



**LOKAL ANESTEZİ ALTINDA KEMİK
RETANSİYONLU MANDİBULAR 20 YAŞ DIŞI
ÇEKİMLERİNDE PREVENTİF IV İBUPROFEN
İNFÜZYONU İLE IV İBUPROFEN İNFÜZYONU
VE TEK DOZ 2 FARKLI PREGABALİN
DOZUNUNUN KOMBİNASYONUNUN
POSTOPERATİF AĞRI ÜZERİNE
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dt. Alpin Değirmenci

**Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı
Tez Danışmanı
Yard. Doç. Dr. Ertan Yalçın
Uzmanlık Tezi - 2017**

T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**LOKAL ANESTEZİ ALTINDA KEMİK RETANSİYONLU
MANDİBULAR 20 YAŞ DIŞI ÇEKİMLERİNDE PREVENTİF IV
İBUPROFEN İNFÜZYONU İLE IV İBUPROFEN İNFÜZYONU VE
TEK DOZ 2 FARKLI PREGABALİN DOZUNUNUN
KOMBİNASYONUNUN POSTOPERATİF AĞRI ÜZERİNE
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dt. Alpin Değirmenci

Tez Danışmanı

Yard. Doç. Dr. Ertan Yalçın

Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

ERZURUM

2017

T.C.

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

**LOKAL ANESTEZİ ALTINDA KEMİK RETANSİYONLU
MANDİBULAR 20 YAŞ DİŞİ ÇEKİMLERİNDE PREVENTİF IV
İBUPROFEN İNFÜZYONU İLE IV İBUPROFEN İNFÜZYONU VE
TEK DOZ 2 FARKLI PREGABALİN DOZUNUNUN
KOMBİNASYONUNUN POSTOPERATİF AĞRI ÜZERİNE
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dt. Alpin DEĞİRMENCI

Tez Savunma Tarihi : 19/01/2017

Tez Danışmanı : Yrd. Doç. Dr. Ertan YALÇIN

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Derviş YILMAZ

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Ertunç DAYI

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Ümit ERTAŞ

Jüri Üyesi : Yrd. Doç. Dr. Adnan KILINÇ

ONAY

Bu çalışma yukarıdaki jüri tarafından **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Diş Hekimliği Fakültesi Dekanı

Prof. Dr. Abdulvahit ERDEM

ERZURUM

2017

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	VII
ŞEKİLLER DİZİNİ	IX
TABLolar DİZİNİ	X
GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Gömülü 20 Yaş Dişleri	3
2.1.1. Gömülü Dişler.....	3
2.1.2. Gömülü 20 Yaş Dişlerinin Neden Olabileceği Komplikasyonlar	3
2.1.3. Gömülü 20 Yaş Dişlerinin Çekim Endikasyonları	3
2.1.4. Gömülü 20 Yaş Dişi Dişlerin Sınıflandırılması.....	5
2.1.5 Gömülü 20 Yaş Dişi Çekimlerinde İşlem Zorluğunun Belirlenmesinde Kullanılan Skalalar	8
2.1.6. Gömülü Diş Çekimi Ağrı Modeli (GDÇAM).....	9
2.1.6.1. GDÇAM Standart Çalışma metodu.....	12
2.1.7. Gömülü 20 Yaş Dişlerin Cerrahi Çekimi Sonrası Karşılaşılan Komplikasyonlar	13
2.2. Ağrı	16
2.2.1. Ağrının Tanımı	16
2.2.2 Ağrı Sınıflaması	18
2. 2. 2. 1. Fizyolojik Ağrı.....	18
2. 2. 2. 2. Süresine Göre Ağrı Sınıflandırması.....	18

2. 2. 2. 3. Kaynaklandığı Bölgelere Göre Ağrı Sınıflandırması	18
2. 2. 2. 4. Mekanizmalarına Göre Ağrı Sınıflaması	19
2.2.3. Akut Postoperatif Ağrı	19
2.5.1.1 Pregabalin (Lyrica)	35
2.5.2. Nonsteroidal Antienflamatuar İlaçlar (NSAİ)	38
2.5.2.1. IV İbuprofen	39
2.6. Ağrı Şiddetinin Ölçülmesi	42
2.7. Hasta Eğitimi	44
2.8. Preemptif ve Preventif Analjezi planı	44
2.9. İntraoperatif Analjezi	44
2.10. Postoperatif Analjezi	45
3. MATERYAL VE METOD	48
3.1. Kriterlere Uygun Hastaların Belirlenmesi ve Tedavi Gruplarının Oluşturulması ...	48
3.2. Tedavilerin Uygulanması ve Cerrahi İşlem	50
3.3. Postoperatif Ağrının Değerlendirilmesi	53
3.4. Trismus Miktarının Belirlenmesi	53
3.5. Post Operatif Ödemin Belirlenmesi	54
3.6. İstatistik Çalışma	55
4. BULGULAR	57
4.1. Demografik Değerlendirmeler ile İlgili Bulgular	57
4.2. Cerrahi işlem ile ilgili Bulgular	57
4. 3. Ağrı, Ödem, Trismus ve ilaç kullanımı ile ilgili bulgular	58
4.3.1. Trismus ve Ödem ile ilişkili veriler	59
4.3.2. Ağrı ile İlgili veriler	60
4.3.2.1. Tedavilerin Postoperatif Ağrıya Etkileri	60

4.3.3. Toplam Analjezik Kullanım Miktarları ve İşlem Sonrası İlk Analjezik İhtiyacı .	64
4.4. Komplikasyonlar.....	65
4.4.1. İlaç Kullanımına Bağlı Komplikasyonlar	65
4.4.2. İşleme Bağlı Komplikasyonlar	66
5. TARTIŞMA.....	68
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER.....	105
KAYNAKLAR	107
EKLER	125
EK-1. ÖZGEÇMİŞ	125
EK-2.ETİK KURUL RAPORU (1)	126
EK-3 ETİK KURUL RAPORU (2)	127
EK-4 ONAM FORMU.....	128
EK-5. HASTA TAKİP FORMU	131
EK-6. VAS SKALASI.....	133

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam esnasında ilgi, zaman ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Yrd. Doç.Dr Ertan Yalçın'a;

Uzmanlık eğitimim süresinde bilgi, deneyim ve yardımlarıyla hastane içindeki ve dışındaki hayatımızdaki gelişimimizde büyük emekleri olan değerli hocalarım Prof Dr. Ertunç Dayı ve Prof. Dr. Ümit Ertaş'a;

Uzmanlık eğitimim süresince bana destek olan ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocalarım Yrd. Doç Dr. Adnan Kılınç ve Yrd. Doç.Dr. Gelengül Urvasızoğluna;

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum bütün asistan arkadaşlarıma,

Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Kliniği'nde gerçekleşen tez çalışmam esnasında yardımlarını esirgemeyen başta Gönül Özler ve Songül Dirican olmak üzere bütün klinik personelimize saygı ve şükranlarımı sunarım.

Son olarak hayatımın her anında sevgilerini ve desteklerini her zaman yanında hissettiğim anneme, babama ve kardeşime ve bütün aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

LOKAL ANESTEZİ ALTINDA KEMİK RETANSİYONLU MANDİBULAR 20 YAŞ DIŞI ÇEKİMLERİNDE PREVENTİF IV İBUPROFEN İNFÜZYONU İLE IV İBUPROFEN İNFÜZYONU VE TEK DOZ 2 FARKLI PREGABALİN DOZUNUNUN KOMBİNASYONUNUN POSTOPERATİF AĞRI ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Amaç: Bu çalışmanın amacı gömülü mandibular 20 yaş dışlarının çekimi sonrasında oluşan ağrı üzerine preoperatif olarak uygulanan plasebo, İntravenöz İbuprofen, İntravenöz İbuprofen ile 75 mg Pregabalın ve İntravenöz İbuprofen ile 150 mg Pregabalın kombinasyonlarının etkilerini karşılaştırmaktır.

Materyal ve Metod; 80 hasta tedavi gruplarına göre 4 gruba ayrıldı. 1.gruba işlemden 1 saat önce oral plasebo tablet ,2.gruba işlemden 30 dakika önce İntravenöz enfüzyon ile 400 mg IV İbuprofen,3. gruba işlemden 1 saat önce 75 mg Pregabalın oral tablet ve ek olarak 30 dakika İntravenöz enfüzyon ile 400 mg IV ibuprofen kombinasyonu ve 4. gruba işlemden 1 saat önce 150 mg Pregabalın oral tablet ve ek olarak 30 dakikalık İntravenöz enfüzyon ile 400 mg IV ibuprofen kombinasyonu ile tedavileri uygulandı. Ağrı değerleri VAS skalası kullanılarak postoperatif 6 gün süresince hasta tarafından kaydedildi. Trismus, ödem, toplam analjezik kullanımı, postoperatif ilk analjezik ihtiyaç süresi ve komplikasyonlar kaydedildi. Trismus ve ödem miktarındaki değişiklikler 2. ve 7. Gün kontrolünde değerlendirildi.Verilerin istatistiki analizinde SPSS for Windows kullanıldı.

Bulgular; İntravenöz İbuprofen ile Pregabalın 150 mg kombinasyonu grubunda ilk 12 saatte VAS skorları diğer gruplara göre istatistiksel olarak daha düşüktür. Postoperatif ilk analjezik ihtiyaç zamanını, İntravenöz ibuprofen +Pregabalın 75 mg grubu İntravenöz ibuprofen grubuna göre,İntravenöz ibuprofen +Pregabalın 150 mg grubunda İntravenöz ibuprofen ve plasebo grubuna göre daha geçtir. Gruplar arasında toplam postoperatif analjezik kullanım miktarında fark tespit edilmemiştir. İntrafen ve Plasebo grupları arasında ödem ve trismus oranlarının 2. ve 7. günlerdeki değişimlerinin oranları benzer olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir.Postoperatif ilk 6 günde İntravenöz ibuprofen+Pregabalın 150 mg grubunda ortalama VAS değerleri 3. gün (47 saat sonra) plasebo grubuna; 5.(99 saat sonra) ve 6.(123 saat sonra) günlerde plasebo ve İntravenöz ibuprofen+Pregabalın 75 mg grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktür. Bu durum preventif etki olarak tespit edilmiştir. İntravenöz ibuprofen+Pregabalın 150 mg grubu ile İntravenöz ibuprofen+Pregabalın 75 mg grubu arasında pregabalın dozunun artması sonucu oluşan ilaca bağlı komplikasyonlarda artış görülmemiştir.

Sonuçlar; İntravenöz ibuprofen ile pregabalın 150 mg kombinasyonu grubunda postoperatif ağrı skorları anlamlı olarak daha düşüktür.

Anahtar Kelimeler : gömülü 20 yaş dışı çekimi, pregabalın, intravenöz ibuprofen, ağrı

ABSTRACT

Comparisons the effects of preventive intravenous ibuprofen infusion and the combinations of intravenous ibuprofen infusion together with 2 different single oral dose of pregabalin on the postoperative pain after mandibular third molar extractions under local anesthesia

Aim;The purpose of the present study was to evaluate the effects of placebo, 400 mg intravenous ibuprofen, 400 mg intravenous ibuprofen plus 75 mg single oral dose of pregabalin combinations and 400 mg intravenous ibuprofen plus 150 mg single oral dose of pregabalin combinations on the postoperative pain after surgical mandibular third molar extractions under local anesthesia

Material and method; Eighty patients were selected and divided into four preoperative treatment groups. First group received only placebo, second group ibuprofen 400 mg via intravenous route with 30 minute infusion, third group received combinations of 400 mg IV ibuprofen via intravenous route with 30 minute infusion and single oral dose of pregabalin 75 mg and the fourth group receive combinations of 400 mg IV ibuprofen via intravenous route with 30 minute infusion and single oral dose of pregabalin 150 mg before the surgical extraction of one impacted third molar tooth. Pain scores were recorded with VAS scale in different times during postoperative first 6 days. Also supplemental analgesic consumption, first request for analgesia after surgery and complications were recorded. The amount of trismus and edema were assessed during control visit in the postoperative second and seventh day.

Results ; During postoperative first 12 hours, the VAS scores in intravenous ibuprofen and pregabalin 150 mg combination group were significantly lower than the other groups. In pregabalin 75 mg combination groups time to first analgesic requirement use were significantly later than the patients in intravenous ibuprofen group and in pregabalin 150 mg combination group time to first analgesic request was significantly later than intravenous ibuprofen and placebo group. There was no significant difference in the postoperative supplemental analgesic consumption. There was no significant difference between placebo and intravenous ibuprofen in ratio of trismus and edema in the second and seventh day. During postoperative first 6 days, some of the VAS scores in intravenous ibuprofen and pregabalin 150 mg combination group were significantly lower in the third day (47 hours) compare to placebo group and fifth day (99 hours) and sixth day (123 hours) compare to placebo and intravenous ibuprofen and 75 mg pregabalin combination group. This effect determined as preventive effect.

Conclusion;The postoperative pain scores in the intravenous ibuprofen and pregabalin 150 mg combination group was significantly lower in the postoperative period.

Key words;third molar surgery, pregabalin, intravenous ibuprofen, pain

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AAOMS	: Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği
ACC	: Anterior singulat korteks
ACE	:Anjiotensin konverter enzim
AMPA	: Hidroksil-5-metil-4-propionik asit
ATP	: Adenozintrifosfat
CGRP	: Kalsitonin ile ilişkili peptit
COX	: Araşidenoik asit siklooksijenaz
DNICs	: Diffüz noksius inhibitör kontrol sistemi
DSÖ	: Dünya sağlık örgütü
ENK	: Enkefalin
EPSP	: Eksitatör postsinaptik potansiyalleri
FDA	: Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi
GABA	: Gama-aminobütirik asit
GABA_Ar	: GABA A reseptörleri
GDCAM	: Gömülü diş çekimi ağrı modeli
HKA	: Hasta kontrollü analjezi
IASP	:Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı
Min-Maks	: Minimum-maksimum veri değerleri
MPQ	: MCGiII ağrı sorgulaması
NE	: Norepinefrin
NIH	: Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NMDARs	: NMDA tipi glutamat reseptörleri

NRM	: Nucleus raphe magnus
NRS	: Sayısal değerlendirme skalası
NSAİ	: Nonsteroidal antienflamatuar ilaçlar
NS	: Nosisepsiyona spesifik yada yüksek eşik değerli nöronlar
ORT	: Aritmetik ortalama
SS	: standart sapma
TCA	: Trisiklik antidepresanlar
TENS	: Transkutanöz elektriksel stimülasyon
TRG	: Trigeminal ganglion
VAS	: Vizuel analog skala
VBSNC	: Trigeminal beyinsapı sensör nükleer kompleks
VGCC	: Yüksek voltajlı kalsiyum kanalları
VPL	: Ventposterior lateral
VPM	: Ventral postmedial nükleusu
VRS	: Sözel değerlendirme skalası
WDR	: Geniş dinamik aralıklı nöronlar

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil No</u>	<u>Sayfa No</u>
Şekil 2. 1. Uygulama Noktasının Şekli.....	5
Şekil 2. 2. Angulasyonuna göre sınıflandırma	6
Şekil 2. 3. Pell-Gregory Sınıflaması (I, II, III)	7
Şekil 2. 4. Pell-Gregory Sınıflaması (A, B, C).....	7
Şekil 2. 5. Winter Hatları.....	8
Şekil 2.6. Glutamat Reseptörleri.....	26
Şekil 2.7. Santral sinir sisteminde α -2- δ alt ünitesi içeren kalsiyum iyon kanallarının dağılımı.....	33
Şekil 2.8. Pregabalin (PGL) kimyasal yapısı.....	35
Şekil 2. 9. İbuprofenin R ve S izomeri	41
Şekil 2.10. Wong-Baker skalası	43
Şekil 3. 1. Çalışmaya katılan bir hastanın Panoromik Grafisi.....	49
Şekil 3. 2. Çalışmada kullanılan ilaçlar	51
Şekil 3. 3. Cerrahi işlemin aşamaları.....	52
Şekil 3. 4. Trismus ölçümünde kullanılan Kumpas.....	54
Şekil 3. 5. Trismus miktarının belirlenmesi	54
Şekil 3. 6. Yüz mesafesinin ölçümü için kullanılan noktalar	55
Şekil 4.1. Gruplardaki ortalama VAS değerlerinin takip aralıklarına göre dağılımı.....	64
Şekil 4. 2. Toplam Ağrı Kesici Kullanım Miktarı.....	65
Şekil 4. 3. İlk Ağrı Kesici Alım Süresi.....	65

TABLolar DİZİNİ

<u>Tablo No</u>	<u>Sayfa No</u>
Tablo 2. 1. Pederson indeksi	9
Tablo 2. 2. Modifiye-Parant Skalası	9
Tablo 4. 1. Cinsiyet ile ilişkili veriler	57
Tablo 4. 2. Yaş ile ilişkili veriler [Ort±SS (Min-Maks)]	57
Tablo 4.3. Cerrahi işlemin zorluğu ile ilişkili veriler [Ort±SS (Min-Maks)].....	57
Tablo 4. 4. Cerrahi işlemin süresi ile ilişkili veriler [Ort±SS (Min-Maks)]	58
Tablo 4. 5. Trismus ve Ödem verilerini grup içinde değerlendirilmesi [Ort±SS (Min-Maks)].....	59
Tablo 4. 6. Trismus ve Ödem verilerini gruplar arasında değerlendirilmesi [Ort±SS (Min-Maks)].....	60
Tablo 4. 7. Ağrı ile ilişkili ortalama VAS değerleri [Ort±SS (Min-Maks)]	62
Tablo 4. 8. İlaça bağlı komplikasyonlar	66
Tablo 4. 9. 75 ve 150 mg Pregabalin dozlarındaki yan etkilerin Karşılaştırılması	66
Tablo 4.10. Cerrahi işleme bağlı komplikasyonlar	67

GİRİŞ

Gömülü 20 yaş diş çekimi cerrahisi oral ve maksillofasiyal cerrahinin en sık yapılan uygulamalarındandır. Bu cerrahi sonrasında ağrı, postoperatif hasta konforunu etkileyen en önemli komplikasyonlardan biridir. Bununla birlikte ödem, trismus, fonksiyon kaybı da karşılaşılabilen diğer komplikasyonlardır ve cerrahi işlem sonrasında oluşan doku travmasına yanıt olarak ortaya çıkmaktadırlar.

Her ne kadar dikkatli cerrahi, aseptik şartların sağlanması ve yeterli postoperatif tedavi ile komplikasyonların şiddeti azaltılabilse de tamamen ortadan kaldıramamaktadır. Günümüzde gömülü 20 yaş dişleri cerrahisi benzeri ayaktan cerrahi tedavilerde en önemli hedeflerden birisi bu komplikasyonların en aza indirilerek hastanın cerrahi sonrası hayat konforunu arttırmak olmuştur. Postoperatif ağrı bu komplikasyonlar içinde hasta konforunu en fazla etkileyendir. Postoperatif ağrı uygun bir şekilde kontrol edildiğinde akut ağrıya karşı oluşan metabolik yanıtlar azalır, komplike kronik ağrı sendromlarının ortaya çıkmasının engellenir ve hasta memnuniyeti artar. Analjezik, opioid, antiinflamatuvar ve steroidler gibi medikal tedaviler ile lokal ve rejyonel anestezi ajanları, adjuvan analjezikleri, kriyoterapi, lazer ve ozon terapisi gibi yöntemleri içeren birçok analjezi stratejisi postoperatif ağrının azaltılması için kullanılmaktadır.

Preventif analjezi son yıllarda postoperatif cerrahi ağrı kontrolünde kullanılan ve başarılı sonuçlar bildirilen bir ağrı kontrolü yöntemidir. Preventif analjezide klasik analjezikler ve adjuvan analjezikler beraberinde kullanılmalarını içerir. Adjuvan analjezikler olarak antikonvulzanlar, antidepresanlar, lokal anestezi ajanları, NMDA antagonistleri ve α -2 agonistleri kullanılabilir. Bunların arasında normalde antikonvülzan olarak kullanılan gabapentinoidler (gabapentin ve pregabalin) düşük yan etkileri ve yararlı etkileri nedeniyle adjuvan olarak kullanılmaları tavsiye edilmektedir.

Pregabalin yakın dönemde fibromyalji, nöropatik ağrı sendromları, akut postoperatif ağrı ve kronik ağrı tedavilerinde kullanılmaya başlanmış ve yararlı sonuçlar elde edilmiştir. Pregabalin preventif analjezi tedavi planlamasında standart analjezikler (nonsteroidal analjezikler,asetaminofenler ve opioidler) ile beraber kullanılmaktadır. İbuprofen nonsteroidal analjezikler içerisinde güvenilir olarak kullanılan ajanlardan biridir ve oral formu dış hekimliğinde postoperatif ağrı kontrolünde yaygın kullanıma sahiptir.Yakın zamanda intravenöz formu tanıtılmıştır. Özellikle yeni doğanlarda patent duktus arteriosus kapatılmasında, sepsis hastalarında ağrı ve ateşin kontrol altına alınmasında ve major cerrahi işlemlerden sonraki ağrı kontrolünde kullanılmaktadır.

Preventif analjezi ile ilgili yapılan çalışmalarda daha çok ortopedi, obstetri cerrahi, kulak burun boğaz cerrahisi gibi birçok alanı ilgilendiren cerrahi işlemlerde ağrı kontrolü için kullanılmasına rağmen gömülü dış cerrahisinde sonrasında ağrı kontrolünde kullanımı ile ilgili az sayıda çalışmanın olduğu tespit edilmiştir.

Bu çalışmada pregabalin'in 75 ve 150 mg'lık başlangıç dozları ile kombine olarak intravenöz ibuprofen'in kullanılması planlanmıştır.Pregabalin'in santral etkisi ile ibuprofen'in periferik etkisinin beraber kullanılmasının ağrı kontrolünü arttıracığı düşünülmektedir.Çalışmada preventif analjezik yöntemine bağlı kalınarak IV ibuprofen ve IV İbuprofen ile 2 farklı dozda pregabalin kombinasyonunun gömük dış cerrahisinde postoperatif ağrı kontrolü üzerine etkileri karşılıklı, rastgele ve çift kör prensipler doğrusunda karşılaştırılması amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Gömülü 20 Yaş Dişleri

2.1.1. Gömülü Dişler

Sürme zamanı gelmesine rağmen beklenen gelişim periyodu içinde oral kavite içine tamamen sürememiş ve bu süreden sonrada sürmesi beklenmeyen dişler gömülü dişler olarak tanımlanırlar. Gömülü olma durumuna tanı koymak için dişlerin olağan sürme kronolojisi ve erüpsiyon potansiyelini etkileyen faktörler hakkında yeterince bilgi sahibi olmak gerekmektedir.^{1, 2} En sık gömülü kalan dişler mandibular ve maksiller gömülü 20 yaş dişleridir (%42.37-40.46). Alt gömülü 20 yaş dişleri hem sürme sırasında en sonda yer aldıkları için hem de sürmeleri için daha az yere sahip olma olasılıkları fazla olduğu için diğer dişlere göre daha fazla gömülü kalırlar.^{1, 2}

2.1.2. Gömülü 20 Yaş Dişlerinin Neden Olabileceği Komplikasyonlar

- 1-Perikoronitis,
- 2-Periodontal hastalık,
- 3- Kök rezorpsiyonu,
- 4-Diş çürüklerinin meydana gelmesi,
- 5-Odontojenik kist veya tümörlerin meydana gelmesi,
- 6-Orjini belli olmayan ağrıların meydana gelmesi,
- 7-Çene kırığı olması,
- 8-Ortodontik tedaviyi engellemesi,
- 9-Protez kullanımını engellemesi.³

2.1.3. Gömülü 20 Yaş Dişlerinin Çekim Endikasyonları

20 yaş dişlerinin çekimleri konusunda geçmiş yıllardan beri tam bir fikir birliğine varılamamıştır. Literatür aynı olsa da klinisyen içinde yaşadığı toplumun

kültürü, kaynakları, cerrahi trendleri, hükümet politikaları, hekimin elindeki tedavi imkânları ve sosyal güvenlik kurumunun görüşlerine göre kararlarında değişiklik gösterebilmektedir⁴. Bazı araştırmacılar asemptomatik 20 yaş dişlerinin semptom verene kadar klinik ve radyolojik takip edilmesini ve 20 yaş dişleri semptom verdikten sonra çekilmelerini tavsiye etmektedir.

20 yaş dişlerinin semptomatik çekim endikasyonları;

1. Gömülü 20 yaş dişi dişinin bölgesinde akut yada kronik enfeksiyon (perikoronitis),

2. Gömülü 20 yaş dişi ile ilişkili Odontojenik kist ve tümör varlığında,

3. Tümör rezeksiyonu ya da çene rekonstrüksiyonu düşünülen bölgede yer alıyor ise,

4. İlgili diş ya da komşu dişlerde çürük oluşumu,

5. Ortognatik /Ortodontik tedavi esnasında hazırlık aşamasında,

6. Baş-boyun kanserlerinin tedavileri esnasında radyoterapi, kemoterapi ya da bifosfonat tedavisi alacak hastalarda hazırlık aşamasında,

7. Gömülü 20 yaş dişi ya da ona komşu dişte rezorpsiyon varlığında,

8. Kaynağı bilinmeyen inatçı yüz ağrılarının varlığında,

9. Çene kırıklarında kırık hattında 20 yaş dişinin olduğu durumlarda,

10. 20 yaş dişine komşu dişin distalinde aktif periodontal hastalık mevcut ise.^{1, 5,}

6

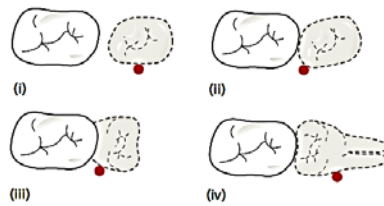
Bazı yazarlar ise 20 yaş dişlerinin erken dönemde ve asemptomatik iken çekilmesinin tavsiye etmektedirler.⁷ Amerikan Oral ve Maksillofasiyal Cerrahlar Birliği (AAOMS) 1992 yılında yayınladığı rehberinde 20 yaş dişlerinin asemptomatik olsalar dahi ileri dönemde oral kronik enfeksiyon, periodontal patoloji, diş çürüğü gibi riskler oluşturabileceği için hastanın yaşı daha genç iken alınmasını önermektedir; profilaktik

çekimi kabul etmeyen hastaların da sistemik hastalık riskinin artışı ve ileri dönemde oluşabilecek periodontal hastalık riski nedeni ile düzenli muayene olmaları gerektiği hakkında bilgi sahibi olmaları gerekmektedir.⁸

2.1.4. Gömülü 20 Yaş Dişi Dişlerin Sınıflandırılması

İşlem öncesi çekimin zorluğunu değerlendirebilmek için gömülü 20 yaş dişi dişlerin sınıflandırılması gerekmektedir. İşlemin zorluğunu belirleyen birincil faktör dişe ulaşımındır. Ulaşım dişin ortaya çıkartılmasını, ortamdaki uzaklaştırılması için bir yol oluşturulmasını ve uygulama noktası hazırlanmasını içerir. Sınıflama sistemlerinin dikkatli bir şekilde kullanılması ile cerrah dişin çekiminde rutin ya da rutin olmayan tekniklere gerek olup olmayacağı, tedavi imkânları, işlemin zorluğu, hasta kooperasyonu, işlem sonrası komplikasyonlar açısından fikir sahibi olabilmektedir.

Uygulama noktası; dişin çıkartılması esnasında klivajın uygulandığı noktadır. Dişin pozisyonu, kök morfolojisi ve komşu vital yapılara yakınlık (komşu diş, nöral yapılar veya maksiller antrum) noktanın belirleyicileridir. Uygulanacak kuvvetin derinliği ve elevasyon noktası işlem esnasında ne kadar kemik kaldırılması gerekeceğini belirler. İşlemin zorluğunun belirlenmesinde en iyi tahmin kriteridir.⁶



Şekil 2. 1. Uygulama Noktasının Şekli

1-Retansiyonuna göre:

Amerikan Dişhekimleri Birliği (ADA) gömülü 20 yaş dişi dişleri klinik olarak sınıflamış ve kodlandırmıştır; Tam kemik retansiyonu ile beraber komplikasyonlu

(07250), tam kemik retansiyonlu (07240), kısmen kemik retansiyonlu (07230), yumuşak doku retansiyonlu (07220) olarak sınıflandırmıştır.⁹

2-Angulasyonuna göre:

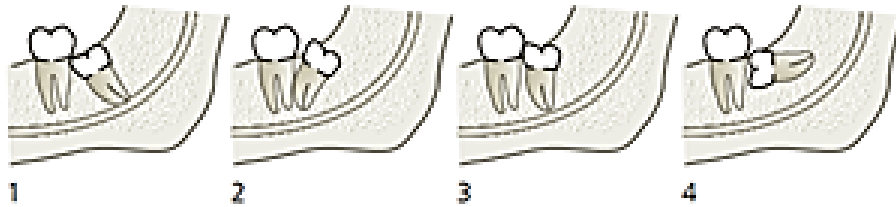
Gömülü 20 yaş dişi, dişin uzun aksının komşu dişin uzun aksına göre açılmasına göre vertikal, horizontal, mesioanguler, distoanguler ve diğerleri olarak sınıflandırılır.⁶

Mesoangular: Bütün gömülü 20 yaş dişi dişlerin % 45'idir. Çekimleri orta zorluktadır.

Distoangular: Bütün gömülü 20 yaş dişi dişlerin %5'idir. Çekimleri en zor olanlardır

Vertical: Bütün gömülü 20 yaş dişi dişlerin % 40'ıdır. Çekimi en az zor olanlardır.

Horizontal: Bütün gömülü 20 yaş dişi dişlerin %10'udur. Çekimleri orta ve zor arasındadır.



Şekil 2. 2. Angulasyonuna göre sınıflandırma

3- Pell ve Gregory Sınıflaması

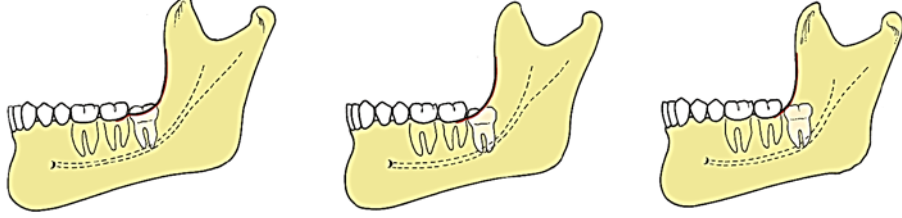
3.1. (Pell ve Gregory Sınıflaması I, II, III)

Mandibula ön kenarı ile 2. molar diş arasındaki mesafenin (M3) gömülü 20 yaş dişinin mesiodistal mesafesi ile ilişkisine göre sınıflanır.

Sınıf I: Mandibula ön kenarı ile 2.molar diş arasındaki mesafe gömülü 20 yaş dişin mesiodistal mesafesinden fazla ya da eşittir.

Sınıf II: Mandibula ön kenarı ile 2.molar diş arasındaki mesafe gömülü 20 yaş dişin mesiodistal mesafesinden azdır. Dişin yaklaşık yarısı ramusun ön kenarı içindedir.

Sınıf III: Mandibula ön kenarı ile 2.molar diş komşudur. Gömülü 20 yaş dişi diş ramusun ön kenarı içine gömülüdür.



Şekil 2. 3. Pell-Gregory Sınıflaması (I, II, III)

3.2. (Pell ve Gregory Sınıflaması A, B, C)

Dişin okluzal yüzünün komşu ikinci molar diş olan mesafesine göre belirlenir.

Sınıf A: Gömülü 20 yaş dişin okluzal seviyesi komşu dişin okluzal seviyesinde ya da ona yakındır.

Sınıf B: Gömülü 20 yaş dişinin okluzal seviyesi komşu dişin okluzal seviyesi ile servikali arasındadır.

Sınıf C: Gömülü 20 yaş dişinin okluzal seviyesi komşu dişin servikal seviyesinin altındadır.¹⁰



Şekil 2. 4. Pell-Gregory Sınıflaması (A, B, C)

2.1.5 Gömülü 20 Yaş Dişi Çekimlerinde İşlem Zorluğunun Belirlenmesinde

Kullanılan Skalalar

Çekim zorluğunun belirlenmesinde birden çok skala kullanılmaktadır. Bunlar;

1. Pell and Gregory sınıflaması; gömülülüğün seviyesi değerlendirilir.

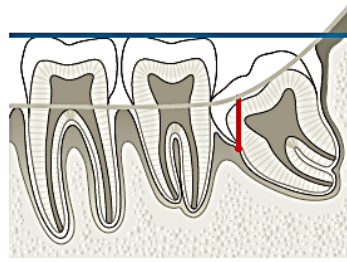
2. Winters hatları;

a-Mavi hat: Okluzal düzlem; dişin angulasyonunu ve derinliğini gösterir.

b-Beyaz hat: Eksternal oblik; dişin distalinde kalan kemik miktarını gösterir.

c-Kırmızı hat ve kırmızı nokta: Nokta uygulama noktasını gösterir. Kırmızı hat da kuvveti uygulayabilmek için ne kadar kemik kaldırılması gerektiğini gösterir.¹¹

Macgregor¹² 1985 yılında winter çizgileri, mandibula yüksekliği, angulasyon, folikül genişliği ve diş parçalarının çıkartılacağı yolu kullanarak çekim zorluğu sınıflaması (WHARFE İndeksi) geliştirmiştir.



