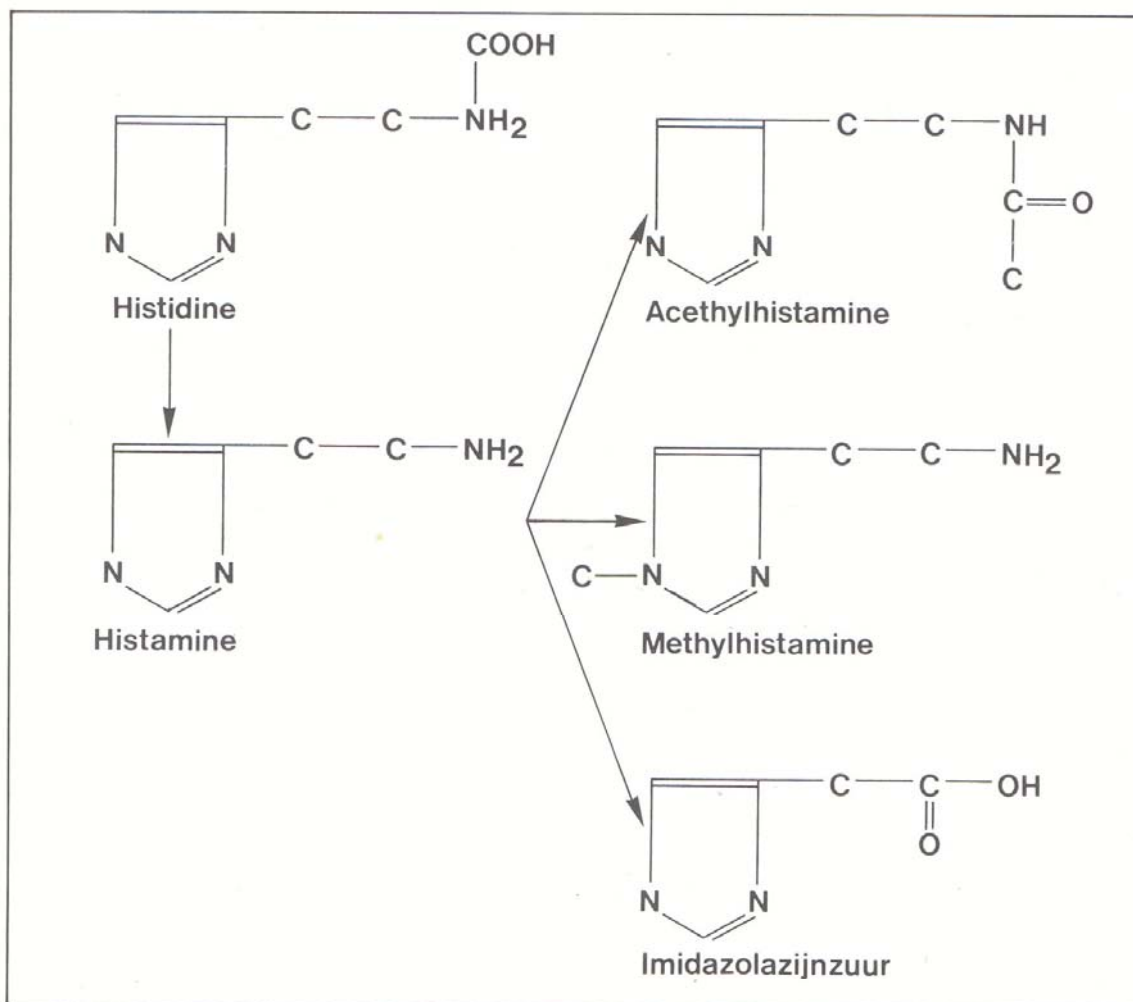


Fig. 3 Vorming van histamine uit histidine. Het lichaam kan histamine omzetten in minder actieve vormen (naar Swaen⁷⁵).

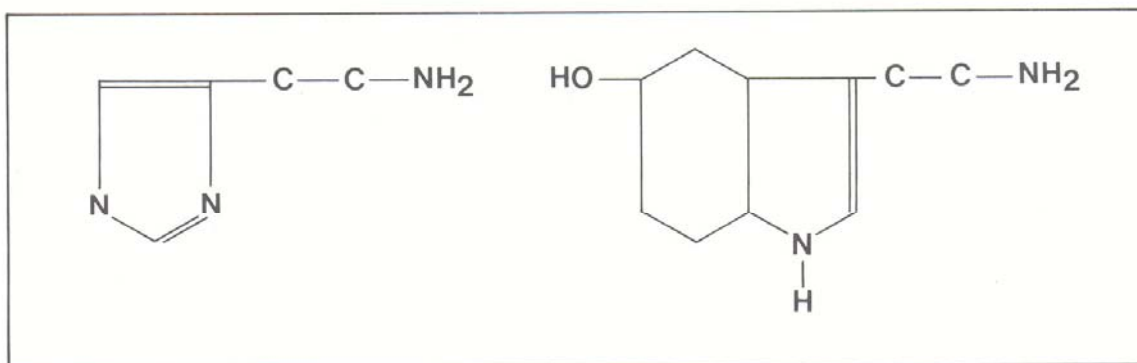


Fig. 4 Structuurformule van histamine (naar Swaen⁷⁵).

Fig. 5 Structuurformule van serotonine (naar Swaen⁷⁵).

VASOACTIEVE PEPTIDEN

Hiertoe behoren de kininen, waarvan het bradykinine wel de belangrijkste is. Deze kininen worden gevormd door een ingewikkelde activeringsketen, waarvan de belangrijkste elementen in het plasma aanwezig zijn. Aan het begin van deze keten staat de Hageman-factor, factor XII van de bloedstolling. Het uiteindelijke bradykinine wordt uit een voorstadium, het kininogeen, afgesplitst door proteolytische enzymesystemen: de kallikreïnen of kininogenasen. Deze worden op hun beurt weer via een dergelijk afsplitsingssysteem gevormd, waarbij het plasmine eveneens een rol speelt. Ook uit de leukocyten kunnen via soortgelijke mechanismen kinine-achtige stoffen ontstaan, de zogenaamde leukokinen. De afbraak van de kininen in het weefsel gebeurt zeer snel. Bradykinine veroorzaakt, door het ontstaan van interendotheliale gaten, een stijging van de vaatpermeabiliteit⁸⁵. Doordat de kininen onmiddellijk weer worden afgebroken, zal toediening van een medicament met een anti-kininewerking na operatieve verwijdering van de onderverstandskies niet zinvol zijn.

PROSTAGLANDINEN

Prostaglandinen zijn laagmoleculaire, chemisch nauw verwante stoffen, die een buitengewoon uitgebreid spectrum aan biologische activiteit bezitten. Bijvoorbeeld: contracties van de gladde spieren in de voortplantingsorganen van de vrouw, van het maagdarmkanaal, in de bronchiën, bloeddrukdeling, remming maagzuursecretie, invloed op de vetstofwisseling van het zenuwstelsel en temperatuurverhoging. De werking van andere mediators, histamine en bradykinine, wordt door lage concentraties prostaglandinen aanzienlijk versterkt. Prostaglandinen worden lokaal gevormd uit meervoudig onverzadigde vetzuren, zoals arachidonzuur (fig. 6), die b.v. door lysosomaal fosfolipase uit de membraanstructuur vrijgemaakt kunnen worden. Er worden verschillende typen prostaglandinen onderscheiden, bijvoorbeeld PGE1, PGE2 en PGF2, die soms weer tegengestelde werking hebben (Tabel I). Men neemt aan dat chemisch slecht gedefinieerde ontstekingsmediators als SRS-A (slow-reacting substance of anaphylaxis), LNPF (lymph-node permeability factor) en RCS intermediai-

ren of bijprodukten zijn van de prostaglandinesynthese. Prostaglandinen zijn, evenals kininen en histamine, in staat de vaatpermeabiliteit te verhogen door vaatlekkage bij de post-capillaire venulen te induceren. Het hoofdeffect van de prostaglandinen is echter het sensibiliseren van de bloedvaten voor de permeabiliteitsveranderingen die door andere mediators worden veroorzaakt^{77,85}. Deze effecten zijn afhankelijk van de dosis. Prostaglandinen kunnen namelijk zowel ontstekingsreacties induceren als inhiberen⁸⁵. Prostaglandinen spelen een belangrijke rol bij de vorming van oedeem na operatieve verwijdering van de verstandskies in de onderkaak. De prostaglandinen veroorzaken een vicieuze cirkel. Na weefselbeschadiging komen prostaglandinen vrij. Deze prostaglandinen veroorzaken ook weer een weefselbeschadiging, waardoor er weer meer prostaglandinen vrijkomen. Al deze prostaglandinen stimuleren de oedeemvorming.

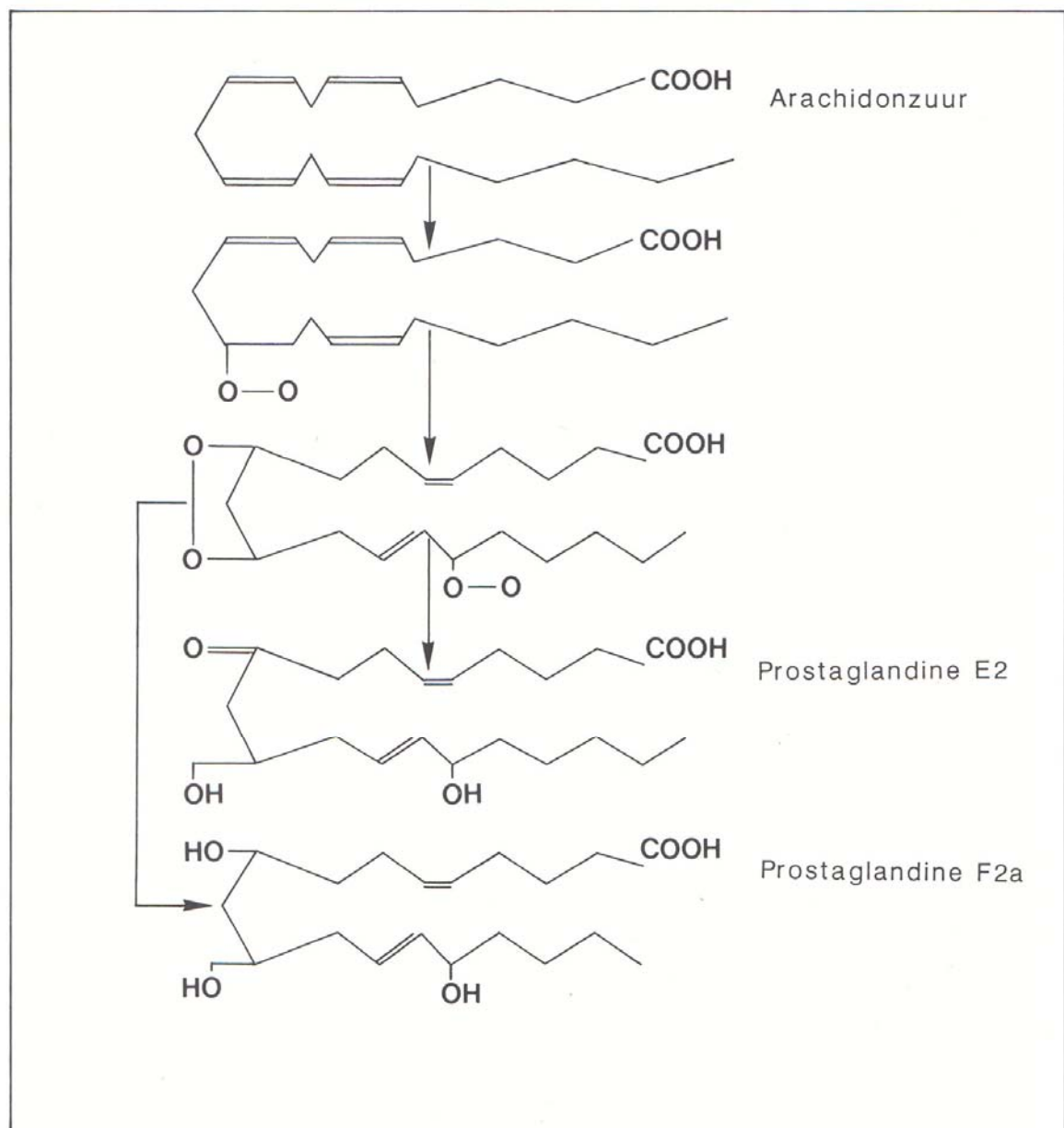


Fig. 6 Biosynthese van de prostaglandinen E(2) en F(2a) uit arachidonzuur (naar Swaen⁷⁵).