Şekil 2. 5. Winter Hatları

3. Pederson İndeksi: Gregory ve pell sınıflamasının bir modifikasyonudur.¹⁰

Sınıflamanın numerik olarak hesaplanması ve elde edilen değer kategorize edilmesi mantığına dayanır. Bu yöntemin işlem zorluğunu belirlemekte yetersiz kaldığına dair çalışmalar bulunmaktadır.^{13, 14}

Tablo 2. 1. Pederson indeksi

Pozisyon	Ramus sınıflaması	Oklüzal düzlem	
Mesioangüler	Sınıf 1	Sınıf A	1
Horizontal/transvers	Sınıf 2	Sınıf B	2
Vertikal	Sınıf 3	Sınıf C	3
Distoangüler			4
Çok zor			7-10
Orta zorlukta			5-6
Kolay			3-4

5. Renton cerrahi zorluğu belirleyen parametreleri araştırdığı çalışmasında; işlem süresinin işlem zorluğunu belirlemede tek bağımsız faktör olduğunu belirlemiştir.¹⁵ Yuasa ve ark.¹⁶ Sınıf 3, C grubu ve kalın köklü dişlerin en zor çekilen dişler olduğunu tespit etmiştir.

6-Modifiye-Parant cerrahi zorluk skalası;

Parant skalası ilk olarak 1974'de açıklanmış ve sonrasında modifiye edilerek kullanılmaya devam edilmiştir.^{15, 17-19} İşlem esnasında ve sonrasında kullanılabilen pratik bir skaladır. Gömülü dişin çekimi esnasında yapılan manevralara dayanır. Alt grup olarak sınıf 1 ve 2 kolay, 3 ve 4 zor olarak sınıflandırılmıştır. Sınıf 1 flep kaldırılmasına ve osteotomiye gerek kalmadan uygulanan basit çekimleri tanımlar.

Tablo 2. 2. Modifiye-Parant Skalası

Modifiye Parant Skalası	
I(Basit)	Sadece davye kullanılarak yapılan çekimler
II	Ostotomi yapılmasını gerektiren çekimler
III	Osteotomi ve kron-kök olarak bölünmesini gerektiren çekimler
IV(Kompleks)	Osteotomi ,kron-kök ve kök separasyonu gerektiren çekimler

2.1.6. Gömülü DiŖ Çekimi Ağrı Modeli (GDÇAM)

Deneysel bir modelin akut ağrı için örnek model olabilmesi için bazı özellikleri sağlaması gerekmektedir. Bunlar;

1-Deneyde kullanılan ilaç ile plasebo arasında ayırım yapılabilecek deneysel hassasiyete sahip olması,

2-Deneyde kullanılan ilaç ile kontrol ilacı arasında doz aralıkları ile karŖılaŖtırma yapılabilmesi,

3-GeniŖ bir yelpazedeki yeni geliŖtirilen analjeziklerin modelde uygulanabilmesi ve bu analjeziklerin etkilerini gösterebilmesi,

4-Model birden çok kez aynı Ŗekilde uygulandığında sonuçların tekrarlanabilmesi, dŖk plasebo yanıtına sahip olması ve sonuçların eŖitli ağrı durumlarına genelleŖtirilebilmesi,

5-Deneysel ilacın eŖitli dozlardaki etkisinin baŖlama zamanı, en Ŗiddetli olduğu zaman aralığı ve etki süresini karakterize edebilmesidir.

6-Uzun dönem toksitite ve nadir yan etkiler alıŖmaları akut ağrı modelinin sınırları dıŖında kalmalıdır.²⁰

Gömülü diŖ çekimi ağrı modeli (GDÇAM) bütün bu kriterleri karŖılamaktadır. Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) ve diğer uluslararası ilaç denetleyicileri tarafından akut ağrı tedavisinde kullanımı onaylanan pek çok deneysel ilacın en son tedavi protokollerinin oluŖumunda GDÇAM ile yapılan alıŖmaların sonuçları kullanılmaktadır.^{20, 21} Bu model geliŖtirildiđi 1970'lerin ortalarından beri yüzlerce alıŖmada kullanılmıŖtır. Metod diğer ağrı modellerine benzer olsa da çok yönlülüğü üstün yönüdür. GDÇAM kolayca tek veya çoklu doz ilaç uygulamalarına, farmakokinetik/farmakodinamik korelasyon alıŖmalarına, ilaç yan etkilerinin

belirlenmesine yönelik çalışmalara²² biyokimyasal çalışmalara,^{23, 24} preemtif/preventif uygulamalara ve uyku-ağrı çalışmalarına adapte edilebilir. Bunun dışında çok gruplu ve birbirinden tamamen ayrı gruptaki ilaçların ve plasebonun karşılaştırılmasına olanak verir. Başarı oranının yüksek olması, hızlı sonuç vermesi ve yarar/maliyet oranının fazla olması nedeni ile popülerdir. Özellikle doz aralıklarının ve zaman/etki eğrisinin araştırıldığı çalışmalarda kullanılmaktadır. Bu çalışmalarda analjezik etkisinin başlaması, süresi ve en etkili olduğu zaman dilimi araştırılmaktadır.²⁴

Ağrı çalışmalarında ve analjezik etkinliğinin belirlenmesinde gömülü dış ağrı modeli iyi bir ağrı modelinin sahip olması gereken kriterlerin çoğuna sahiptir. Bunlar;

1-Tahmin edilebilir miktarda enflamasyon gelişimine neden olur.

2-Genellikle uygulanan hasta populasyonu homojendir ve sayısal olarak çoktur.

3-Genç, sağlıklı ve verilen bilgileri anlayabilen hasta populasyonunda beraberinde başka ilaç uygulanmasına gerek duyulmadan uygulanır.

4-Populasyonun demografik özellikleri nedeni ile hastalarda çalışma ilacının mekanizmasına etki edebilecek komplike medikal hastalıklar bulunmaz ve işlem öncesinde ağrıları olması ihtimali düşüktür.

5-Lokal anestezi altında, 30 dakikadan kısa sürede tamamlanan, lokalize ve çok standart bir cerrahidir. Genel anesteziye gerek olmadan uygulanabildiği için çalışma dışında merkezi sinir sistemi depresyonu yapabilecek ajanların etkisi yoktur.

6-Genel anestezinin sonrası postoperatif derlenme döneminin etkilerinin görülmemesi; bulantı-kusmanın görülmemesine, işlem sonunda hastanın hafızasının yerinde, bilincinin açık ve mobil olması erken postoperatif dönemde verilerin uygun ve standart bir şekilde toplanabilmesini sağlar.

7-En önemlisi cerrahi işlem çalışma hassasiyetini sağlayabilecek seviyede postoperatif ağrı şiddetine neden olur.

8-Oluşan ağrı şiddetinde plasebo tedaviler yetersiz kalırken aspirin, ibuprofen ve kodein benzeri opioidler ancak orta seviyede analjezi sağlayabilirler.

9 Oluşan ağrı şiddetinde plasebo tedaviler yetersiz kalırken aspirin, ibuprofen ve kodein benzeri opioidler ancak orta seviyede analjezi sağlayabilirler.^{22, 25}

2.1.6.1. GDCAM Standart Çalışma metodu

Cerrahi işlem 1-4 arası gömülü gömülü 20 yaş dışı diş çekimini içerebilir, fakat mandibular dişlerin çekimi daha fazla doku travmasına neden olmaları nedeni ile daha önemlidir. Çekim esnasında kaldırılan kemik miktarı arttıkça oluşan ağrı miktarında artar. En çok ağrı tam kemik retansiyonlu mandibular dişlerin çekimi esnasında görülür.²⁶

Çalışma merkezlerinin çoğu bu tür cerrahi işlemler için sadece vazokonstrüktörlü lokal anestezi kullanırlar; genel anesteziye gerek kalmadığı için işlemden sonra hemen değerlendirme yapılabilir. Cerrahi sonrasında hasta sessiz bir gözlem odasında gönderilir. Eğer işlem sonrası verilen ağrı kesici etkinliği değerlendirilecek ise hasta dikkatli bir şekilde gözlenerek postoperatif ağrının en az orta şiddette ulaşması beklenir. Bunun net anlaşılabilmesi hastanın Görsel Analog Skalasında (VAS) en az 50 mm'yi, kategorik skalalarda ise orta yada şiddetli ağrı seçeneğini işaretlemesi beklenir. Basal ağrı oluştuğundan sonra çalışmada kullanılan ilaç uygulanarak tanımlanan gözlem sürelerinde ağrısındaki değişimi tanımlaması istenir. Bu gözlem süreleri yaygın olarak işlemden sonraki ilk 0.25, 0.50, 0.75, 1, 1.5 ve 2 saat aralıkları sonrasında da istenildiği kadar saatlik olarak yapılabilir. Gömülü 20 yaş dışı dişlerin çekimini takiben oluşan ağrı ilk gün diğer günlere göre en şiddetli seviyededir ve ilk 12 saat boyunca yaklaşık aynı seviyede seyrederek 2. ve 3. Güne doğru azalır. Gömülü diş çekimi ağrı modeli tek doz uygulama ile 12 saat bazende 24 saat ağrının değerlendirilmesine uygundur. Model

yukarıda bahsedilen analjezik etkinlik çalışmaları dışında preemptif yada preventif analjezi planlarında da kullanılabilir.25

Bizim çalışmamızın amacı gömülü diş çekimi ağrı modelinde preoperatif olarak uygulanan santral etkili bir ajan olan Pregabalın ile Periferik etkili İbuprofen'in postoperatif ağrı üzerine etkilerini karşılaştırmaktır.

2.1.7. Gömülü 20 Yaş Dişlerin Cerrahi Çekimi Sonrası Karşılaşılan

Komplikasyonlar

Gömülü 20 yaş dişi dişlerinin cerrahi çekimi oral ve maksillofasiyal cerrahi alanında en sık yapılan işlemdir.^{1,5} Başarılı bir gömülü 20 yaş dişi çekiminden sonra diş ile ilişkili, ortaya çıkan belirti ve semptomların ortadan kalkması ve residual fonksiyonel defekt kalmadan dokuların tamamen iyileşmesi beklenmektedir.⁶ Bu travmaya karşın vücudun doğal savunma tepkisi olan enflamasyon yanıtı gelişmektedir. Gömülü 20 yaş dişlerin çekimi sonucunda yumuşak dokuda ve kemikte travma meydana gelmektedir. Travmaya karşı enflamasyon yanıtı gelişmektedir. Enflamasyon, nedeni ne olursa olsun her tür yaralanmaya karşı vücudun verdiği genel tepkidir.^{5,26} Bu yanıt ağrı, ödem, trismus ve disfonksiyonlar (yutkunma, çiğneme ve konuşma bozuklukları) gibi sık görülen komplikasyonlara yol açar.²⁷⁻²⁹

Komplikasyonların görülme sıklığı ve şiddeti daha çok dişin derinliğine yani dişin çekimi için gereken osteotomi miktarına (dolaylı olarak işlem süresi ve cerrahi işlemin zorluğuna) ve hastanın yaşına bağlıdır.³⁰⁻³⁴ Hastadan bağımsız önemli bir faktörde cerrahın tecrübesidir.^{33, 35, 36} Cerrahi tekniğin dikkatli kullanılması bu süreci azaltmakta fakat tamamen engelleyememektedir.²⁹

Bunların dışında cinsiyet, ırk, kortikosteroid veya oral kontraseptif gibi ilaçların kullanımı, sigara kullanma, bölgede daha önceden enfeksiyon hikayesi, kötü oral hijyen,

diş çekiminin zor ve uzun olması, çekim esnasında yetersiz irigasyon, çekilen diş sayısı ya da anestezi tekniğinin komplikasyon insidansı ile ilişkili olabileceği rapor edilmiştir.³⁷

Bu komplikasyonları en alt düzeye indirerek hastanın hayat kalitesini kısa ve uzun dönemde artırmak en önemli hedefi oluşturmaktadır.^{1, 38, 39} Enflamasyon yanıtı doku yaralanmasının olduğu anda başlayıp, eğer enflamasyonu uzatacak başka faktörler yoksa 3-5 gün arasında devam eder. Vasküler ve hücrel olarak 2 fazı bulunmaktadır. Vasküler faz normal damarsal bütünlüğün devam ettirilebilmesi için zarar gören damarlarda vazokonstriksiyon oluşması ile başlar. Bu sayede hasar bölgesindeki kan akışı azaltılarak pıhtılaşma kolaylaştırılır.¹

Cerrahi travma sonrasında ilk olarak histamin ve serotonin serbestleşir.⁴⁰ Beyaz kan hücreleri tarafından üretilen histamin, prostoglandin E₁ ve E₂ sayesinde vasodilatasyon ve ağrı ortaya çıkar. Endotel hücrelerinin arasında açılan boşluklardan plazma ve lökositler hücreler arası sıvıya geçerler. Transuda plazmadan gelen fibrin lenfatik tıkanmaya neden olur ve hücreler arası sıvıya geçen plazma yara bölgesinde göllenerek doku ürünleri ve yabancı maddelerin seyreltilmesi sağlanır. Bu sıvı topluluğuna ödem adı verilir.¹ Histamin serbestleşmesinden 30-60 dakika sonra kininler baskın hale gelir. En son basamakta prostoglandinler baskındır.⁴⁰ Prostoglandinler cerrahi girişimi takiben 3. ve 4. saatte dokuda en yüksek düzeye ulaşırlar.^{27, 29, 35, 41, 42}

Histamin, mast hücrelerinin degranülasyonu ile serbestleşmekte, özellikle akut ağrı ve ödem oluşmasında rol almaktadır. Bradikinin, araşidonik asit zinciri ile temasa geçerek hiperalejiye ve artmış damarsal geçirgenliğe neden olmaktadır⁴³. Her iki kimyasalda serbest sinir uçlarını direkt olarak uyarabilmektedir ve kısa yarı-ömre sahiptirler. Ağrının ve enflamasyonun uzamış süreci tamamıyla prostoglandin formasyonu ve görevi ile bağlantılıdır.⁴⁰

Ödem oluşumundan sonra doku yıkım ürünleri tarafından tetiklenen hücresel faz başlayarak spesifik olmayan immün yanıtı oluşturur.¹ Ödem çoğunlukla 24-48 saat arasında en şiddetli hale gelir ve 48-72 saat içinde çözülmeye başlar ve 5-7 gün arasında ortadan kalkar.^{1, 2} Ödemi arttıran faktörler çekimin zorluğu, fazla doku retraksiyonu ve operasyon süresinin uzunluğudur. İşlemden sonra soğuk kompres uygulanması hasta konforunu arttırsa da ödem miktarına herhangi bir etkisi bulunamamıştır.^{28, 44} Cerrahi sonrası ödemi azaltmak için kortikosteroid veya nonsteroidal antiinflamatuvar ajanların kullanımı,⁴⁵⁻⁴⁹ drenajı artırmak için dren yerleştirilmesi,⁵⁰ cerrahi bölgenin suture edilmemesi⁵¹ ya da sekonder iyileşmeye bırakılması,^{52, 53} cerrahi bölgeye lazer^{54, 55} veya kriyoterapi⁵⁶ uygulanması denenmiştir.

Trismus (fizyolojik ağız açıklığının kısıtlanması) cerrahiden sonra çiğneme kaslarından özellikle massater kasının bağlantı noktasının ve pterygoideus internus kasının travmaya uğraması sonrası enflamasyon ve ödemin sonucudur.^{28, 57} Gömülü yirmi yaş dişi cerrahisi sonrası normal kabul edilen bir hasardır.² İşlemden sonraki 3-4 günde ortadan kaybolur.⁵⁸ Trismusun fonksiyonu kısıtlayarak daha fazla travmayı önleyen koruyucu bir mekanizma olduğu düşünülmektedir.² Lokal anestezi uygulanması,¹ cerrahi prosedür,⁵ işlem esnasında aşırı kemik kaldırılması, temporal kasın bağlantı noktasında kopmaya bağlı oluşan hematoma veya submasaterik bölgede enfeksiyon meydana gelmesi ciddi trismus neden olabilir. Fonksiyonun hasta tarafından kısıtlanmasının nedeni psikolojik de olabilir.^{22, 59}

Cerrahi travmanın neden olduğu enflamasyon sonucu ortaya çıkan ağrı en fazla lokal anestezinin etkisinden sonra ilk 12 saat içinde hissedilir ve 3-4 gün içinde azalır.^{2, 6} Kadınların postoperatif ağrıya erkeklerden daha yatkın olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle daha fazla ağrı kesici kullanımına ihtiyaç duymaktadırlar.⁶⁰ Analjeziklerin lokal anesteziden önce verilmesi ile ağrının daha kolay

kontrol edilebileceği düşünülmektedir.^{1, 2, 61-63}. Gömülü 20 yaş dişi cerrahisinden sonra oluşan ağrının miktarını direkt olarak etkileyen faktör işlem süresidir.² Enflamasyonun kardinal bulguları olan; sıcaklık ve kızarıklık vasodilatasyon nedeni ile oluşurken, şişlik plazmanın hücrelerarası sıvıya geçişi ile, ağrı ve fonksiyon kaybı ise lökositlerden sentezlenen histamin, kinin ve prostoglandinler ve ödemin baskısı sonucu oluşur.^{1, 64}

Gömülü 20 yaş dişinin çekimi sonrası karşılaşılabilen diğer komplikasyonlarda şunlardır: Kanama, Enfeksiyon, Alveolar osteitis, Parestezi (N. alveolaris inferior'un veya N. lingualis'in Zedelenmesi), Mandibulada ya da maksilla tüber bölgesinde fraktür oluşması, Gömülü dişin ya da diş kökünün komşu localara kaçması, Temporomandibuler eklem disfonksiyonları, Komşu dişlerde hasarlar, Komşu dişi destekleyen periodontal dokularda hasar, Oro-antral fistül oluşumu, İşlem esnasında kırılan alet parçasının çıkartılamamasıdır.^{2, 3, 6, 36}

2.2. Ağrı

2.2.1. Ağrının Tanımı

Ağrı vücudun belirli bir bölgesinde meydana gelen ve sıklıkla potansiyel veya mevcut doku hasarı ile ilişkili hoş olmayan duyuşsal bir tecrübedir.⁶⁵ 20. yüzyıla kadar kullanılan en yaygın ağrı teori Descartes tarafından ortaya atılmıştır. Descartes'in ağrı yorumuna göre ağrı basit, beyne ulaşan bir uyarıdır. Günümüzde kabul gören teorilere göre ağrı bu model ile ağrı sadece nosiseptör ve sinir liflerinin uyarılmasından ibaret olmaktan çıkmış, çok boyutlu bir deneyim haline gelmiştir. Ağrının 3 temel boyutu vardır.

- 1-Duyusal boyut (Duyusal-ayırıcı),
- 2-Hissi boyut (Motivasyonel-affektif),
- 3-Bilişsel boyut (Kognitif-değerlendirici).^{65, 66}

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP) tarafından yapılan tanımlamaya göre ağrı; “gerçek veya potansiyel doku hasarı ile birlikte olan veya doku hasarı varmış gibi algılanan, kişinin daha önceki deneyimlerini de ilgilendiren hoşla gitmeyen duyumsamalardır”. Bu tanıma göre ağrı duyum ve hoşla gitmeyen bir yapıda olduğu için her zaman subjektiftir. Nörofizyolojik, biyokimyasal, psikolojik, dinsel, bilişsel, ruhsal ve çevresel pek çok faktörle ilişkilidir. Orjinal patoloji ortadan kalksa bile fizyolojik, anatomik ve çevresel değişiklikler varlıklarını sürdürebilirler.^{65, 67} Bir anlamda ağrı “hasta ne söylüyorsa o”dur. Yaşanılan çevre, yaşam koşulları ve bireysel farklılıklar ağrıya yanıtı değiştirebilmektedir. Bu nedenle öncelikle hastanın belirttiği ağrı şiddetine inanmak gerekir. Günümüzde beşinci vital bulgu olarak kabul edilmeye başlanmıştır ve diğer vital bulgulara benzer şekilde dikkatle takip edilmelidir.⁶⁸ Ağrının temel öğeleri nosisepsiyon, ağrının oluşumu, ağrının algılanması, acı çekme ve ağrıya bağlı davranışlar olarak sıralanabilir.⁶⁵

Acı; ağrı, korku, tedirginlik, stres, sevilen bir kişinin kaybı ve diğer birtakım psikolojik durumlarda ortaya çıkan olumsuz bir yanıttır. Tüm acılar ağrılı olmamakla birlikte tıp dilinde acı ve ağrı birbiri ile eş anlamlı olarak kullanılabilir.

Ağrının doğası hakkındaki yanılığımızın nedeni ağrı kelimesini çok çeşitli duyular için bu duyular artık rahatsız edici, şiddetli, yoğun, aşırı, üzücü, dayanılmaz ve normal günlük fonksiyonlara engel hale getiren uyarıların hepsi için etiket olarak kullanılmasından ileri gelir. Woolf bütün bu hislerin tek bir kelimedede ve tek bir sinirsel mekanizma ile ifade edilmemesi gerektiğini ileri sürerek ağrıyı patolojik ve fizyolojik olarak 2’ye ayırır. Bu ayırımın nedeni fizyolojik ağrı normal bir tepkiyken patolojik ağrı anormal bir durumu ifade etmesidir.^{2, 69}

2.2.2 Ağrı Sınıflaması⁶⁵

2. 2. 2. 1. Fizyolojik Ağrı

Fizyolojik ağrı;doku yaralanmasına neden olamayacak şiddette olan yada çok küçük lokalize bir alanda doku yaralanmasına neden olabilen ancak sinir sistemine zarar vermeyen ve aşırı bir inflamasyon yanıtı oluşturmayan uyaranlara karşı tecrübe ettiğimiz geçici hislerdir. Bu hissin insanın hoşuna gitmemesi sayesinde belirli uyarlardan kaçmak öğrenilir ve uyaranla aynı anda oluşan geri çekilme refleksi sayesinde uyaranın kaynağından uzaklaşılır. Fizyolojik ağrı uyaranın kaynağının hızlı ve kesin bir şekilde belirlenmesini ve doku hasarını azaltmak yada kaçınmak için uyarandan kaçılmasını sağlar.⁷⁰

2. 2. 2. 2. Süresine Göre Ağrı Sınıflandırması

Ağrı süresine göre akut ve kronik ağrı olarak sınıflanabilir.

Akut ağrı; Travmatik doku hasarını takip eden genellikle süresi sınırlı ve şiddeti zaman içinde azalan karakterdedir. Akut ağrı yönetimi olabildiğince uygun ve agresif yapıldığında ağrının sistemlere olan yan etkilerinin olabildiğince azalır ve hasta minimal komplikasyon ile iyileşmesir. Cerrahi sonrası ağrı akut ağrının bir çeşididir.

Kronik ağrı; Beklenen iyileşme süresini 3-6 aylık periyotlarda aşan inatçı karakterdedir. Hayat kalitesi ve fonksiyon üzerine yıkıcı bir etkisi vardır. Kronik ağrı depresyon, anksiyete ve alışkanlık değişiklikleri ile de ilişkilidir. Bunun sonucunda hasta kendi bölgesinde, sosyal ve profesyone hayatında daha önceden kendini tanımladığı rolü kaybeder.⁷⁰

2. 2. 2. 3. Kaynaklandığı Bölgelere Göre Ağrı Sınıflandırması

- 1- Somatik,
- 2- Visseral,
- 3- Sempatik ağrı olarak üçe ayrılır.

2.2.2.4. Mekanizmalarına Göre Ağrı Sınıflaması:⁶⁵

Mekanizmalarına göre ağrı aşağıdaki gibi sınıflanabilir

- 1- Nosisseptif ağrı
- 2- Nöropatik ağrı
- 3- Deafferantasyon ağrısı
- 4- Reaktif ağrı
- 5- Psikosomatik ağrı

2.2.3. Akut Postoperatif Ağrı

Akut postoperatif ağrı doku travmasına bağlı enflamasyona yada direkt sinir hasarına bağlı olarak ortaya çıkar. Tanım olarak cerrahi ve travma ile ilişkili kimyasal, termal yada mekanik uyarana karşı ortaya çıkan tahmin edilebilen fizyolojik yanıttır.⁷¹ Akut ağrı adapte olabilir ve hareketi kısıtlayarak iyileşmeyi teşvik eder. Postoperatif akut ağrı durumunda neden ve fiziksel yaralanmanın zamanı bilinmektedir. Bu durum kendini sınırlayacağı için sadece kısa süreli tedavi gerekmektedir.⁷² Postoperatif ağrı oluşumunda da periferik ve santral sensitizasyon mekanizmalarının görülmektedir. Bu nedenle postoperatif ağrı enflamatuvar, nosisseptif, nöropatik ya da bunların kombinasyonu olarak sınıflandırılabilir.⁷³

Doku yaralanmasını takiben ortaya çıkan ve nosisseptörleri aktive eden nörokimyasal maddeler zarar gören hücrenin kendisinden, plazma ekstravazasyonundan, nosisseptörün kendisinden yada lökosit migrasyonundan kaynak alırlar. Hücre yaralanmasını takiben K^+ , histamine, Adozintrifosfat (ATP), asetilkolin gibi intraselüler içerik hücre dışına çıkar. Histamine ve K^+ polimodal nosisseptörleri direk uyarabildiği gibi sensitize de edebilir.⁷⁴ İnflamasyon sürecinin bir parçası olarak tahrip olan bölgelerde makrofaj, lenfosit ve mast hücrelerinden çeşitli intraselüler maddeler salgılanır. Bu peptitlerin salgılanması sensöryal ve sempatik sinir liflerinde uyarılmada değişikliğe,

vazodilatasyona, plazma proteinlerinin ekstravazasyonuna ve enflamatuar hücrelerin çeşitli kimyasal maddeler salgılamasına yol açar. Bu yol ile K^+ , serotonin, P maddesi, nitrik oksit ve siklooksijenaz yollarındaki enflamatuar mediatörlerin salgılanması ağrı eşliğinde azalmaya veya nosiseptör duyarlılığında artışa neden olur.⁷⁵ Enflamatuar mediyatörler ,hücre membranı zarar gördüğü zaman araşidonik asit metabolik ürünleri salınır. Bunlar prostoglandinler,lökotrienler,bradikinin,serotonin P maddesi gibi mediatörlerdir.

Prostoglandinler; Araşidenoik asit siklooksijenaz (COX) yolundan salınır. Prostoglandinler tek başlarına ağrıya neden olmazlar ancak serbest sinir uçlarını sensitize eder ve diğer uyaran tiplerine karşı uyarılma eşiklerini düşürürler.⁷⁴ Bradikinin prostoglandin salınımını ve aktivasyonunu uyarır. Prostoglandin E_2 A-delta mekanoreseptörlerinin noksius (ağrılı) uyarılara karşı yanıtını artırır.⁴³ İnflamasyon esnasında merkezi sinir sisteminde prostoglandin benzeri maddelerin hiperaljeziye neden olduğu düşünülmektedir.⁷⁴

Lökotrienler; Araşidonik asitten lipoksijenaz yolu ile üretilirler. Lökotrienlerin hiperaljeziye neden oldukları kanıtlanmıştır. Bu durum nosisepsiyonda lökositlerinde etkisi olduğunu düşündürse de şu ana kadar kanıtlanamamıştır. Lökotrienlerin COX inhibisyonu yerine polimorfonükleer lökositlerin azalması ile bloke olurlar.⁷⁶

Bradikinin: Dolaşımdaki plazma proteinleri tarafından salınan proenflamatuar mediyatörlerdir. Doku yaralanmasından sonra ortalama salının en potent maddesidir. Nosiseptörlerin bradikinin ile aktive olduktan sonra termal uyarılara karşı sensitize olurlar.⁴³

Sitokinler: Lökosit, nöron ve glia gibi hücreler tarafından sekrete edilen düzenleyici proteinlerdir. Enflame dokularda TNF- α , IL-1-Beta, IL-6 ve IL-8'in nöroplastik değişimlere sebep olduğu düşünülür.

P maddesi: Doku yaralanmasının direk sonucu olarak salınır. Nosiseptörleri aktive ederek ağrıya neden olur. Aynı zamanda myelinsiz primer afferentler uyarıldıklarında ekstraselüler ortama P maddesi salarlar. Gasser ganglionunda bulunan trigeminal nöronların primer afferent hücre gövdeleri ürettikleri peptitleri ve proteinleri mikrotübüller ve mikroflamanlar aracılığı ile taşıyabilirler. Bu sisteme akson transfer sistemi denir. Elektriksel uyarılar ile taşınan veriler hızlı, nörokimyasal maddeler aracılığı ile taşınanlar ise daha yavaş iletilir. Nörokimyasallar ile taşınma hızı myelinli ve myelinsiz lifler arasında benzerdir. Taşınan maddelerin bazıları primer afferent nöronlarda nörotransmitter olarak da görev aldığı için ağrı bilgisinin iletilmesinde akson transfer sisteminin önemli olduğu düşünülmektedir. P maddesinin distal terminallerde de bulunması, bu maddenin akson transfer sistemi ile taşındığına kanıttır. Akson transfer sisteminin primer afferent nöronlarda nörotransmitterleri hem ortodromik (elektriksel uyarı ile aynı yönde santrale doğru) hemde antidromik (elektriksel uyarının tersi yönde periferik doğru) taşıyabildikleri gösterilmiştir. Antidromik aktivite ile periferik nöronlardan bir tanesi yaralandığında terminal sonlanmasından nörotransmitter (P maddesi ve CGRP) salınımına neden olur ve bölgedeki diğer nöronların sensitizasyonunu sağlar. Bu sürece nörojenik enflamasyon denir. P maddesi hem direk olarak hemde mast hücrelerinden histamin ve plateletlerden seratonin salınımına neden olarak dolaylı yoldan; vasküler permeabilite artışı ve plazma proteinlerinin doku dışına geçişini sağlar ve yara bölgesinde ödeme neden olur. Bunlara ek olarak P maddesinin çevredeki kan damarlarında daha fazla bradikinin salınımına yol açmasında sensitizasyonun ve ağrının artmasına neden olur.^{74, 76, 77}

P maddesi, histamin, seratonin ve CGRP (kalsitonin ile ilişkili peptit) 'nin etkileri sonucunda şişlik,

kızarıklık, ısı artışı ve periferik sensitizasyonun görülür. Bu duruma primer hiperaljezi (uyarı sonucu oluşan ağrıya karşı artmış sensitizasyon) denir. Ayrıca enflamatuvar mediyatörlere ve sitokinlere yanıt nosiseptif uyarının kendisi de nörojenik bir enflamasyon cevabı oluşturarak nörokinin A, P maddesi ve CGRP salgılanmasına yol açar.⁷⁸ Bu maddeler sonucu sinir ucunda depolarizasyon dalgası oluşur. Bu dalga proksimale doğru giderken akson refleksi yoluyla hasarsız sinir uçlarında da yayılarak bu bölgelerde de Nörokinin A, P maddesi ve CGRP salgılanmasına neden olur. Bu maddeler yaralanmaya komşu bölgelerde mast hücrelerinden histamin salgılatarak hiperaljezinin yayılmasına neden olmaktadır.⁷⁵

P maddesinin çevredeki kan damarlarında daha fazla bradikinin salınımına yol açması da sensitizasyonun ve ağrının artmasına neden olur. Gerçek yaralanma bölgesi dışında ağrılı bölgenin genişlemesine sekonder hiperaljezi denir.^{74, 43} Sekonder hiperaljezi komşu yaralanmamış dokularda da hiperaljezinin yayılmasını sağlar ve santral sensitizasyon ile ilişkilidir. Bu durum geniş aralıklı nöronların (WDR) yayılması ve glutamat bağımlı N-metil-D-aspartat reseptörlerinin (NMDA) uyarılmaları sonucunda meydana gelir. Sekonder hiperaljezinin bölgenin proksimaline uygulanan lokal anestezi ile engellemesi bu durumun santral bir fenomen olduğunu gösterir.⁷⁰ Primer hiperaljezi periferik nosiseptörlerin termal stimülasyonu sonucu hasarlı dokuda oluşurken; sekonder hiperaljezi hasar alanının çevresindeki hasar görmemiş alanda mekanik uyarılara karşı omurilik ve santral sinir sisteminin sensitizasyonu sonucu oluşur.^{65, 79} Sekonder hiperaljenin 2 açıklaması vardır.

Allodini normalde ağrı oluşturmayan bir uyarının ağrı oluşturması durumudur. Talamus ve dorsal boynuzun nöral sensitizasyonu sonucunda meydana gelir. Talamusta ve omuriliğin dorsal boynuzunda PGE₂ hem nosiseptif nöronları sensitize edebilir hemde ağrı eşiklerini düşürebilir. Aynı zamanda nosiseptörlerin membran

reseptörlerindeki hidroksil-5-metil-4-propionik asit (AMPA) reseptör sayısını arttırarak ve gama-aminobütirik asit (GABA) sayısını azaltarak daha kolay uyarılmalarını sağlar.⁶⁵ Sonucunda 2.sıra nöronların santral sensitizasyonu sonrası normal uyarılar bile noksius olarak algılanır. Bu nedenle A- Beta liflerinin taşıdığı non noksius (ağrısız) uyarılar bile ağırlı olarak algılanır. Yüze hafifçe dokunulduğunda ağırlı bir durum ortaya çıkar. Bu duruma allodini adı verilir.

2. açıklama durumun nörojenik enflamasyondan kaynaklanan lokal etki olduğudur. Santral sensitizasyon sonrasında primer afferent nöronlar antidromik olarak innerve ettikleri periferel bölgeye P maddesi gibi nörotransmitterler salabilmektedirler. (nörojenik enflamasyon).⁷⁸ Sonucunda nosiseptörlerin hassasiyeti artmaktadır. Dokudaki küçük bir alanda hiperemi ve ağrı eşliğinde düşüş görülür. Ancak mevcut sensitif alan hipereminin sınırlarından daha geniştir. Geniş bir sensitif alan derin primer ağrının devamlılığına bağımlı gerçek bir sekonder hiperaljeziyi gösterir.⁷⁴

Sensör afferent nöronlar santral eksitasyondan etkilendiğinde sekonder hiperaljezi yada yansıyan ağrı gelişebilir. İki durumda da en yaygın klinik bulgu ağrıdır. Sekonder hiperaljezi yansıyan ağrı ile beraber olabilir ya da olmayabilir. Yansıyan ağrıdan farklı olarak ağrı bölgesinin uyarılması ile ortaya çıkar ve ağrı kaynağına bağımlıdır. Yansıyan ağrı ile sekonder hiperaljezi derin ağrı tarafından başlatılsa da sonrasında ağrı kaynağı ortadan kalktığında yansıyan ağrı kaybolurken, sekonder hiperaljezi ağrı kaynağı ortadan kalktıktan sonra bir süre daha varlığını sürdürür. Primer ağrı kaynağının anestezipler ile blokajı yansıyan ağrıyı durdururken, sekonder hiperaljeziyi durdurmaz. Yüzeysel sekonder hiperaljezi deri, skalp, saçlar ve dişetinde hassasiyet olarak hissedilir. Derin sekonder hiperaljezi fonksiyonel manuplasyona karşı rahatsızlık, palpe edilebilir hassasiyet veya dişlerde hipersensitivite ya da hassasiyet olarak görülür.⁷⁴

Periferal ağrı reseptörlerinin sensitizasyonu (primer hiperaljezi) ve santral sinir sisteminin artan duyarlılığı (sekonder hiperaljezi) gibi mekanizmalar reseptörlerin uyarılma eşiklerini düşürerek spontan ağrı oluşumuna neden olabilir. Nöreseptörlerin santral sonlanmaları spinal kordun arka boynuzunda veya trigeminal beyinsapı sensör nükleer kompleksin(VBSNC)dedir. Buraya ulaşan depolarizasyon dalgası presinaptik yüksek voltajlı kalsiyum kanallarını (VGCC) uyarır. Ca^{+2} salınımı sinaptik aralığa eksitatör nörotransmitter maddelerin salınımına yol açar. Bu maddelerin (P maddesi) etkileri sonucu postsinaptik nöronlarının uyarılabilirliği artar.^{80 81}

Nöronların belirli uyarılara veya çevresindeki değişikliklere karşı fonksiyonlarında, kimyasal profillerinde ve yapılarında değişiklik gösterebilmelerine nöronal plastite denir. Polisinaptik nöronlar belirli bir tipte uyarı (örn. nöreseptif) ile sürekli olarak uyarıldığında nöron hücresinin kendisi ihtiyaca göre fonksiyonunu değiştirecek şekilde genlerini aktive eder.⁸² Bu değişim c-fos ve c-jun protoonkogenlerinin aktivasyonuna neden olarak mRNA sentezinde değişikliğe neden olur. Yeniden programlanan mRNA hücre membranındaki reseptör tipleri ve sayısında değişikliğe yol açarak protein sentezini sağlar. Membrandaki reseptör sayısı ve tipi değiştiğinde hücre fonksiyonunda da değişiklik oluşur.^{83, 84} Bu değişiklikler uyarı eşiklerinin düşmesine ve nöronun ileride oluşacak uyarılara karşı uyarılabilirliğinin artmasına (sensitizasyon) neden olur. Bu durum merkezi sinir sisteminde meydana geldiği için sürece santral sensitizasyon denir. Bu değişiklikler sayesinde hücre çevresindeki değişimlere adapte olur.^{74, 82} Nöronlardaki bu değişim ağrı ile ilgili öğrenme ve hafızanın temelini oluşturur. Periferden beyin korteksine kadar bütün seviyelerde görülebilir.⁸⁵

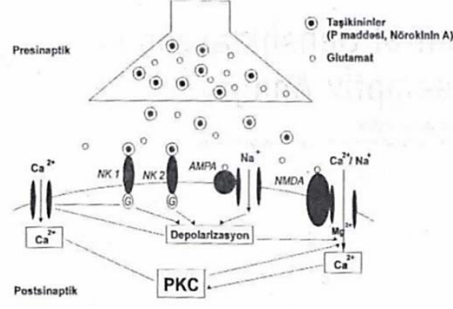
Santral sensitizasyonun neden olduğu arka aktivasyon saniyeler içerisinde ortaya çıkar ve kalıcı olabilir. Gelen uyarılar normalde bir aksiyon potansiyeli oluşturabilecek

düzye değilken santral sensitizasyon sonrası kolaylıkla aksiyon potansiyeli oluşturabilirler. Hatta stimulus çok düşük düzeylerde bile sürse santral sensitizasyon kalıcı hale geçebilir.^{86, 87} Periferden gelen nosiseptif uyarılar dorsal boynuzda veya Trigeminal ganglionda A ve C lifler aracılığı ile ulaştırılırlar. NMDA reseptörleri A ve C liflerine spesifiktir.⁸⁸ C liflerini uyaracak seviyedeki bir uyarının bütün nöronal aktiviteyi de ilerleyici bir biçimde arttırdığı gösterilmiştir. Bu nedenle ağrılı uyarın ile ilgili klinik ağrıda sadece basit bir uyarın ve uyarana karşı yanıt ilişkisi değildir. Nosiseptif C lifleri uyarıldıktan ve dorsal boynuzdaki 2. sıra nöronlarda baskın hale geldikten sonra A- Beta lifleri gibi dokunmaya hassas lifler de uyarılmaya başlar (allodini).^{79, 82}

Ağrı yollarının ikinci nöronunu lamina I'de yer alan nosiseptif spesifik nöronlar (NS; yüksek eşikli (HT)) ve lamina V'de yoğun olarak bulunan (WDR) nöronlar oluşturur. Ağrı sinyalleri ileilmeye devam edildikçe WDR nöronlarının sayıları artar ve daha önceden yer almadıkları yerlerde (dorsal boynuzun ağrılı uyarınlara algılamaya spesifik alanları gibi) ortaya çıkmaya başlarlar. WDR nöronları geniş bir aralıktaki uyarı sinyallerini alarak bunları beyin ve omuriliğe iletirler.^{70, 79}

A-delta ve C lifleri uyarılmasıyla P maddesi ve nörokinin A gibi taşıkininler ile glutamat presinaptik aralığında salınır ve yavaş sinaptik potansiyeller oluşur. Kritik eşğin üzerindeki sürekli uyarılma durumu hücrese yanıtı hem süre hemde boyut olarak güçlendirir. Bu duruma Wind Up fenomeni denir.^{89, 90}

Klinik 'Wind Up' NMDA reseptörlerinin aktivasyonu sonucu meydana gelir.⁹¹ Bu süreçte santral sensitizasyonu takiben ağrının uzun dönem potansiyalizasyonu (LTP) ve transkripsiyona bağımlı sensitizasyon ile devam eder.^{71, 80, 92}



Şekil 2.6. Glutamat Reseptörleri

NMDA, AMPA ve Kainat reseptörleri ligand bağlı iyon kanallarıdır. Glutamat AMPA ve Kainat (KAR) reseptörlerine bağlanır ve aktive ederler. Bu iki reseptör Na⁺ ile K⁺ iyon dengesini düzenler ve Ca⁺²'dan etkilenmez. Voltaj bağımlı NMDA reseptörleri aktive olmaya hazır hale getirir.⁸⁰ NMDA reseptörleri: 4 alt üniteli (2 adet NR1, NR2A, NR2B), liganda spesifik ve voltaj bağımlı (Na-K-Ca) iyon kanalı tipi reseptörlerdir. Bu alt ünitelerin herbiri çinko iyonları tarafından modifiye edilirler. Uzun süreli potansiyalizasyon (LTP), bellek ve uzun süreli öğrenme gibi mekanizmalardan sorumludurlar. NMDA reseptörleri glutamat ve aspartat bağlanmasına, AMPA'ya bağlı membran depolarizasyonuna ve hücre içinde pozitif voltaj değişimine ihtiyaç duyarlar.⁷⁶

Bu durum NMDA reseptörlerini ligand'a ve voltaja bağımlı hale getirir. AMPA reseptörlerinin aktive olması sonucu oluşan depolarizasyon dalgası NMDA reseptörlerinin iyon kanalındaki magnezyum tıkaçını ortamdan uzaklaştırır ve Ca⁺² iyonlarının hücre içine girişine neden olur. Ayrıca glutamatın reseptöre bağlanmasında direkt olarak Ca⁺² kanalını sensitize eder. Ca⁺² iyonlarının içeri doğru akışı COX-2 yolunu, nitrik oksit (NO) sistemini ve 2.mesajcı sistemini upregüle ederek transkripsiyona bağımlı ve bağımsız süreçleri aktive eder.^{82, 93} Spinal ve supraspinal yapılarda NMDA aktivasyonu ağrının uzun dönemli potansiyalizasyonu (LTP) ve hafıza ile ilgili süreçlerden sorumludur.⁸⁰ NMDA reseptörlerinin aşırı aktivitesi

sonrasında sinir hücresi içine aşırı Ca^{+2} iyonu girmesi de aynı zamanda hücre ölümüne neden olabilen patolojik bir süreçtir (Eksotoksisite).^{79, 92}

Spinal ve supraspinal NMDA reseptörlerinin aktivasyonu ve nöronlara artmış Ca^{+2} birikimi santral sensitizasyonun gelişimi için elzemdir. Santral sensitizasyonun 3 komponenti vardır.^{65, 76, 91}

1-Wind up ile nöronlar diğer inputlara karşı daha duyarlı hale gelir.

2-Algılama alanında ortaya çıkan genişleme ile spinal nöron sadece kendi alanında değil diğer bölgelerde de etkili olur.

3- Cevaba karşı şiddet ve sürede uzama varken sonuncu eşik değerinde düşme meydana gelmesidir.

Nörokinin (NK1) ve COX-2'nin de santral sensitizasyonda görevli olduğu tespit edilmiştir. Santral sensitizasyonda spinal kord'da Dinorfin ve NK1 genlerinin upregüle olduğu ve ağrı iletiminin kolaylaştığı bunun sonucunda santral sinir sisteminin pek çok alanında COX-2 yolunun upregüle olduğu görülmüştür.⁸⁰ Bütün bu olaylar postoperatif ağrı gibi akut ağrı durumlarında ve kronik ağrı değişiminde rol alır.^{65, 82}

Uzun süreli potansiyalizasyon sinapslarda sinaptik etkinliğin artması anlamındadır. NMDA reseptörlerine, ve gen indüksiyonuna bağlıdır. Erken dönem LTP transkripsiyondan bağımsız bir süreçtir; fakat kronik ağrıda görülen Eksitator Postsinaptik Potansiyelleri (EPSP) artırır.⁸⁰ Eksitator Postsinaptik Potansiyel (EPSP): Presinaptik nörondan salınan nörotransmitterlerin postsinaptik eksitator reseptörleri uyarılması ile oluşan postsinaptik potansiyellerdir.⁹⁴

Santral sensitizasyon akut ağrının kalıcı ağrıya dönüşmesinin altında yatan nedendir. Transkripsiyona bağımlı ve bağımsız süreçler olarak 2'ye ayrılır. Akut travmatik yaralanmayı takiben oluşan nörokimyasal ve elektriksel değişikliklere transkripsiyondan bağımsız sensitizasyon denir. Bu süreç uyarıya bağımlı normal

depolarizasyon sonrasında oluşur ve geri dönüşlüdür.⁹³ Erken dönem LTP ve Wind up'ı içerir.^{79, 92, 95} Transkripsiyona bağımlı sensitizasyon geri dönüşsüzdür. Uzun süreli, geç başlayan ve genom aktivitesine neden olabilen bir süreçtir. Bu süreç mRNA transkripsiyonu ve transilasyon modifikasyonlarını takiben indüklenebilen enzimler ve reaktif proteinlerin sentezlenmesi nöroanatmik ve nöropatolojik plastiteyi düzenler,^{93, 96, 97} 2 formu bulunmaktadır.^{79, 82, 92}

1-Aktivasyondan bağımsız lokalize form (geç dönem LTP),

2-Aktivasyondan bağımsız yaygın form.

Geç dönem LTP'a hipokampus ve diğer kortikal alanlarda rastlanmıştır. NK1 ve COX-2 Hipokampal LTP'de görevli değildir. NMDA reseptörlerinin LTP başlangıcında hafıza özellikleri nedeni ile gerekli oldukları bilinmektedir. Erken Hipokampal LTP'de görevli en yaygın mekanizma sinaptik reseptörlerdeki fosforilasyon ve AMPA reseptörlerinin post sinaptik membranlarda yerleşmesidir. Santral sensitizasyon selüler mekanizmalarda ve nöron ağında değişikliklere neden olurken, sadece hipokampal LTP'da sinaptik güçlendirme mevcuttur. LTP hem kortikal hafıza mekanizmalarında hemde santral sensitizasyonda görevli olduğu için, santral sensitizasyonu tedavi ederken hafıza oluşumunu kesintiye uğratmaktan da kaçınmak gereklidir.⁸⁰

İnhibitör inter nöronlar ve inen yoldaki inhibitör lifler spinal sensitizasyonu düzenlerler. Buna karşın yetersiz medikal analjezik tedavisi ve kötü ağrı yönetimi sensitizasyonu artırır.⁷⁹ Şiddetli noxius uyaranlar ve enflamasyon, gen ekspresyonunu bozarak inhibitör internöronların kaybına neden olur. Bu durumda santral sensitizasyonu kolaylaştırır. Benzer gen transkripsiyon değişiklikleri periferde de görülebilir.^{70, 79} Başlangıçta bu değişiklikler geridönüşlü olsa da durumun kronikleşmesi nöranal süreci kalıcı olarak hale getirebilir. Kalıcı değişiklikler kronik nöropatik ağrı ve

diğer kronik ağrı tiplerine yolaçabilir. Bu değişiklikler afferent, efferent ve/veya otonomik nöronlarda meydana gelebilir.^{74, 76, 98}

Bütün bu süreçler postoperatif ağrı durumları gibi akut ağrıların kronik ağrıya değişiminde önem taşır.⁹⁸ Wind-up fenomeninin gösterilmesi günümüzdeki ağrı anlayışında önemlidir ve pre-emptif analjezi gibi yeni tedavi yöntemlerinin önünü açmıştır. Pre-emptif analjezinin felsefesinde subakut yada kronik ağrı oluşumunu azaltarak wind-up a yol açabilecek değişikliklerin engellenmesi yatar.^{65, 84} Ancak kronik ağrının gelişimi wind up dışında uzun süreli potansiyalizasyona da bağlıdır.^{65, 82}

Eğer ağrıyı bastıran mekanizmalar, arttıran mekanizmalar ile beraber harekete geçmez ise herhangi bir minör yaralanma kronik ağrıya dönüşebilir.⁹⁸ İletimin düzenlenmesi (inhibisyonu ya da kuvvetlenmesi) spinal korda'dan korteks'e kadar bütün seviyelerde çeşitli düzeylerde gerçekleşir. Temel olarak glutamat'ın eksitator etkisi ile endojen analjeziklerin (enkefalin (ENK), g-aminobüiririk asit (GABA), norepinefrin (NE), NMDA ve AMPA reseptörlerine bağlanan (a-2 adrenerjikler)) arasındaki denge inhibisyon yada fasilitasyona karar verir.^{76, 99}

Geçici bir yaralanmaya karşı oluşan bireysel yanıt ilk günden belirlenir. Diğer kompleks sistemlerde olduğu gibi ağrı sisteminde de küçük farklılıklar major sonuçlara yol açabilir. Bu farklılıklar hastanın başlangıçtaki durumunda veya nosiseptif uyarının şiddet, kalite veya özellikleri anlamında olabilir.⁷¹ Ketaminin NMDA reseptörlerini antagonize etmesi sonucu intrensek analjezik özelliklerin ortaya çıktığı belirlenmiştir. Benzer olarak dorsal boynuzda inhibitör peptid olan g-amino-butirik asit (GABA) salınımının da primer afferent iletimi inhibe ederek primer afferent depolarizasyonu engellemektedir. GABA inhibitör aktivitesinin arttırılmasına yönelik çalışmalar analjeziye başka bir farmakoterapi yaklaşımı sağlamaktadır. Barbituratlar ve benzodiazepinler (midazolam) gibi farmakolojik ajanlar biyolojik etkilerini GABA

reseptör agonistleri olarak gösterirler.¹⁰⁰ Hem pregabalin hemde gabapentin presinaptik VGCC nin α -2- δ alt ünitesine bağlanıp, Ca kanallarını inhibe ederek nörotransmitter salınımını azaltırlar ve nöronal sensitizasyon yanıtını zayıflatırlar.^{76, 101}

2.4. Preemptif ve Preventif Analjezi Kavramları

Postoperatif ağrının preoperatif dönemdeki müdahaleler ile kontrol altına alınabileceği fikri ilk defa Crile tarafından 1913 yılında ele alınmıştır. Genel anestezi ile rejyonel anestezi bloklarının beraber kullanılmasının postoperatif ağrıyı azaltacağını savunmaktadır.¹⁰²

Wall.¹⁰³ cerrahi insizyon ile oluşan ağrının noksius uyarılar ile şiddetlendirilebileceğini öne sürmüştür. Ayrıca cerrahi işlem öncesinde opioidler ve/veya lokal anesteziklerin uygulanmasının noksius afferentlerden kaynaklanan santral (nöral) etkileri azaltabileceği ve bu yol ile postoperatif ağrı şiddetinin azaltılabileceğini yani pre emptif analjezi tanımını öne sürmüştür Postoperatif ağrı tedavisinde santral sensitizasyon oluşuktan sonra hastaların analjeziklere cevabının azaldığı bilinmektedir. Preemptif analjezinin 3 amacı vardır:^{84, 104}

1-Cerrahi işlemden önce santral sensitizasyonu engelleyerek hem postoperatif hem intraoperatif akut ağrıyı minimize etmek,

2-Sinir sistemindeki ağrı ile ilişkili patolojik modülasyonu engelleyemek (ağrı hafızası),

3-Kalıcı postoperatif ağrıyı ve kronik ağrı gelişimini engellemek.

Deneysel olarak iyi sonuçlar alınan preemptif analjezi uygulamalarından klinik çalışmalarda yeterince farklılık yaratamamasının nedeni genellikle tek doz ve tek ilaç uygulanmasına bağlanmıştır. Bu nedenle multinodal analjezi sistemlerin kullanılarak nosiseptif ağrı üzerine farklı basamaklarda etkili NSAİ ilaçlar ve opioid kombinasyonuna NMDA reseptör antagonisti, antikonvülzan veya antidepresan

eklenerek ağrının azaltılmasına ve akut ağrının kronikleşmesinin önlenmesine çalışılmaktadır.^{73, 105, 106}

İnsizyonun oluşturduğu nosisepsiyon ve nöronal hipersensivite sensitize nosiseptörlerin afferent dallarıyla devam ettirilir. Bu durumda postoperatif dönemde hiperalji olmaması için analjezinin zamanlamasından çok süresi ve etkinliği önem kazanır.¹⁰⁷ Postoperatif dönemdeki santral sensitizasyonu engellemek için yapılan bu yaklaşım preventif analjezi olarak adlandırılmaktadır.¹⁰⁸

Preventif analjezinin 2 karakteristik özelliği bulunmaktadır.¹⁰⁵

- 1- Postoperatif ağrı ve /veya analjezik tüketimini başka bir tedavi, placebo ya da tedavisiz duruma göre azaltabilmeli,
- 2- Müdahalenin etki süresi hedef ilacın klinik etki süresinden daha uzun sürmeli.

Preventif analjezi uygulanan medikal tedavinin bilinen etki süresi sonrasında da yararlı etkisini sürdürmesi olarak tanımlanır. Uygulama işlem öncesi, sırasında ya da sonrasında yapılabilir. Uygulanan ilaç işlem sonrasında kendi yarı-ömrünün 5.5 katından sonra da postoperatif ağrıyı yada analjezik kullanımını azaltıyor ise bu durum preventif analjezi olarak tanımlanmaktadır. Oluşan bu yararlı etkiye preventif etki denir.^{105, 109, 110} Kullanılan ilacın 5.5 yarı-ömrü karşılıklı çalışma düzeninde uygulanan iki tedavi süreci arasında beklenmesi gereken zamanın yarısına denk geldiği için yeterli bir zaman aralığıdır.¹¹⁰ Çalışmalarda uygulamalara bağlı olarak toplam ilaç kullanım oranlarında azalma, ilk analjezik gereksiniminin gecikmesi veya Vas skalasının skorlarında düşüş gibi sonuçlar preemptif ve preventif anajezide etkinliğin göstergesidir. İlk analjezik gereksinim süresinin uzamasının anlamı kullanılan lokal anestezi ya da analjezik ajanın normal farmakolojik süresinin dışında etkinlik göstermesidir.^{107, 111} Ong ve ark.¹¹² gömülü 20 yaş dişlerinin çekimlerinden önce preoperatif ketolarak uygulandıklarında

ortalama ağrı kesici alım süresinin preoperatif uygulamada postoperatif uygulamaya göre 2 saat daha uzun olduğunu tespit etmişlerdir. Bu durumu klinik olarak anlamlı olarak nitelemişlerdir.

Bu yöntemde uygulanan ilacın etkisinin bilinen etki sonrasında da devam etmesi beklenmektedir. NMDA antagonistleri (ketamin ve dekstrometomorfam), antikonvulzanlar (gabapentin/pregabalin) ve epidural analjezi gibi yöntemlerin postoperatif ağrı üzerine yararlı etkileri gösterilmiştir.^{73,113}

Mevcut tedavilerin odak noktası günümüzde perioperative analjezinin zamanlamasından preventif analjeziye doğru değişmiştir. Bu nedenle postoperatif ağrı yönetiminde agresif ve multinodal tedavi yöntemleri öne çıkmaktadır.¹¹⁴

Multinodal analjezi 2 yada daha fazla farklı mekanizmaya sahip analjezik ilacın beraber kullanılmasıdır. Bu ilaçlar aynı yoldan verilebilecekleri gibi farklı yollarla da kullanılabilirler.¹¹⁵ Preemptif yada preventif analjezide noisepsiyonun engellenmesi (lokal analjezikler), enflamasyonun inhibisyonu ve periferik sensitizasyonun engellenmesi (NSAi), santral sensitizasyonun engellenmesi (narkotik analjezikler, antikonvulzanlar, antidepresanlar, NMDA antagonistleri, α -2 antogonistleri) gibi çeşitli yöntemler kullanılmaktadır.^{116,117}

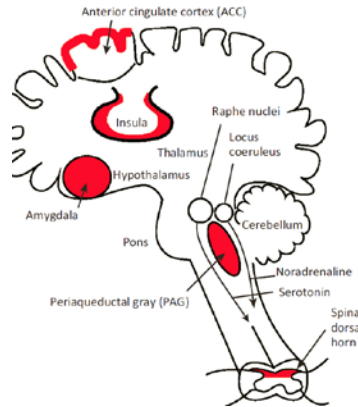
2.5. Çalışmada kullanılan ilaçlar

2.5.1. Gabapentinoidler

Pregabalin gama amino bitürik asitin (GABA) yapısal analogudur ama fonksiyonel olarak GABA ile ilgili değildir.¹¹⁸ Pregabalinin aksiyon mekanizması öncülü olan gabapentinle aynıdır. Her ikisi de voltaja bağlı kalsiyum kanallarının α -2- δ subunitine bağlanır.¹¹⁹ Gabapentinoidlerin bu bölgeye selektif olarak bağlanabilir ve bu bağlantı sonucu antinosiseptif, antikonvuzan ve anti-anksiyolitik etki gösterebilirler.¹¹⁹

5 tip Voltaj bağımlı kalsiyum iyon kanalı sensör nöronlarda tanımlanmıştır. L, N, P/Q, T ve R tipi olarak adlandırılmışlardır. Her tipin aktive olması için gereken membranı depolarizasyon derecesi, inaktivasyon karakteristiği ve farmakolojik özellikleri farklıdır. T kanalı düşük voltaj ile aktive olurken diğerleri yüksek voltaj ile aktive olurlar. Kalsiyum kanallarının aktivasyonu diğer membran kanallarının aktivasyonu, transmitter salınımı ve enzimlerin düzenlenmesi gibi hücresel süreçleri etkilemektedir.⁷⁴

N tipi kalsiyum kanallarının sensitizasyonda rolü olduğu düşünülmektedir. α -2- δ alt ünitesi içeren kalsiyum iyon kanalları periferik ve santral sinir sisteminin bölgelerinde dağılmış olarak bulunabilmektedirler. Primer sensör nöron sonlanmalarında (spinal dorsal boynuz), hipokampus'deki glutamata bağımlı liflerde, neokorteks'in 1.ve 2. Tabakasında, amigdala, periauktal gri madde (PAG), priform korteks, insular korteks, nükelus akummens ve substantia nigrada yoğun olarak bulunmaktadır.¹²⁰ α -2- δ içeren iyon kanallarından fakir bölgeler beyaz madde, serebellum, talamus'un büyük bölümü ve zona inserta'dır.¹²⁰ Pregabalinin(PGB) özellikle neokorteks'deki, amigdala ve hipokampus gibi yoğun sinaptik bağlantılar içeren bölgelerde nöronların eksitasyonunu azaltabilen inhibitör etki yapabildiği gösterilmiştir.^{121, 122}



Şekil 2.7. Santral sinir sisteminde α -2- δ alt ünitesi içeren kalsiyum iyon kanallarının dağılımı

Gabapentinoidlerin kalsiyum iyon kanallarının α -2- δ ünitesine bağlanması pek çok eksitator nörotransmitterin (noradrenalin, serotonin, dopamin, glutamat ve substant P) salınmasına engel olur.^{118, 120, 122-124} Böylece postsinaptik reseptörlerin stimülasyonunda azalma oluşur ve nöronlar normal fizyolojik durumuna döner.

Pregabalin reseptör bölgelerine afinite göstermez veya konvülsiyon ya da ağrı tedavisinde kullanılan birçok yaygın ilacın etkisine bağlı yanıtlarda değişikliğe yol açmaz. Pregabalin GABA A reseptörleri (GABA_A) veya GABA B reseptörleri (GABA_B) ile etkileşime girmez; metabolik şekilde GABA'ya veya bir GABA agonistine dönüştürülmez. GABA geri alınımı veya yıkımının inhibitörü değildir.^{119, 120, 122, 125}

Pregabalin, hiperaljezi ve allodini de dahil olmak üzere nöropatik ve cerrahi sonrası ağrı bulunan hayvan modellerinde ağrıyla ilgili davranışları önlemektedir. Anti NMDA reseptör aktivitesine sahip olabilen anti konvulzan ilaçların (gabapentin ve pregabalin) anti hiperaljezik özellikleri vardır ve postoperatif opioid fazla harcamaya etkisi ve glutamate reseptör aktivitesini değiştirme kapasitesi vardır.¹²⁶ Gabapentinoidlerin diğer antikonvulzanlar ve trisiklik antidepresanlara göre diabetik nöropatik ağrı tedavisinde daha etkili olduğu tespit edilmiştir. α -2- δ altünitesine bağlanarak nöropatik ağrı hastalarında analjezi sağlamaktadır. Pregabalin'ın 75-600 mg/gün dozlarında plaseboya göre diabetik periferik nöropati kökenli ağrılarda belirgin azalmaya neden olduğu tespit edilmiştir. Pregabalin'in nöropatik ağrı üzerine etkilerinin ortaya çıkması sonrasında 2004 yılında diabetik periferik nöropatiye bağlı ağrılarda adjuvan tedavi olarak kullanılması onaylanmıştır. Bu alanda günümüzde yaygın olarak kullanılmaktadır.^{127, 128}

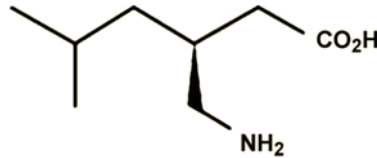
Preoperatif olarak uygulanan Gabapentinoidler (gabapentin ve pregabalin); histerektomi, alt ekstremite artroplastisi ve otorinolaringolojiyi içeren pek çok cerrahi

prosedürde değerlendirilmiştir. Sistematik derlemelerde morfin tüketiminde azalma ve opioid bağlantılı yan etkiler azalma ve bazı çalışmalarda azalmış ağrı skorları, anksiyete ve anti-emetik etkiler göstermiştir.¹²⁹

2.5.1.1 Pregabalin (Lyrica)

Pregabalin 3-isobutil δ -aminobutirik asidin (GABA) S-(+)- izomeri olan pregabalin kimyasal olarak S-(+)-3-(aminometil)-5-metilheksanoik asit olarak tanımlanmaktadır¹³⁰. GABA'nın üçüncü karbon pozisyonunda alkil türevidir. 64 Molekuler formülü $C_8H_{17}NO_2$ 'dir ve molekuler ağırlığı 159.23'tur.¹³¹

Gabapentinle benzer farmakolojik alkile GABA analog yapısına sahiptir. Sekonder generalize epilepsi ve parsiyel epilepsi, santral ve periferik nöropatik ağrı ve generalize anksiyete bozukluğu için halen lisanslıdır. Pregabalin opioid bağımlılığını önleme ve hiperaljezi olasılığı için alternatif ilaçtır. Panik bozukluk ve fibromiyalji gibi lisanslı olmadığı durumlarda kullanılmıştır. Etki mekanizması gabapentinle aynıdır, fakat ondan daha üstündür.¹³²



Şekil 2.8. Pregabalin (PGL) kimyasal yapısı

Pregabalin oral uygulama sonrası, geniş nötral aminoasit (LNAA) taşıyıcısı aracılığıyla barsaklardan absorbe edilir.¹³³ Hem kan-beyin bariyeri¹³⁴ hem de barsakta geniş aminoasitlerin transportundan sorumlu L taşıyıcı sisteminin bir substratıdır.¹³⁵ Aç olarak uygulandığı zaman süratle absorbe edilip, hem tek hem de çoklu uygulama sonrasında doruk plazma konsantrasyonlarına 1 saat içinde ulaşılır. Oral biyoyararlanımı \geq % 90 olup dozdan bağımsızdır. Tekrarlanan uygulama sonrasında, kararlı duruma 24 ila 48 saat içinde ulaşılır. Yüksek tahmin edilebilir ve lineer farmakokinetik profile

sahiptir ve klinik uygulamalarda gabapentinden daha kolay kullanılmasını sağlar. Absorpsiyonu yaygın, hızlı ve doz bağımsızdır. Ortalama eliminasyon yarı ömrü 6.3 saattir ve doz orantılı maksimal plazma konsantrasyonuna sahiptir.