Tabel 2.1 Enkele ontstekings-effecten van arachidonzuur metabolieten (naar Vane⁷⁷).

Metaboliet	Arachidon- zuur	PGG ₂ PGH ₂	PGF	PGE	PGD	HHT	HPETE HETE	TX A ₂	TX B ₂
Aanwezig in ontstekings- exsudaat	+	?	+	++	?	?	+	?	?
Koorts	?	?	zeer zwak	+++	?	?	?	?	?
Erytheem, vasodila- tatie	?	?	-	+++	+	?	?	?	?
Oedeem, ver- hoging per- meabiliteit	?	+	-	+++	+	?	?	?	?
Pijn, hyper- algesie	?	+	+	+++	+	?	?	?	?
Leucotaxie	?	?	0	+	?	?	++	?	?
Vorming van granulatie- weefsel	?	?	?	+	?	?	?	?	?
Bronchocon- strictie	+	+	+	-	++	?	?	?	?
Plaatjes aggregatie	++	+++	-	--	--	?	?	+++++	0

PG = prostaglandine

HHT = 12L-hydroxy-5, 8, 10-heptadecatrienoic zuur

HPETE = 12L-hydroperoxy-5, 8, 10, 14-eicosatetraenoic zuur

HETE = 12L-hydroxy-5, 8, 10, 14-eicosatetraenoic zuur

TX = tromboxane

COMPLEMENTSYSTEEM

Ook hier hebben we weer te maken met een activeringsketen: meestal bestaande uit proteolytische of andere enzymen met cofactoren. Deze activeringsketen kan op verschillende wijzen worden getriggerd. Als de hele reactieketen wordt doorlopen, vindt in de laatste fase cellysis plaats door gecombineerde werking van C₈ en C₉. Daaraan voorafgaand kunnen echter al factoren worden afgesplitst, die een bepaalde werking uitoefenen, zoals vasoactieve fragmenten C_{2b} en C_{4a} en leukotactische producten C_{3a} en C₅₆₇. Van C₃ en C₅ worden eveneens anafylatoxinen afgesplitst, die histamine vrijmaken uit de mestcellen. Het is niet zeker of deze anafylatoxinen dezelfde moleculen zijn als de leukotoxinen C_{3a} en C_{5a}. De activering van het complementsysteem is op een aantal plaatsen gerelateerd aan het kininesysteem en de

bloedstolling. De effecten van het complementsysteem op de vaatpermeabiliteit zijn geheel afhankelijk van het vrijkomen van histamine⁸⁵. Aan het complementsysteem mag dan ook geen primaire rol worden toegekend ten aanzien van de oedeemvorming na operatieve verwijdering van de verstandskies in de onderkaak. In de figuren 7, 8, 9 en 10 worden enkele punten toegelicht.

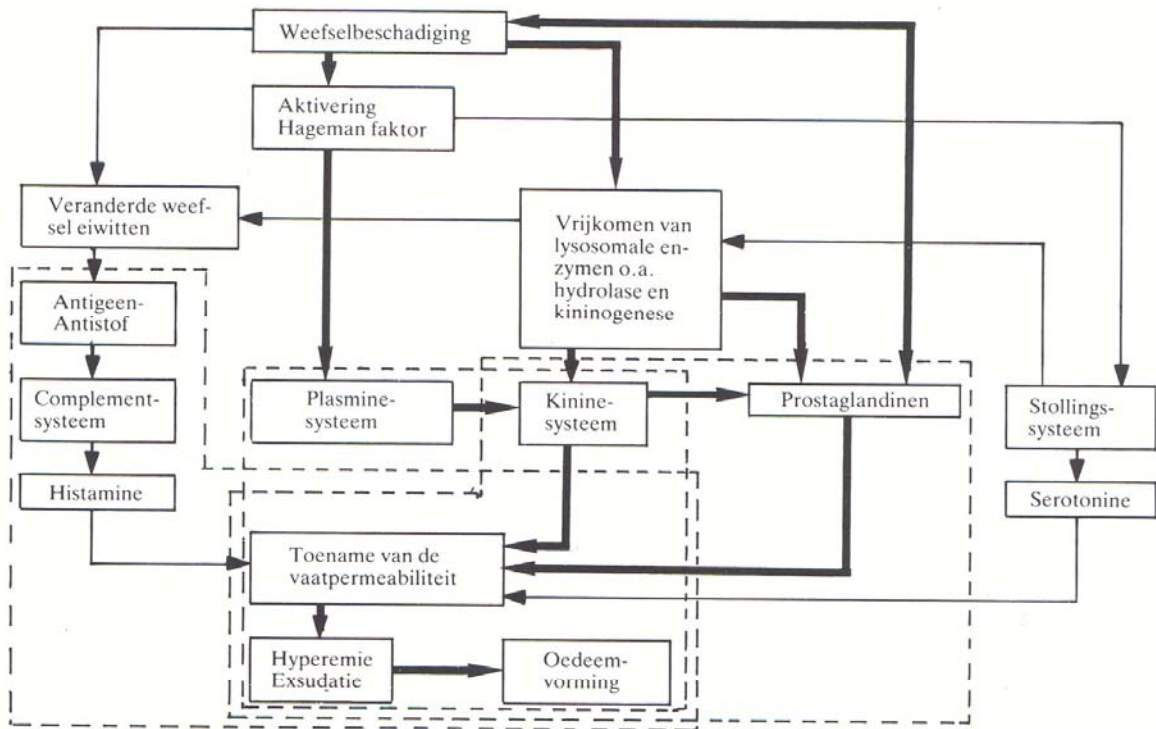


Fig. 7 Weefselbeschadiging start een reeks van reacties. De belangrijkste reacties die optreden na de operatieve verwijdering van de verstandskies in de onderkaak zijn met dikke pijlen aangegeven. Het uiteindelijke resultaat is oedeemvorming (de omlijnde delen worden in de volgende figuren nader toegelicht) (naar Swaen⁷⁵ en Vriezen⁷⁹).

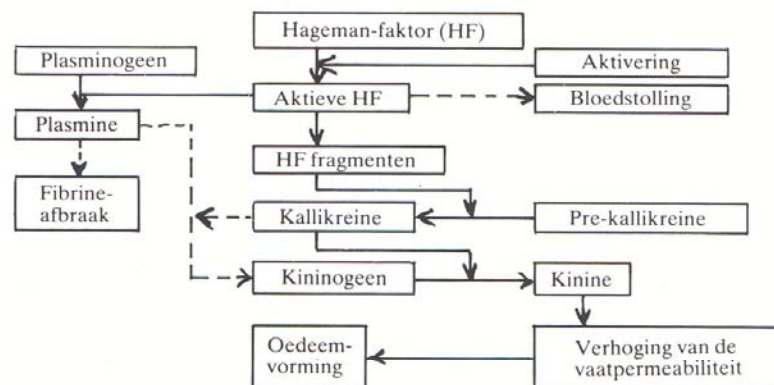


Fig. 8 De samenhang tussen het plasmine-, kinine- en het stollingssysteem (zie ook Fig. 7) (naar Swaen⁷⁵).

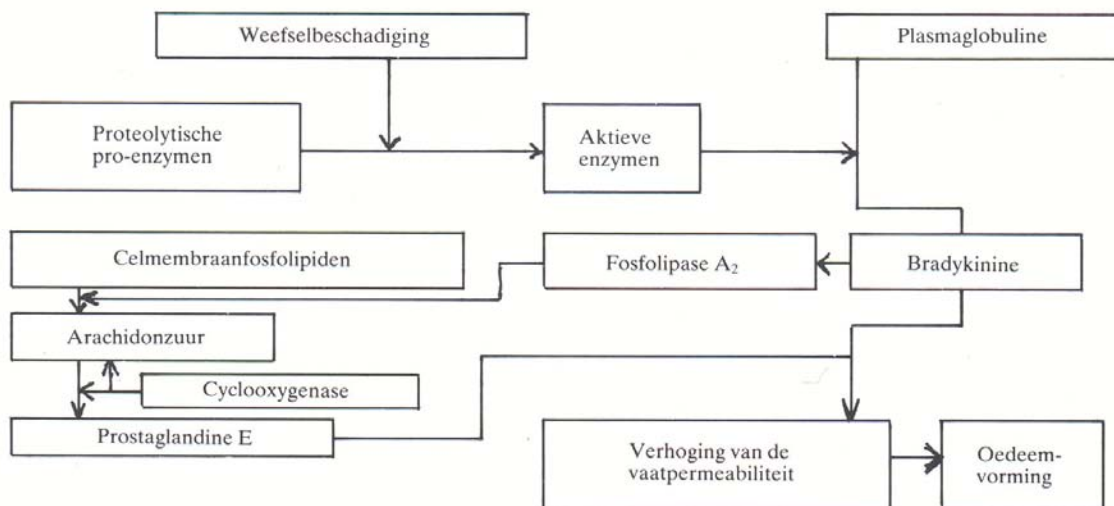


Fig. 9 De samenhang tussen het kininesysteem en de prostaglandinen (zie ook Fig 7) (naar Bernards⁸).

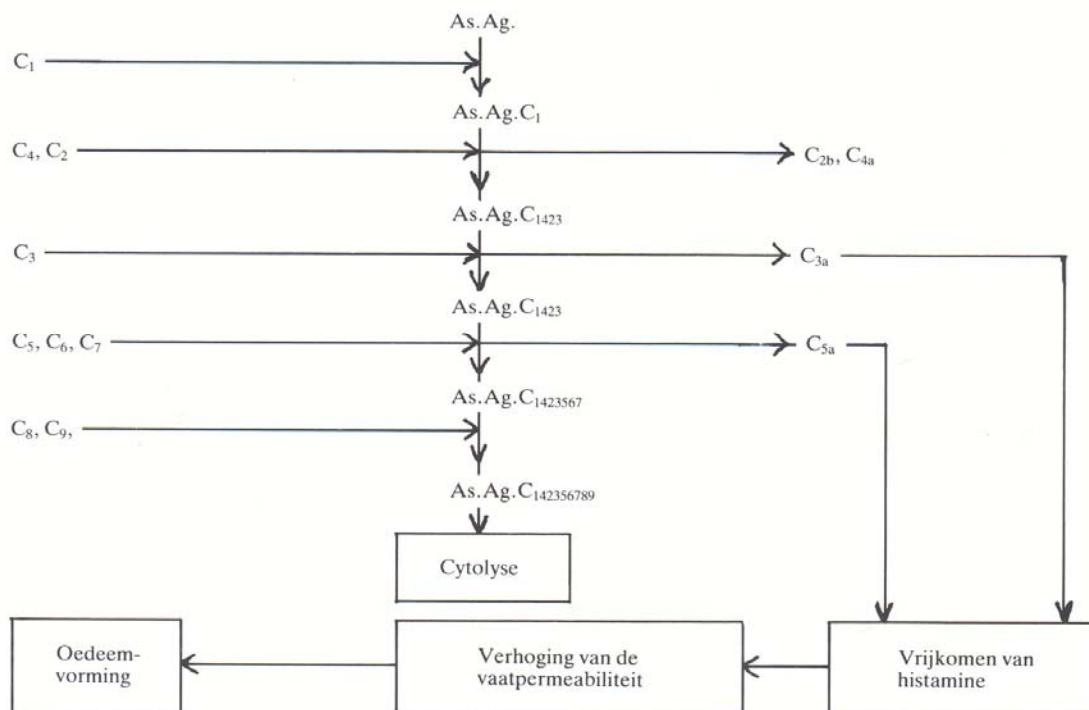


Fig. 10 Activering van het complementsysteem door het antigeen-antilichaam start een reeks reacties die uiteindelijk leiden tot cytolyse. Via het vrijkomen van histamine kan ook oedeem ontstaan (zie ook Fig. 7) (naar Swaen⁷⁵).

GEVOLGEN VAN DE OPERATIEVE VERWIJDERING VAN DE ONDER- VERSTANDSKIES VOOR DE PATIËNT

In principe kunnen na elke operatieve ingreep pijn en zwelling of andere symptomen optreden^{5,76}. In dit onderzoek zal in het bijzonder aandacht worden besteed aan de post-operatieve bezwaren na operatieve verwijdering van de verstandskies in de on-

derkaak. Naast zwelling en pijn kunnen trismus, dysfagie, malaisegevoel, temperatuurverhoging, alveolitis, abcessen en zenuwuitval optreden³⁴. Soms kan de patiënt een aantal dagen niet werken.

Zwelling

Het verloop van de zwelling als gevolg van het post-operatief oedeem is voor de verstandskiesoperatie redelijk karakteristiek. Na 24 tot 48 uur is het maximum bereikt^{11,20,31,65}. Daarna neemt de zwelling af. Wanneer de zwelling na 48 uur niet afneemt, zal deze meestal worden veroorzaakt door een hematoom^{31,55} of door een bacteriële infectie³¹. Bij de laatste zal ook vaak koorts optreden. Na 5 tot 6 dagen zal bij het merendeel van de patiënten de zwelling zijn verdwenen. Er blijkt in dit opzicht geen verschil te bestaan tussen beide geslachten^{20,65}. Factoren die de mate van zwelling beïnvloeden worden in het volgende hoofdstuk besproken.

Pijn

Pijn is het hevigst vlak na de operatie, om daarna geleidelijk af te nemen. De pijn is heviger na operatieve verwijdering van de verstandskies in de onderkaak dan na extractie. Ook tamponeren doet de pijn toenemen³⁴. Van Gool³³ vindt tussen zwelling en pijn een significante correlatie (+0,24). In een nog te publiceren onderzoek vond men geen significante correlatie tussen zwelling en pijn.

Trismus

De post-operatieve trismus bereikt zijn maximum 1 dag na de operatie^{20,31}. Factoren die een negatieve invloed hebben op de trismus zijn onder andere al of niet tamponeren van de alveole en de duur van de operatie. Van Gool^{33,34} vond een correlatie tussen trismus en de duur van de operatie van +0,30 en tussen zwelling en trismus een correlatie van +0,41. Anderen konden geen verband vinden tussen zwelling en trismus⁶⁵. In een nog te publiceren onderzoek vond men ook geen significante correlatie tussen zwelling en trismus.

Dysfagie

Enkele auteurs vermelden dat de patiënten problemen hadden met de voedselopname^{11,34,84}. Van Gool³⁴ vond dat 57% van de patiënten slikklachten hadden. Van der Zwan⁸⁴ vond een percentage van 81. De slikklachten lijken heviger te zijn na operatieve verwijdering van een onderverstandskies dan na extractie van een dergelijke kies.

Overige klachten

Cijfers hierover zijn gepubliceerd door onder andere Van Gool³⁴ en Van der Zwan⁸⁴. Uit deze onderzoeken blijkt dat respectievelijk 42,4% en 63% van de patiënten zich ziek voelden; 38,2% hadden koorts, meestal minder dan 39°C; respectievelijk 30,9% en 81% bleef één à twee dagen in bed; respectievelijk 54,0% en 96% bleek niet in staat te werken voor gemiddeld 2,5 dagen. Na 5 dagen was iedereen weer aan het werk. Bij 0,5% trad secundair een bloeding op; bij 3,5% kwam alveolitis voor; bij 3,2% ontstond een abces. Hiervan traden in $\frac{2}{3}$ van de gevallen de abscessen binnen één week op en $\frac{1}{3}$ na drie tot elf weken. Bij deze "late" abscessen bleken bij exploratie vaak botfragmenten en glazuursplinters te zijn achtergebleven. Hypo-, par- of anesthesie van de n. alveolaris inferior en n. lingualis traden in respectievelijk 1,5% en 0,2% van de gevallen op.

Samenvattend kan worden gezegd dat de klachten die kunnen optreden na de operatieve verwijdering van de verstandskies in de onderkaak in de literatuur goed zijn beschreven. Naar de onderlinge verbanden, bijvoorbeeld zwelling-pijn, zwelling-trismus, is daarentegen nog weinig onderzoek gedaan. De conclusies van deze onderzoeken zijn eveneens niet eensluidend^{33,65}. In de praktijk blijkt dat, wanneer de zwelling wordt bestreden met antiflogistica, de andere post-operatieve klachten ook verminderen^{17,38,39,54,57,58,59,78,84}. Verder onderzoek naar de verbanden tussen de post-operatieve klachten is dan ook noodzakelijk.

INVLOEDEN VAN OPERATIETECHNIEK EN WONDBEHANDELING

Volgens de literatuur beïnvloeden de volgende factoren de mate van zwelling:

- incideren en vooral afschuiven van mucoperiost geeft een toename van de zwelling, hetgeen geïllustreerd kan worden met het feit dat na operatieve verwijdering van de verstandskies in de onderkaak een grotere zwelling ontstaat dan na extractie. Wanneer het mucoperiost ook nog wordt beschadigd, neemt de zwelling nog extra toe³¹;
- tamponeren van de wond verhoogt de kans op een groter oedeem³¹;
- een langere operatieduur wordt gevolgd door een grotere zwelling³¹. Van Gool³⁴ vond tussen de duur van de operatie en de zwelling een correlatie van +0,21; dit in tegenstelling tot andere auteurs, die geen significante correlatie vonden^{17,65};
- positie van de M₃ inf. en het eventueel decapiteren bepalen mede de mate van de zwelling³¹. Ook zijn er echter auteurs die van mening zijn dat het oedeem onafhankelijk is van de positie van de verstandskies in de onderkaak^{65,84};
- achterblijven van boorslijpsel geeft een toename van het oedeem³¹;
- te grote tractie op de mucoperiostlap geeft meer zwelling^{31,74};
- inscheuren van mucosa en/of periost doet meer oedeem ontstaan³¹;
- de leeftijd speelt volgens sommigen eveneens een rol⁴. Hoe jonger de patiënt, des te geringer de zwelling. Een mogelijke verklaring hiervoor is, dat we te maken hebben met jonge gezonde personen met een goede afweerreactie tegen beschadigin-

gen, een goede bloedvoorziening van de weke delen en resiliënt en gevasculariseerd bot, waarvan de bloedvoorziening niet snel wordt gestoord. Anderen vonden echter dat de zwelling onafhankelijk is van de leeftijd⁸⁴;

- hechten van de operatiewond geeft een toename van de zwelling⁴⁵. Van Gool³¹ vond dat hechten geen significante invloed had op de mate van zwelling. Wel vond hij, dat bij patiënten, bij wie gehecht was, vaker andere post-operatieve klachten en abscessen optraden.

Volgens Van Gool³¹ spelen de volgende factoren geen rol bij de oedeemvorming:

- soort incisie;
- hoeveelheid verwijderd bot;
- hoeveelheid anesthesie-vloeistof die werd gebruikt;
- het al dan niet aanwezig zijn van een acute ontsteking;
- het al dan niet bloeden van de wond na de operatie.

Door rekening te houden met het volgende kan men de zwelling zo klein mogelijk houden:

- zorgvuldig opereren^{4,12,31,38,48}. Door zo atraumatisch mogelijk te opereren kan men de zwelling minimaal houden, maar niet tegengaan;
- operatie zo kort mogelijk laten duren^{19,31};
- zo min mogelijk vasoconstrictor gebruiken^{12,31};
- behandelen onder algehele anesthesie^{12,31}.

In de literatuur is men het hierover echter niet eens. Er zijn ook auteurs die van mening zijn, dat het niet veel uit maakt of de patiënt al dan niet onder algehele anesthesie wordt behandeld⁵⁵;

- niet tamponeren van de wond³¹;
- het operatiegebied boven hartniveau brengen, waardoor er geen verhoogde veneuze druk in het te opereren weefsel ontstaat⁴⁸;
- zorgen voor een goede hemostase, waardoor zwelling als gevolg van bloeding wordt tegengegaan⁴⁸;
- het achterlaten van intra-orale zuigdrainage in het operatiegebied⁶¹. Ook hierover is geen overeenstemming. Rood⁶⁵ vond bij gebruik van een drain een trend tot vermindering van de zwelling. Deze was echter niet significant;
- toepassing van de lingual split techniek voor de verwijdering van de verstandskies in de onderkaak⁸². Dit zou minder zwelling geven dan een buccale benadering, doch verhoogt de kans op trismus en beschadiging van de n. lingualis⁶⁶.

In de literatuur wordt een bepaalde predispositie voor de postoperatieve zwelling beschreven^{30,33}. In individuele gevallen is het, op grond van de statistiek, echter niet mogelijk om te voorspellen of er veel of weinig zwelling zal optreden⁸⁰. Zelfs wanneer de operatieve omstandigheden optimaal zijn, is de zwelling lang niet altijd te voorkomen. Er blijft dan ook behoefte bestaan aan medicamenteuze preventie c.q. bestrijding van het post-operatief oedeem.

METHODEN OM DE GROOTTE VAN DE ZWELLING TE METEN

Als men de invloed van bepaalde anesthesie- of operatiemethoden of van antiflogistische medicamenten ter voorkoming van post-operatief oedeem wil testen, is het essentieel te beschikken over een betrouwbare meetmethode^{14,32}. De reductie van het post-operatief oedeem is een goede maat voor het testen van de effectiviteit van antiflogistica in het algemeen^{72,84}.

Een instrument voor de meting van het post-operatief oedeem moet aan de volgende criteria voldoen³⁷:

- het moet een nauwkeurige en reproduceerbare meting mogelijk maken;
- het moet volume meten;
- het moet snel en eenvoudig toe te passen zijn zonder de patiënt te belasten.

De in de literatuur beschreven methoden kunnen in twee groepen worden verdeeld:

- methoden waarbij maximaal twee dimensies worden vastgelegd. Hierbij wordt gebruik gemaakt van:
 - . plethysmografie
 - . passer
 - . zijden draad
 - . ultrasonore trillingen
 - . röntgenfoto's
 - . fotografie, met behulp van standaardopnamen;
- methoden waarbij drie dimensies worden vastgelegd. Hierbij wordt gebruik gemaakt van:
 - . stereofotogrammetrie
 - . Moirémethode
 - . gemodificeerde passer
 - . klinische methode.

Twee-dimensionale methoden

De methoden waarbij maximaal twee dimensies worden vastgelegd hebben als nadeel dat tenminste één dimensie niet wordt gemeten en er dus informatie verloren gaat. Daarbij komen soms nog andere bezwaren. Deze zullen bij de methoden afzonderlijk worden besproken.

PLETHYSMOGRAFIE

Plethysmografie werd nogal eens toegepast in de jaren twintig tot veertig. Men dacht toen dat de zwelling het gevolg was van een toegenomen doorbloeding van de weefsels. Met een plethysmograaf kon men de veranderingen in omvang van een lichaamsdeel, veroorzaakt door veranderingen in de hoeveelheid bloed, meten⁶⁴.