Pregabalinin absorpsiyon hızı gıdayla birlikte alındığında düşer ve maksimum serum konsantrasyonunda yaklaşık % 25-30 bir azalmaya, maksimum konsantrasyona ulaşma zamanında ise yaklaşık 2.5 saatlik bir gecikmeye yol açar. Yine de gıdayla birlikte alınmasının pregabalinin biyoyararlanım derecesi üzerinde klinik açıdan önemli bir etkisi bulunmamaktadır.^{119, 122, 136} Plazma proteinlerine bağlanmaz ve böbrekler tarafından değişmeden atılır (<2% metabolize olur). Böbrek yetmezliğinde doz ayarlaması gerekebilir. Hepatik olarak metabolize edilmez ve herhangi karaciğer enzimini aktive ya da inhibe etmez. İhmal edilebilir metabolizmaya uğradığından ve plazma proteinlerine bağlanmadığından, farmakokinetiğinin diğer ajanlar tarafından metabolik etkileşimler vasıtasıyla ya da proteine bağlanmadaki yerin değişmesi yoluyla etkilenmesi beklenmez. In vitro ve in vivo çalışmalar anlamlı farmakokinetik ilaç etkileşimlerinin olmadığını göstermiştir.¹³⁷ Farelerde, sıçanlarda ve maymun modellerinde kan-beyin bariyerini geçtiği gösterilmiştir.¹³⁴

Pregabalin'in bağlanması ile ilgili önemli bir nokta, normal sinir fonksiyonu değişmezken ektoptik aktivitenin azalmasıdır.^{122, 138} Kalsiyum kanallarının bu alt birimine gabapentin'den 6 kat daha güçlü bağlanma afinitesine sahiptir.¹³⁹ Absorpsiyon hızı gabapentinden 3 kat fazladır ve doz-serum değeri arasındaki ilişki (75-900 mg dozları arasında) lineerdir. Bu ilişki gabapentin'de non-lineer olarak görülmektedir.¹¹⁹ Gabapentin'in biyoyararlılığı doz arttıkça azalırken, pregabalin'de bu durum gözlenmez. Pregabalin'in biyoyararlılığı % 90'ın üzerindedir. Gabapentinde doz arttıkça maksimum serum konsantrasyonuna ulaşabilmesi için geçmesi gereken süre artarken (1.7-4 saat), pregabalinde bu süre dozdan bağımsız olarak (1-300 mg) 1 saattir. Her ikiside plazma

proteinlerine bağlanmadıkları için bu yönde ilaç etkileşimi gözlenmez. Oral alımı takiben 2 saat içinde maksimum serum konsantrasyonuna ulaşırlar. Pregabalin serebro spinal sıvıda 8 saat içinde maksimum yoğunluğuna (plazma konsantrasyonunun %30'u) ulaşır.¹¹⁹

Nöropatik ağrı ve post herpetik nevralji tedavisinde 150 mg başlangıç dozudur. Günde toplamda tek, 2 ya da 3 dozda verilebilir. 1 hafta içinde yan etki görülmez ise 300 mg/gün'e çıkılabilir. 600 mg 'a kadar dozlarda tedavide kullanılsada yan etkiler nedeni ile diabetik nöropatilerde 300 mg'dan fazla olan dozlar tavsiye edilmemektedir. 300 mg üzerindeki dozlarda anlamlı etki artışı görülmemiştir.¹²²

Yan Etkileri

Baş dönmesi, sersemlik, bulanık görme, uyku hali, bulantı kusma, hipotansiyon, terleme, ağız kuruluğu, gastrointestinal semptomlar, baş ağrısı, halsizlik, halüsinasyon ve ekstremitelerde ödem gibi yan etkiler tarif edilmiştir. Yorgunluk, nistagmus, baş ağrısı, bulanık görme yaygın olmayan yan etkilerdir.¹³² Bulanık görme 150mg/gün <12 saatten kısa bir sürede elimine olur. Anjiyoödem, hipersensitivite reaksiyonları, yüz, cilt, boyunda şişme, rabdomiyoliz, kardiyak PR intervalinde uzama, trombositopeni, libido azalması, intihar eğiliminde artış da görülebilen diğer yan etkiler arasındadır. Literatürde yapılan çalışmalara baktığımızda, en sık görülen yan etkiler arasında baş dönmesi, uyku hali, diplopi ve kilo alma yer almaktadır. Ancak bu tip yan etkilerin, epilepsi tedavisi gibi özellikle yüksek dozlarda (150 ve 600 mg) ve uzun süreli pregabalin kullanımında ortaya çıktığı görülmektedir.^{140, 141} Mide bulantısı, kusma, sedasyon, baş ağrısı, bulanık görme, kaşıntı ve konsantrasyon güçlüğü akut ağrı tedavisinde en sık görülen yan etkilerdir.¹²² Total abdominal histerektomiden sonra en sık görülen yan etkiler bulantı kusma ve baş dönmesidir.¹⁴²⁻¹⁴⁴

Pregabalin ile İlaç Etkileşimleri

Pregabalin plazma proteinlerine bağlanmaz, karaciğerde metabolize edilmez ve böbreklerden değişmeden atılır. Pregabalin klerensi kreatinine oldukça yakındır ve böbrek fonksiyonları bozuk hastalarda klerensi oldukça azalır. Kreatinin klerensi 30-60 ml/dak olan ve 4 saatlik hemodializ alan hastalarda doz %50 oranında azaltılmalıdır. Bilinen ilaç etkileşimleri yoktur.^{145, 146}

2.5.2. Nonsteroidal Antienflamatuar İlaçlar (NSAİ)

Genel olarak nonsteroidal antienflamatuar (NSAİ) ilaçlar santral sinir sistemi ve yara bölgesindeki prostaglandin sentezini inhibe ederek etki gösterirler. Postoperatif ağrının kontrolünde NSAİ ilaçlar tek başlarına kullanılabilirler gibi başka grup ilaçlarla kombine edilerek de kullanılabilirler.¹⁴⁷

NSAİ'ler analjezik, antipiretik ve antienflamatuar etkilerini prostaglandin sentezinde yer alan siklooksijenaz (COX) enzimlerini inhibe ederek oluşturduklarını göstermiştir.¹⁴⁸ Bu enzimin iki tipi bulunmaktadır. Bunlar COX-I ve COX-II enzimleridir. COX-I enzimi trombosit, mide mukozası ve böbrekler üzerinde etki göstererek NSAİ'lerin yan etkilerini açıklarlar. COX-II'nin ise makrofaj ve diğer hücrelerden salgılandığı ve enflamasyon üzerinde daha belirgin etki gösterdiği ileri sürülmektedir.⁶⁵ PGE₂ dahil olmak üzere prostoglandinler yaralanma bölgesinde ağrı eşliğinin azalmasından, santral sensitizasyondan ve sekonder hiperaljiyenin sorumludur. Prostoglandin sentezinde ilk basamak COX enziminin etkinliğidir.

NSAİ'lerin primer etkisinin periferik olduğu düşünülürken yakın dönemdeki çalışmalar Siklooksijenaz 2 (COX-2) yolunun santral inhibisyonuna bağlı olarak nosisepsiyonun düzenlenmesinde santral etkileri olduğunu göstermiştir.¹⁴⁹ NSAİ'ler spinal kord'da ve periferde prostoglandin sentezini inhibe ederek; cerrahi travmaya bağlı hiperaljeziyi azaltırlar. Antipiretik etkilerini hipotalamus da dahil merkezi sinir

sisteminde pirojene bağlı prostaglandin salınımını inhibe ederek ve santral yoldan yaptıkları periferik vazodilatasyon sonucu gösterirler. Antienflamatuar etkilerinin başlıca sebebi lökositlerin, özellikle polimorf hücreli lökositlerin, enflamasyon sahasına göçünü önlemeleri ve lizozomal enzim salınımını, süperoksit oluşumunu inhibe etmeleridir.¹⁴⁸ Nonselektif NSAİ'ler ve selektif COX-2 inhibitörleri periferik ve santral sensitizasyonun engellenmesinde önemli bir rol oynarlar.¹⁵⁰ Çalışmalarda NSAİ'lerin kullanımının ağrı skolarını iyileştirdiği ve opioid kullanımını azalttığı gösterilmiştir.¹⁵¹⁻¹⁵³

2.5.2.1. IV İbuprofen

İbuprofen (2-(4-isobutilfenil)propiyonik asitten köken alan ilk NSAİ ilaçtır. 200-400 mg dozlarda günde 4-6 defa kullanılmak üzere, hafif ve orta şiddette ağrıların rahatlatılmasında kullanılır. Bu grupta en güvenli nonsteroidal antienflamatuar ilaçlardandır. Dünya sağlık örgütünün temel sağlık sisteminde kullanılan en önemli ilaçlar listesinde yer alır.¹⁵⁴ Uzun süreli kullanılabilen en az yan etkili ve en hafif NSAİ olarak tanımlanır.¹⁵⁵ NSAİ'ler arasında düşük yan etki profili nedeni ile reçeteye gerek duyulmadan satılması onaylanan ilk ilaçtır. Diğer NSAİ'ler arasında en düşük gastrointestinal komplikasyon oranına sahiptir.^{156, 157}

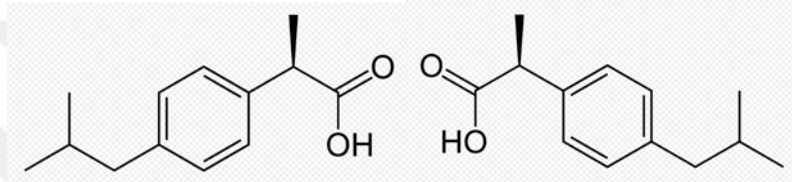
Oral ibuprofen, çocuklar ve erişkinlerde hafif ve orta şiddetteki; IV formu ise erişkinlerde hafif ve orta şiddetteki ağrının yönetiminde kullanılır. IV ibuprofen opioidler ile beraber erişkinlerde orta ve şiddetli ağrının yönetiminde kullanılmaktadır.¹⁵⁸ 2006 yılında ibuprofenin suda çözünebilen lisin formunun prematur infantlarda patent duktus arteriosus'un kapatılması tedavisinde kullanılması FDA tarafından onaylanmıştır.¹⁵⁹ İbuprofenin diğer NSAİ'ler ve parasetamol'un aksine nöroprotetik etkisi kanıtlanmıştır ve Parkinson hastalığı riskini azaltmakta

kullanılmaktadır.¹⁶⁰⁻¹⁶³ İntravenöz ibuprofen başlangıçta sepsis hastalarında kullanılmak için geliştirildi. Bu deneysel formulün mortalite üzerine etkisi olmadığı, enflamatuar markerlerin ve laktik asitin seviyesini düşürdüğü gözlenmiştir. Sepsis hastalarında antipiretik etkiye bağlı olarak kalp atım hızı ve oksijen tüketiminin azaldığı gözlenmiştir.¹⁶⁴ IV ibuprofenin serum konsantrasyonu infüzyon süresine göre değişiklik göstermektedir. 200, 400 ve 600 mg ibuprofenin oral ve intravenöz uygulamasında 60 dakikalık infüzyon yapılarak karşılaştırıldığında klinik olarak fark bulunamamıştır. Bu nedenle klinik etkinlik çalışmalarında ve klinik kullanımda 30 dakikalık infüzyon süresi tavsiye edilmektedir. Antipiretik etkinliği ile ilgili çalışmalarda maksimum serum konsantrasyonunun infüzyon süresi arttıkça düştüğü ancak yine de oral dozun maksimum konsantrasyonunun intravenöz doza ulaşamadığı saptanmıştır.^{165, 166}

Başka bir çalışmada tek seferlik IV ibuprofenin hızlı (5-7 dk) infüzyonu ile oral uygulama karşılaştırılmış, sonuç olarak farmakokinetik parametreler benzerken; maksimum serum konsantrasyonu oral dozun 2 katına ve oral doza göre daha hızlı ulaştığı tespit edilmiştir. Sonuç olarak IV İbuprofenin hızlı uygulamanın güvenli ve iyi tolere edilebilir olduğu saptanmıştır.^{165, 166}

Birçok NSAİ gibi ibuprofen de; plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanır (20 mcg/mL'de >%99 bağlanma). Protein bağlanması doyurulabilirdir ve > 20 mcg/mL konsantrasyonlarda bağlanma doğrusal değildir. Bütün dozlarda IV ibuprofenin yarı ömrü 2 saate yakındır(ortalama 2.26 saat).¹⁶⁷ Oral dozlama verilerine göre, ibuprofen dağılım hacmi yaşa veya ateşe bağlı olarak değişebilmektedir. İbuprofenin yaklaşık %90'ı iki asıl metaboliti (metabolit A ve metabolit B) metabolize olur. Bu metabolitlerin antienflamatuar ve analjezik etkileri bulunmaktadır. Vücuttan atılma yarı ömrü 1.6–2.5 saat arasındadır. İbuprofen aynı zamanda kanama zamanını uzatır.¹⁶⁸ Uygulamadan sonra hemen emilime uğrar. İbuprofenin atılımı çok hızlı olur ve 500

mg'lık oral doz uygulamasını takiben 24 saat içerisinde ibuprofenin %95'i idrarla atılır.¹⁶⁹ Molekülün S(+) (dekstro) ve R(-) (laevo) olarak 2 izomeri bulunmaktadır. Konvansiyonel ibuprofenlerde bu iki izomer karışık halde bulunur. S(+) izomeri prostoglandin sentezi inhibisyonunda R(-) formuna göre daha aktiftir.¹⁵⁵ R(-) formun S(+) forma dönüştüren bir izomeraz (alfa-metilasil-CoA racemaz) mevcuttur.^{170, 171} İbuprofende oral absorpsiyonunu takiben R(-) formunun %40-60'ı bağırsaklarda ve karaciğerde S(+) formuna metabolik olarak dönüştürülür.¹⁵⁵ R(-) formu S(+) formu için rezervuar görevi görür.¹⁶⁷



Şekil 2. 9. İbuprofenin R ve S izomeri

İbuprofen İlaç Etkileşimleri

Oral ibuprofen gibi intravenöz uygulama da proteinlere bağlanmayı azaltarak, yan etkileri nedeni ile yada renal prostoglandin sentezini inhibe ederek çeşitli ilaçlar ile etkileşebilir. Aspirin ile beraber kullanıldığında ibuprofenin proteinlere bağlanması azalırken, serbest ibuprofenin yıkım miktarı değişmez. İntravenöz ibuprofen ile diğer NSAİ'lerin beraber kullanılması önerilmemektedir. Warfarin ya da heparin gibi antikuagülan ilaçlar ile beraber kullanılması gastrointestinal kanama riskini arttırmaktadır. Sürekli NSAİ kullanan hastalarda ve yaşlı popülasyonda gastrointestinal kanama riski daha fazladır. Anjiotensin konverter enzim (ACE) inhibitörleri ile beraber kullanılması renal prostoglandin sentezini inhibe ederek bu ilaçların antihipertansif etkilerini azaltır. Bu inhibisyon glomerüler filtrasyon oranını azaltır. Özellikle NSAİ'lerin ACE inhibitörleri ile beraber kullanılması özellikle yaşlı popülasyonda ilaç ile indüklenen akut renal yetmezliğin ana nedenidir. NSAİ'lerin diüretikler ile beraber

kullanılması sonucu sodyum miktarının azalması da renal disfonksiyona yolaçabilir. Prostoglanin sentezinin azalmasına bağlı olarak lityum yıkımı da %20 oranında azalır. Metotraksatların NSAİ'ler ile beraber kullanılmasının akut renal yetmeliği neden olduğuna dair çalışmalar mevcuttur.¹⁶⁷

2.6. Ağrı Şiddetinin Ölçülmesi

Tamamen subjektif bir deneyim olan ağrının ölçülmesi oldukça güçtür. Yine de ağrı ölçümü için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir.^{172, 173}

Tip 1 Ölçümler: Objektif izleme dayanan yöntemlerdir.

1-Fizyolojik yöntemler: Plazma kortizol ve katekolamin düzeyinde artma, kardiyovasküler ve solunumsal parametrelerde değişme.

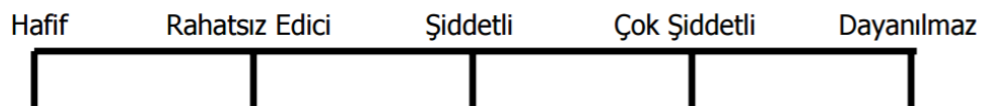
2-Nörofarmakolojik yöntemler: Plazma Beta-endorfin düzeyi ile ters ilişki, cilt ısısında değişme (termografi).

3-Nörolojik yöntemler: Sinir iletim hızı, uyarılmış yanıtlar, pozitron emisyon tomografi (PET)'dir.

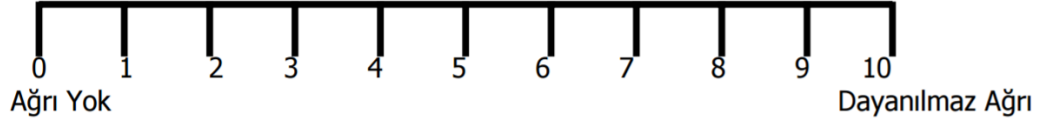
Tip 2 Ölçümler: Ağrının kendisini ölçmeye yönelik olup, burada hasta kendisi değerlendirme yapmaktadır. Ağrının şiddetini değerlendirmede birden çok skala kullanılmaktadır. Bu skalara tekyönlü yada çok boyutlu olabilir.

A-Tek boyutlu yöntemler: Kategori skalaları, sayısal skalalar, vizuel analog skala (VAS)'ları hastanın anamnezi ve hekimin gözlemine dayanan yöntemlerdir.

a) Sözel tarif skalaları:



b) Sayısal skalada(NRS); 0 (ağrı yok) – 100 (olabilecek en şiddetli ağrı).

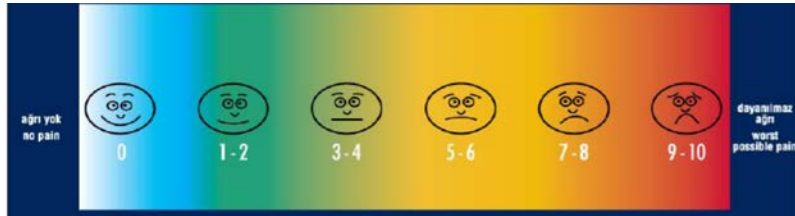


c) Vizuel analog skala'da (VAS); bir ucu ağrısız, diğer ucu dayanılmaz şiddette ağrıyı ifade eden 10 cm veya 100 mm'lik bir cetvel üzerinde ağrısını ifade eder.



d) Dermatomal ağrı çizimi: Vücudun ön, arka ve oblik olarak çizilip dermatomlara ayrılmış olarak bulunduğu kart hasta tarafından ağrının farklı şiddetleri için farklı tonda renk ile boyanabilir veya sadece hasta tarafından işaretlenebilir.

e) 6 yaş altı çocukların değerlendirilmesinde bunun için yüz resimli skalalar (Wong-Baker Ağrı Skalası) da kullanılmaktadır.



Şekil 2.10. Wong-Baker skalası

f) Analog renkli devamlı skala:

B- Çok boyutlu yöntemler:

a) En çok kullanılan yöntem MCGiII Ağrı Sorgulaması (MPQ) olup, ağrıyı sensoryal ve affektif yönden inceleyen 20 takım soruyu içerir.

b) Dartmouth ağrı anketi:MPQ' ya kalite değerlendirmesi eklenmesidir. Bu kısım genel duygusal ölçü, ağrının şiddeti, ağrının sıklığı ve ağrının neden olduğu davranışları içermektedir.

c. Hatırlatıcı ağrı değerlendirme kartı: VAS'ın daha detaylıdır, ağrı giderilmesi, ruh hali, ağrı şiddetinin değerlendirilmesine yardımcı olur.

d) Karşıt yöntem karşılaştırması: Bu yöntemler, hem deneysel hem de klinik ağrının değerlendirilmesi için karşılaştırmalı skalalardan yararlanılan, doğru orantılı skala yöntemidir.^{172, 173}

2.7. Hasta Eğitimi

Hasta eğitiminin büyük kısmı postoperatif ağrı kontrolü hakkındaki beklentiler ve bu beklentilerdeki yanlışların düzeltilmesi üzerinedir. Anksiyete, depresyon, nevrotik rahatsızlıklar ve katastrofi gibi psikolojik faktörlerin ağrı deneyiminde anahtar faktörler olduğu kanıtlanmıştır.^{174, 175}

2.8. Preemptif ve Preventif Analjezi planı

Preemptif ve preventif analjezi yöntemleri yerine, sadece cerrahi sonrasında postoperatif analjeziklerden yararlanmak postoperatif sensitizasyonu geçici olarak inhibe etmektedir.¹¹⁶ Klinik ağrının yorumlanmasında santral sensitizasyonun önemli rolü bulunmaktadır. Bu nedenle klinik ağrının ortadan kaldırılması için sensitizasyonu ortadan kaldırılması gerekecektir.^{95, 176} Analjezinin sadece bir zamanlama özelliği olmayıp, uygun doz, şekil ve sürede verilmesi gereklidir. Bu amaçla periferik sensitizasyonu engellemek üzere NSAİ'lar, nosiseptif uyarının iletimini engellemek için epidural anestezi ve lokal anesteziğin yara bölgesine infiltrasyonu santral modülasyon için sistemik ve nöroaksiyel opioidler, ketamin gibi NMDA antagonistleri, antikonvülzanlar (pregabalin/gabapentin¹⁰¹), α -2 agonistler, antidepresanlar, midazolam gibi anksiyolitikler¹⁰¹ ve daha pek çok ajan ve yöntem kullanılmaktadır.

2.9. İntraoperatif Analjezi

İntraoperatif bakım analjezik ilaç ve rejyonel anestezi tekniklerinin beraber kullanılması ile postoperatif ağrının azaltılması yöntemidir. Sürekli infüzyon araçları ile

yapılan lokal anestezi uygulamaları ve epidural anestezi teknikleri ile bazı ameliyat tiplerinden sonra görülen kronik postoperatif ağrı insidansı azaltılabilir.

2.10. Postoperatif Analjezi

Postoperatif Analjezide farmakolojik ve nonfarmakolojik yöntemler kullanılmaktadır.

Farmakolojik yöntemler^{67, 177-179}: İntravenöz, intramuskuler, oral, sublingual, rektal, intranazal, transdermal uygulamalar (Asetaminofen, NSAİİ, Opioid, Gabapentin, Pregabalin, IV Ketamin, IV Lidokain, IV Ibuprofen¹⁰¹) İntratekal uygulamalar (epidural analjezi, spinal analjezi) ve nöroaksiyel analjezik uygulamaları, Periferik Rejyonel anestezi yöntemleri (pleksus blokları, interkostal blok, interplevral blok, epidural blok ve subaraknoid blok), Nöroaksiyel analjezi (epidural anestezi ile lokal anestezi ve/veya opioid uygulanması ya da intratekal opioid uygulanması, lokal anestezi ile infiltratif girişimler, hasta kontrollü analjezi (HKA), Preemptif/preventif analjezidir.

Non-farmakolojik yöntemler¹⁸⁰: Transkutanöz elektriksel stimülasyon (TENS) ve Elektro akupunktur uygulamaları, Sıcak-soğuk tedavileri, Egzersiz, vb)

Analjezikleri periferik ve santral etkili analjezikler olarak sınıflandırabiliriz.

1-Periferik etkili analjezikler nonopioidlerdir.

2- Santral etkili ise opioid analjeziklerdir.

Periferik etkili nonopioid analjezikler parasetamol, aspirin ve nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlar (NSAİİ)'dir. Bu grup hafif ve orta şiddette ağrının semptomatik tedavisinde kullanılır. Parasetamol para-aminofenol grubundandır, aspirine denk analjezik etkisi vardır, ancak antiinflamatuar ve antitrombotik etkileri yoktur. Oldukça güvenli olmasına karşın yüksek dozlarda hepatotoksiktir.¹⁸¹

Adjuvan analjezikler esas kullanım alanları farklı olmasına karşın analjezik etkisi olan veya dolaylı olarak analjeziklerin etkisini arttıran ilaçlardır.

Trisiklik antidepresanlar en sık kullanılan gruptur. Fibromiyalji sendromunda, gerilim tipi baş ağrısında, postherpetik nevraljide, nöropatik ağrı tedavisinde kullanımı örnek olarak verilebilir. Antikonvülzanlar özellikle nöropatik ağrı tedavisinde önemli bir seçenektir. Gabapentinoidler ve karbamazepin en sık tercih edilen antikonvülzanlardır. Spastisiteye bağlı ağrı söz konusu ise baklofen önerilir. Kortikosteroidler enflamasyon ve ödemi azaltarak analjezik etki sağlar. Benzodiazepinlerin direkt analjezik etkisi yoktur, ancak kas gevşetici etkisi ve anksiyolitik etkisi ile dolaylı yoldan etki eder. Kafein salisilat ve parasetamolün analjezik etkisini artırır. Lokal anestetikler sistemik olarak uygulandığında periferik ve santral nöropatik ağrıda etkilidir. Kalsitonin ve bifosfonatlar kemik kaynaklı ağrılarda akla gelmelidir.¹⁸²

Dünya sağlık örgütü (DSÖ) 1996 yılında analjezik kullanım ilkelerini yayınlamıştır. İlk başlarda kanser ağrıları için yayınlanan bu ilkeler ve basamaklı tedavi fikri daha sonra akut ve kronik ağrı tedavilerinde de kullanılmaya başlamıştır. Bu ilkelere göre analjezik tedavisinin ilk basamağında nonopioid analjezikler vardır. Bu basamakta nonopioidlere antidepresan, antikonvülzan, kortikosteroid, nöroleptikler ve oral lokal anestetikler gibi adjuvan ilaçlar eklenebilir. İkinci basamakta ise zayıf etkili opioidler yer alır. Bu tedavi yetersiz geldiğinde ise kuvvetli opioidlere geçilir. Analjezik seçiminde dikkat edilmesi gereken özelliklerden birisi de ağrının oluş mekanizmasıdır. Somatik, visseral veya nöropatik ağrılar farklı ilaç gruplarına yanıt verebilir. İnvazi uygulamalar temel basamağın yetersiz kaldığı her aşamada kullanılabilir. Bu ağrı prensipleri aşamalı olarak artan ağrı tiplerinde daha başarılıdır.¹⁸³

Analjezik kullanım ilkeleri:

1-Analjezik seçimi ağrının şiddetine göre basamak prensibi doğrultusunda yapılmalıdır.

2-Analjezik seçiminde ağrının nedeni ve niteliği dikkate alınmalıdır.

3-Analjezik kullanımında öncelikle oral yol kullanılmalıdır.

4-Analjezik dozu her hasta için ayrı olarak değerlendirilmelidir.

5-Analjezikler belli zaman aralıklarında ağrı başlamadan verilmelidir.

6-Yan etki tedavisi ve profilaksi yapılmalıdır.

7-Hasta ve yakınlarının gereksiz korkuları dindirilmelidir.

8-Adjuvan ilaçlar kullanılmalıdır.¹⁸³

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilimdalında gerçekleştirilmiştir. Bilateral yada unilateral mandibular 20 yaş dişi çekim endikasyonu konulan 20'si erkek 60'ı kadın toplam 80 hasta çalışmaya katılmıştır. **Araştırma Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Etik Kurulu tarafından değerlendirildi ve çalışmanın etik olduğuna dair rapor alındı. 15/2016-75) (EK 2-3)**

3.1. Kriterlere Uygun Hastaların Belirlenmesi ve Tedavi Gruplarının

Oluşturulması

Çalışmaya katılan bütün hastalara çalışmanın amacı ve yöntemi hakkında yazılı ve sözlü bilgi verildi. Hastalar her iki cinsiyette 18-24 yaş arası ASA sınıf I ve II hastalar arasından seçildi. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastaların imzalı onamları alındı. Kalp hastalığı, psikiyatrik rahatsızlığı, epilepsi hastalığı, mide ülseri ve gastrit hikayesi, astım, kanama bozukluğu, karaciğer yetmezliği ve böbrek yetmezliği olan hastalar; kronik alkol, sedatif, opioid, analjezik, antikolinergik, kortikosteroid, antikonvulzan ve semptomimetik ilaç kullanımı hikayesi olan hastalar, hamile veya emziren hastalar ile çalışmada kullanılacak ilaçlara veya herhangi bir ilaca alerjisi olduğu bilinen hastalar ve çalışmaya katılmak istemeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Herhangi bir neden ile işlemde önce 1 hafta içinde antibiyotik, analjezik ve antienflamatuar ilaç kullanan hastalar çalışma dışında bırakıldı. Üçüncü molar diş bölgesinde operasyondan önce enfeksiyon hikayesi veren hastalar çalışma dışında bırakıldı. Çalışmaya katılan hastalara sonradan karar değiştirip istemedikleri takdirde çalışmadan çıkabilecekleri bildirilmiştir. Bunun dışında operasyondan sonra formları düzgün doldurmayanların veya bağlantının koptuğu hastaların kayıtları çalışmaya dahil edilmemiştir.

Cerrahi işlemin standardizasyonu sağlamak için;

1-Pell&Gregory II B pozisyonunda,

2-Kök gelişimlerinin en az 2/3 ünü tamamlamış,

3-Ağız içine açılmamış tam veya kısmi kemik retansiyonlu asemptomatik,

4-Mesioanguler mandibular üçüncü molar dişler seçildi.

5-Cerrahi işlem tek cerrah tarafından ve mümkün olduğunca sabahları aynı saatlerde gerçekleştirildi.

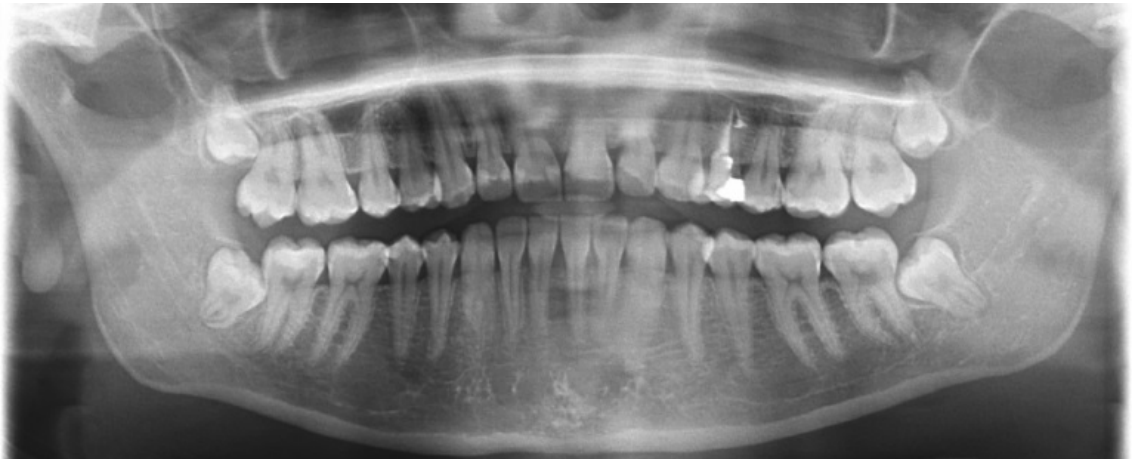
Hastalar gruplara dağıtılırken kapalı zarf yöntemi kullanılmıştır. Tedaviyi yapan hekim ile tedavi sonuçlarını alan ve hasta kontrollerini yapan hekim dışında 3.bir kişi gruplandırmayı yapmış ve medikal tedaviyi hazırlayan cerrahi hemşireye bildirmiştir. Diğer iki katılımcı ve hastalar verilen tedavilerden haberdar değildir. Hastalar 4 tedavi grubuna dağıtılmıştır. Bunlar:

1.Grup; Plasebo Grubu

2. Grup; Intrafen (IV Ibuprofen) Grubu

3. Grup; Intrafen ve Pregabalin 75 mg Grubu,

4.Grup; Intrafen ve pregabalin 150 mg Grubudur.



Şekil 3. 1. Çalışmaya katılan bir hastanın Panoromik Grafisi

3.2. Tedavilerin Uygulanması ve Cerrahi İşlem

Hastalar operasyon sabahı tekrar bilgilendirilerek sözlü ve yazılı onamları alındı. İşlemler mümkün olduğunca sabah aynı saatlerde yapılmaya çalışıldı. Pregabalin'in absorpsiyonunu etkilememesi için hastalardan işlem öncesi 6 saat aç kalmaları istendi. Eğer hastanın karşı taraftaki gömülü dişi de çekilecek ise ilaç etkisinin giderilmesi için en az 4 hafta işlemler arasında ara verilmesi planlandı. İşlem öncesinde bütün hastalara cerrahi hemşire tarafından ilacın ya da plasebonun verilebilmesi amacıyla bir intravenöz kanül antekübital fossaya veya el sırtına yerleştirilmiştir. 400 mg dozun uygulanabilmesi için 4 mL Intravenöz ibuprofen (Intrafen ,Gen ilaç ve Sağlık Ürünleri San ve Tic A.Ş., Ankara,Türkiye) en az 100 mL çözelti ile seyreltilmelidir. Çalışmamızda 100 ml %0,9 Sodyum Klorür ile seyreltildikten sonra 30 dakikalık infüzyon ile uygulanmıştır.

1. Grup kontrol grubu olarak işlemden 1 saat önce oral placebo tablet ve 30 dakika önce infüzyon ile 100 ml %0.9 Sodyum klorür plasebo olarak uygulandı.