PASSER

Hiermee wordt de laterale expansie van de wang gemeten (één dimensie). Bij deze methode maakt tenminste een been contact met de wang. Dit contact kan variëren van licht (weinig druk op de wang) tot sterk (veel druk op de wang). Deze variaties hebben natuurlijk hun weerslag op de nauwkeurigheid. Passers zijn door veel auteurs gebruikt op de volgende wijzen:

- zonder referentiepunten^{2,20,30,56,78}. Het foutenpercentage bij deze methode is 5³⁷;
- met een referentiepunt intraoraal, meestal de linguo-occlusale rand van de tweede molaar in de onderkaak, waarbij de punt ligt ter hoogte van de linguale intercuspidale fissuur. De meting wordt evenwijdig aan het occlusievlak gedaan^{28,65,71,72};
- met zowel intraoraal (zie boven) als extraoraal een referentiepunt. Het extraorale referentiepunt is meestal de voorste rand van de m. masseter. Het nadeel van deze methode is dat de plaats waar de zwelling maximaal is, niet van tevoren bepaald kan worden, zodat men op de verkeerde plaats kan meten^{14,18};
- een andere mogelijkheid is de gezichtsbreedte te meten met behulp van een passer ter plaatse van de voorste rand van de m. masseter. Ook deze manier is in de literatuur beschreven²⁰;
- Engzell²⁴ beschrijft een methode waarbij de zwelling kan worden gemeten volgens de procedure van Caldwell-Luc. Hierbij neemt men een afdruk van de tanden en maakt er een passer aan vast. Na de operatie kan de afdruk worden herplaatst. Op een dergelijke manier kan de laterale expansie van de wang nauwkeurig worden gemeten (één dimensie). Deze apparaten hebben echter hetzelfde nadeel als de passers, namelijk contact met de wang. In plaats van een afdruk kan ook stents worden gebruikt²⁰.

ZIJDEN DRAAD

Men kan een zwelling ook meten met behulp van een zijden draad, die van oor naar oor loopt, over de kin via bepaalde punten, bijvoorbeeld naevi¹⁴. Met deze methode meet men zowel de laterale expansie van de wang alsmede de grootte van de zwelling in voor-achterwaartse richting (twee dimensies). Fouten kunnen ontstaan doordat het draadje de ene keer strak over de huid wordt gespannen en de andere keer veel losser. Volgens Breytenbach¹⁴ is deze methode bevredigend nauwkeurig.

ULTRA-SONORE TRILLINGEN

Dit is te vergelijken met echografie. Deze methode is minder nauwkeurig dan de gemodificeerde methode volgens de procedure van Caldwell-Luc³⁷.

RÖNTGENFOTO'S

Door een streep met bariumsulfaat op de huid te maken ontstaat een radio-opaque laag. Naarmate de zwelling toeneemt in grootte wordt de huid met de bariumsulfaat-laag meer tangentiaal door de röntgenstralen getroffen. Hierdoor wordt het röntgen-

beeld meer radio-opaque bij een zwelling dan bij een vlakke huid²⁹. De moeilijkheid bij deze methode is om de schedel bij herhaling van de opname weer in dezelfde positie te krijgen, zodat de veranderingen in de weke delen meetbaar worden. Het foutenpercentage bedraagt 23, hetgeen hoog is³⁷.

FOTOGRAFIE

Met behulp van standaardopnamen. Deze kunnen worden verkregen door de dentitie als referentie te gebruiken (fig. 11). Op deze wijze meet men de laterale expansie van de wang en de grootte van de zwelling in cranio-caudale richting. De foto's dienen wel op dezelfde wijze te worden ontwikkeld en vergroot en het fotopapier mag daarbij geen dimensieveranderingen ondergaan. De vergelijking tussen pre-operatief en post-operatief beeld kan op verschillende wijzen worden uitgevoerd:

- met behulp van een raster¹⁴. De midsagittale lijn wordt bepaald door de lijn door de pupillen te halveren. Op de pre- en postoperatieve opnamen kunnen rasters worden gesuperponeerd, waardoor de zwelling meetbaar wordt;
- met behulp van tracings³². Door de pre- en postoperatieve opnamen te traceren en deze tracings op elkaar te superponeren wordt de zwelling meetbaar. Het foutenpercentage bij deze methode is 7³⁷.

Onderzoek naar de betrouwbaarheid van fotogrammetrie is onder andere gedaan door Farkas²⁶. Hij vond dat de metingen in het gebied van de mond en lippen het meest betrouwbaar waren en die in het gebied van het oor het minst.

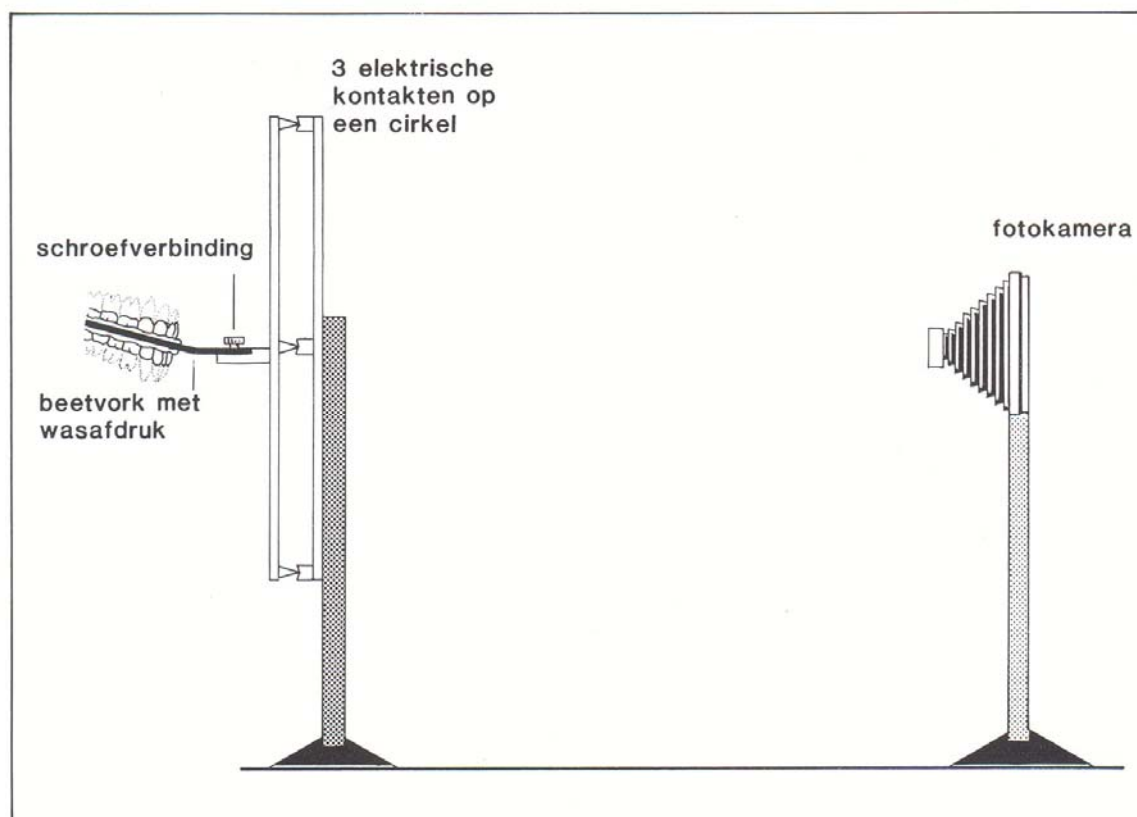


Fig. 11 Schematische voorstelling van de gebruikte apparatuur (naar Van Gool³¹).

Drie-dimensionale methoden

In tegenstelling tot de bovenstaande methoden kunnen met de volgende methoden wel drie dimensies worden gemeten.

STEREOFOTOGRAMMETRIE

Hierbij worden stereofoto's gemaakt volgens een gestandaardiseerde methode. Verschillende auteurs hebben de zwelling op deze wijze gemeten^{7,11,15}. De dentitie kan weer dienen als basis voor de reproduceerbaarheid¹¹. Een cefalostaat voldoet niet, omdat de hoofdpositie onvoldoende wordt gefixeerd⁽²²⁾. Met behulp van een stereoplotter worden contourlijnen geplot op verschillende hoogten, zodat drie dimensies worden vastgelegd. Deze methode is zeer kostbaar en tijdverslindend en dus minder geschikt voor grote aantallen patiënten. Björn¹¹ vond bij stereofotografie een foutenpercentage van 9. De voornaamste oorzaak hiervan was een variatie in hoofdpositie.

MOIRÉMETHODE

Bij de Moirémethode belicht men de patiënt, die achter een fijn rasterwerk zit, schuin van voren. Hierdoor ontstaan hoogtelijnen op zijn gelaat met een diepte-interval, dat afhangt van de afstand patiënt-raster, camera-lichtbron en camera-patiënt. Ook de fijnheid van het raster is van belang. Nadelen van deze methode zijn repositieproblemen, nauwkeurigheid en tijdrovende verwerking van de foto. Een voordeel is, dat geen ingewikkelde apparatuur nodig is, terwijl toch drie dimensies worden vastgelegd⁴².

GEMODIFICEERDE PASSER

Holland³⁷ modificeerde de methode volgens de procedure van Caldwell-Luc. Hij bepaalde negen punten met behulp van een raamwerk met staafjes. Door negen metingen was hij in staat het volume van de zwelling te bepalen. Anderen maakten meetstaafjes aan de afdruk vast^{3,54,70}. Zij vonden een foutenpercentage van 0,1. Het eerder beschreven nadeel van contact met de wang blijft bestaan.

KLINISCHE METHODE

Verschillende auteurs hebben de zwelling op deze wijze gemeten^{41,43,58}. Deze methode is sterk subjectief³⁸.

Elke dag wordt de grootte van de zwelling geschat en als volgt gescoord:

nihil	- 0
mild	- 1
redelijk	- 2
erg	- 3

Uit controle onderzoek blijkt dat maar liefst 25% van de zwellingen fout wordt ingeschat³².

Uit het bovenstaande blijkt dat geen van de bestaande methoden om het post-operatief oedeem te meten ideaal is. Er is behoefte aan een betere methode, waarvan de uitgangspunten zijn:

- drie-dimensionaal;
- snel en gemakkelijk (dus zonder foto's);
- nauwkeurig;
- geen contact met de wang;
- compenserend voor repositiefouten.

PREVENTIE EN BESTRIJDING VAN HET POST-OPERATIEF OEDEEM

De meest effectieve manier ter bestrijding van het post-operatief oedeem zou zijn directe beïnvloeding van de factoren zoals aangegeven in het hoofdstuk "Oedeemgenese". Helaas is dit nog niet mogelijk.

Medicamenteuze oedeembestrijding

In de literatuur worden zeer veel medicamenten ter bestrijding van het post-operatief oedeem vermeld. Deze stoffen kunnen als volgt worden ingedeeld:

- steroïde antiflogistica. Het werkingsmechanisme van deze middelen is niet precies bekend. Wel is bekend dat zij de lysosomale membranen stabiliseren⁷⁹, waardoor het kinine-prostaglandinesysteem niet wordt geactiveerd en de zwelling beperkt blijft (fig. 12). De volgende medicamenten behoren tot deze groep:
 - . betamethason (Betnelan[®], Betnesol[®], Celestone[®])
 - . dexamethason (Decadron[®], Oradexon[®])
 - . methylprednisolon (Depo-Medrol[®], Solu-Medrol[®])
 - . prednisolon (Codelcortone TBA[®], Di-Adreson-F[®], Glistelone[®]).
- niet steroïde antiflogistica. Deze middelen zijn in staat de prostaglandinesynthese te remmen⁷⁹, met als gevolg dat er minder oedeem ontstaat (fig. 13). De volgende onderverdeling kan worden gemaakt:
 - . salicylzuurderivaten:
 - acetylsalicylzuur (o.a. Aspro[®], Aspirine[®])
 - . pyrazol(in)on-derivaten:
 - azopropazon (Prolixan (300)[®])
 - oxyfenbutazon (Tanderil[®])
 - . pyra-aminofenolderivaten:
 - paracetamol (Hedex[®], Panadol[®], Paramol[®], Finimal[®])
 - . arylazijnzuurderivaten:
 - ibuprofen (Brufen[®])
 - indometacine (Indocid[®])
 - naproxen (Naprosyne[®])
 - . antranilzuurderivaten:
 - nifluminezuur (Inflaryl[®])
 - glafenine (Glifanan[®])

- . restgroep:
 - benzydamine (Tantum®)
 - tranexaminezuur (Cyclokapron®)
- proteolytische enzymen. Tot deze groep behoren:
 - hyaluronidase (Hyason®)
 - chymotrypsine/trypsine (Chymoral®)
- antibacteriële middelen, waaronder:
 - penicilline (o.a. Broxil®, Clamoxyl®, Acipen-V®)
 - tetracycline (o.a. Ambramycin®, Tetrachel®, Doxymysin®)
 - aminoglycoside plus overig antibioticum (Neomycine/Bacitracine®)
 - lincomycine (Dalacin C®, Lincocin®)
 - sulfonamiden (o.a. Co-Trimoxazol®)
- overige middelen. Tot deze groep behoort:
 - kamille.