2. Grup işlemden 1 saat önce oral placebo tablet ve 30 dakika önce İbuprofen 400 mg flakon (Intrafen) IV infüzyon olarak uygulandı.

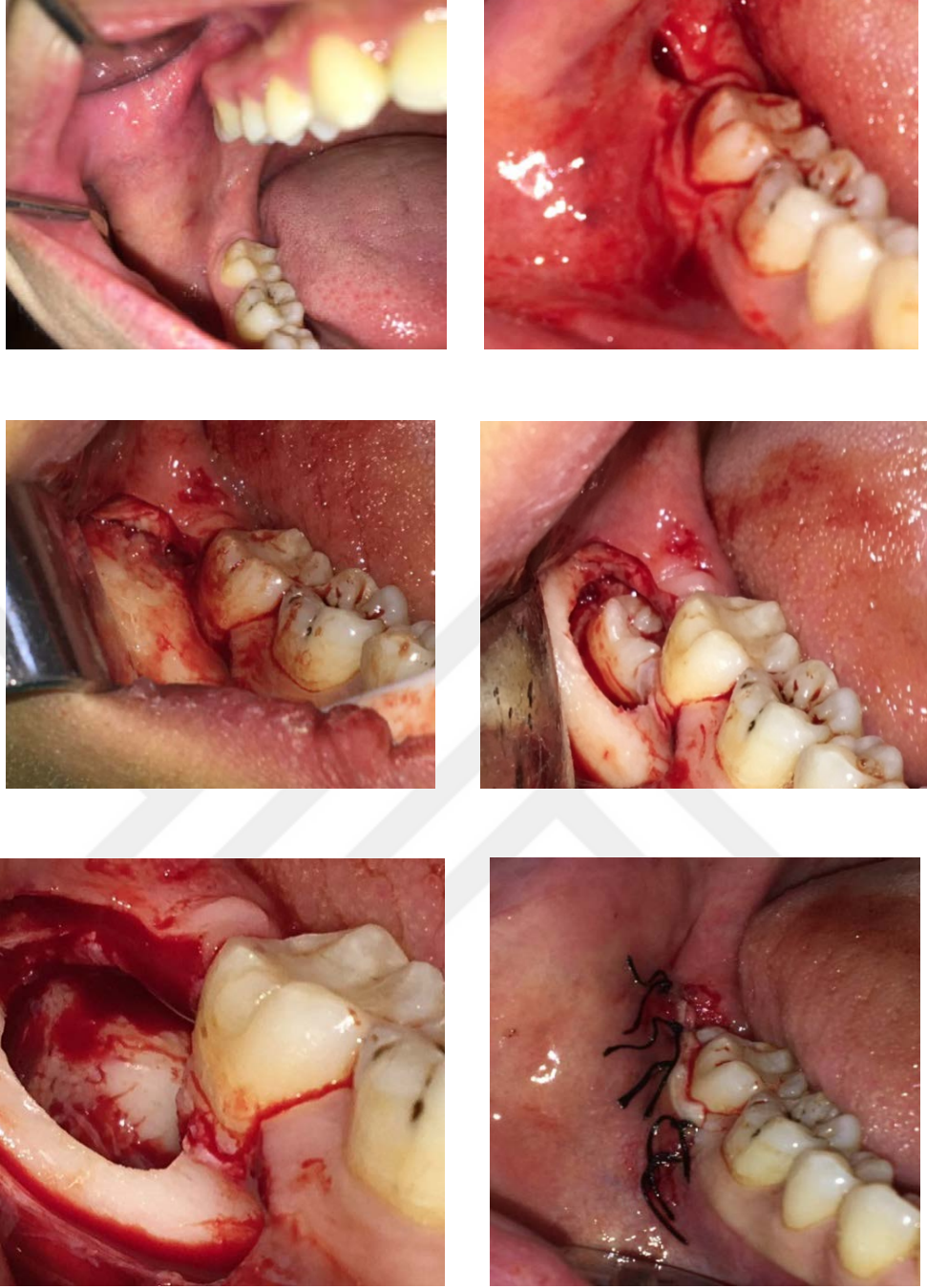
3. Grup işlemden 1 saat önce 1 pregabalin 75 mg oral tablet (Lyrica, Pfizer, ABD) ve 30 dakika önce İbuprofen 400 mg flakon (Intrafen) IV infüzyon olarak uygulandı.

4. Grup işlemden 1 saat önce 1 pregabalin 150 mg tablet (Lyrica, Pfizer, ABD) 30 dakika önce ile İbuprofen 400 mg flakon (Intrafen) IV infüzyon olarak uygulandı.



Şekil 3. 2. Çalışmada kullanılan ilaçlar

Hastalar asepsi ve antisepsi kurallarına uygun olarak operasyona alındı. Hastalarda inferior alveolar sinir ve bukkal sinir anestezileri için toplam 4 ml %2.5' luk 1:100.000 adrenalin ilaveli articain HCL (Ultracain D-S Forte Ampul, Aventis, İstanbul, Türkiye) kullanıldı. Tüm operasyonlar aynı hekim tarafından gerçekleştirildi. Ramus mandibulanın margo anteriorundan başlayıp alt ikinci molar dişeti insizyonunu takiben bukkalden 45°'lik açı ile vestibüle yardımcı insizyon yapıldı ve 3 köşeli tam kalınlıklı mukoperiostal flep kaldırıldı. Standart işlemler ile retantif kemik dokuları uzaklaştırılıp gerekli ise diş parçalara ayrılarak çıkarıldı. Her hastada çekim kavitesi 20 cc serum fizyolojik ile irriga edilerek bölge 3/0 ipek suture ile primer kapatıldı. Modifiye Parant skalasına göre intraoperatif işlem zorluğu ve ilk insizyondan son suture' e kadar toplam cerrahi işlemin süresi kaydedildi.



Şekil 3. 3. Cerrahi işlemin aşamaları

Postoperatif enfeksiyonu engellemek için bütün hastalara 5 gün boyunca günde 2 kez 1 gr amoksisilin+klavulanik asit (Augmentine, GlaxoSmithKline İlaçları ve Tic A.Ş., İstanbul, Türkiye) ve günde 3 kez Benzidamin HCL+ klorhegzidin glukonate içeren gargara (Andorex, Pharmactive İlaç San. Ve Tic. A.Ş., İstanbul, Türkiye) reçete edildi. Hastalara ihtiyaç duyduklarında kullanabilmeleri için günde 2 kez 500 mg

parasetamol (Parol, Atabay Kimya San. ve Tic. A.Ş, İstanbul, Türkiye) reçete edildi. Gerekli tavsiyelerde bulunuldu ve hastalara kontrol randevuları hatırlatıldı. Trismus ve ödem ölçüm işlemleri preoperatif ve post-operatif 2.-7. günler de tekrarlandı. Elde edilen değerler, işlem sonrası komplikasyonlar ve ilaç kullanımına bağlı yan etkiler ilgili forma kaydedildi. Cerrahi işlemin süresi 30 dakikayı aşan vakalar çalışma dışında bırakıldı.

Çalışmada ağrı, trismus, ödem, toplam 6 günlük analjezik kullanımı ve işlemden sonra ilk analjeziğe ihtiyaç duyulan süre değerlendirildi.

3.3. Postoperatif Ağrının Değerlendirilmesi

Postoperatif ağrının değerlendirilmesinde 10 cm'lik düz VAS skalası kullanıldı. Bu değerlerden 0 “Hiç Ağrının Olmaması”, 100 ise “ En Dayanılmaz Ağrı” olarak hastaya bildirilmiştir. Çalışmada hastadan ağrı şiddetini 0 ila 100 arasında değerlendirerek skala üzerinde işaretlemesi istendi. Cerrahi işlemin sonundan 6.güne kadar farklı aralıklar ile ağrılarını değerlendirmeleri istendi.

1.gün işlemden sonra ilk 12 saat her saat, 2. ve 3.gün sabah 8.00, öğle 12.00, öğleden sonra 16.00 ve akşam 20.00 olacak şekilde günde 4 defa 4.5. ve 6.günde her akşam saat 20.00 de olacak şekilde 1 defa mevcut 10 cm'lik düz VAS skalasının işaretlenmesi istenmiştir. Bu formlar sayesinde hastanın operasyondan sonraki bir haftalık süreçte dikişler alınana kadar hissettikleri ağrı şiddeti değerlendirilmiştir. İşlemin bitiş zamanı ve hastanın ilk analjezik tüketimi kaydedilerek aradaki süre belirlenmiştir. Hastanın haftalık toplam analjezik tüketimi belirlenmiştir.

3.4. Trismus Miktarının Belirlenmesi

Trismus miktarını değerlendirmek için operasyondan hemen önce ağız açıklığı (maksiller ve mandibular sağ santral kesici dişlerin kesici kenarları arası mesafe) Boley kumpası (Carl-Martin GmbH, Solingen) yardımı ile ölçüldü. Bu işlem her ölçüm için 3

defa tekrarlanarak bulunan değerlerin ortalaması alındı. Preoperatif, post operatif 2. ve 7. gndelerde ölçülen ağız açıklığı değerleri ile trismus oranı belirtilen formüle göre ile 2. ve 7. gün için ayrı ayrı belirlendi.

Trismus yüzdesinin belirlenmesi;

$$\text{Trismus yüzdesi} = \frac{\text{Preoperatif değer} - \text{postoperatif değer}}{\text{Preoperatif değer}} \times 100$$



Şekil 3. 4. Trismus lmnde kullanılan Kumpas



Şekil 3. 5. Trismus miktarının belirlenmesi

3.5. Post Operatif dem Belirlenmesi

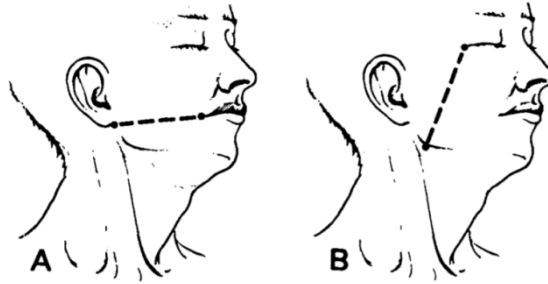
Cerrahi operasyon sonrasında oluşan ödem miktarını belirlemek amacı ile operasyon öncesi, operasyondan sonra 2. ve 7. günlerde yüzdeki bazı anatomik noktalar arası mesafeler ölçülerek yüz mesafesi belirlendi. Bu amaçla gözün gözün dış kenarı ile mandibular köŐe arası mesafe (vertikal ölçüm) ve kulak memesi ile ağız köşesi arası mesafe (horizontal lm) Őerit yöntemi ile ölçülerek kaydedildi. Bu mesafelerin toplanıp ikiye bölünmesi ile elde edilen sonuç kaydedildi. Ödem oranını için benzer Şekilde preoperatif, postoperatif 2. gün ve postoperatif 7. gündeki değerler kullanılarak formül ile oran belirlendi.

Yüz mesafesinin belirlenmesi;

$$\text{Yüz Mesafesi} = \frac{A (\text{Kulak memesi} - - - \text{Ağız köşesi}) + B (\text{Gözün dış ken.} - - - \text{Mand. Köşesi})}{2}$$



Şekil 3. 6. Yüz mesafesinin ölçümü için kullanılan noktalar



$$\text{Ödem yüzdesi} = \frac{\text{Postoperatif yüz mesafesi} - \text{preoperatif yüz mesafesi}}{\text{Preoperatif yüz mesafesi}} \times 100$$

3.6. İstatistik Çalışma

Araştırmanın istatistikleri Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ABD. hazırlandı. Çalışma istatistikleri SPSS 20.0 (IBM, Amerika Birleşik Devletleri) programında çalışma öncesi 0.40 etki genişliğinde 4 grup için %80 güç ölçeğinde minimum 76 örnek hesaplandı. Çalışmaya toplam 80 hasta dahil edilerek her grupta 20 hasta olacak şekilde düzenlendi. İstatistiksel analizlerde anlamlılık sınırı olarak $p < 0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir ($\alpha=0.05$). Grupların aritmetik ortalama (ORT), standart

sapma (SS) ve minimum-maksimum veri değerleri (Min-Maks) hesaplandı. Ölçülebilen parametrelere Shapiro-wilk testi uygulanarak dağılımın normal ya da anormal olup olmadığı belirlenmiştir. Yapılan istatistiksel değerlendirmede yaş, işlem süresi, modifiye Parant skalası, 2. ve 7. günlerdeki trismus ve ödem oranları, 24 adet ağrı değerlendirmesi, toplam ağrı kesici alım miktarı ve ağrı kesici alım süreleri normal dağılıma uymamaktadır. Bu yüzden Kruskal-Wallis ile değerlendirilmiştir.

Cinsiyet, yaş gibi demografik özelliklere ait verilerin değerlendirmesi Chi-square veya Fisher'in kesin Chi-square testleri ile yapılmıştır.



4. BULGULAR

Çalışmamıza katılan 90 hastadan 80'i araştırmaya dahil edilmiştir. 4 tanesi ameliyat süresinin uzaması, 4 tanesi mevcut takiplerine devam etmemeleri ve 2 tanesi işlem sonrasında çalışmaya katılmak istememeleri nedeni ile çalışma dışında bırakıldı.

4.1. Demografik Değerlendirmeler ile İlgili Bulgular

Çalışmamıza her bir grupta 20 kişi olmak üzere 80 kişi mevcuttur. 60 kadın (%75) ve 20 erkek (%25) toplam 80 hasta katılmıştır. Yaş ortalaması 22.18'dir. Çalışmaya dahil edilen hastalar yaş, cinsiyet gibi demografik özellikler açısından benzer olup gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır.

Tablo 4. 1. Cinsiyet ile ilişkili veriler

Grup	Placebo		Intrafen		pregabalin 75 +intrafen		pregabalin 150 +intrafen		Ki-kare	p
	n	%	n	%	n	%	n	%		
K	14	70,0%	16	80,0%	16	80,0%	14	70,0%	1,067	0,785
E	6	30,0%	4	20,0%	4	20,0%	6	30,0%		

Tablo 4. 2. Yaş ile ilişkili veriler [Ort±SS (Min-Maks)]

Grup	Plasebo	Intrafen	Intrafen+ Pregabalin 75	Intrafen+ Pregabalin 150	ki- kare , F	p
Yaş	Ort±SS(Min- Maks)	Ort±SS(Min- Maks)	Ort±SS(Min- Maks)	Ort±SS(Min- Maks)	3,834	,280
	21±1,89 (18- 24)	20,75±2,07(18- 24)	21±2,08(18- 24)	21,85±2,13(18- 24)		

4.2. Cerrahi işlem ile ilgili Bulgular

Tablo 4.3. Cerrahi işlemin zorluğu ile ilişkili veriler [Ort±SS (Min-Maks)] Gruplara arasında işlem süreleri ve modifiye parant skalası değerleri arasında istatistiksel olarak fark tespit edilmemiştir. Modifiye Parant skalası grup ortalamaları değerlendirildiğinde

4.grubun ortalamasının 1., 2. ve 3. gruba göre daha yüksek olduğu görülse de istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Grup	Mean	
Placebo	2,90±0,72(2-4)	p 0,15
Intrafen	2,80±0,41(2-3)	
pregabalin 75 +intrafen	2,80±0,70(2-4)	
pregabalin 150 +intrafen	3,20±0,62(2-4)	

Tablo 4. 4. Cerrahi işlemin süresi ile ilişkili veriler [Ort±SS (Min-Maks)]

Grup	Plasebo		Intrafen		Intrafen+ Pregabalin 75		Intrafen+ Pregabalin 150		p
	Ortalama	Medyan	Ortalama	Medyan	Ortalama	Medyan	Ortalama	Medyan	
Cerrahi İşlem Süresi	15,45±3,38 (10-22)	15,00	15,95±3,28 (10-22)	17	14,8±4,21 (10-25)	13	15±3,65 (10-23)	15,5	,490

4. 3. Ağrı, Ödem, Trismus ve ilaç kullanımı ile ilgili bulgular

İbuprofen antienflamatuar, analjezik ve antipiretik bir NSAİ'dir. Pregabalin 75 ve 150 mg'ın herhangi bir antienflamatuar etkisi bilinmemektedir. 2. ve 7. gündeki ödem ve trismus'un değerlerin preoperatif değerden farkı, preoperatif değere oranlanarak yüzde cinsinden artış oranı değerleri tespit edilmiştir. Postoperatif ödem ve trismus oranları grupların kendi içinde 2. ve 7. gün değerleri yönünde değerlendirildiğinde bütün gruplarda 2. güne göre 7. günde azalmış olarak tespit edilmiş ve bu azalma istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. (p<0.05)

Ödem ve trismus oranlarındaki azalma oranları gruplar arası karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. (p=0.40)-(p=0.47)

4.3.1.Trismus ve Ödem ile ilişkili veriler

Tablo 4. 5. Trismus ve Ödem verilerini gruplar arasında değerlendirilmesi [Ort±SS (Min-Maks)]

2. ve 7. Günler Arası Fark	Plasebo		Intrafen		Intrafen+ Pregabalin 75		Intrafen+ Pregabalin 150		ki-kare, F	p
	Ortalama	Medyan	Ortalama	Medyan	Ortalama	Medyan	Ortalama	Medyan		
Trismus 2-7	20,1923930694±13,87 (0-51.06)	16,14	21,34303898715±11.07 (8-43.24)	17,40	26,9391250641±16.67 (2.33-57.45)	25,29	26,0662371439±15.60 (0-59.57)	26,33	2,56	0,47
Ödem 2-7	3,01366836175±2,99 ((-3.18)-7.43)	2,62	3,45773640265±5.70 ((-15)-12.84)	4,39	2,8294011525±2.89 ((-2.84)-9.09)	2,58	3,0324190645±2.73 ((-0.96)-10)	2,53	2,96	0,40

Tablo 4. 6. Trismus ve Ödem verilerinin grup içinde değerlendirilmesi [Ort±SS (Min-Maks)]

			Ortalama	Medyan	Minimum	Maksimum	Z	p
Grup	placebo	trismus2	37,64±16,85	40,24	10,42	61,70	3,823	<0,001
		trismus7	17,45±16,79	11,11	0,00	50,00		
		ödem2	6,24±2,67	6,85	1,35	11,90	3,195	0,001
		ödem7	3,22±2,83	2,53	0,00	9,64		
	intrafen	trismus2	44,57±14,97	47,21	11,11	68,00	3,921	<0,001
		trismus7	23,22±15,11	25,53	0,00	60,00		
		ödem2	7,64±3,38	6,90	3,88	14,68	2,725	0,006
		ödem7	4,18±5,68	2,28	0,00	20,00		
	pregabalin 75 +intrafen	trismus2	45,53±13,09	46,66	18,60	63,64	3,92	<0,001
		trismus7	18,59±16,21	17,44	0,00	49,09		
		ödem2	5,70±2,95	6,40	0,00	10,10	3,136	0,002
		ödem7	2,87±2,35	2,54	0,00	9,00		
	pregabalin 150 +intrafen	trismus2	39,30±16,52	33,69	13,89	74,47	3,724	<0,001
		trismus7	13,24±11,57	11,36	0,00	33,33		
		ödem2	5,32±2,87	5,33	,92	12,15	3,413	0,001
		ödem7	2,29±1,81	2,44	0,00	6,95		

4.3.2. Ağrı ile İlgili veriler

4.3.2.1. Tedavilerin Postoperatif Ağrıya Etkileri

VAS dağılımının ortalama değerlerinin zamanlarına göre dağılımı Tablo 4.7 'de görülmektedir. VAS ortalama değerleri gruplar arasında zaman aralıklarındaki değerleri açısından karşılaştırıldığında ;

1-1. Gün 3-10 saatler arasındaki değerler,

2-2. Gün ve 3. Gün 3 ölçüm (16.00),

3-5 ve 6. Günler(20.00),

4.Ağrı kesici alım süresi istatistiksel olarak gruplar arasında farklılık göstermektedir.

(p<0.05)

4. Gruptaki VAS değerleri ;

1. gün 3. saat'te 1., 2. ve 3. gruplara göre,

1. gün 4.saat'te 1. ve 2. gruplara göre,

1. gün 5.,6. ve 7. saatlerde 1.gruba göre,
1. gün 8. saattte 1.ve 3.gruplara göre,
1. gün 9. saatte 2. ve 3.gruplara göre,
1. gün 10. saatte 3.gruba göre daha azdır ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

2. ve 3. gün 3. ölçümde (16.00) 4.grubun VAS değerleri 1. gruba göre daha düşüktür ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

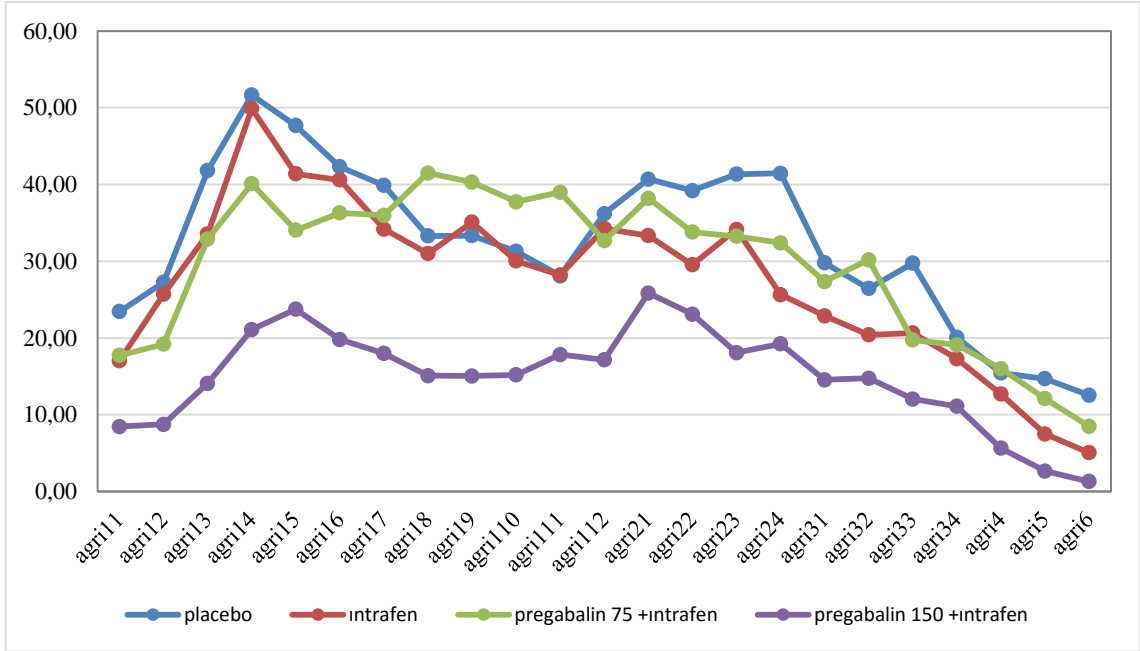
5. ve 6. günlerde 4. grubun VAS değerleri 1. ve 3. gruba göre daha azdır ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır ($p<0.05$).

1., 2. ve 3. gruplar arasında ağrı skorları yönünden fark görülmemiştir. 4. grupta görülen etki 3. günde 1 .gruba; 5. ve 6. günlerde 1.ve 3. gruba göre istatistiki olarak anlamlıdır.

Tablo 4. 7. Ağrı ile ilişkili ortalama VAS değerleri [Ort±SS (Min-Maks)]

	plasebo		Intrafen		Intrafen+Pregabalin 75 mg		Intrafen+Pregabalin 150 mg		ki-kare , F	p	post-hoc
	Ortalama	Medyan	Ortalama	medyan	Ortalama	medyan	Ortalama	Medyan			
agri11	23,45±33.37(0-100)	9,00	17,05± 20.74(0-56)	5,00	17,75±25(0-89)	5,50	8,45±21.91(0-100)	3,00	5,827	,120	
agri12	27,25±31.42(0-100)	14,50	25,7±28.27(0-97)	10,50	19,2±25.24(0-90)	10,00	8,75±11.78(0-50)	5,00	6,625	,085	
agri13	41,8±30.40(3-97)	41,00	33,55±24.64(5-100)	30,00	32,9±25.82(0-82)	27,50	14,1±16.89(0-70)	10,00	14,973	,002	pregabalin150+intrafen - pregabalin75+intrafen , pregabalin150+intrafen - intrafen , pregabalin150+intrafen – placebo
agri14	51,65±27.45(14-100)	50,00	49,9±28.52(10-100)	50,00	40,1±31.10(4-90)	29,50	21,1±16.25(0-60)	17,00	15,517	,001	pregabalin150+intrafen - intrafen pregabalin150+intrafen – placebo
agri15	47,7±26.29(10-100)	50,00	41,4±26.72(9-100)	41,50	34,05±30.45(0-93)	20,50	23,75±24.83(0-84)	18,00	11,292	,010	pregabalin150+intrafen – placebo
agri16	42,3±26.55(0-100)	41,00	40,6±27.53(0-100)	45,50	36,3±32.92(0-100)	24,00	19,8±21.50(0-60)	11,50	8,492	,037	pregabalin150+intrafen – placebo
agri17	39,9±25.22(0-95)	40,00	34,2±34.93(0-85)	36,50	36±29.19(0-89)	28,50	18±20.35(0-70)	13,50	9,556	,023	pregabalin150+intrafen – placebo
agri18	33,3±23.41(3-87)	27,50	31±24.82(0-80)	29,50	41,5±30.29(0-91)	39,00	15,1±25.43(0-80)	4,00	13,426	,004	pregabalin150+intrafen - placebo pregabalin150+intrafen - pregabalin75+intrafen
agri19	33,35±28.67(3-90)	22,50	35,1±26.38(0-100)	30,00	40,3±29.68(0-85)	38,00	15,05±22.23(0-80)	7,00	12,063	,007	pregabalin150+intrafen - intrafen pregabalin150+intrafen - pregabalin75+intrafen
agri110	31,3±24.83(4-88)	22,00	30,05±28.06(0-100)	20,00	37,75±30.70(0-90)	33,50	15,2±21.39(0-85)	8,00	9,453	,024	pregabalin150+intrafen - pregabalin75+intrafen
agri111	28,1±25.49(0-87)	20,50	28,2±29.21(0-100)	20,50	39±32.14(0-90)	36,00	17,85±21.79(0-85)	10,00	5,356	,148	
agri112	36,2±25.68(0-82)	29,00	34,25±20.84(0-100)	21,00	32,7±31.39(0-92)	26,00	17,15±22.15(0-85)	10,00	7,062	,070	
agri21	40,70± 24.73(0-84)	40,00	33,35±26.06(3-100)	20,00	38,2±31.82(0-90)	32,00	25,85±23.29(0-80)	18,50	3,729	,292	
agri22	39,2±26.97(3-83)	32,50	29,55±24.57(0-100)	21,00	33,8±26.38(0-100)	33,00	23,1±21.54(0-64)	14,50	4,888	,180	
agri23	41,35±25.75(3-90)	37,50	34,15±24.29(0-100)	30,00	33,25±27.74(0-80)	30,50	18,1±19.84(0-66)	12,00	9,699	,021	pregabalin150+intrafen – placebo
agri24	41,45±28.95(3-98)	39,00	25,65±19.78(0-70)	20,00	32,4±30.22(0-90)	18,50	19,25±20.10(0-72)	13,00	7,548	,056	
agri31	29,8±21.18(3-70)	30,00	22,9±26.13(0-100)	11,50	27,35±27.61(0-92)	15,00	14,55±14.19(0-50)	10,00	5,499	,139	
agri32	26,45±19.92(0-55)	28,00	20,4±22.63(0-100)	16,50	30,2±26.13(0-80)	28,00	14,75±15.03(0-50)	10,00	5,705	,127	

agri33	29,75±20.71(0-67)	31,50	20,65±22.96(0-100)	10,00	19,75±22.55(0-80)	10,00	12,05±13.61(0-48)	7,50	8,128	,043	pregabalin150+intrafen – placebo
agri34	20,1±17.44(0-54)	15,00	17,3±22.61(0-100)	10,00	19,1±21.02(0-64)	9,50	11,1±14.63(0-55)	6,50	3,729	,292	
agri4	15,45±18.22(0-73)	7,50	12,7±15.67(0-60)	10,00	16±20.22(0-70)	5,50	5,65±8.74(0-28)	0,00	7,332	,062	
agri5	14,7±19.04(0-70)	8,00	7,5±9.75(0-29)	2,00	12,1±15.90(0-60)	6,50	2,65±4.98(0-19)	0,00	10,847	,013	pregabalin150+intrafen - placebo pregabalin150+intrafen - pregabalin75+intrafen
agri6	12,55±20.06(0-73)	4,00	5,05±7.98(0-25)	0,00	8,5±10.59(0-32)	4,50	1,3±2.43(0-9)	0,00	11,119	,011	
Agri kesici miktarı	7,15±3.57(2-15)	7,00	8,4±4.58(1-19)	8,00	7,15±4.49(2-22)	7,00	7,05±4.98(1-16)	6,00	1,606	,658	
Agri Kesici Alm suresi	238±57.50(150-360)	240,00	222±72.43(120-450)	240,00	304,75±114.69(120-555)	295,00	346,75±133.05(230-675)	285,00	16,161	,001	pregabalin150+intrafen - intrafen pregabalin75+intrafen - intrafen pregabalin150+intrafen – placebo

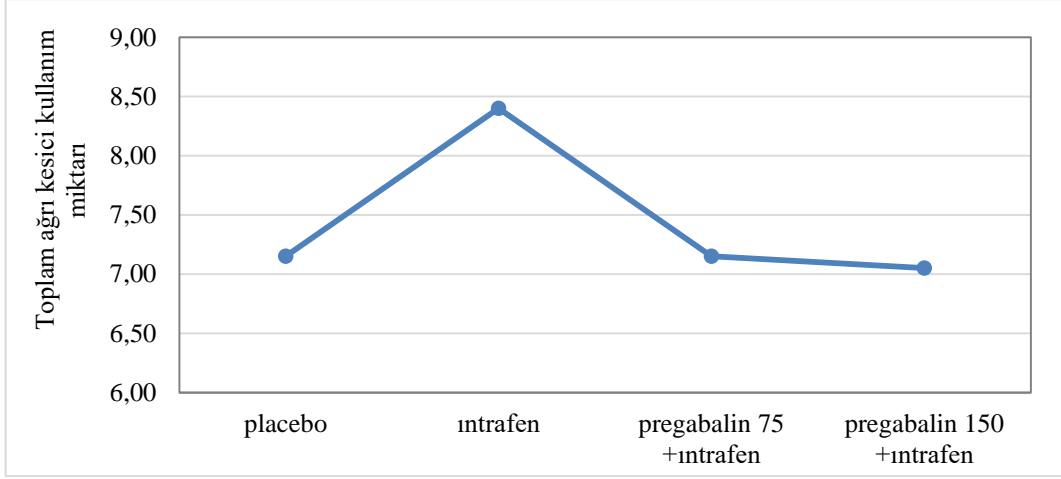


Şekil 4.1. Gruplardaki ortalama VAS değerlerinin takip aralıklarına göre dağılımı

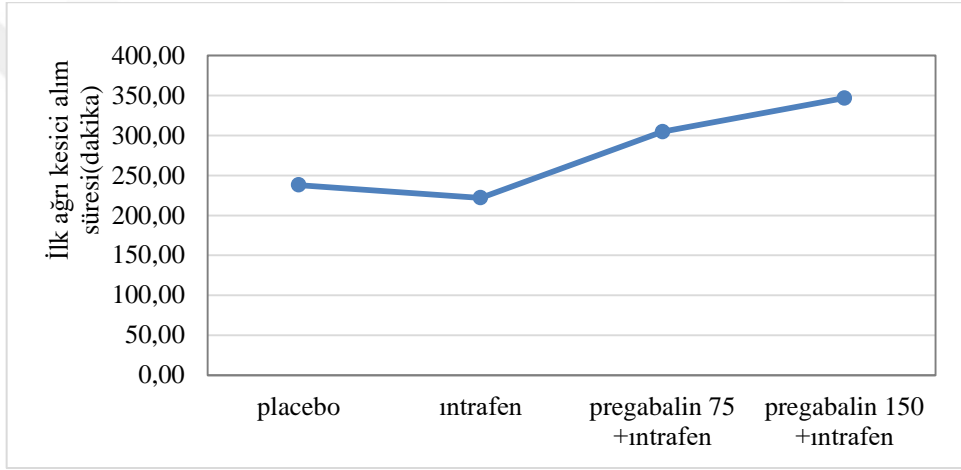
4.3.3. Toplam Analjezik Kullanım Miktarları ve İşlem Sonrası İlk Analjezik

İhtiyacı

4. gruptaki hastaların ağrı kesici alım süresi 1. ve 2. Gruptakilere göre daha uzundur. 3. gruptaki hastaların ağrı kesici alım süresi 2. gruba göre daha uzundur. İki sonuçta istatistiksel olarak anlamlıdır ($p < 0.05$). İşlem sonrası toplam toplam ağrı kesici alım miktarı yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p > 0.05$).



Şekil 4. 2. Toplam Ağrı Kesici Kullanım Miktarı



Şekil 4. 3. İlk Ağrı Kesici Alım Süresi

4.4. Komplikasyonlar

4.4.1. İlaç Kullanımına Bağlı Komplikasyonlar

Pregabalin ve Intrafen çeşitli yan etkilere sahiptir. Çalışmamızda tedavi gruplarında az da olsa hafif yan etkiler görülmüştür.

1. Grupta 1 hastada öfori ve 1 hastada sedasyon görülmüştür.
2. Grupta 1 hastada infüzyon sonrasında baş ağrısı görülmüştür.
3. Grupta grupta 2 hastada uyku hali görüldü ve 1 hastada işlem sonrası kontrolünde iştah artışı hikayesi vermiştir.

4. Grupta 3 hastada uyku hali, 1 hastada öfori ve 1 hastada baş dönmesi gözlemlendi.

Gruplar arasında yan etki yönünden istatistik olarak anlamlılık gözlenmedi.

3. ve 4. Grup arasında pregabalin dozu artışına rağmen yan etki açısından arasında fark gözlenmemiştir.

Pregabalin grupları yan etki bakımından istatistiki olarak farklı değildir. (p 0.425)

Tablo 4. 8. İlaça bağlı komplikasyonlar

İlaça Bağlı Komplikasyonlar				Toplam	P
Plasebo	Intrafen	Intrafen+Pregabalin 75	Intrafen+Pregabalin 150		
2(%10)	1(%5)	3(%15)	5(%20)	11(%13.5)	0.377
18(%90)	19(%95.2)	17(%85)	15 (%75)	69(%86.3)	

Tablo 4. 9. 75 ve 150 mg Pregabalin dozlarındaki yan etkilerin Karşılaştırılması

Pregabalin 75 mg ve 150 mg dozlarındaki yan etkilerin Karşılaştırılması			ki-kare	p
Pregabalin 75	Pregabalin 150	Toplam		
3 (%15.0)	5 (%25)	8 (%20)	0.625	0.429

4.4.2. İşleme Bağlı Komplikasyonlar

İşleme bağlı postoperatif komplikasyonlar gömülü 20 yaş dışı çekimlerinden sonra değişen oranlarda görülmektedir.

1. Grupta 1 hastada yara yerinde açılma,1 hastada yara bölgesi enfeksiyonu ve 1 hastada dry soket görüldü.
2. Grupta 1 hastada yara yerinde açılma, 1 hastada postoperatif kanama ve 1 hastada işlem bölgesinde yanakta morarma gözlemlendi.

3. Grupta 1 yara yerinde açılma ve 1 hastada işlem bölgesinde yanakta morarma gözlemlendi.

4. Grupta 1 hastada yara yerinde enfeksiyon ve 1 hastada dry socket gözlemlendi.

Komplikasyonların hepsi kendini sınırlayan özellik göstermekteydiler ve mevcut gözlem süresi içinde ortadan kayboldular. Gözlem süresi içinde ve sonrasında herhangi kalıcı bir komplikasyon rapor edilmedi.

Tablo 4.10. Cerrahi işleme bağlı komplikasyonlar

Cerrahi İşleme Bağlı Komplikasyonlar				Toplam	P
plasebo	Intrafen	Intrafen+Pregabalin 75	Intrafen+Pregabalin 150		
3(%15)	3(%15)	2(%10)	2(%10)	10(%12.5)	1,000
17(%85)	17(%85)	18(%90)	18(%90)	70(%87.5)	

5. TARTIŞMA

Mandibular gömülü 20 yaş dişi dişlerin cerrahi çekimi maksillofasiyal cerrahi işlemlerden en sık uygulanan cerrahi işlemdir.¹⁸⁴ Oral cerrahi işlemler çevre dokularda çeşitli derecelerde travmaya neden olurlar. Doku yaralanması arttıkça, cerrahi alana komşu dokularda oluşan enflamasyonda artar. Ağrı, trismus ve ödem gibi postoperatif komplikasyonlar temel olarak cerrahi işlemin zorluğuna, cerrahi tekniğe ve gömülüğün şiddetine bağlıdır.^{50, 185}

Bu anlamda ağrı kontrolündeki önemli konulardan biri dokuların minimum travmaya uğramasıdır. Bu nedenle uzun süreli doku elevasyonundan ve retraksiyonundan kaçınmak gerekir.⁴⁹ Bu bağlamda cerrahın tecrübesi, oral anatomi bilgisinin yeterli olması, uygun cerrahi teknik ve dikkatli cerrahi işleme özgü bazı komplikasyonların oranını (sinir hasarı ve kemik fraktürleri) ve postoperatif komplikasyonları azaltır.^{186, 187} Ancak bunlara dikkat edilmesine rağmen yine de postoperatif dönemde ağrı, şişlik ve ödem ortaya çıkmaktadır.

Mandibular gömülü 20 yaş dişi cerrahisi esnasında kemik kaldırılması ve dişin çıkartılması sonrasında oluşan ağrı tahmin edilebilir bir özellikte olduğu için özellikle analjeziklerin klinik etkilerinin değerlendirilmesinde kullanılan bir modeldir.¹⁸⁸ Diğer oral cerrahi işlemler (cerrahi olmayan diş çekimi, periodontal cerrahi, apisektomi) ağrıya neden olsalar da tam yada kısmi kemik retansiyonlu gömülü dişlerin çekiminde daha şiddetli ağrıya meydana gelmektedir.¹⁸⁹⁻¹⁹¹ Ağrının şiddeti çekilen diş sayısının artmasına, dişin kemik retansiyonu durumuna ve cerrahi işlemin hangi çenede yapıldığına göre değişir. En şiddetli ağrı tam kemik retansiyonlu mandibular gömülü 20 yaş dişi dişlerin 1 ya da daha fazlasının çekiminden sonra meydana gelir.^{22, 191, 192}

Gömülü 20 yaş dişi dişlerin cerrahi çekimi opioid, NSAİ'ler (nonselektif ve selektif COX inhibitörleri) ve analjezik kombinasyonlarının dışında steroidlerin,

ketamin gibi farklı mekanizma ile etki eden ilaçların ve sedatiflerin etkinliğinin değerlendirilmesinde yaygın olarak kullanılan bir modeldir.^{22, 25} Lökken ve arkadaşları bilateral benzer gömüklük gösteren gömülü 20 yaş dışı dişlerin çekiminde bir tarafa işlemden 1 gün önce başlanarak aktif ilaç (ibuprofen) diğer tarafa (kontrol) plasebo uygulanarak yapılan 2 ayrı işlem yapılmıştır. Aktif ilaç uygulanan işlemden sonra hastada 1.gün belirgin olarak daha az ağrı ve trismus görülmüştür.¹⁹³ Bu model modifiye edilerek işlem sonrası lokal anestezinin etkisi geçip ağrı başladıktan sonra analjeziklerin tek doz etkinliklerinin belirlenmesi ve karşılaştırılmasında kullanılmıştır.

Yeterli sayıda, analjezik çalışmalarına katılmaya uygun ve benzer zorlukta bilateral gömülü 20 yaş dışı dişleri olan çok sayıda cerrahi hastası bulma güçlüğü bu modelin dezavantajıdır. Çalışma süresini uzatmaktadır.¹⁹⁴ GDÇAM, benzer akut ağrı modelleriyle aynı medikal tedavi uygulamaları verilerek karşılaştırıldığında genel cerrahi işlemler, obstetrik ve jinekolojik cerrahi işlemler ve bunionektomi modelleriyle neredeyse aynı sonuçları verdiği görülmüştür.²⁰ Gömülü 20 yaş dışı cerrahi modelininin 2 ya da daha çok ilaç tedavisinin ayırımını yapmadaki hassasiyeti 1.51dir. Diğer akut ağrı modellerinde bu oran bunionektomi için 0.92, eklem protezi cerrahisi için 0.68 ve yumuşak doku cerrahisi için 0.5 bulunmuştur.¹⁹²

Plasebo yanıtı yönünden diğer akut ağrı modelleri (ortopedik cerrahi, abdominal cerrahi, urogenital cerrahi, jinekolojik cerrahi, sezeryan ameliyatları ve efizyotomi) ile karşılaştırıldığında GDÇAM dışındaki cerrahi modellerde (ortopedik cerrahi, abdominal cerrahi, jinekolojik cerrahi, sezeryan ameliyatları ve epizyotomi) postoperatif plasebo ile ağrı kesici etkinin popülasyonun %50 sinde görülme oranı % 23 iken bu durum GDÇAM 'de %13 oranında görülür. Başka bir çalışmada GDÇAM ağrı modelinde plasebo etkisi cinsiyet farkı gözetmeden %10 bulunmuştur.¹⁹⁵ Plasebo etkisinin daha az görülmesi bu modelin diğer cerrahi işlemlere göre daha fazla ağrı oluşturduğuna işaret

olabilir.¹⁹⁶ Postoperatif ağrı kesici etkinliği yönünden aspirin (600 mg) GDÇAM'ye göre diğer cerrahi modellerde daha başarılı iken parasetamol (600-1000 mg) ve ibuprofen (400 mg) yönünden modeller arasında fark yoktur.¹⁹⁶

Modelin problemleri ve çözümleri

1-Uzun süreli gözlem yapıldığında iki ayrı ilaçtan yarı ömrü uzun olanın kısa olana göre daha etkili görünmesi yanıltıcıdır. Çözüm olarak kısa yarı ömürlü ilacın tekrarlanması ya da benzer yarı ömürlü ilaçların kullanılması uygundur.

2-Cinsiyet farklılıkları; erkeklerde ve kadınlarda farklı basal ağrı değerleri oluşabilir.

3-Cerrahi travma; Cerrahi işlemin farklı seviyelerde travmaya neden olması nedeniyle farklı seviyelerde ağrı oluşabilir. Çalışmaya belirli derecede gömüklük derecesi olan örneklerin dahil edilmesi ya da cerrahi travma skalası kullanılması ile bu sorun çözülebilir.

4-Cerrahi sonrası ağrı seviyeleri; Hastaların %33'ü ilk 4 saatte düşük ağrı seviyesi gösterebilir. Eğer 4 saatlikten kısa gözlem yapılacak ise çalışma popülasyonunu %33'lük kısmını çalışma dışında bırakacak sayıda ayarlanmalıdır. Gözlem süresini 4 saatten uzun sürecek şekilde belirlenmesi ya da hızlı etki eden ama orta etkili lokal anesteziik uygulanması da bu duruma uygun çözümlerdir.²² Bu tür çalışmalarda bupicaine, levobupicaine ve ropivacaine gibi uzun etkili lokal anesteziikler yerine Lidokain, Artikain, Mepivacain, Prilocain gibi orta etkili lokal anesteziikler kullanılmaktadır.¹⁹⁷⁻²⁰¹ Bu çalışmada diğerlerine göre daha hızlı etki başlangıcı nedeni ile Artikain HCL tercih edilmiştir.

Genç hasta profili belirsiz bir tanımdır. Hasta 17 yaşında iken mesioanguler pozisyonda gömülü olan diş zaman içinde daha vertikal pozisyona gelerek ağız içine sürebilmektedir. Hastalar 18 yaşına geldiğinde dişlerin sürmesi için yeterli yer olup

olmadığı veya yumuşak doku retansiyonuna neden olmayacak kadar anterior ramustan uzakta sürüp sürmeyebileceği daha doğru olarak tahmin edilebilir. 18 yaş civarı çekimi yapıldığında yumuşak ve sert doku iyileşmesi maksimum seviyede gerçekleşir.¹ Genel olarak üçüncü molar diş kök oluşumunun üçte ikisini tamamlamış dental olarak genç hasta grubunda postoperatif ağrı, şişlik, enfeksiyon ve diğer olası sıkıntıların daha minimal düzeyde olacağı görüşü ağırlıktadır.⁷ Mevcut rehberlerde 18-19 yaş endikasyon başlangıcı olarak alınmaktadır.⁴ Ayrıca medikolegal durumlar nedeni bu tür çalışma ve cerrahi işlemlerde hastanın en az 18 yaşında olması yararlıdır. Çalışmamızda postoperatif komplikasyon oranlarını azaltmak için ideal yaş aralığı olarak 18-24 yaş aralığı belirlenmiştir. 25 yaş ve üzerinde komplikasyon oranları 24 yaş ve altına göre daha fazladır.⁶

1-Çalışmamızda lokal anestezi altında kemik retansiyonlu mandibular 20 yaş dişi çekimlerinde preventif IV ibuprofen infuzyonu, IV ibuprofen infuzyonu ile Pregabalin 75 mg kombinasyonu, IV ibuprofen infuzyonu ile Pregabalin 150 mg kombinasyonu ve plasebonun postoperatif ağrı üzerine etkisinin karşılaştırılması amaçlanmıştır. Pregabalin'in yarı ömrü 6.2 saat ve IV ibuprofen'in yarı ömrü 2.2 saattir. Çalışmamızda kullanılan ilaçların tek preoperatif doz etkilerinin belirlenmesi planlandığı için işlemten sonra ek intravenöz ibuprofen dozu verilmemiştir.

2- Ağrının algılanmasında cinsiyetin farklılığının etkisi tam belirlenememiştir. Klink Postoperatif ağrı konusunda fikir birliği yoktur. Bazı çalışmalarda kadınlar erkeklere göre,²⁰²⁻²⁰⁵ bazı çalışmalarda ise erkeklerde kadınlara göre²⁰⁶ daha şiddetli ağrı hikayesi vermektedirler. Çalışmaların bir kısmında ise farklılık görülmemiştir.^{207, 208} Bu tür bir değerlendirmenin cerrahi işleme özgün olarak yapılması gerekmektedir.²⁰⁸ Gömülü 20 yaş dişi cerrahisinde ağrı üzerine yapılan erken çalışmalarda kadınlar gömülü 20 yaş dişi çekimi sonrası ağrıya erkeklerden daha hassas ve ağrıyı ifade

etmeye erkeklerden fazla meyilli olduklarını ifade edilmektedir.^{191, 209} Sonraki çalışmalarda da hem kadınların erkeklere göre daha fazla ağrı hissettiğini gösteren çalışmalar^{210, 211} olduğu gibi tam tersini savunan çalışmalarda mevcuttur.³³ Gömülü 20 yaş dışı çekimlerinde kadınlar ve erkekler arasında ağrı yönünden fark tespit edilmeyen çalışmalarda mevcuttur.^{212, 213}

Gömülü 20 yaş dışı cerrahisinde cinsiyet değişkeni göze alınarak yapılan bir çalışmada, erken çalışmaların aksine kadınlar ve erkeklerde standardize bir işlem yapılmış ve ağrı 72 saat boyunca saatlik olarak VAS skalası ile takip edilmiştir. Hastaların ağrı kesici kullanım miktarları da kaydedilmiştir. Sonuç olarak kadınlar ve erkekler arasında VAS değerleri arasında ve işlem sonrası ağrı kesici kullanım miktarı olarak fark bulunmamıştır.²¹³ Averbuch ve ark¹⁹⁵ GDÇAM modelinde sonrasında kadınların % 56'sı ortalama, ve % 44'ü şiddetli ağrı hissederken erkek bu oran %74 ortalama ve %26 şiddetli ağrı tespit etmişlerdir. Kadınların gömülü 20 yaş dışı cerrahisinden önce daha fazla anksiyete ve nevroitik davranış tespit edilmiştir. İşlemden sonra da erkeklere göre daha fazla ağrı kesici ilaca ihtiyaç duydukları ifade tespit edilmiştir.^{209, 214, 215} Mukoza iyileşmesi yönünden kadınlar ve erkekler arasında fark bulunmuştur. Hem gömülü 20 yaş dışı cerrahisinden sonra hemde palatinal mukoza'ya uygulanan deneysel yaralanmalardan sonra işlem bölgesi erkeklere göre kadınlarda daha geç iyileşmektedir.²¹⁶⁻²¹⁸ Çalışmamızda 20 erkek ve 60 kadın hasta dahil olduğu için çalışma sonuçlarını cinsiyet yönünden karşılaştırabileceğimiz örnek popülasyonları elde edilememiştir.

3- Çeşitli çalışmalarda postoperatif ağrı ile ilişkili faktörler tanımlanmıştır. Bunların arasında cerrahi işlem zorluğu postoperatif ağrı ile en yakın ilişkili faktörlerden biri olarak tespit edilmiştir.²¹⁹

Cerrahi işlem zorluğu genel olarak anatomik faktörlere ve dişlerin pozisyonuna göre preoperatif olarak radiograflar üzerinde değerlendirilmektedir. Bu skalalar Winter çizgileri ve Pell-Gregory sınıflamasıdır. Pell-Gregory sınıflamasını temel alan Pedersen indeksi ile Winter çizgilerini referans alan WHARFE indeksi preoperatif değerlendirmede kullanılabilir.²¹⁹ Pedersen indeksi en yaygın preoperatif değerlendirme yöntemi olsada güvenilirliği düşüktür. WHARFE indeksinin uygulanması zordur.^{13, 14, 16, 220, 221}

Gömülü dişin derinliği, açılanması ve kök/diş morfolojisi radyografik veriler içinde sayılmaktadır. Kök morfolojisi kök sayısı, genişliği ve kurvatürü gibi kök özelliklerine dayanmaktadır. Diş/kök morfolojisi olarak tanımlanan faktörün kronun çok kök morfolojisi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir.²²² Kalın köklü dişlerin çekimi birleşmiş köklerin çekiminden daha zor olmakta ve işlem süresini arttırmaktadır.²²¹ Kök morfolojisi her zaman radyografik olarak belirlenmemektedir.^{16, 221} Yuasa ve ark.¹⁶ Pell-Gregory sistemine alt grup olarak class 3, C grubu ve kökleri kalın dişlerin çekiminini diğer dişlerin çekimine göre anlamlı olarak zor olduğunu tespit etmiştir. Bazı yazarlar cerrahi bir işlemin zorluğunu değerlendirmenin preoperatif radyografik değerlendirmeden çok cerrahi işlem esnasında yapılmasını uygun bulmaktadır. Bu değerlendirmenin işlem süresi ile modifiye Parant skalası kullanılarak yapılması önerilmektedir.^{219, 220} Parant skalası ve işlem süresi ile işlem sonrası ağrı arasında anlamlı bir ilişki vardır.²¹⁹

Modifiye Parant skalası pratik bir yöntemdir ve birçok çalışmada kullanılmıştır.^{17, 223-225} Skala basit olarak çekim esnasında yapılan manevraları sınıflandırmıştır. Çekim zorlaştıkça uygulanan işlem sayısı, işlem süresi ve skala değeri artmaktadır. 1. seviye basit çekimleri içerirken 2, 3 ve 4 daha kompleks flep kaldırılması ve osteotomi gerektiren işlemleri tanımlar.^{17, 219, 224} Pathak ve ark.²²⁴ parant

skalası değerleri ile postoperatif ağrı arasında ilk 6 saatte belirgin ilişki tespit etmişlerdir.

Renton ve ark.¹⁵ cerrahi zorluğu gösteren faktörleri dişe (retansiyon tipi, açılanması, morfolojisi, uygulama noktası derinliği, ağız açıklığı vb.), hastaya (yaş, cinsiyet, etnik yapı, boy-kilo) ve cerrahi işleme (cerrah tecrübesi, preoperatif değerlendirme, postoperatif değerlendirme ve işlem süresi) bağlı olarak tanımlamışlardır. Bu faktörler arasında tek bağımsız değişken olarak işlem süresini tespit etmişlerdir. Benzer olarak Chandler ve ark.²²⁰ işlem süresini işlem zorluğunu gösteren tek faktör olarak tanımlamışlardır. Bu tür çalışmalarda cerrahi işlem travmasını ve süresini standardize etmek önemlidir. Oklüzal düzlemin altında kalmış bütün üçüncü molar dişler için operasyon süresi 30 dakika ve üzerinde olduğu zaman iyileşme periyodu belirgin olarak uzamaktadır.²²⁶⁻²²⁸ Bu nedenle çalışmanın standardizasyonu için işlem süresi 30 dakikayı geçen vakalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Çalışmamızda işlem zorluğunu belirleyen faktörler olarak işlem süresi ve modifiye Parant skalasının değeri alınmıştır. Çalışmaya tam veya kısmi kemik retansiyonlu ağız içine açılmamış 20 yaş dişleri dahil edildiği için vakaların hepsinde flep kaldırılması ve osteotomi yapılması gerekmiştir. Bu nedenle basit çekim'i gösteren 1 değeri kullanılmamıştır. Çalışmamıza katılan hastaların modifiye Parant skalası değerleri %23.75 (19) 2,%16.25 (13) 4 ve %60'ı (48) 3 değeri göstermiştir. Gömülü mandibula 20 yaş dişlerinin cerrahisinden sonra oluşan komplikasyonların şiddeti ve görülme sıklığı cerrahın tecrübesi ve cerrahi yöntem ile yakından ilişkilidir.^{35, 59, 229, 230} Bundan dolayı çalışmamızda gömülü mandibular üçüncü molar dişler aynı hekim tarafından ve aynı cerrahi yöntemle çekilmiştir.

3-Çalışmamızda ağrıyı değerlendirmek için 10 cm uzunluğunda düz VAS skalası kullanılmıştır. Bu skalada sol uçta ağrı hiç yoksa "Ağrı Yok", sağ uçta ise

dayanılmaz ağrının olduğu “En Dayanılmaz Ağrı” ifadesi konulmuştur. Hastaya hissettiği ağrının şiddetine uygun işaretlemenin bu değerler arasında yapması gerektiği anlatılmıştır. Bu değerlerle milimetre cinsinden hesaplanarak her bir hasta için ağrı skoru oluşturulmuştur. Cerrahi işlem sonrasında ağrının değerlendirilmesinde tek ya da çoklu ölçümler yapılabilmektedir.²³¹ Çalışmamızda gömülü 20 yaş dışı çekimlerinden sonra oluşan ağrının zaman aralıklarına uygun şekilde Mobilio ve ark.²³² tarif ettiği gibi ölçüm aralıkları ayarlanmıştır. Mobilio ve ark. farklı olarak 1.gün ilk 10 saat yerine ilk 12 saat ölçüm yapılmıştır. 2. ve 3. gün 8.00,12.00,16.00 ve 20.00 olacak şekilde 4'er kez ve sonraki 4 gün 20.00'de 1'er kez ölçüm yapılacak şekilde 1 haftalık gözlem yapılması planlanmıştır.

Ağrı kişiden kişiye farklılıklar gösterdiğinden hem tedavisi hem de değerlendirmesi oldukça zordur. Bu nedenle önce hastanın belirttiği ağrı şiddetine inanmak gerekir.²³³ Ödem ve trismus ölçümleri ağrı ölçümlerine göre daha objektiftir.⁶⁵ Ağrının ölçülmesi bireyin ağrı eşiğine bağlıdır. Ağrı eşiği yaş, cinsiyet, aksiyete ve cerrahi zorluk gibi birden fazla objektif ve subjektif kriterden etkilenmektedir.²¹⁹ Ağrı sübjektif kompleks bir deneyim olduğu için bu deneyimi ölçümleyebilecek objektif bir yöntem bulunmamaktadır. Klinik çalışmaların çoğunda ölçülen temel kriter hastanın kendi rapor ettiği bireysel ağrı şiddetindeki değişimdir. Dworkin ve ark.²³⁴ göre bu kriter altın standarttır. Genellikle ağrı araştırmalarında tek boyutlu skalalarla ağrının duyuşsal komponentinin ölçümleri yapılabilmektedir. En çok tercih edilen skalalar: Visual Analog Skala (VAS), Sözel Değerlendirme Skalası (VRS), ve Sayısal Değerlendirme Skalası (NRS)dır. Bu skalaların kendine göre avantajları ve dezavantajları vardır.²³⁵

VRS hastalar tarafından kolay anlaşılır ve kolay uygulanabilir bir testtir. Ancak bu testin hassasiyeti düşüktür ve Parametrik analizlerin yapılmasına imkan

vermemektedir.²³⁶ Breivik ve ark²³⁷ VAS,VRS ve NRS tedavi farklılıklarını belirlemedeki hassasiyetini karşılaştırdıkları çalışmada oral cerrahi modelini kullanmışlardır. Bu çalışmada NRS ve VAS benzer hassasiyette bulunmuş ancak VRS VAS' a göre daha az hassasiyette bulunmuştur. Benzer şekilde Seymour ve ark.¹⁹⁴ gömülü diş çekimi modelinde postoperatif aynı tedaviyi uyguladıkları hastalarda NRS, VAS ve VRS karşılaştırmışlar.VAS'ın diğer skalalardan daha hassas olduğu ve ağrı şiddetinde küçük değişiklikleri belirleyebildiği tespit etmişlerdir.¹⁹⁴ VAS yöntemi ağrı, şişlik, parestezi de dahil çeşitli sübjektif cevapların ölçülmesinde sayısal bir değer elde edilmesini, parametrik analizlerin kolayca yapılabilmesini sağlar. VAS akut postoperatif ağrıda güvenilir sonuç veren bir yöntemdir.^{46, 238-242} Gömülü mandibular üçüncü molar dişlerin cerrahi operasyonla alındıktan sonra oluşan ağrı şiddetinin klinik olarak değerlendirilmesinde genellikle görsel bir teknik olan VAS yöntemi bilimsel yayınlarda etkili ve kullanışlı bir metot olarak tercih edilmiştir.^{226, 232, 240, 243-245} VAS skalası değerlerinin ya da değer aralıklarının hangi ağrı şiddetine karşılık geldiği ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Coulthard ve ark.²⁴⁵ dentoalveolar cerrahi işlemleri de içeren maksillofasiyal cerrahi işlemler sonrası hastaların VAS değerlerini 30mm altını hafif şiddette ağrı ve 54mm üzerini şiddetli ağrı olarak sınıflandırmışlardır.

Mandibular gömülü 20 yaş dışı dişlerin çekimleri sonrasında ağrı en sık karşılaşılan komplikasyondur. İşlemden sonraki ağrının miktarı, gömülü dişin pozisyonuna, kemik veya mukoza retansiyonlu oluşuna, çıkarılma şekline, irigasyona, trismusa, şişliğe, operasyon süresine, hekimin yeteneğine ve operasyon bölgesinin primer veya sekonder olarak kapatılması gibi birçok faktöre bağlıdır.^{1, 53, 246}

Postoperatif ağrının kontrolü hastanın yaşam kalitesi, memnuniyeti, ağrıya bağlı yanıtların azaltılması ve postoperatif kronik ağrı oluşumunun engellenmesinde önemlidir. Günübürlük oral cerrahi işlem geçiren bu hastaların %65 'i ilk 48 saatte orta

dereceli ve şiddetli ağrı öyküsü vermektedirler.^{247, 248} Coulthard ve ark. çalışmalarında dentoalveolar cerrahi işlemlerde dahil olmak üzere oral ve maksillofasiyal cerrahi geçiren hastaların %97'sin ilk gün postoperatif ağrı hikayesi verdiğini tespit etmişlerdir. Bu hastaların %47'si orta ve %37'si şiddetli ağrı rapor etmektedir.²¹² Bu ağrı enflamasyona bağlı olarak zamanla azalmakta ve 7. günde tamamen yok olmaktadır.^{187, 219} İşlemden sonra lokal anestezinin etkisi yaklaşık 3 saat sonra geçmeye başlar bu nedenle postoperatif 3 saatte ağrının başlaması normal kabul edilmektedir. İşlemi takiben en şiddetli ağrının postoperatif 3-5 saatler arasında tespit edenler olduğu gibi,^{60, 191, 212, 249} en şiddetli ağrı için postoperatif 5. saati tanımlayanlarda mevcuttur.^{189,241} İşlemden sonra ilk 12 saate içinde en şiddetli noktasına ulaşır.²⁴⁹ Sonraki 1-2 günde yakın seviyelerde seyrederken 2. günden 7 güne doğru azalarak sona erer.^{20, 212,247, 250, 251}

Cerrahi sonrasında ortaya çıkan prostoglandin ve diğer ağrı mediatörleri ağrı, şişlik ve trismus'un oluşumunda etkilidir.¹⁷ Prostoglandinler COX-2 yolundan sentezlenen ana ağrı mediatörüdür. Doku yaralanması yada cerrahi girişimi takiben prostoglandinler 3. ve 4. saatte dokuda en yüksek düzeye ulaşırlar.^{27, 29, 35, 41, 42} NSAİ'lerin periferde prostoglandin oluşumunu baskılayarak nosiseptörlerin ağrı mediyatörlerine duyarlılığını ve ağrının algılanmasını azaltırlar. Ağrı haricinde diğer duylara etkileri yoktur.²⁵²

İnflamasyon esnasında merkezi sinir sisteminde prostoglandin benzeri maddelerin hiperaljeziye neden olduğu düşünülmektedir.⁷⁴ Dentaalveolar cerrahi hastalarının postoperatif analjezisi geleneksel olarak belirli ilaçların reçete edilmesine ve bunların gerekli olduğunda kullanılması hakkında bilgi verilmesine dayanmaktadır. Buna dayanarak pekçok hasta ilaç alımı için ağrının başlamasını beklemektedir¹⁰⁰ NSAİ'leri işlemden önce verildikleri zaman absorpsiyon ve dağılım doku travmasının ve enflamasyon yanıtının başlangıcından önce oluşmaktadır. Enflamasyon yanıtının

azaltılması doku travması sonrası meydana gelen yanıtları ve özellikle ağrıyı azaltmaktadır.^{253, 254} NSAİ'lerin işlem öncesinde uygulanmalarının işlem sonrası hastaların ağrı şikayetlerinde ve ağrı mediatörlerinin doku seviyelerinde belirgin olarak azalmaya neden oldukları gösterilmiştir.²⁵⁴

NSAİ'ler etkili olmalarına rağmen ağrının başlangıcını ve lokal anestezinin etkileri ortadan kalktıktan sonra oluşan problemleri tamamen engelleyememektedirler. Daha çok periferik etkili olan bu ajanların santral etkili ajanlarla kombine edilmelerinin analjezik etkilerini arttırdığı tespit edilmiştir.²⁵³ İnsizyonun oluşturduğu nosisepsiyon ve nöronal hipersensivite sensitize olmuş nosiseptörlerin afferent dallarıyla devam ettirilir. Bu durumda postoperatif dönemde hiperalji olmaması için analjezinin zamanlamasından çok süresi ve etkinliği önem kazanır.¹⁰⁷ Postoperatif dönemdeki santral sensitizasyonu engellemek için yapılan bu yaklaşım preventif analjezi olarak adlandırılmaktadır.¹⁰⁸

Preventif analjezinin 2 karakteristik özelliği bulunmaktadır:¹⁰⁵

1- Postoperatif ağrı ve /veya analjezik tüketimini başka bir tedavi, placebo ya da tedavisiz duruma göre azaltabilmeli,

2- Müdahalenin etki süresi hedef ilacın klinik etki süresinden daha uzun sürmeli.