STEROIDE ANTIFLOGISTICA

Deltacorticoiden hebben een glucocorticoid effect, dat 4 à 5 keer groter is dan van het natuurlijke hormoon. De effecten bestaan uit remming van de ontstekingsprocessen en oedeemvorming door eiwitkatabool effect, stabilisering van lysosomenmembranen en vermindering van de vasoconstrictie (fig. 12). Verder hoort hierbij ook een antiallergisch effect door onderdrukking van immuunfenomenen²⁷. Het effect is echter palliatief¹³. De minerale werking, die bestaat uit uitwisseling van Na⁺-ionen te

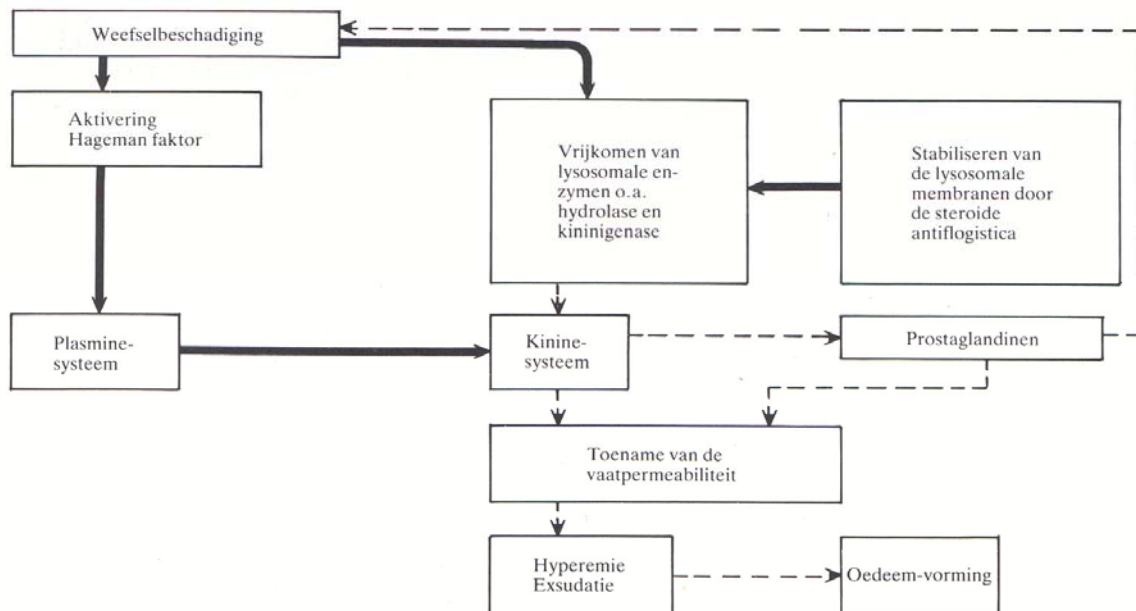


Fig. 12 De steroïde antiflogistica stabiliseren de lysosomale membranen, waardoor het kinine-prostaglandinesysteem niet wordt geactiveerd en de zwelling beperkt blijft (zie ook Fig. 7).

gen K^+ — en H^+ -ionen in de distale niertubulus, waardoor een retentie van Na^+ -ionen en water ontstaat, is gereduceerd tot $\frac{1}{4}$. Gefluorideerde corticoiden vertonen een nog kleinere minerale werking¹³. Het is bij toediening van deze stoffen erg belangrijk dat men niet plotseling stopt, maar dat de dosis langzaam wordt verminderd. Dit om eventuele suppressie van de bijnier en hypofyse gradueel op te heffen¹³.

Voor de farmacokinetiek geldt, dat de corticoiden snel worden opgenomen uit het maagdarmkanaal en in de bloedbaan worden gebonden aan globuline en in mindere mate aan albumine. Slechts vrij corticoid is farmacologisch actief. De corticoiden diffunderen gemakkelijk in de weefsels, maar dringen niet door in de placenta. Ze worden afgebroken in de lever en de nieren. Uitscheiding vindt plaats via de urine. De halfwaardetijd, afhankelijk van de dosis, is één à twee uur²⁷.

De bijwerkingen bij langdurig gebruik zijn o.a.: uitwendige veranderingen (syndroom van Cushing), spieratrofie, osteoporose, verminderde lengtegroei, diabetes mellitus, hypertensie, psychische veranderingen en verhoogde gevoeligheid voor infecties⁶⁰.

De contra-indicaties voor toediening zijn: virusinfecties, syndroom van Cushing, bestaande osteoporose, ulcus pepticum (actief of in het verleden), diabetes mellitus, bacteriële infecties waaronder tuberculose, hypertensie, zwangerschap, glaucoom en psychose^{13,25,27,52,62,68}.

Betamethason

Dit is een gefluorideerd corticoid. De werking van deze stof is ongeveer zeven keer sterker dan die van een deltacorticoid²⁷. Een voorbeeld van een orale dosering is: behandelingsdag 4x3 tabl.(0,5 mg), eerste en tweede post-operatieve dag 4x2 tabl. en de derde en vierde post-operatieve dag 4x1 tabl.

Uit onderzoek blijkt dat betamethason de post-operatieve zwelling effectief bestrijdt^{38,39,84}. Hooley³⁸ en Van der Zwan⁸⁴ vonden beiden een reductie van 80%.

Na kaakchirurgische behandeling zal het gebruik vaak kortdurend zijn. Bijwerkingen blijven dan ook zeer beperkt. Leukocytose⁸⁴ en alveolitis³⁸ zijn beschreven.

Dexamethason

Een gefluorideerd corticoid met ook ongeveer zeven keer de werking van een deltacorticoid. Het effect ten opzichte van betamethason is echter iets geringer^{38,50,62}.

Uit onderzoek blijkt dat dexamethason in staat is de post-operatieve zwelling te reduceren^{9,59,84}.

Bijwerkingen, bij gebruik na kaakchirurgische ingrepen, worden niet gevonden.

Methylprednisolon

Dit is een deltacorticoid. Uit onderzoek⁴¹ en klinische ervaring⁶ is gebleken dat een reductie van de post-operatieve zwelling optreedt na gebruik van dit middel.

Dit is ook een deltacorticoid. Het effect van prednisolon is iets minder dan dat van methylprednisolon³⁸.

Bij onderzoek vond één auteur geen significant verschil tussen de prednisolon-groep en de placebogroep. Zijn verklaring was dat er te weinig patiënten een forse zwelling hadden, zodat het effect betreffende de zwelling niet goed kon worden onderzocht¹⁹. Anderen vonden dat prednisolon wel in staat is de post-operatieve zwelling te reduceren⁸⁴. Prednisolon wordt ook gebruikt in de Kliniek voor Mondziekten en Kaakchirurgie te Groningen. Klinische ervaring heeft namelijk geleerd, dat dit een betrouwbaar middel is bij de preventie en reductie van de post-operatieve zwelling. Samenvattend kan worden gezegd dat de corticosteroiden effectieve medicamenten zijn bij de preventie en bestrijding van het postoperatief oedeem. Betamethason is het meest effectief. Bijwerkingen treden nauwelijks op, omdat na kaakchirurgische behandeling het gebruik kortdurend is.

NIET STEROIDE ANTIFLOGISTICA

Deze middelen zijn prostaglandinesynthetase-remmend. De prostaglandinesynthese wordt in vrijwel alle weefsels sterk onderdrukt, waardoor de vicieuze cirkel wordt doorbroken (fig. 13)²⁷. In de angelsaksische literatuur staan deze middelen bekend als NSAID's (non-steroidal-anti-inflammatory drugs).

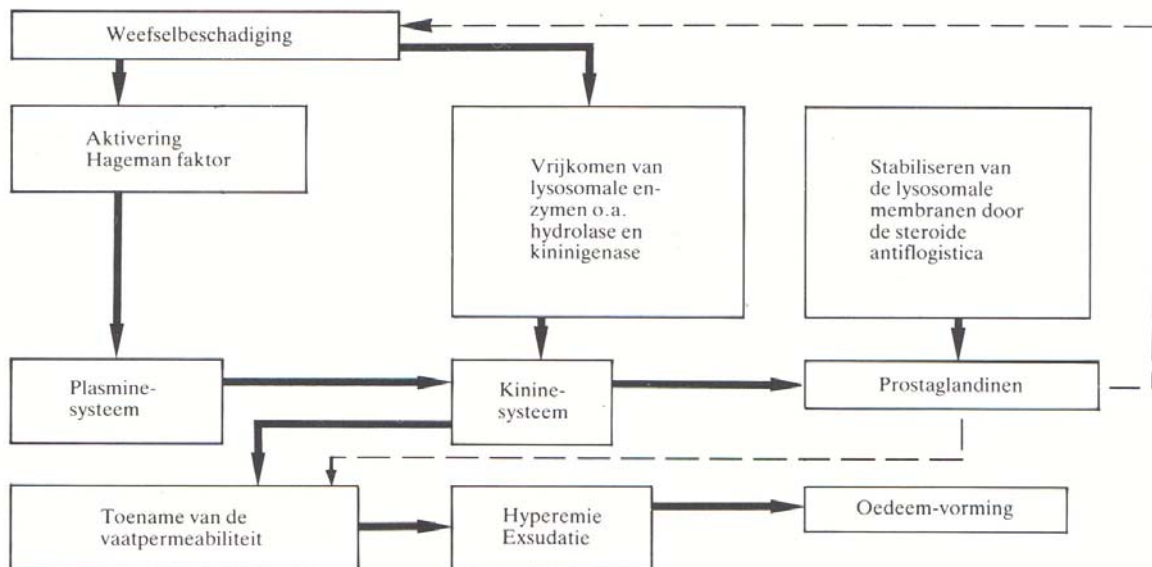


Fig. 13 De niet steroïde antiflogistica remmen de prostaglandinesynthese, waardoor er minder oedeem ontstaat (zie ook Fig. 7).

Salicylzuurderivaten

Bij lage doseringen treedt het analgetisch effect op de voorgrond, bij hoge doseringen (4x1000 mg) de antiflogistische werking.

Farmacokinetiek: de resorptie is snel en geschiedt vooral in het jejunum. Reeds binnen twee uur wordt een piekwaarde in het bloed bereikt. De salicylaten passeren de bloed-liquor-barrière en de placenta-barrière en ze komen ook in moedermelk terecht. Afbraak vindt vooral plaats in de lever, waarbij de belangrijkste metaboliet het glycineconjugaat van salicylzuur is, dat vervolgens in de urine wordt uitgescheiden^{13,27}.

Bijwerkingen kunnen bestaan uit: verlaging van de stolbaarheid van het bloed, maagbloedingen met occult bloedverlies bij therapeutische doseringen, overgevoelighedsreacties, hypocapnie, oorsuizingen; versterkte werking van orale anticoagulantia, insuline, orale antidiabetica en methotrexaat^{13,27}.

Contra-indicaties bestaan uit: leverfunctiestoornissen, hypothrombinemie, hemorrhagische diathese, actief peptisch ulcus, anticoagulantia-behandeling, allergie en zwangerschap^{13,27}.