Baş bölgesi ve oral kavitenin sensör nosiseptif özelliği vücudun pek çok bölgesinden daha gelişmiştir. Bu neden ile uygun analjezi planı ve akut postoperatif ağrı yönetimi cerrahinin başarısında kritiktir. Oral ve maksillofasiyal cerrahi hastalarının (özellikle dentoalveolar cerrahi geçirenler) günlük aktivitelerine hızlı bir şekilde dönmeleri gerekmektedir. Diğer disiplinlere zıt olarak hospitalizasyon ve uzun süreli iyileşme periyodu oral ve maksillofasiyal hasta grubunda çoğu vakada tolere edilebilir değildir. Tedavilerin istenmeyen yan etkilerinin azaltılması ve fonksiyonun

olabildiğince erken sağlanması önemlidir. Postoperatif analjezik gereksinimini azaltmak için cerrahi işlem esnasında ağrının azaltılmasını önerilmektedir.^{5, 186} Preventif analjezide tedavinin işlem sonrasında oluşan santral sensitizasyonu engellemesi ve postoperatif ağrıyı azaltması amaçlanmaktadır. Bu amaçla pek çok ilacın beraber kullanılması ile yeterli bir süre içinde periferik ve santral sensitizasyonunun etkisini azaltmayı hedefler.^{255, 256} Preemptif analjezi yöntemi konusunda yapılan çalışmalarda işlem öncesi ve sonrası aynı tedavi uygulandığında belirgin bir fark tespit edilmemiştir. Ayrıca Plasebo kontrolü olmadan tanımlanan preemptif analjezi çalışma dizaynı eksiktir; çünkü tedavi almayan gruplarda oluşan klinik etki halinde fikir vermemektedir.²⁵⁷ Preemptif analjezi tanımının preventif analjezi olarak değiştirilmesi ve preemptif analjezinin sadece cerrahi öncesinde (postoperatif süreci içermeyecek şekilde) preventif analjezinin bir parçası olarak tanımlanması önerilmektedir.^{108, 258}

Postoperatif analjezide kullanılan perioperatif ilaç kombinasyonlarının multinodal yöntemin mantığı gereği ağrının algılanma aşamasındaki farklı yollara etki etmesi gerekmektedir.²⁵⁹ Postoperatif ağrı patogenezinde nöronal plastisite, periferik ve santral sensitizasyon ile COX-2 enziminin artışı rol oynamaktadır.^{132, 260} Hızla artan günübürlük cerrahi hasta sayısı nedeni ile minimal yan etkiye sahip ve güvenilir efektif ağrı yönetimine ihtiyaç duyulmaktadır.²⁵⁷ Multinodal analjezi postoperatif ağrının kompleks ve multifaktöriyel bir fenomen olması özelliğine dayanır. Bu nedenle tek bir yöntem ya da ilaç kullanımı yerine; farklı bölgelere etki eden, farklı yollar ile verilen ve farklı sınıflardan analjezik ilaç kombinasyonlarının kullanılmasının konvansiyonel tedaviye göre daha düşük yan etki profili ile beraber daha başarılı ağrı yönetimi sağlaması fikri mantıklıdır.^{5, 150, 261, 262} Potansiyel olarak ağır yan etkileri olabilecek bu ilaçların düşük dozda beraber kullanılması ile oluşabilecek yan etkileri azaltılırken aynı zamanda yararlı etkilerinin sağlanması amaçlanmaktadır.^{117, 132} Multinodal analjezide

NSAİİ kullanımı ile opioid gereksinimi %30 kadar azaltılabilir.^{261, 263} Multinodal ağrı yönetiminde mevcut kullanılan analjezik çeşitleri opioidler, lokal anestezi teknikleri (lokal anestezi infiltrasyonu, intraartiküler uygulamalar, periferik sinir blokları ve nöroaksiyal bloklar (epidural ve paravertebral bloklar), asetaminofenler, NSAİ ve spesifik COX-2 inhibitörleri ile beraber adjuvan non opioid analjezikler (steroidler, NMDA antagonistleri, α -2 agonistleri, antidepresanlar ve antikonvulzanlar)dir.^{261, 264}

Opioidler etkilerinin bir kısmını P maddesi inhibisyonu ile göstermektedirler. Ayrıca santral sinir sisteminde opioid reseptörlerine bağlanarak santral etki gösterirler. Bu şekilde periferik ve santral etki gösterebilirler. Anti histaminikler histamin ve salınımı üzerine etki ederek periferik etki gösterirler. NMDA antagonistleri santral etki gösterirler.²⁵⁴ Asetaminofen, anti-enflamatuar ilaçlar ve gabapentinoidler etkin analjezi sağlarken opioid ihtiyacını ve opioidlere bağlı yan etkileri de azaltırlar.²⁶⁵

Preventif analjezinin 2 unsuru mevcuttur.

1-Müdahale afferent uyarıları bastırabilecek kadar etkili ve postoperatif dönemin başlangıcında yeterince etkili olabilecek kadar uzun etkili olmalıdır.

2-Preventif etkiyi sağlamak ve santral sensitizasyonu tersine çevirebilmek için kombine tedavi yöntemleri kullanılmalıdır.^{266, 267}

Kullanılacak yöntemler ve ilaçlar seçilirken ağrı fizyopatolojisi ve ağrı yollarının her aşamasında etkili olmasına dikkat edilmelidir¹⁰³. Opioidler dışında postoperatif süreçte kullanılan analjezikler Asetaminofenler, NSAİ'ler, selektif COX-2 inhibitörleri, gabapentinoidler, antidepresanlar (venlafaksine ve duloksetin), NMDA antagonistleri ve uzun etkili lokal anestezi (bupivacaine, levobupivacaine, ropivacaine)dir¹¹⁷. α -2 agonistleri ve steroidler de multinodal akut ağrı tedavisinde kullanılmaktadır.²⁶⁸⁻²⁷⁰

Bu alanda öne çıkan yeni ajanlar intravenöz asetaminofen, kapsisin, intravenöz ibuprofen, gabapentin/pregabalin, opioid, ketamin, deksmedetomidin, uzun etkili lokal anestezi ve hasta kontrollü reyonel anestezi yöntemleridir.²⁶⁰

Preventif stratejiler NSAİİ'lerin araşidonik asit mediatörleri üzerine etkisini temel almaktadır.^{253, 254} NSAİİ'ler genç ve sağlıklı popülasyonda genellikle güvenli ve etkiliyken; yaşlı ve medikal durumu problemlili hastalarda parasetamol ve opioid kombinasyonunun kullanılması daha uygun olabilir. Orta ve şiddetli ağrı sadece parasetamol veya NSAİİ'ler ile kontrol edilemeyeceği için bunların opioidlerle kombine edilmeleri uygundur.^{271, 272}

Dental cerrahi işlemlerden sonra görülen uzayan ağrı durumundan santral sensitizasyon sorumludur. Santral sensitizasyonun mekanizmasında görev alan mediatörlerin bir kısmı analjezikler tarafından inhibe yada bloke edilebilmektedir. NSAİİ'ler prostoglandin, bradikinin, serotonin ve lökotrien'ler üzerine etkilidir. Etkilerinin periferik olduğu düşünülmektedir. Ancak merkezi sinir sisteminde ağrının düzenlenmesinde prostoglandinlerin etkilerinin olması NSAİİ'lerin santral etkilerinin de olabileceğinin göstermektedir.^{5, 273}

En çok kullanılan NSAİİ'ler aspirin, ibuprofen, naproksen, fenbufen, ketoprofen, deksketoprofen, diklofenak sodyum, diklofenak potasyum, aseklofenak, etodolak, mefenamik asit, meloksikam, nabumeton, fenilbutazon, piroksikam, sulindak, tenoksikam, tolfenamik asit, ketolorak, pareksikob, celeksikob, ve etorikoksib'dir. İbuprofen ve diklofenak sodyum oral cerrahi işlemlerden sonra en etkili ağrı kesicilerdir.²⁷⁴ Bu ilaçların preoperatif olarak gömülü 20 yaş çekiminde uygulandıkları çeşitli çalışmalar mevcuttur. Preoperatif aspirin uygulamalarından sonra yan etki ve yararlı etki yönlerinden karşılaştırıldıklarında pozitif analjezik etkileri olmasına karşın intraoperatif kanamaya neden olması ve komplikasyon oranlarını arttırması nedeni ile

kullanılması önerilmemektedir. Asetaminofenler orta seviyede analjezi sağlamalarına rağmen, belirgin antienflamatuar etki gösterememektedirler. Diflunisal iyi analjezik özellikleri mevcuttur. Ancak kullanımını takiben “dry socket” oluşturma ihtimali yüksektir. Kortikosteroidlerin antienflamatuar özellikleri çok güçlüdür ancak analjezik etkileri çok azdır ve potansiyel enfeksiyon belirtilerini maskeleyen ihtimalleri mevcuttur. Indometazin’in iyi antienflamatuar özelliklerine rağmen yüksek oranda yan etki oluşturmaması nedeni ile akut ağrı tedavisinde kullanılması önerilmemektedir.²⁵³

NSAİİ’lerin kanıtlanmış analjezik yararlarına rağmen kullanımları kanama, gastrik iritasyon/ülserasyon perioperatif gecikmiş yara ve kemik iyileşmesi ve reaktif havayolu hastalarında oluşan bronkospazm gibi perioperatif komplikasyonlar nedeni ile sınırlıdır.²⁷⁵⁻²⁷⁷ Renal fonksiyonu normal olan hastalarda kısa süreli NSAİİ kullanımının renal disfonksiyona neden olma riski düşüktür. Ancak yaşlı, renal fonksiyonu azalmış ya da beraberinde renal risk faktörlerinin (hipovolemi, hipotansiyon yada nefroteoksik ajan kullanımı gibi) olduğu durumlarda renal yan etki riski artmaktadır.²⁷⁸ Son olarak astım hastalarının %10-15’inde aspirin ve NSAİİ kullanımı, COX-2 inhibitörleri hariç, bronkospazm ataklarını tetikleyebilir.²⁷⁹ COX-2 ateş, enflamasyon, ağrı gibi semptomların en önemli mediyatörlerindedir. Bu enzimi selektif olarak inhibe eden ilaçlar, COX-1 ve COX-2’yi nonselektif olarak inhibe eden NSAİİ’lerin istenmeyen sistemik etkilerini göstermeden COX-2 enzimini bloke ederek ağrı kesici etkinlik göstermeleri için üretilmişlerdir.¹⁷⁶ Periferik sensitizasyon üzerine beklenen olumlu etkilerinin ötesinde koksib’lerin dorsal boynuz düzeyinde de etkili olduğu ve santral sensitizasyonu da enaza indirebildikleri gösterilmiştir. COX-2 spesifik ajanlar (celekoksib, rofekoksib, valdekoksib) postoperatif ağrı konusunda etkili bulunmuştur,²⁸⁰ COX-2 inhibitörleri, preemtif analjezi ile ilgili olarak gelecekte en çok umut vaat eden ilaçlar olarak görülmekte iken rofekoksib 2004 yılında kardiyak yan etkiler nedeniyle

piyasadan kaldırılmıştır. Diğer COX-2 spesifik inhibitörlerinin de kullanımı olası yan etkileri nedeni ile kısıtlanmıştır.¹⁷⁶

Preoperatif olarak uygulanan NSAİ'lerin preemptif ve preventif etkileri cerrahi tipinden bağımsız olarak değerlendirildiğinde diklofenak, COX-2 inhibitörleri, intravenöz ketoprofen, piroksikam, intravenöz ketolorac ve intravenöz florbiprofen'in preemptif etkileri tespit edilmiştir. Preventif analjezi yönünden değerlendirme 5.5 yarı-ömür tespit edilerek yapıldığında rofekoksib, intravenöz florbiprofen ve diklofenak sodyumda preventif etki tespit edilmiştir. Bu ajanlar arasında sadece intravenöz florbiprofen preemptif ve preventif etki göstermiştir.¹⁰⁹ Yapılan çalışmaların çoğunda preoperatif tedavi ile postoperatif tedavi arasında fark bulunmamış ancak her iki tedavide plaseboya göre daha üstün bulunmuştur. Bu durum tedavinin başlamasında uygulama zamanından daha önemli olarak cerrahi sonrasında prostoglandin salınımının engellenmesi olduğunu ortaya çıkarmıştır. Postoperatif süreçte indüklenebilir COX-2 yolunun engellenmesi ağrının azaltılmasında, COX-1 yolundan daha önemli görülmüştür.²⁸¹

COX-2'yi COX-1'e göre daha fazla inhibe edenlerde ise kardiyovasküler olayların (myokard enfaktüsü, iskemik atak vb) görülme riski artmaktadır.¹⁶⁶

Preoperatif uygulanan NSAİ'lerden COX-1 yolunu COX-2 'ye göre daha fazla inhibe edenlerin renal ve kardiyovasküler problemler ile kanama bozukluğu ile ilişkili yan etkiler gösterme ihtimali daha fazladır.^{166, 282} COX-1 ve COX-2 'yi dengeli bir biçimde inhibe eden ibuprofen gibi ilaçlar yukarıda bahsedilen ilaçlardan daha iyi bir güvenlik profili sağlamaktadır.¹⁶⁶ İbuprofen daha dengeli COX-1 ve COX-2 inhibisyonu yapması nedeni ile Ketolorac'a karşı avantajlıdır.²⁸²

İbuprofen çok iyi analjezik özellikleri ve sınırlı antienflamatuar özellikleri olan iyi tolere edilebilen bir ilaçtır.^{155, 253, 281, 283} İbuprofen geliştirilen ilk sentetik NSAİ

ajanlardandır ve kendinden sonra geliştirilen ajanlar için standart oluşturmuştur. Oral cerrahiden sonra postoperatif ağrı kontrolünde etkili bir analjezik olduğu gösterilmiştir. Oral formu uzun süredir gömülü 20 yaş çekimlerinden sonra etkinlik çalışmalarında standart olarak kullanılan bir ilaçtır.²² Oral cerrahi modelinde postoperatif ağrı kontrolünde de diğer ilaç etkinliklerinin belirlenmesinde pozitif kontrol grubu olarak kullanılmaktadır.²²

Akut postoperatif ağrıda ibuprofen etkinliğinin değerlendirildiği çoğu çalışma dental ağrı modelinde yapılmıştır.²⁷⁴

Rutin preoperatif ibuprofen profilaksisi , en az orta seviyede ağrı oluşturacak oral cerrahi işlemlerden (20 yaş dişi çekimi, kemik cerrahisinde içeren geniş periodontal cerrahi ,apikal rezeksiyon ve diğer işlemler) önce uygulanmaktadır. Rutin profilakside işlemden 30 dakika önce oral doz olarak 400 mg ibuprofen uygulanmaktadır.^{5, 253} Postoperatif şiddetli şişlik bekleniyorsa beraberinde steroid de uygulanabilir.Ancak miktarı azaltılmalıdır.²⁵³

Prostoglandin E₂ prostoglandin formları arasında en potent olanıdır. konsantrasyonları çekim soketinde mikrodializ yöntemi ile veya indirek olarak plazma β-endorfin düzeylerine bakılarak tespit edilebilmektedir.^{284, 285} Dionne ve ark.²⁸⁶ çalışmasında 20 yaş dişi çekimini takiben ilk 60 dakikada prostoglandin E₂ seviyelerinde azalma ve sonraki 60-120 dakikalık sürede ağrı gelişimine paralel bir şekilde artış tespit edilmiştir. Troullos ve ark.^{284, 285} işlem öncesinde ibuprofen uyguladıkları hastalarda plazma β-endorfin düzeylerinde belirgin olarak azalma tespit etmişlerdir. Roszowski ve ark.²⁸⁷ çalışmalarında işlem öncesi ve hemen sonrası uygulanan 800 mg florbiprofen'in çekim sonrası ağrı ve çekim bölgesindeki prostoglandin E₂ konsantrasyonlarına aynı etkiyi yaptıklarını tespit etmiştir. İki uygulamadan sonra 60 dakika içinde çekim bölgesinde terapötik doza ulaşmaktadır.

Florbiprofen lökotrien B₄ aktivitesini değiştirmeden çekim bölgesinde prostoglandin E₂ üretimini azaltmakta ve belirgin analjezi sağlamaktadır.

Mehra ve ark.²⁸⁸ gömülü 20 yaş dışı diş çekimini takiben 4 farklı tedavi grubunun idrar ve tükürükteki prostoglandin E₂ (PGE₂) seviyelerine etkisini değerlendirmiştir. 1.grup preoperatif olarak plasebo, 2. Grup preoperatif 600 mg ibuprofen, 3. grup intraoperatif 8 mg deksametazon, 4. grup preoperatif 600 mg ibuprofen ve intraoperatif 8 mg deksametazon uygulanmıştır. Çalışmada tükürükteki (lokal) ve idrardaki(sistemik) prostoglandin E₂ seviyelerinin postoperatif 1. Günden 3. Güne doğru arttığı ve tükürükteki seviyesinin 3. gün dışında idrardaki seviyesinden yüksek olduğu tespit edilmiştir. 3.günde idrardaki seviyede belirgin artış farkedilmiştir. Plasebo grubundaki PGE₂ seviyeleri diğer gruplardakilerden bütün postoperatif günlerde belirgin olarak yüksektir. Kombine tedavi grubunda ilk 24 saatte PGE₂ seviyesi idrarda ve tükürükte en düşük seviyede tespit edilmiştir. Sonraki 24-168 saatlik postoperatif sürede PGE₂ seviyelerinde artış gözlenmektedir. İbuprofen grubundaki hastalarda 1 hafta boyunca PGE₂ seviyelerinin düşük olduğu gözlenmiştir.1. günde kombinasyon grubunda en az ağrı gözlenmiştir. Bu durum plasebo ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı olsa da diğer 2 grupta değildir. 2. ve 3. Gün 3 grubunda ağrı değerleri plasebo grubundan daha azdır. Ancak ibuprofen tek başına deksametazon'a göre daha etkilidir. Kombinasyon grubunun etkisi ibuprofen grubundan farklı değildir. Plasebo grubunda 7 günlük süreçte en yüksek şişlik ve ağrı skorları gözlenmiştir. Kombinasyon grubunda en az şişlik görölmüştür. Ancak İbuprofen, deksametazon ve kombinasyon gruplarında şişlik yönünden farklılık istatistiki olarak anlamlı değildir. İbuprofen kullanan hastalar bütün parametrelerde daha iyi sonuçlar vermişlerdir. Tek doz deksametazon 'un etkisi ibuprofen'e göre güçlü olsa da geçicidir. İbuprofen ile deksametazon kombinasyonunun ek yarar sağladığı görölmüştür. Ancak

bu yarar sadece ibuprofen ile karşılaştırıldığında istatistiki olarak farklılık görülmemiştir.²⁴ Benzer çalışma dizaynında Bauer ve ark.²⁸⁸ 4 grupta 60 mg ibuprofen-plasebo ile 600 mg ibuprofen ve 8 mg deksametazon'u plasebo ile karşılaştırmışlardır. İlk çalışmaya zıt olarak ibuprofen ve plasebo grupları arasında ağrı yönünden istatistiki fark bulunamamıştır. İbuprofen ve deksametazon grubu ağrı, şişlik ve trismus yönünden plaseboya göre daha etkili bulunmuştur. İbuprofen 600 mg santral sensitizasyonu engellemekte yetersiz kaldığı, deksametazon ile kombine edildiğinde daha başarılı olduğu tespit edilmiştir.

Hodkinson ve ark.²⁸⁹ lokal anestezi altında 400 mg ibuprofen ile plaseboyu bilateral gömülü 20 yaş dişi çekimlerinde çalışmalarında her iki çekim öncesi ve sonrasında fonksiyonel MRI kullanarak hastaların kortikal ve subkortikal merkezlerdeki (Anterior singulat gyrus, anterior insula, amigdala, beyinsapı, dorsolateral prefrontal korteks, hipokampus, orbitofrontal korteks, posterios singulat korteks, posterior insula, primer ve sekonder somatosensör korteks, talamus, ventrolateral prefrontal korteks) rejyonel kan akış miktarında değişimleri değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada plasebo ve ibuprofen gruplarından çekim öncesi ve çekim sonrası görüntülemeleri karşılaştırılmıştır. Çalışma sonuçlarına göre antinosisseptif etkisinden bağımsız olarak ağrısız durumda ibuprofen'in serebral beyin fonksiyonları üzerine etkisi olmadığı tespit edilmiştir. Ancak cerrahi işlem sonrasında enflamatuar cevap oluşuktan sonra ilacın etkinliği değişmektedir. İbuprofen'in enflamatuar cevap esnasında yada sonrasında uygulanması, yukarıdan aşağı yönde ilerleyen düzenleme sisteminde aktivite artışına neden olmaktadır.

İbuprofen ile oluşturulan analjezi özellikle rostral ventrolateral medulla (RVM), periaduktal gri madde (PAG), Primer somatosensör alan, amigdala, orbitofrontal korteks ve hipokampus'da kan akışı artmaktadır. Bu alanlar ağrı tecrübesinin

düzenlendiği alanlardır. İnen inhibisyon sisteminin aktivasyonu bu değişikliğin sonucu olabilir. Plasebo analjezisi esnasında da benzer bölgelerde aktivasyon gözlenmektedir. Uygulama sonrasında yukarıdaki merkezlere zıt olarak anterior insula, anterior singulat korteks ve prefrontal korteks'de kan akımı azalmaktadır. RVM üst merkezlerden spinal kord'a ilerleyen uyarıların düzenlendiği ana merkezdir. Aynı zamanda hemostatik fonksiyonda da etkilidir. Bu fonksiyon ağrı durumunda değişmektedir. Antinosiseptif özelliklerinden bağımsız olarak ibuprofen'in kortikal ve subkortikal etkinliği ağrı başladıktan sonra başlamaktadır. İbuprofenin işlem öncesinde kullanılmasının santral sinir sistemi aktivitesinde herhangi bir değişikliğe neden olmadığı tespit edilmiştir.

Sonuç olarak santral sensitizasyon mekanizmalarına NSAİ'lerin direk etki edip tam bilinmemektedir. Postoperatif ağrı ve enflamasyon oluşuktan sonra ibuprofen'in direk santral etkinliğinin oluşması, ibuprofen'in etkinliğinin nosiseptif uyarıların inen inhibisyon ile düzenlenmesi aşamasında oluştuğuna kanıttır.²⁸⁹ Bu çalışma İbuprofen'in ve diğer NSAİ'lerin preoperatif uygulamalarının periferik ve santral etkinliğini spinal kord'daki prostonoidler üzerine etkileri sonucu gösterdikleri düşünülmektedir.²⁸¹

İbuprofen'in oral formu oral cerrahi işlemlerden sonra yaygın olarak kullanılmaktadır. 2009 yılında Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi tarafından kullanımı onaylanan intravenöz formu sepsis hastalarında, PDA defekti olan infantların tedavisinde ve postoperatif ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. Hafif ve orta şiddetteki ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. Bayouth ve ark²⁶⁰ travmatik kaburga kırıklarından sonra erken dönemde intravenöz ibuprofen kullanımının opioid kullanımını ve hastanede kalış süresini belirgin olarak azalttığını tespit etmiştir.

Southworth ve ark²⁹⁰ elektif ortopedi ameliyatı geçiren hastalara postoperatif 6 saatte 1 yapılan 400 ve 800 mg ibuprofen infüzyonunun plaseboya göre ilk 24 saatte

ağrıyı ve morfin kullanım oranlarını azalttığı tespit edilmiştir. İbuprofen 400 mg uygulanması ağrı skorlarını azaltsada istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır.

Singla ve ark.²⁹¹ ortopedi ameliyatı olacak hastalara işlemden 30 dakika önce ve postoperatif olarak günde 4 kez intravenöz 800 mg İbuprofen veya plasebo uygulamışlardır. Sonuç olarak 6-24 saat içindeki ağrı skorlarında ve toplam morfin kullanımında plaseboya göre belirgin azalma tespit etmişlerdir. Lee ve ark.²⁹² laparoskopik kolesistotomi yapılacak hastalara işlemden önce intravenöz İbuprofen 800 ve plasebo uygulamışlardır. İbuprofen grubunda hastalardaki epinefrin, nöroepinefrin ve kortizol seviyelerinin plaseboya göre anlamlı olarak daha düşük olduğu tespit edilmiştir.

Mehra ve ark.²⁸⁸ Arasa ve ark.²⁹³ Dionne ve ark.²⁹⁴ Lökken ve ark.¹⁹³ Dionne ve Cooper²⁹⁵ gömülü 20 yaş çekimlerinde çeşitli ibuprofen dozlarının preoperatif veya postoperatif olarak uygulanmasında başarılı sonuçlar tespit etmişlerdir. Postoperatif uygulamanın preoperatif uygulamaya göre daha başarılı bulunmasına rağmen İbuprofen işlemden önce oral olarak alındığında 1,5 saat içinde maksimum serum konsantrasyonuna ulaşırken, işlemden sonra alındığında maksimum serum konsantrasyonuna ulaşma süresinin 1.5-2 saate yakın geciktiği dental ağrı modelinde tespit edilmiştir.^{253, 283}

IV ibuprofenin işlem öncesi ya da sonrasında uygulandığı gömülü 20 yaş dişi çekimlerinde uygulandığı 1 çalışma mevcuttur. Bu çalışmada Wisvanat ve ark.²⁹⁶ gömülü 20 yaş dişi çekimlerinden önce preemtif olarak tek doz 30 dakikalık enfüzyonu ile 800 mg IV ibuprofen ile 1000 mg IV asetaminofen'i karşılaştırmışlardır. Çalışma genel anestezi altında yapılmış ve en az 2 kısmi yada tam kemik retansiyonlu gömülü 20 yaş dişi çekilmiştir. Hastalar işlemden sonra 3 gün boyunca 9 defa mevcut ağrılarını VAS skalası ve kategorik skala ile değerlendirilmişlerdir. Hastaları büyük bir kısmında (24 hastanın 22'sinde) işlemden 4 saat sonra ağrı gözlenmedi. Hastaların

büyük çoğunluğu hafif ve orta düzeyde ağrı hikayesi vermişlerdir ve ortalama narkotik analjezik tüketimi 2 grupta 3 tablet olarak tespit edilmiştir. Çalışma sonucuna göre her iki tedavinde postoperatif ağrıyı ve narkotik analjezik tüketimini azalttığı tespit edilmiştir. Bu çalışma farklı analjezikler karşılaştırıldığı ve preoperatif-postoperatif karşılaştırması yapılmadığı için preemtif analjezi yönteminden çok preventif analjezi yöntemine daha yakındır. Ancak plasebo karşılaştırması yapılmaması zayıf yönüdür. Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak daha düşük doz (400 mg) kullanılmıştır ve daha uzun süre 6 gün hasta takip edilmiştir. İşlemden sonra en şiddetli ağrı plasebo ve IV ibuprofen gruplarında 4.-5. Saatler arasında tespit edilmiştir. Pregabalin kombinasyon gruplarında bu süre daha da uzamaktadır. Bütün gruplarda işlemden sonra postoperatif NSAİ kullanım miktarları gruplar arasında benzer bulunmuştur.

İbuprofenin oral yararlanımı %90'a yakın olsa da, intravenöz uygulamanın, oral uygulamaya göre avantajları bulunmaktadır. Aynı dozda oral ve intravenöz olarak uygulandıklarında, intravenöz formun maksimum serum konsantrasyonu daha fazladır ve maksimum serum konsantrasyonuna ulaşması için geçen süre 5-7 dakikalık ve 30 dakikalık infüzyon yönteminde daha kısadır. İntravenöz uygulamada maksimum serum konsantrasyonuna ulaşma süresi hızlı infüzyon (5-7 dakika) ,standart infüzyon (30 dakika) ve 60 dakikalık infüzyon sürelerine göre farklılık göstermektedir.¹⁶⁶ İbuprofen 400 mg maksimum analjezik dozu sağlamak için kullanılan minimum efektif dozdur. Analjezi için kullanıldığında 2,400 mg /gün'ü geçmemelidir. İbuprofen 50-400 mg arasında dozları arasında doza bağımlı yanıt artışı tespit edilmiştir.²⁹⁷ Gömülü 20 yaş çekimlerinde analjezik dozları karşılaştırıldığında 400 mg dozdan sonraki doz artışlarında belirli ek bir yarar tespit edilmemiştir.^{5, 283} Çalışmamızda hem multinodal analjezi kavramında daha az ilaç dozu ile daha fazla analjezi sağlanması hedeflendiği

için hemde gömülü 20 yaş dışı çekimlerinden sonra rutin uygulama dozu olduğu için ibuprofen'in minimum efektif analjezik dozu²⁸³ olan 400 mg'lık dozu tercih ettik.

Oral olarak uygulandığında 1.5 saat sonunda ulaştığı maksimum serum konsantrasyonu 400 mg için 30.3 mg/mL ve 800 mg için 63 mg/mL'dir. İntranevöz ibuprofen'in maksimum serum konsantrasyonu uygulanan doza (400 veya 800) ve infüzyon süresine göre farklılık göstermektedir. İbuprofen 400 mg 'ın 60 dakikalık infüzyonunda 60 dakika sonunda 39.2 mg/mL, 30 dakikalık infüzyonunda 30 dakika sonunda 39.8 (mg/mL) ve 5-7 dakikalık hızlı infüzyonunda 6.dakikada sonunda ulaştığı maksimum serum konsantrasyonu 59.7 mg/mL dir. İbuprofen 800 mg 5-7 dakika infüzyonu sonrasında 6 dakika içinde 120 mg/mL, 30 dakikalık infüzyon sonrasında 34 dakikada 87 mg/mL, 60 dakikalık infüzyonu sonrasında 60 dakikada ulaştığı maksimum serum konsantrasyonu 72.6 mg/mLdir.¹⁶⁶

Hızlı infüzyon sonrasında belirgin problemler oluşmasa²⁹⁸ da rutin olarak 30 dakikalık infüzyon kullanılması²⁹⁹ tavsiye edildiği için çalışmamızda ibuprofen 400 mg'ın 30 dakikalık infüzyonu kullanılmıştır. İnfüzyon bittiği anda hemen cerrahi işlem öncesinde ilac maksimum konsantrasyonuna ulaşılmış olmaktadır.

Çalışmamızda 3 grupta 400 mg IV ibuprofen preoperatif olarak 30 dakikalık intravenöz infüzyon ile uygulanmıştır. Ameliyat sonrası postoperatif ağrı skorları, toplam ağrı kesici kullanımı ve ilk ağrı kesici alım süresi yönünden değerlendirilmiştir.

IV ibuprofen ile plasebo arasında ağrı skorları, toplam ilaç kullanımı ya da ilk analjezik alım süresi yönünden karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı bir fark tespit edilmemiştir.

Ibuprofen infüzyonu yapılan gruplar kendi aralarında karşılaştırıldığında; İntravenöz ibuprofen ve pregabalin 150 mg grubundaki ortalama vas değerleri ,

1. gün 3.saat'te IV Ibuprofen ve IV Ibuprofen ile Pregabalin 75 mg grubuna göre

1. gün 4.saat'te IV Ibuprofen grubuna göre

1. gün 8. saatte IV Ibuprofen ile Pregabalin 75 mg grubuna göre

1. gün 9. saatte IV Ibuprofen ve Pregabalin 75 mg Grubu ile IV Ibuprofen grubuna göre,

1. gün 10. saatte IV ibuprofen ile Pregabalin 75 mg grubuna göre daha azdır ve bu değerler istatistiksel olarak anlamlıdır.

5. ve 6. günlerde IV ibuprofen ile pregabalin 150 mg grubunun VAS değerleri IV ibuprofen ile Pregabalin 75 mg grubuna göre daha azdır ve bu değerler istatistiksel olarak anlamlıdır.

Gruplar arasında işlemden sonraki toplam ağrı kesici kullanım süreleri açısından fark tespit edilmemiştir. IV Ibuprofen +pregabalin 75 mg grubu ile IV Ibuprofen+Pregabalin 150 mg grubunun ilk ağrı kesici alım süreleri, IV ibuprofen grubuna göre istatistiksel olarak daha uzundur. Sonuç olarak Intravenöz ibuprofen 400 mg'ın preoperatif uygulanmasının ağrı skorlarına, toplam ilaç kullanımına ve ilk ağrı kesici alım süresinde plaseboya göre anlamlı bir etki tespit edilmemiştir. Pregabalin 150 mg ile yapılan kombinasyon tedavisinde daha düşük ağrı skorları tespit edilmiştir.

Gabapentinoidler 1990'lardan beri epilepsi krizlerinde ve anksiyete rahatsızlığında kullanılan ve inhibitör nörotransmitter g-aminobütirik asit (GABA) taklit etmesi için dizayn edilmiş ilaç grubudur. Akut ve kronik ağrı'da analjezik etkileri tespit edilmiştir³⁰⁰. Gabapentinoidler (Gabapentin ve Pregabalin) nöropatik ağrı tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadırlar.^{301, 302} Etki mekanizmaları tam bilinmemekle beraber olası etki alanları periferel, primer afferent nöron, spinal nöron ve supraspinal alanlardır.³⁰³ Gabapentin'in kronik ağrıdaki etkinliği postherpetik nevraljilerde, diyabetik nöropatide, kompleks rejyonel ağrı sendromlarında, enflamasyona bağlı ağrıda, kanser ağrılarında, trigeminal nevraljide, küme tipi baş ağrılarında ve migren profilaksisinde gösterilmiştir.

Postoperatif ağrıda tek doz kullanıldığında ağrı skorlarında ve morfin tüketiminin azaldığı görülmüştür. Çoklu dozlama ekstra bir yarar sağlamamaktadır.³⁰⁰ Kullanıldıklarından aylar sonra da devam eden preventif analjezik etkileri nedeni ile önem kazanmışlardır.³⁰⁴⁻³⁰⁷ Bu antikonvülsanların nöropatik veya kronik ağrı sendromlu hastalar için etkili analjezikler olmalarının yanı sıra bu ilaçların operasyon öncesi preemtif olarak uygulandıklarında etkili postoperatif analjezi sağladıklarını düşünülmektedir.³⁰⁸⁻³¹⁰ Hayvan çalışmalarında nöropatik ağrı ve enflamatuar hiperaljezi modellerinde antinosiseptif, antihiperalezik ve antiallodinik etkilerinin olduğu görülmüştür. Yine hayvan deneylerinde morfin ve NSAİ'ler ile kombine edildiklerinde bu ilaçların analjezik etkilerini arttırabildikleri gösterilmiştir.³¹¹⁻³¹⁵ Hurley ve ark³¹³. pregabalin ve gabapentin'in düşük dozlarının naproksen sodyum ile kombinasyonunun additif veya sinerjist etki yaparak inatçı enflamatuar ağrılarda naproksen sodyum'un etkinliğini arttırdığını tespit etmişlerdir.