Acetylsalicylzuur: uit onderzoek blijkt dat acetylsalicylzuur 50% minder reductie van de zwelling geeft dan paracetamol⁷⁰. Mogelijke verklaringen hiervoor kunnen zijn: bloeding in de weefsels, veroorzaakt door acetylsalicylzuur en een sterkere ontstekingsremmende activiteit van paracetamol dan van acetylsalicylzuur. Gezien de beperkte effectiviteit en de bijwerkingen is dit middel ongeschikt ter bestrijding van het post-operatief oedeem.

Pyrazol(in)derivaten.

De werking van deze stoffen berust, evenals die van de salicylaten op de remming van het enzym prostaglandinesynthetase²⁷.

Farmacokinetiek: deze wordt bepaald door de snelle resorptie na orale toediening (piekwaarde al in twee uur bereikt) en de sterke binding aan plasma-eiwitten, waarmee de halfwaardetijd (50 - 100 uur) en de trage uitscheiding weer samenhangen. Omzetting vindt voornamelijk in de lever plaats. Omzettingsprodukten worden met de urine uitgescheiden²⁷.

Bijwerkingen bij langdurig gebruik zijn: maagklachten, duizeligheid, oedeemvorming aan de benen, allergische reacties, agranulocytose, leverfunctiestoornissen, nierbeschadigingen, ontstaan van peptische ulcera en visusdaling. Verder kunnen andere farmaca worden gepotentieerd. Dit is beschreven bij orale antidiabetica, coumarinderivaten en sulfapreparaten^{13,27}.

Contra-indicaties bestaan uit: hypertensie, compensatio cordis, nier- of leveraandoeningen, ulcus pepticum, overgevoeligheid, zwangerschap en therapie met diuretica of anticoagulantia^{13,27}.

Azopropazon: Gabka³⁰ adviseert Prolixan® voor oedeemprofylaxe.

Oxyfenbutazon: een voorbeeld van een dosering is: behandelingsdag 3 x 2 drag. (100 mg), bij voorkeur innemen tijdens de maaltijd, daarna 3 dagen 3 x 1 drag. Preoperatieve toediening heeft waarschijnlijk een beter effect^{13,35}. Veel onderzoek is gedaan

naar de effectiviteit van oxyfenbutazon^{3,17,84}. Over het effect zijn de auteurs het onderling niet eens. Sommigen vinden dat oxyfenbutazon in staat is het post-operatief oedeem te reduceren⁸⁴. Halstrick⁸⁴ vindt een reductiepercentage van 40. Anderen vinden echter geen significant verschil betreffende de zwelling tussen de placebogroep en de oxyfenbutazongroep^{17,84}. Album³ vindt een reductiepercentage van 15, wat niet significant is. In sommige leerboeken wordt oxyfenbutazon aanbevolen ter bestrijding van het post-operatief oedeem^{12,35,46}. Bystedt¹⁷ vond gedurende zijn onderzoek noch gastro-intestinale noch hematologische bijwerkingen bij de patiënten. Dit middel lijkt niet meer geschikt ter bestrijding van het postoperatief oedeem, nu er betere middelen (corticosteroïden) zijn.

Para-aminofenolderivaten

Deze stoffen hebben vrijwel geen antiflogistische werking. De prostaglandinesynthetase wordt centraal wel geremd (antipyretisch effect), doch perifeer niet (nauwelijks antiflogistisch)¹³.

Farmacokinetiek: deze stoffen worden snel geresorbeerd, vooral uit de dunne darm. Piekconcentraties worden binnen een half uur bereikt. De werkingsduur is drie tot vijf uur. Fenacetine wordt omgezet in paracetamol. Het paracetamol wordt verder in de lever geconjugeerd met glucuronzuur, sulfaat of glutathion en als zodanig uitgescheiden¹³.

Bijwerkingen bij langdurig gebruik kunnen bestaan uit: interstitiële nephritis, hemolytische anemie, methemoglobinemie, psychische afhankelijkheid (fenacetine) en irreversibele leverbeschadigingen (paracetamol)¹³.

Contra-indicaties: anemie, ernstige lever- of nierbeschadigingen^{13,27}.

Paracetamol:

Paracetamol is niet in staat perifeer het prostaglandinesynthetase te remmen (zie boven). Paracetamol kan echter wel de omzetting van prostaglandine G₂ in prostaglandine H₂ en de omzetting van 15-HPETE in 15-HETE stimuleren. Het prostaglandine G₂ wordt beschouwd als een belangrijke factor in de oedeemvorming⁵⁴. Anders gezegd: paracetamol stimuleert de omzetting van een sterk oedeemvormend prostaglandine in een minder actief prostaglandine. Een voorbeeld van een dosering, gebruikt in een onderzoek, is 4 x 1 g voor twee dagen, volgende twee dagen 4 x 0,5 g⁵⁴. Anderen adviseren maximaal 3 x 0,5 g per dag¹³. Uit recent onderzoek is gebleken dat paracetamol de zwelling met 29% reduceerde. Uit de resultaten van het onderzoek concludeerde de auteur dat paracetamol ontstekingsremmend is⁵⁴. Uit een ander onderzoek blijkt dat paracetamol 50% meer reductie van de zwelling geeft dan acetylsalicylzuur⁷⁰. Paracetamol lijkt een redelijk alternatief bij de bestrijding van het postoperatief oedeem, wanneer de suppressie van de hypofyse en bijnier door corticosteroïden ongewenst is.

Arylazijnzuurderivaten

De werking van deze stoffen berust op de remming van het prostaglandinesynthetase. De ontstekingsremming is groter dan die van salicylaten²⁷.

Farmacokinetiek: deze stoffen worden snel geresorbeerd en hebben een grote affiniteit tot bloedeiwitten. Alleen ibuprofen heeft veel minder bindingsneiging met albumine. Hiermee zou een relatief geringe invloed op de plaatjesfunctie kunnen samenhangen. Omzetting via hydroxylatie, carboxylatie (ibuprofen, naproxen), ortho-demethylering en conjugatie met glucuronzuur (indometacine) in de lever. De metabolieten worden uitgescheiden via gal, faeces en vooral urine²⁷.

Bijwerkingen bij langdurig gebruik: maagklachten en/of bloedingen, huidafwijkingen (allen), bloedafwijkingen, diarree (naproxen), hoofdpijn, psychosen, activering van latente reacties (indometacine)¹³.

Contra-indicaties: maagulcus, zwangerschap en/of lactatie (allen), lever- en/of nierinsufficiëntie (naproxen, ibuprofen), epilepsie, morbus Parkinson, psychische stoornissen (indometacine)^{13,27}.

Ibuprofen: er is veel onderzoek naar deze stof gedaan⁸⁴. Eén auteur vond dat ibuprofen een significante reductie van de zwelling gaf⁸⁴. Anderen vonden geen significant verschil tussen de placebogroep en de ibuprofen-groep⁸⁴. Løkken⁵⁴ vond een reductiepercentage van 11, dit was echter niet significant. Gezien de beperkte effectiviteit is dit middel ongeschikt ter bestrijding van het postoperatief oedeem.

Indometacine: uit onderzoek blijkt dat indometacine de zwelling niet significant kan reduceren^{63,84}. Wel neemt de postoperatieve pijn af bij toediening van indometacine^{23,63}. Petersen⁶³ schrijft dat het belangrijk is zich te realiseren dat indometacine een effectief antirheumatisch middel is en geen oedeembestrijdingsmiddel. De auteur adviseert het middel niet te verstrekken voor routine-operaties. Indometacine kan ook bij kortdurend gebruik na tandheelkundige behandeling ernstige bijwerkingen geven: maagklachten bij 8%⁶³, duizeligheid en/of hoofdpijn bij 28%^{63,84}, verhoogde hematocriet, verlengde bloedingstijd en verhoogde desaggregatie⁸⁴. Gezien de beperkte effectiviteit en de vele bijwerkingen is dit middel totaal ongeschikt ter bestrijding van het postoperatief oedeem.

Naproxen: Van der Zwan⁸⁴ heeft dit medicament onderzocht. Met betrekking tot het effect op de zwelling vond hij geen verschil met de andere stoffen uit de arylazijnzuurgroep. Bijwerkingen waren verlengde bloedingstijd en een verlaagde trombocytenaggregatie. Ook dit middel is, gezien de beperkte effectiviteit en de bijwerkingen, ongeschikt ter bestrijding van het postoperatief oedeem.

Antranilzuurderivaten

De resorptie na orale toediening is snel. Het therapeutisch effect verbetert niet wanneer de dosering wordt verhoogd boven de 1 g²⁷.

Wel stijgt de kans op bijwerkingen. Deze bijwerkingen kunnen bestaan uit: maag-darmklachten, duizeligheid, huidreacties en nier- en leverfunctiestoornissen²⁷.

Nifluminezuur: Van der Zwan⁸⁴ vond in zijn onderzoek dat het effect op de zwelling niet verschillend was van de andere antirheumatica (arylazijnzuurderivaten) en evenmin significant verschillend met de resultaten van de placebogroep. Een bijwerking die hij constateerde was een verlengde bloedingstijd. Vanwege de beperkte effectiviteit is dit middel ook ongeschikt ter bestrijding van het postoperatief oedeem.

Glafenine: een voorbeeld van een dosering is bij aanvang 2 tabl.; daarna 1, maximaal

5 tabl. per etmaal (= 1000 mg). Tabletten bij voorkeur voor de maaltijd innemen met een slokje water¹³. Ook bij deze dosering kan slaperigheid voorkomen. In tegenstelling tot het analgetisch effect is het antiflogistisch effect nog nimmer onderzocht⁸⁴.

Restgroep

Benzydamine heeft ontstekingsremmende eigenschappen en vermindert daardoor de pijn en de zwelling. Het wordt gebruikt bij postoperatieve en traumatische zwellingen en ontstekingen. Naast visuele verschijnselen (flikkercotomen en dubbelzien) kunnen psychische symptomen (euforie, praatzucht, gedachtenvlucht, opwinding en duizeligheid) en maagklachten als bijwerking optreden^{13,27}. Uit onderzoek blijkt dat dit middel geen significante reductie geeft van de postoperatieve zwelling en dus niet geschikt is voor toediening na operatieve verwijdering van de verstandskies in de onderkaak. Ernstige bijwerkingen zijn niet bekend⁵⁶. Ook enkele leerboeken beschrijven het gebruik van benzydamine ter bestrijding van het postoperatief oedeem^{30,35}.

Tranexaminezuur. Dit is een antifibrinolyticum. De activering van plasminogeen en daarmee de omzetting van plasminogeen in plasmin in het fibrinolytische systeem worden geremd. Het preparaat wordt na orale toediening goed geresorbeerd. Het wordt onveranderd in de urine uitgescheiden²⁷. Bijwerkingen kunnen bestaan uit: misselijkheid, vomeren en diarree²⁷.

Contra-indicaties: nierinsufficiëntie, stoornissen in het kleuren zien, duidelijke neiging tot thrombose, zwangerschap en lactatie²⁷. Uit onderzoek blijkt dat dit middel de zwelling reduceert, echter niet significant. Pijn werd niet beïnvloed, zodat mogelijk een ander aangrijpingspunt in de ontstekingsreactie ten opzichte van de antirheumatica een rol speelt⁸⁴. Door de beperkte effectiviteit is dit middel niet geschikt ter bestrijding van het postoperatief oedeem.

PROTEOLYTISCHE ENZYMEN

Laskin⁵² ontraadt deze middelen te gebruiken, een duidelijke reden voor dit standpunt geeft hij niet.

Hyaluronidase

Een bijwerking die bij hyaluronidasegebruik kan optreden is overgevoeligheid. Verder kunnen heparine, morfine, natriumsalicylaat, glucocorticoiden, ACTH en vitamine C remmend werken op hyaluronidaseactiviteit²⁷.

Contra-indicaties: tumorweefsel in de omgeving van de injectie, zwangerschap en lactatie²⁷. Uit onderzoek blijkt dat dit middel de afname van de zwelling bespoedigt (5e dag: 70% van de hyaluronidasegroep had geen zwelling meer tegen 10% van de controlegroep). Bijwerkingen waren de auteur niet bekend²⁸.

Chymotrypsine/trypsine

De werking van dit medicament berust op de verkorting van de "fibrinolytic shunt-down" periode, zodat de microcirculatie zich spoediger herstelt en de afvoer van bloed- en lymfe-uitstortingen worden bespoedigd²⁷.

Bijwerkingen kunnen bestaan uit: maagklachten en overgevoeligheid²⁷.

Contra-indicaties: overgevoeligheid voor proteolytische enzymen, zwangerschap en lactatie²⁷. Young⁸³ concludeerde na zijn onderzoek dat dit middel de eerste 24 uur weinig effectief is in oedeemprofylaxe. Het middel was wel in staat de zwelling sneller te doen afnemen. Cameron²⁰ kon geen conclusie trekken, omdat hij een te kleine onderzoeksgroep had. Sowray⁷² vond, in tegenstelling tot andere auteurs, een toename van de zwelling na gebruik van chymotrypsine/trypsin.

Bij het gebruik van proteolytische enzymen bestaat het gevaar voor overgevoeligheid. Dit maakt dat deze middelen ongeschikt zijn voor algemene toediening na operatieve verwijdering van de verstandskies in de onderkaak.

ANTIMICROBIËLE MIDDELEN

Sommige auteurs adviseren antimicrobiële middelen omdat zij een infectie als oorzaak van de postoperatieve zwelling zien. Het aangrijpingspunt van de gebruikte antibiotica is nogal verschillend⁶⁷:

- penicilline: synthese van de celwand van de bacteriën wordt geremd;
- tetracycline en aminoglycoside: remming van de proteïnesynthese;
- sulfonamide: remming van het metabolisme van de bacteriën.

Alle genoemde middelen (penicilline, tetracycline, aminoglycoside, lincomycine, sulfonamide) hebben invloed op de darmflora⁶⁷. Bij langdurig gebruik kan dit leiden tot een verlaging van de kolonisatieresistentie van de darm⁶⁷ en vitamine B-deficiëntie. Ook kunnen allergische reacties, superinfecties, gastro-intestinale prikkelingsverschijnselen voorkomen na gebruik^{12,13}.

Omtrent het gebruik van antibiotica ter bestrijding van de postoperatieve zwelling is geen overeenstemming. Enkele auteurs adviseren het gebruik^{40,44}, anderen adviseren dit alleen te gebruiken bij verdenking op een bestaande infectie (temperatuurverhoging en linksverschuiving van het bloedbeeld kan als indicator worden gebruikt)^{12,31,35}. Uit onderzoek blijkt dat systematische toediening van penicilline het postoperatief oedeem kan reduceren⁵⁸. De auteurs adviseren dit echter alleen te doen bij moeilijke gevallen in verband met de bijwerkingen. Ook tetracycline, lincomycine, neomycine-bacitracine en sulfapreparaten kunnen de postoperatieve zwelling verminderen⁵⁸. Anderen vonden bij het gebruik van penicilline een trend tot vermindering van de zwelling, deze was echter niet significant⁴³. Ook over het nut van de locale applicatie van sulfapreparaten bestaat in de literatuur geen overeenstemming⁵⁷. De grote kans op sensibilisering maakt dat men deze middelen liever niet toepast.

OVERIGE MIDDELEN

Kamille

Kamille bevat een weinig butazonderivaten, zodat een geringe antiflogistische en analgetische werking van dit middel mag worden verwacht. Het wordt wel toegepast als mondspoeling, doch niet bij de oedeempreventie na operatieve verwijdering van de verstandskies in de onderkaak.

Twee nieuwe middelen die in de belangstelling staan zijn Idalon® en Suprosil®. Idalon® (floctafenine) is een glafenine-achtig analgeticum. Suprosil® (suprofen) is een medicament met een analgetische, antiflogistische en antipyretische werking. Beide medicamenten zijn nog niet beoordeeld door de centrale medische pharmaceutische commissie van de ziekenfondsraad. Onderzoek naar deze middelen is gewenst.

Samenvattend kan worden gezegd:

- van alle beschikbare medicamenten bestrijden de corticosteroiden het postoperatief oedeem het meest effectief. Verder hebben deze middelen bij gebruik na kaakchirurgische behandeling weinig bijwerkingen;
- alle niet steroïde antiflogistica, met uitzondering van paracetamol, voldoen niet of nauwelijks, door de vele bijwerkingen en/of de geringe werking ten aanzien van de reductie van het postoperatief oedeem;
- de conclusies van het onderzoek naar de oedeemreducerende capaciteit van paracetamol zijn hoopgevend. Nader onderzoek is echter gewenst;
- proteolytische enzymen zijn niet geschikt ter bestrijding van het postoperatief oedeem, vanwege het gevaar voor overgevoeligheid;
- toediening van antimicrobiële middelen lijkt alleen zinvol bij verdenking op een bestaande infectie. De kans op sensibilisering maakt dat men deze middelen liever niet toepast.

Overige oedeembestrijdingsmethoden

Hiertoe kunnen worden gerekend:

- koude-applicatie;
- koude-applicatie gevolgd door warmte-applicatie;
- mechanische druk.

Naar de resultaten van deze behandelingen is weinig onderzoek verricht. Volledigheidshalve worden ze hier genoemd.

KOUDE-APPLICATIE

Deze kan bestaan uit een zak met ijs of een koude vochtige doek. Koude-applicatie direct na de operatie wordt door vele auteurs aanbevolen ter bestrijding van het postoperatieve oedeem^{4,10,46,47,48,49,73}. Deze auteurs zien een bloeding als oorzaak voor de postoperatieve zwelling. Door koude te appliceren neemt de doorbloeding van het weefsel af en ontstaat er een kleinere zwelling. Ook ontspant de huid door de koude, met als gevolg pijnreductie⁴⁶. Sommigen adviseren koude-applicatie intermitterend toe te passen⁴⁰. Er zijn ook enkele auteurs die twijfelen aan de waarde van de koude-applicatie^{12,31,55}. Volgens laatstgenoemde auteurs is het enige voordeel de mechanische druk en mogelijk een psychologische winst. MacAlister⁵⁵ schrijft dat bij koude-applicatie geen daling van de temperatuur of vermindering van het metabolisme optreedt. Volgens hem is de eventuele afname van de zwelling na koudeapplicatie "gezichtsbetog". Doordat de huiddoorbloeding vermindert na koude-applicatie lijkt het alsof de zwelling afneemt.

KOUDE-APPLICATIE GEVOLGD DOOR WARMTE-APPLICATIE

Door verscheidene auteurs wordt aanbevolen de eerste 12 tot 48 uur na de operatie koude toe te passen, eventueel intermitterend, gevolgd door warmte-applicatie (bijvoorbeeld infrarood), eventueel ook intermitterend^{4,35,52,80}. Ook deze auteurs zijn van mening dat een bloeding de oorzaak is van de postoperatieve zwelling. Door koude te appliceren ontstaat een kleinere zwelling (zie boven). Door daarna warmte te appliceren reduceert de zwelling sneller, als gevolg van een toegenomen circulatie, waarbij de bloeditstorting sneller wordt afgevoerd. De warmte-applicatie wordt gecontinueerd totdat de zwelling is verdwenen.

MECHANISCHE DRUK

Dit kan door middel van elastische bandages. Mechanische druk wordt door enkele schrijvers aangewend ter bestrijding van het postoperatief oedeem^{10,35,49}.

OPTIMALE DOSIS ANTIFLOGISTICA TER BESTRIJDING VAN HET POST-OPERATIEF OEDEEM

Zeer veel medicamenten zijn onderzocht op effectiviteit ten aanzien van de reductie van het postoperatief oedeem. Vreemd genoeg is in de literatuur zeer weinig bekend over de invloed van de toedieningswijze en de dosis op de effectiviteit.

Steroïde antiflogistica kunnen oraal^{19,38,39,59,84}, intraveneus^{6,41} of intramusculair¹⁶ worden gegeven. Het voordeel van een intramusculaire injectie boven orale toediening is dat de patiënt zijn medicamenten niet kan vergeten. In een nog te publiceren onderzoek gaf de auteur patiënten bij wie de verstandskies in de onderkaak werd verwijderd 4 mg Decadron® (dexamethason) intramusculair in de m. masseter. Hij vond 50% reductie van de zwelling en 30% pijnreductie. Een mogelijke bijwerking van de intramusculaire toediening in de m. masseter is trismus. Anderen vonden geen bijwerkingen¹⁶. Onderzoeken waarbij de toedieningswijzen onderling worden vergeleken (bijvoorbeeld oraal versus intramusculair) zijn in de literatuur niet bekend.

In de literatuur worden twee onderzoeken gevonden waarin het gebruik van verschillende doses is beschreven. De resultaten van de andere onderzoeken met betrekking tot de doses kan men niet met elkaar vergelijken, omdat deze onderzoeken verschillen in opzet, meetmethode etc. Eén onderzoek handelt over dexamethason, toegepast na submandibulaire incisie bij ratten. Na toediening van 0,3 mg/kg respectievelijk 1,3 mg/kg dexamethason traden reducties in het postoperatief oedeem op van 4,7% en 7,1% ten opzichte van de controlegroep⁹. In het andere onderzoek wordt de effectiviteit van verschillende doses methylprednisolon beschreven. De auteur verstreekte de patiënten, bij wie de verstandskies in de onderkaak werd verwijderd, 0 mg, 40 mg of 125 mg methylprednisolon intraveneus, direct na de operatie. Hij vond meer reductie bij de 125 mg-groep, echter niet significant verschillend. Hij beoordeelde de mate van zwelling volgens de klinische methode⁴¹, zodat men moet twijfelen aan de betrouwbaarheid.

Uit het bovenstaande blijkt dat er over de toedieningswijze en de optimale dosis antiflogistica ter bestrijding van het postoperatief oedeem nog zeer weinig bekend is en dat op dit terrein nog veel onderzoek moet worden verricht.

CONCLUSIES

Aan de hand van een literatuuronderzoek werden beschreven: de oedeemgenese, de gevolgen van de operatieve verwijdering van de onderverstandskies voor de patiënt, invloeden van de operatietechniek en wondbehandeling, methoden om de grootte van de zwelling te meten, preventie en bestrijding van het postoperatief oedeem en de optimale dosis antiflogistica ter bestrijding van het postoperatief oedeem. De volgende punten kwamen naar voren:

- de oedeemgenese blijkt een complex geheel te zijn, dat nog niet geheel wordt begrepen. Een goed begrip van de oedeemgenese is belangrijk om (nieuwe) aangrijpingspunten voor de oedeemreductie te vinden. Nader onderzoek is dan ook gewenst;
- de gevolgen van de operatieve verwijdering van de onderverstandskies voor de patiënt hoeven niet beperkt te blijven tot zwelling, pijn en trismus. Ook andere klachten kunnen optreden. Of er een verband bestaat tussen de postoperatieve klachten onderling is niet duidelijk. Onderzoek naar deze verbanden is noodzakelijk;
- tijdens de operatie kan al rekening worden gehouden met oedeemreducerende factoren. Wanneer de operatieve omstandigheden optimaal zijn, is echter de zwelling lang niet altijd te voorkomen;
- geen van de bestaande methoden om de grootte van de postoperatieve zwelling te meten is ideaal. Er is behoefte aan een betere driedimensionale meetmethode;
- helaas is het nog niet mogelijk duidelijke antistoffen aan te geven die de oedeembevorderende stoffen antagoneren. Met de beschikbare antiflogistica blijft het dan ook behelpen. Van deze beschikbare antiflogistica bestrijden de corticosteroiden (betamethason, dexamethason, methylprednisolon, prednisolon) het postoperatief oedeem het meest effectief. De niet-steroïde antiflogistica, met uitzondering van paracetamol, voldoen niet of nauwelijks. De resultaten met paracetamol lijken hoopgevend. Nader onderzoek naar de oedeemreducerende capaciteit van paracetamol is noodzakelijk;
- over toedieningswijze en dosering van antiflogistica ter bestrijding van het postoperatief oedeem valt zeer weinig te zeggen. Op dit terrein zal nog veel onderzoek moeten worden verricht.

LITERATUUR

1. Aalberse RC. Immunologische aspecten van allergie. *Natuur en Techniek* 1983; 1: 18-33.
2. Agren E. Highspeed or conventional dental engines for removal of bone in oral surgery. *Acta Odontol Scand* 1963; 21: 585-625.

3. Album B, Olsen I, Løkken P. Bilateral surgical removal of impacted lower third teeth as a model for drug evaluation: a test with oxyfenbutazone (Tanderil®). *Int J Oral Surg* 1977; 6: 177-189.
4. Archer WH. *Oral and maxillofacial surgery*. Philadelphia etc.: Saunders. 1975: 130-131, 409, 432-434.
5. Bekke JPH. *Cryochirurgie in de mondholte*. Amsterdam: dissertatie. 1977: 44.
6. Bell WH, Proffit WR, White RP. *Surgical correction of dentofacial deformities*. Philadelphia etc.: Saunders. 1980: 218, 344.
7. Berkowitz S, Cuzzi J. Biostereometric analysis of surgically corrected abnormal faces. *Am J Orthod* 1977; 72(5): 526-538.
8. Bernards JA, Pijn, alarmtoestand in zenuwstelsel. *Natuur en Techniek* 1983; 10: 722-741.
9. Bertolami CN, Cohen CH, Chrzanowski RR. Quantitation of experimental postsurgical edema. *J Oral Maxillofac Surg* 1982; 40: 473, 476.
10. Bethman W. *Operationskurs für Stomatologe*. Leipzig: Barth. 1976: 42-43, 179-180, 183, 187, 190.
11. Bjørn H, Lundqvist C, Hjelmström P. A photogrammetric method of measuring the volume of facial swellings. *J Dent Res* 1954; 33(3): 295308.
12. Boering G. *Gebitsextractie*. Leiden: Stafleu en Tholen. 1976: div. pag.
13. Boering G. *Het geneesmiddel in de tandheelkunde*. Leiden: Stafleu en Tholen. 1977: div. pag.
14. Breitenbach HS. Objective measurement of postoperative swelling. *Int J Oral Surg* 1978; 7: 386-392.
15. Burke PH. Stereophotogrammetric measurement of normal facial asymmetry in children. *Human Biology* 1972; 43: 536.
16. Buxton JD. Dexamethasone sodium phosphate. *Br Dent J* 1981; 151(9): 283.
17. Bystedt H. Clinical and hematological investigation of Rheumapax® in surgical removal of impacted wisdom teeth from the mandible. *Int J Oral Surg* 1976; 5: 66-70.
18. Caberwal HK, Khera SS, Mutote KV, Pispati PK. Evaluation of Ibuprofen in minor oral surgical procedures. *J Indian Dent Assoc* 1976; 48: 5.
19. Caci F, Gluck GM. Double-blind study of prednisolone and papase as inhibitors of complications after oral surgery. *J Am Assoc* 1976; 93(2): 325-327.
20. Cameron IW. An investigation into some of the factors concerned in the surgical removal of the impacted lower wisdom tooth, including a double-blind trial of Chymoral®. *Br J Oral Surg* 1980; 8: 111-124.
21. Dingman RO, Natvig P. *Surgery of facial fractures*. Philadelphia etc.: Saunders. 1964: 342.
22. Dixon DA, Newton I. Minimal forms of the cleftsyndrome demonstrated by stereophotogrammetry surveys of the face. *Br Dent J* 1972; 132: 183.
23. Douze JCL. Indocid® bij verstandskies verwijdering. Een dubbelblind onderzoek tegen placebo. *Medicinae Scientia Donat* 1971; 4: 9-11.
24. Engzell V. *Symposium Bern, Stuttgart*. 1967: 195-198.
25. Estler CJ. *Pharmacologie für Zahnmediziner*. Stuttgart etc.: Schattauer. 1974: 186-187.
26. Farkas L et al. Is photogrammetry of the face reliable? *Plast and Reconstruct Surg* 1980; 66(3): 346-355.

27. Farmacotherapeutisch kompas. Uitgave van de centrale medische pharmaceutische commissie van de ziekenfondsraad. 1982, 1984: div. pag.
28. Fleuchaus PT. The effect of hyaluronidase on swelling and trismus. *Oral Surg* 1956; 9: 493-500.
29. Forman GH. A radiographic method of assessing postoperative swelling. *Br Dent J* 1964; 117: 149-152.
30. Gabka J, Harnisch H. Operationskurs für Zahnmediziner. Stuttgart: Thieme. 1973: 118-120.
31. Gool AV van. De verstandskies in de onderkaak. Groningen: Dissertatie. 1975: div. pag.
32. Gool AV van, Bosch JJ ten, Boering G. A photographic method of assessing swelling following third molar removal. *Int J Oral Surg* 1975; 4: 121-129.
33. Gool AV van, Bosch JJ ten, Boering G. The interrelation of postoperative complaints after removal of mandibular third molar. *Int J Oral Surg* 1977; 6: 22-28.
34. Gool AV van, Bosch JJ ten, Boering G. Clinical consequences of complaints and complications after removal of the mandibular third molar. *Int J Oral Surg* 1977; 6: 29-37.
35. Harnisch H. Die Wurzelspitzenresektion. Berlin: Quintessenz. 1974: 33, 93.
36. Hayward JR. Oral surgery. Springfield: Thomas. 1976: 101, 111.
37. Holland CS. The development of a method assessing swelling following third molar surgery. *Br J Oral Surg* 1979; 17: 104-114.
38. Hooley JR, Francis FH. Betamethasone in traumatic surgery. *J Oral Surg* 1969; 27: 398-413.
40. Howe GL. Minor oral surgery. Bristol: Wright. 1971: 111, 287, 305, 308, 312.
41. Huffman GG. Use of methylprednisolone sodium succinate to reduce post-operative edema after removal of impacted third molars. *J Oral Surg* 1977; 35(3): 198-199.
42. Kanazawa E, Kamiishi H. Evaluation of facial osteotomy with the aid of Moiré contourography. *J Maxillofac Surg* 1978; 6: 233-238.
43. Kidd EAM, Wade AB. Penicillin control of swelling and pain after periodontal osseous surgery. *J Clin Periodont* 1974; 1: 52-57.
44. Killey HC, Seward GR, Kay LW. An outline of oral surgery. Bristol: Wright. 1975: 43, 45, 51.
45. Killey HC, Kay LW. The impacted wisdom tooth. Edinburgh etc.: Livingstone. 1969, 1975: div. pag.
46. Krüger E. Operationskurs für Zahnärzte. Berlin: Quintessenz. 1971: 95-96.
47. Krüger E, Worthington P. Oral surgery in dental practice. Chicago etc.: Quintessence. 1981: 181-182.
48. Kruger GO. Textbook of oral surgery. St Louis: Mosby. 1974: 670-674.
49. Kruger GO. Textbook of oral and maxillofacial surgery. St Louis etc.: Mosby. 1979: 720, 723.
50. Lammers Wet al. Algemene farmacotherapie. Alphen a/d Rijn: Stafleu & Tholen. 1980: 175.
51. Lange KW, Lange KO. New method of measuring facial geometry. *J Prosthet Dent* 1973; 29: 132-138.
52. Laskin DM. Oral and maxillofacial surgery. St Louis etc.: Mosby. 1980: 258, 340.
53. Lindner J. Das entzündliche Oedem. In *Die postoperative Entzündung*. Bern etc.: Huber. 1966: 12-44.

54. Løkken P, Skjelbred P. Analgetic and anti-inflammatory effects of paracetamol evaluated by bilateral oral surgery. *Br J Clin Pharmac* 1980; 10: 253s-260s.
55. MacAlister AD. Oral surgery. Edinburgh etc.: Livingstone. 1970: 511-516.
56. MacD. Hunter K. A clinical evaluation of benzydaminehydrochloride. *Austr Dent J* 1978; 23(2): 164-166.
57. MacGregor AJ, Hutchinson D. The effect of sulfonamides on pain and swelling following removal of ectopic third molars. *Int J Oral Surg* 1975; 4: 184-190.
58. MacGregor AJ, Addy A. Value of penicillin in the prevention of pain, swelling and trismus following the removal of ectopic mandibular third molars. *Int J Oral Surg* 1980; 9: 166-172.
59. Messer EJ, Keller JJ. The use of intraoral dexamethasone after extraction of mandibular third molars. *Oral Surg* 1975; 40: 594.
60. Meyler L. Schadelijke bijwerkingen van geneesmiddelen. Assen: Van Gorcum. 1973: 164.
61. Moore JW, Upton LG, Frederickson GC. Intraoral suctiondrain for reduction of postoperative edema. *J Oral Surg* 1975; 33(6): 462-463.
62. Pennington GW, CalveyTN, NeilTCA. Dental pharmacology. Oxford etc.: Blackwell. 1977: 170-171.
63. Petersen JK. Antiinflammatory and analgetic effects of indometacine following removal of impacted mandibular third molars. *J Oral Surg* 1975; 4: 267-276.
64. Prinzmetal M, Wilson C. The nature of the peripheral resistance in arterial hypertension with special reference to the vasomotorsystem. *J Clin Invest* 1935; 15: 63.
65. Rood JP, Yates C, Buchanan M. Postoperative swelling and trismus after mandibular third molar removal with the lingual split bone technique. *Int J Oral Surg* 1979; 8: 31-35.
66. Rud J. The split bone technique for removing of impacted mandibular third molars. *J Oral Surg* 1970; 28: 416-421.
67. Saene H. Antimicrobiële middelen en afweer. Groningen: Interne uitgave Farmacie. 1983.
68. Schwarz F. Klinische toepassing van corticosteroiden. Leiden: Stafleu. 1971: 12, 13, 20-38.
69. Schwenzer N, Grimm G. Zahn- Mund- Kieferheilkunde. Stuttgart etc.: Thieme. 1981: 132.
70. Skjelbred P, Album B, Løkken P. Acetyl salicylic acid vs. paracetamol: effect on post-operative course. *Eur J Clin Pharm* 1977; 12: 257-264.
71. Snijder BS. Effect of antihistamine agents on inflammatory response after surgical trauma. *J Oral Surg, Anaesth and Hosp Dental Serv* 1960; 18: 319.
72. Sowray JH. An assessment of the value of lyophilised chymotrypsine in the reduction of postoperative swelling following the removal of impacted wisdom teeth. *Br Dent J* 1961; 111: 130-133.
73. Starshak TJ. Preprosthetic oral surgery. St Louis: Mosby. 1971: 98.
74. Summers L. Oral surgery in general dental practice IX, instruments, pitfalls, errors and complications. *Austr Dent J* 1976; 21(3): 227-230.
75. Swaen GJV, Oort J. Algemene pathologie. Utrecht: Bohn Scheltema & Holkema. 1980: 80-87.
76. Tideman H. Vestibulumplastiek met vrij mucosatransplantaat. Amsterdam: dissertatie. 1973: 29.

77. Vane JR, Ferreira SH. Inflammation. Berlijn etc.: Springer. 1978: div. pag.
78. Varley E. Control of swelling, trismus and pain after removal of impacted wisdom teeth. In Die post-operative Entzündung. Bern etc.: Huber. 1966: 237-244.
79. VriezenThC. Kaakontstekingen. Leiden: Stafleu & Tholen. 1979: div. pag.
80. Waite DE. Textbook of practical oral surgery. Philadelphia: Lea & Febiger. 1978: 147-148.
81. Weinberg S, Warren RE, MarkTB van de. Simplified technique to reduce perioral edema in intraoral split osteotomies. J Oral Surg 1975; 33(1): 61-62.
82. Yates C et al. Swelling and trismus after third molar removal. Int J Oral Surg 1979; 8: 347-348.
83. Young HR. Resolution of postoperative swelling following oral surgery: Chymoral(R). Oral Surg 1967; 23: 12-18.
84. Zwan J van der. Verstandskies en antiflogistica. Groningen: dissertatie. 1980: div. pag.
85. Zweifach BW, Grant L, McCluskey RT. The inflammation process. London: Academic Press. 1973: div. pag.