Cerrahi sonrası ağrının geçici nöropatik bir ağrı olduğu ve gabapentinoidlerin postoperatif ağrıda oluşan santral nöronal sensitizasyonu azaltmada yararlı olduğu düşünülmektedir.³¹⁵ Gabapentin ve pregabalin bu ailenin 2 üyesidir. Gabapentin ve pregabalin benzer mekanizmalar ile nörotransmitterler üzerine etki ederler ancak farmakokinetik ve farmakodinamik özellikleri farklıdır. Pregabalin bioyararlanımı, absorpsiyon süresinin kısa olması ve doz artışı ile plazma seviyesinin lineer olarak artması nedeni ile farmakokinetik olarak gabapentin'e üstündür.^{119,316} Preoperatif pregabalin uygulanmasının antihiperalezik etkinliğinin cerrahi sırasında ve sonrasında süreceği ve santral sinir sistemi hipersensitivitesini azaltarak kronik ağrı gibi uzun dönem etkilerin önlenebileceği belirtilmiştir.^{305, 317}

Chizh ve ark.³¹⁸'nin sağlıklı gönüllülerde deneysel olarak elektriksel uyarılar ile oluşturdukları hiperaljezi modellerinde; oral pregabalinin artan miktardaki dozlarının

hiperaljezi ve allodiniyi azalttığını, bunun periferik nosiseptör duyarlanması ile ilgili olmayıp, santral sensitizasyonu azaltarak etkili olduğu belirtilmiştir.

Reuben ve ark.³¹⁹ lomber laminektomi uygulanacak olguları 4 gruba ayırarak cerrahiden 1 saat önce ve 12 saat sonra olacak şekilde; 1. gruba plasebo, 2. gruba celekoksib 400 mg, 3. gruba pregabalin 150 mg, 4. gruba pregabalin 150 mg ve celekoksib 400 mg vermişlerdir. Sonuç olarak; cerrahi öncesi ve sonrasında pregabalin kullanımının ağrının azaltılmasında ve morfin tüketiminde celekoksib kadar etkili olduğu ve her iki ilacın kombinasyonun en etkili tedavi olduğunu bildirmişlerdir.

Choi ve arkadaşları³²⁰ genel anestezi altında lumbal spinal cerrahi planlanan 108 hastada plasebo, pregabalin 150 mg ve pregabalin 150 mg+deksametazon 16 mg olarak üç gruba ayırmışlardır. Çalışma ilaçlarını ameliyattan 1 saat önce başlayarak 12 saatte bir 72 saat boyunca vermişler. Postoperatif ağrı yoğunluğu dinlenmede pregabalin-deksametazon grubunda ilk 24 saatte plasebo grubuna göre daha düşük bulunmuştur. Postoperatif ağrı yoğunluğu hareketle ise her üç tedavi grubunda benzer bulunmuştur. Kombine pregabalin-deksametazon kullanımı analjezik ihtiyacında önemli azalma sağladığını savunmuşlardır.

Gaisenello ve ark.³²¹ genel anestezi ile majör spinal cerrahi planlanan 60 hastayı plasebo ve pregabalin grup olarak iki gruba ayırmışlar ve hasta kontrollü analjezi (HKA) yöntemi ile takip etmişlerdir. Pregabalin grubu ameliyattan 1 saat önce 300 mg olmak üzere ve devamında günde iki defa 150 mg pregabalin verilmiş ve 48 saat aynı doza devam edilmiş. Ameliyattan 8 saat sonra istirahatte ağrı VAS skorları pregabalin grubunda düşük bulunmuş Postoperatif 12 saatte pregabalin grubunda hareketle ağrı VAS skorları yine düşük bulunmuştur. Total morfin kullanımı 48 saatte pregabalin grubunda daha düşük bulunmuştur

Kim ve ark.³²² lumbar spinal füzyon cerrahisinde multimodal analjezi rejiminde cerrahi öncesi oral pregabalinin efektif dozunu araştırmışlardır. Çalışmaya 84 olgu alınmış ve bu hastalar 3 gruba ayrılmıştır. Bu gruplara genel anestezi indüksiyonundan 1 saat önce ve cerrahiden 12 saat sonra plasebo, 75 ve 150 mg pregabalin verilmiş ve cerrahiden sonra tüm olgulara hasta kontrollü analjezi ve VAS >5 olanlara ise ek olarak 30 mg ketorolak uygulanmış. Sonuç olarak; 150 mg pregabalin verilen grupta, opioid kullanımının ve ek analjezik ihtiyacının azaldığı, sedasyon, baş ağrısı, baş dönmesi, görme bozukluğu, bulantı gibi en sık görülen yan etkilerin diğer gruplara göre daha az görüldüğü bildirilmiştir.

Bornemann ve ark.³²³ da tek doz verilen pregabalinin postoperatif opioid tüketimi, mekanik hiperaljezi ve ağrı duyarlılığı üzerine etkisini araştırmışlardır. Hastalara operasyondan 1 saat önce pregabalin (300 mg) veya plasebo vermişlerdir. Pregabalin verilen grupta postoperatif HKA analjezide analjezik tüketimi önemli oranda düşük bulunmuştur. Mekanik ağrıda ise gruplar arasında önemli farklılık saptanmamıştır.

Endoskopik tiroidektomi uygulanan 90 hastada yapılan plasebo-kontrollü randomize kontrollü çalışmada da operasyondan 1 saat önce ve 12 saat sonrasında verilen pregabalinin (150 mg) erken postoperatif ağrıyı (48 saat) etkin bir şekilde azattığı ancak kronik ağrıyı azaltmadığı gösterilmiştir.³²⁴

Agarwal ve ark.³²⁵ Laparoskopik kolesistektomi de operasyonundan 1 saat öncesinde verilen pregabalinin (150 mg) cerrahi sonrası ilk 24 saatte ağrı skorunu ve fentanil tüketimini azalttığını tespit etmişlerdir. Spreng ve ark.³²⁶ yaptıkları çalışmada diskektomi yapılan hastalarda verilen tek doz pregabalinin (150 mg) postoperatif ağrı ve preoperatif anksiyete üzerine olan etkisini araştırmışlardır. Pregabalin verilen grupta preoperatif anksiyetenin, postoperatif ilk 4 saatte VAS ağrı skoru değerlerinin ve morfin

tüketiminin plasebo grubundan daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. Bununla birlikte postoperatif 24. saatte ve postoperatif 7. gündeki ağrı skorları ve yan etkiler arasında bir fark saptamamışlardır

Zhang ve ark.³¹⁶.'nın akut postoperatif ağrıda pregabalinin etkinliği ile ilgili çalışmaları değerlendirdikleri metaanalizde; perioperatif pregabalin uygulamasının cerrahi sonrası ilk 24 saatte ağrı yoğunluğunu ve opioid tüketimini belirgin azalttığı bildirilmiştir. Pregabalin grubunda plaseboya göre daha az kusma ve bulantı; daha fazla sedasyon , baş dönmesi ve kaşıntı tespit etmişlerdir.100-300 mg arasından daki dozlarda ağrı açısından fark bulunamamıştır.

Mishriky ve ark.³²⁷ pregabalin'in etkinliğini akut ağrılar ve kronik ağrı oluşumuna etkisi ile ilgili çalışmaları değerlendirdikleri metaanalizde Zhang ve ark. benzer şekilde plaseboya göre ağrı skolarında ve opioid tüketiminde anlamlı azalma tespit etmişlerdir. Bu çalışmada ayrıca verilen dozlara göre oluşan opioid tüketimini değerlendirdiklerinde, opioid kullanımının 100-150 arasındaki dozlarda ve 300 mg dozunda azaldığını tespit etmişlerdir. Çoklu ve tek doz uygulamaları karşılaştırdıklarında sadece 75 mg 'lık dozda farklılık tespit edilmiş olup diğer bütün dozlarda yanıtlar hem birden fazla seferde toplam olarak hemde aynı doz tek seferde uygulandığında benzerdir.

Lam ve ark.³²⁸. pregabalin'in ameliyat türlerine göre etkinliğini belirlemek için pregabalin kullanılan operasyonları ameliyat tiplerine göre (kardiyotorasik cerrahi,omurga cerrahisi,ortopedi ameliyatları, kbb ameliyatları, jinekolojik ameliyatlar, laparoskopik kolesistomi ve diğer) değerlendirdikleri metaanalizde bütün ameliyat tiplerinde ilk 2 saatte pregabalin grubunda plaseboya göre daha az ağrı tespit edilmiştir.İlk 24 saatte kardiyotorasik cerrahi ve omurga cerrahisi haricinde diğer cerrahi tiplerinde plaseboya göre daha az ağrı tespit edilmiştir.Morfin tüketimi KBB

ameliyatları ve kardiyotorasik cerrahi işlemler dışında diğer cerrahi tiplerinde belirgin olarak azalmıştır. Mishriky ve ark.³²⁷ benzer olarak bu çalışmada tek ve çoklu doz arasında fark gözlenmemiştir.

Di Feng ve ark.³²⁹ cerrahi işlemlerden önce preoperatif tek doz pregabalin uygulanan çalışmaları değerlendirdikleri metaanalizde pregabalin tek doz uygulamanmasının ilk 24 saatteki ağrı skorlarını ve toplam opioid tüketiminin belirgin olarak azaltığını tespit etmişlerdir. Ağrı skorları KBB ameliyatları, abdominal cerrahisi ve toraks cerrahisinde daha çok, jinekolojik ve ortopedik cerrahilerde daha az azalmaktadır. Dozlara göre incelendiğinde 300 mg pregabalin'in akut postoperatif analjezik etkisi tespit edilirken, 75ve 150 mg dozların böyle bir etkisi tespit edilmemiştir. Çalışmalarda tespit edilen bütün yan etkiler 24 saat içinde sona ermiştir.

Moore ve ark.³³⁰ akut ve kronik ağrı üzerine pregabalinin etkilerini inceledikleri çalışmada 300, 450 ve 600 mg günlük dozlarda pregabalin kullanılmış, en etkili tedavi dozunun ve en fazla yan etkinin 600 mg pregabalin kullanan grupta olduğu bildirilmiştir. Engelman ve ark.³³¹ en düşük etkili dozu 225 mg olarak tespit etmişlerdir. Ancak cerrahi türüne göre pregabalin'in etkin dozu değişebilmektedir.

Hill ve ark.³³² gömülü 20 yaş dişlerinin çekiminden sonra postoperatif analjezik olarak 50 ve 300 mg dozunda kullandıklarında 50 mg'lık dozda farklılık tespit etmemişler, 300 mg'lık dozda ise erken postoperatif dönemde analjezik etkinlik görülsede yan etkilerin arttığını tespit etmişlerdir. Cheung ve ark.³³³ benzer işlemde 75 mg, Olmedo-Gaya ve ark.³³⁴ ise toplam 150 mg Pregabalin kullanmışlardır. Diğer 2 ortognatik cerrahi işlemde ise preoperatif 150 mg pregabalin kullanılmıştır. Biz çalışmamızda tek preoperatif 150 ve 75 mg'lık dozları karşılaştırmayı uygun gördük.

Maksillofasiyal alanda pregabalinin kullanıldığı ilk çalışmada Hill ve ark.³³² lokal anestezi altında 3. Molar cerrahisi uygulanan 198 olguyu 4 gruba ayırarak,

operasyon sonrası ağrı hissetmeye başladıklarında tek doz pregabalin 50 mg, pregabalin 300 mg, ibuprofen 400 mg ve plasebo vermişlerdir. Sonuç olarak; 300 mg pregabalin verilen grupta 400 mg ibuprofen verilen gruptan daha uzun süreli bir analjezi sağlanmış, diş çekimi sonrası ağrının dindirilmesinde pregabalinin ibuprofenden daha etkili olduğu ancak baş dönmesi, uykuya meyil ve kusma gibi yan etkilerin daha sık gözlemlendiği belirtilmiştir.

Cheung ve ark.³³³ gömülü 20 yaş dışı çekimlerinde 75 mg pregabalin'in preoperatif ile postoperatif uygulanmasını karşılaştırdıkları çalışmalarında preoperatif grup ilacı işlemden 1 saat önce postoperatif grup ise 1 saat sonra almıştır. İşlem sonrası postoperatif ağrı, sonraki ilk analjezik kullanım ihtiyacı ve toplam analjezik kullanım miktarı değerlendirilmiştir. Postoperatif ağrı 2., 4., 8., 12., 24., 48., ve 72., saatlerde maksimum ağız açıklığı ve dinlenme esnasında NRS ile değerlendirilmiştir. Sonuç olarak ilk 24 saatte postoperatif tedavi grubunda, preoperatif tedavi grubuna göre dinlenme esnasında daha az ağrı tespit edilmiştir. 24 saatten sonra dinlenme esnasındaki ağrı seviyeleri arasında fark yoktur. Maksimum ağız açıklığı esnasında gruplar arasında bütün zaman aralıklarında fark tespit edilmemiştir. Gruplar arasında ilk analjezik ihtiyacı ve toplam analjezik tüketimi açısından fark tespit edilmemiştir. Cheung ve ark. Çalışmada pregabalin'in preemtif etkisini de incelemişlerdir. Preventif etki için 27 saat'i baz almışlardır. İlk 24 saat sonrasında devam eden bir etki göremedikleri için pregabalin 75 mg dental ağrı modelinde preventif etkisi olmadığı sonucuna varmışlardır. Literatürde pregabalin'in preventif etkisi için standart bir zaman aralığı tespit edilmemiştir. Pregabalin'in ortalama yarı-ömrü 6.3 saattir. 5.5 katı ortalama 34,5 saat'e denk gelmektedir. Çalışmamızda yarı ömürleri benzer olduğu için gabapentin için tarif edilen 40 saat sonrası etki preventif etki olarak kabul edilmiştir. Bu çalışmadan

farklı olarak bizim çalışmamızda preventif analjezi için belirlediğimiz 40 saatlik süre sonunda etki görülmüştür.

Olmedo-Gaya ve ark.³³⁴ gömülü 20 yaş dışı çekiminde preoperatif ve postoperatif 2 doz 75 mg pregabalin uyguladıkları grup ile plasebo grubunu karşılaştırmıştır. Sonuç olarak Cheung ve ark. çalışmasına zıt şekilde pregabalin grubunda ilk 24 saatte ağrı yönünden plasebo ile fark olmadığını ve sadece analjezik tüketiminde fark oluştuğunu tespit etmişlerdir. Bizim çalışmamızda bu çalışmaya zıt olarak preoperatif uygulama sonrasında plaseboya göre postoperatif 3.,4.,5.,6.,7. ve 8., saatlerde daha düşük ağrı skorlarına tespit edilmiştir. Buna ek olarak analjezik tüketiminde de fark tespit edilememiştir.

Cillo ve ark.³³⁴ bimaxiller ortognatik cerrahi hastalarında preoperatif olarak pregabalin 150 mg ve celekoksib 400 mg ile plaseboyu karşılaştırmışlardır. İşlem sonrası postoperatif ağrı 36 saat sonra taburculuğu takiben 1 hafta boyunca VAS kalası ile takip edilmiş, işlemden sonra ağrı kontrolü 36 saat için hasta kontrollü analjezi(HKA) ile sonrasında da oksikodon/asetaminofen (5/325 mg) oral tablet ile sağlanmıştır. Erken postoperatif dönemde (ilk 36 saat) VAS değerlendirmesi yapılmamış onun yerine HKA ile morfin kullanımı baz alınmıştır. Çalışmalarında pregabalin celekoksib kombinasyonunun 1 haftalık takip sürecinde VAS değerlerini plaseboya göre anlamlı olarak azaldığını tespit etmişler. Ayrıca hem ilk 36 saatteki morfin kullanımı hemde oksikodon/asetaminofen kullanım miktarı kombinasyon grubunda plaseboya göre anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir. Çalışmamızda benzer şekilde intravenöz ibuprofen ile 150 mg pregabalin kombinasyonu uygulanan grupta, diğer gruplara göre postoperatif ilk 6 günde daha düşük ağrı skorları tespit edilmiştir. Bu zaman aralıklarından 3.gün 3. Ölçümde(16.00) plaseboya göre ,4. ve 5. Gün plasebo ve

ibuprofen ile 75 mg pregabalin kombinasyon grubuna göre istatistiksel olarak daha düşüktür.

Ahıskalıoğlu ve ark.³³⁵ benzer bir çalışmada preoperatif 150 mg pregabalin ve intraoperatif dekstroketoprofen trometamol kombinasyonunu plasebo ile karşılaştırmışlardır. Çalışma sonrasında postoperatif ilk 30 dakika, 1. saat, 2. saat, 4. saat, 8. saat, 12. saat ve 24. saatlerdeki ağrısı VAS skalası ile takip edilmiş. Hastanın ilk 24 saatteki analjezisi için HKA ile fentanil uygulanmıştır. Sonuç olarak kombinasyon grubunda plaseboya göre 30. dakika, 1. saat, 2. saat, 4. saat, 8. saat VAS değerleri anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir. 24 saatlik morfin tüketimi plaseboya göre kombinasyon grubunda anlamlı olarak düşüktür. Plasebo grubunda kombinasyon grubuna göre daha fazla bulantı ve kusma görülsede, diğer yan etkiler bakımından gruplar arasında fark görülmemiştir. Bizim çalışmamızda da Pregabalin 150 mg+ibuprofen grubunun postoperatif ağrı skorları ilk 12 saat içinde 3., 4., 5., 6., 7., 8., 10 saatlerde plaseboya göre, 2. ve 9. Saatte Intrafen grubuna göre, 3. ,8. ,9. ,10. Saatlerde Pregabalin 75+ibuprofen grubuna göre düşük tespit edilmiştir.

Ayrıca Pregabalin 150 mg+ibuprofen grubunun postoperatif ağrı skorları 1 haftalık takip süresince 2. gün 3. Ölçümde (16.00), 3. gün 3. Ölçümde (16.00), 5. gün ve 6 günde saatlerde plaseboya göre 5. ve 6. günlerde Pregabalin 75+ibuprofen grubuna göre istatistiksel olarak düşük tespit edilmiştir. Çalışmamızda toplam ağrı kesici kullanım miktarları gruplar arasında benzerdir. Ancak hastaların işlem sonrası ağrı kesici alma gereksinimi hissettikleri süre Pregabalin 75+ibuprofen grubunda plaseboya göre ; pregabalin 150+ibuprofen grubunda plasebo ve İv ibuprofen grubuna göre anlamlı olarak daha geçtir. Preventif analjezinin amacı cerrahi işlemin herhangi bir aşamasında uygulanan tedavi sayesinde noksius uyaranların santral sensitizasyona neden olmasını engelleyerek akut ağrıyı azaltmaktır. Preventif analjezi etkisi uygulanan

ilacın klinik etki süresinin de ötesinde postoperatif ağrı ve /veya analjezik tüketimini plaseboya, tedavi görmeyen hastalara yada başka bir tedaviye göre azaltması olarak tanımlanır. Preventif etkinin belirlenmesinde belirlenen zaman ilacın yarı ömrünün 5.5 katı olarak hesaplanmaktadır. Buna göre Ibuprofen için 22 saat, Pregabalin için ortalama 40 saat sonra devam eden etki preventif etki olarak tanımlanmaktadır.¹⁰⁹ Çalışmamızda Pregabalin 150+ibuprofen grubunda 3. gün 3. Ölçümde (16.00) plaseboya göre, 4. ve 5. günde ise plasebo ve pregabalin 75+ibuprofen grubuna göre devam eden istatistiksel anlamlı etki tespit edilmiştir. Bu sonuç Pregabalin 150+ibuprofen grubunda preventif etki sağlandığını düşündürmektedir. Çalışmamızda takip süremiz 1 hafta olduğu için cerrahi işlemden 3 ay sonraki ağrı durumunu değerlendirme imkânımız bulunmamaktadır. Ancak diğer cerrahi tiplerinde yapılan benzer çalışmalarda pregabalin'in akut ağrının kronikleşmesini azalttığı tespit edilmiştir. Bu konuda yayınlanmış metaanalizlerde Clarke ve ark.³⁰⁷ cerrahi işlemden sonra pregabalin uygulanan hastalarda 3-6 ay sonra kronik ağrı gelişme insidansını plaseboya göre 0.09(0.02-0.52) (CI %95) olarak tespit etmişlerdir. Benzer olarak Chaparro ve ark.³³⁶ 3 ay sonra kronik ağrı gelişme insidansını 0.70 (CI %95) ve Mishriky ve ark.³²⁷ 6-12 aylarda kronik ağrı gelişme insidansını plaseboya göre sırası ile 0.31 ve 0.47 (CI %95) olarak tespit etmişlerdir.

Pregabalin; yan etki sıklığı düşük, diğer ilaçlarla etkileşimi az, iyi tolere edilebilen bir ilaçtır. Çalışmalarda uykuya meyil, baş dönmesi, konfüzyon, baş ağrısı, ataksi ve kilo artışı gibi yan etkiler bildirilmiştir.^{306, 322, 337} Bu yan etkilerin çoğu pregabalinin kronik kullanımında bildirilmiş olmakla birlikte, postoperatif hastalarda da en sık görülen yan etkiler baş dönmesi, uykuya meyil, kusma ve sedasyon olarak belirtilmiştir.

Hill ve ark.³³² çalışmasında pregabalin 300 mg ile tedavi edilen 50 olgunun 24'ünde (%48) yan etki gözleendiği, en sık gözlenen yan etkilerin de; baş dönmesi, uykuya meyil ve kusma olduğu, istatistiksel olarak diğer üç grupta yan etki açısından farklılık olmadığı bildirilmiştir. Reuben ve ark.³¹⁹'nın yaptığı başka bir çalışmada ise, bulantının; plasebo grubunda 10, kombinasyon (pregabalin 150 mg ve celekoksib 400 mg) grubunda 2 olguda, baş dönmesi; plasebo grubunda 10, kombinasyon grubunda 2, celekoksib grubunda 2 olguda, sedasyon artmasının ise plasebo grubunda 7 olguda, kombinasyon grubunda ise hiç görülmediği bildirilmiştir.

Moore ve ark.³³⁰'nın akut ve kronik ağrı üzerine pregabalinin etkilerini inceledikleri çalışmada 300, 450 ve 600 mg günlük dozlarda pregabalin kullanılmış ve en etkili tedavi dozunun ve en fazla yan etkinin 600 mg pregabalin kullanan grupta; bunların da sıklıkla %15 uykuya meyil, %27-46 baş dönmesi şeklinde olduğu belirtilmiştir. Çalışmamızda plasebo grubunda 1 hastada öfori ve 1 hastada sedasyon, Iv ibuprofen grubunda infüzyonu takiben 1 hastada başağrısı tespit edilmiştir. Pregabalin 75 mg +ibuprofen grubunda 2 hastada uyku hali görülmüş ve 1 hastada işlem sonrası 2. gün kontrolünde iştah artışı öyküsü vermiştir. Pregabalin 150 mg +ibuprofen grubunda 3 hastada uyku hali,1 hastada öfori ve 1 hastada baş dönmesi tespit edildi. Oluşan yan etkiler kendilerini sınırlayan tarzdaydılar ve ilk 12 saat içinde sonlanmışlardır.

Pregabalin 150 mg +ibuprofen grubu ile Pregabalin 75 mg +ibuprofen grubu arasında pregabalin dozu artmasında rağmen yan etki yönünden istatistiksel anlamlı bir fark görülmemiştir.

Sedasyon rejyonel anestezi uygulamalarında var olan anksiyeteden dolayı, yan etkiden ziyade avantaj sayılabilir. Anksiyete bozukluklarında pregabalinin kullanılabilceğini belirten çalışmalar da mevcuttur.³³⁸⁻³⁴⁰ Tassone ve ark.³³⁸ nöropatik ağrı ve anksiyete bozukluklarında pregabalin kullanımını araştırdıkları çalışmalarında;

günde 200-600 mg verilen pregabalinin ağrı skorlarını azalttığını, yaygın ve parsiyel anksiyete bozukluklarının tedavisinde yararlı olabileceğini bildirmişlerdir. Spreng ve ark.³²⁶ diskektomi yapılan hastalarda verilen tek doz pregabalinin (150 mg) postoperatif ağrı ve preoperatif anksiyete üzerine olan etkisini araştırmışlardır. Pregabalin verilen grupta preoperatif anksiyete, postoperatif ilk 4 saatte VAS skorları değerleri ve morfin tüketiminin plasebo grubundan daha düşük olduğunu belirtmişlerdir. Bununla birlikte postoperatif 24. saatte ve postoperatif 7 gündeki ağrı skorları ve yan etkiler arasında bir fark saptamamışlardır

Nutt ve ark.³⁴¹. dental işlem planlanan hastalara işlemden 1 saat önce pregabalin 150 mg uygulamışlar ve anksiyete skalalarında plaseboya göre 2.5-4 saat arası anlamlı düşüş tespit etmişlerdir.

Çalışmamızda Iv ibuprofen 400 mg 'ın gruplardaki antiinflamatuvar etkinliğide değerlendirilmiştir. Pregabalin voltaja bağımlı Ca⁺² kanallarına etki etmektedir. Bilinen antiinflamatuvar bir özelliği tespit edilmemiştir. Yinede IV ibuprofen'in gömülü 20 yaş dişi cerrahisindeki periferik antiinflamatuvar etkilerini değerlendirilmesi için uygulama plasebo grubu ile karşılaştırılırken herhangi bir ek etki yapıp yapmayacağını anlaşılmaması için 4 grup da 2. ve 7. günde oluşan ödem ve trismus yönünden değerlendirilmiştir.

Cerrahi sonrasında ortaya çıkan prostoglandin ve diğer ağrı mediatörleri ağrı, şişlik ve trismus'un oluşumunda etkilidir. Bu nedenle cerrahi işlemin agresifliğinin ağrı, şişlik ve trismusun şiddeti ile ilişkisi mevcuttur.¹⁷ Ağrının ölçülmesi bireyin ağrı eşiğine bağlıdır. Ödem ve trismus ölçümleri ağrıya göre daha objektiftir.⁶⁵ Postoperatif ödem mandibular gömülü 20 yaş dişi dişlerin çekimini takiben 1. ve 2. günde maksimum seviyeye çıkarken 3. günden itibaren azalmaya başlar.³⁴²⁻³⁴⁴

Postoperatif ödem miktarının ölçülmesinde subjektif (palpasyon ve inspeksiyon) ve objektif (2 ve 3 boyutlu kayıt yöntemleri) çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bu yöntemler Manyetik Rezonans görüntüleme, Bilgisayarlı tomografi, Laser Scan, Ultrasonografi, Posteroanterior radyografiler, Fotoğraf ölçüm metodları, Stereofotografi, Pletismografi, 3 boyutlu mekanik cihaz, Yüz arkı (Face-bow) ve hareketli pinler , U şeklinde kıvrılmış tel, VAS yöntemi ve Kranimetrik metottur.^{53,}
230, 244, 343, 345-354

Kranimetrik metot ile ödem ölçümü hastanın yüzündeki belirli referans noktalarının operasyon öncesi ve operasyon sonrası milimetre cinsinden ölçüleriyle elde edilen fasiyal yumuşak kontur değişimleridir. Kulak memesinin yanakla birleştiği nokta-dudak kenarı (comissura labiorum oris), gözün dış kantusu-angulus mandibula ve tragus-ağız köşesi, tragus-yumuşak doku pogonion mesafeleri ödem ölçümü için kullanılan çeşitli referans noktalarıdır. Bu yöntem her ne kadar Bilgisayarlı Tomografi ve Manyetik Rezonans Görüntüleme yöntemi kadar fasiyal yumuşak dokuda kesin ölçüm değeri vermese de fasiyal konturdaki yumuşak doku değişimlerin belirlenmesinde sayısal bir veri elde edilmesini sağlayan basit, masrafsız, zaman kazandıran, hastayı yormayan bir metottur.^{343, 354}

Trismus, cerrahi travma sonucu oluşan ödem ve şişliğe bağlı olarak maksimum ağız açıklığındaki azalmadır. Gömülü 20 yaş dişi cerrahisinden sonra Ağız açmada kısıtlılığın sebebi ağrı, ödem, hematoma ve kas ile tendonlara gelen travma olabileceği gibi bu faktörlerin kombinasyonunda olabilir.^{22,355} Cerrahi sonrası oluşan en yaygın 3 postoperatif komplikasyon arasında objektif olarak en kolay ölçülebilen yöntemdir. Mandibular gömülü 20 yaş dişi dişlerin çekimlerinden sonra trismus operasyondan sonra 24-48 saatlerde maksimumdur ve 7-10 güne kadar devam edebilir.^{22, 356, 357} Amin ve Laskin yüzdeki şişlik miktarını ipek sutur kullanarak objektif olarak ölçmeyi

denenmişlerdir. Bunun için ağız köşesi ile kulak lobu (horizontal mesafe) ve gözün dış kantusu ile mandibula angulusu (vertikal mesafe) ölçülerek yüz oranı tespit edilmiştir. Preoperatif ve postoperatif ölçümler arasındaki fark yüzde olarak hesaplanmıştır.²⁷ Çalışmamızda ödem ve trismus ile ilgili veriler benzer şekilde ölçülerek kaydedilmiştir.

Gömülü diş çekimi ağrı modelinde etkili bir analjezik daha az etkili olan analjezik ile yada plasebo ile karşılaştırıldığında cerrahiden sonraki 7 günlük sürede daha az trismus gözlemlendiği tespit edilmiştir. Steroidler ile plasebo karşılaştırıldığında benzer olarak trismus azalmıştır. Zıt olarak parasetamolun trismus üzerine etkisi zayıftır. Bu durum antienflamatuar özelliğın trismusun azaltılmasında etkili olduğunu göstermektedir. Trismus özellikle gömülü 20 yaş dışı çekimlerinde tek doz analjezik uygulamalarında fonksiyonel etkinliğı gösteren bir değışkendir. Plasebo ile ağrı üzerine etkisi iyi bilinen bir analjezik olan ibuprofen 400'ün karşılaştırıldığı bir çalışmada ibuprofen ve plasebo arasında fark bulunamaması; trismusun patolojik durumlar haricinde psikolojik faktörlerin (ağrı korkusu) etkisi ile de oluşabileceğini düşündürmektedir.²² Çalışmamızda trismus operasyon öncesi ve operasyon sonrası 2. ve 7. günlerde ölçülerek kaydedilmiştir. Preoperatif ve postoperatif farkı 2 ölçüm içinde yüzde olarak hesaplanmıştır. Sonuç olarak 4 grupta da trismus ve ödem ile ilişkili değerler 2. Günden 7. Güne doğru anlamlı olarak azalmaktadır. Ancak plasebo'da dahil gruplar arasında ödem ve trismus ile ilgili değerlerdeki azalmada istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir.

6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER

Lokal anestezi altında kemik retansiyonlu mandibular 20 yaş dişlerinin çekimlerinde preventif IV İbuprofen infüzyonu ile IV İbuprofen infüzyonu ve tek doz 2 farklı Pregabalin dozunun kombinasyonunun postoperatif ağrı üzerine etkilerinin karşılaştırıldığı bu çalışmada şu sonuçlar elde edilmiştir.

1. İntravenöz İbuprofen ile Pregabalin 150 mg grubundaki ortalama VAS bütün zamanlarda diğer gruplardan düşüktür. Bu değerler 1.gün 3., 8., 9. ve 10.saatlerde, 5 ve 6. günlerde İntravenöz İbuprofen+Pregabalin 75 mg grubuna göre ; 1. gün 3., 4., 5., 6., 7. ve 8. saatlerde, 2. ve 3. gün 3. ölçüm zamanında (16.00), 5 ve 6. günlerdeki ölçümlerde plaseboya göre; 1. gün 3., 4. ve 9. saatlerdeki ölçüm zamanlarında İntravenöz ibuprofen grubuna göre daha düşüktür ve bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır.

2-Gruplar arasında 6 günlük toplam postoperatif analjezik kullanım miktarı yönünden fark tespit edilmemiştir.

3-Postoperatif ilk analjezik ihtiyaç zamanının; İntravenöz ibuprofen +Pregabalin 75 mg ve İntravenöz ibuprofen +Pregabalin 150 mg gruplarında İntravenöz ibuprofen grubuna; ve İntravenöz ibuprofen +Pregabalin 150 mg gruplarında plasebo grubuna göre daha geçtir. Bu durum istatistiksel olarak anlamlıdır.

4- Gruplardaki ortalama ödem ve trismus oranlarının 2. Ve 7. Günlerdeki farkı gruplararası veriler benzer olarak bulunmuş ve istatistiksel olarak anlamlı bir fark elde edilmemiştir.

5-Çalışmamızda İntravenöz ibuprofen+Pregabalin 150 mg grubunda ortalama VAS değerleri 3. gün 3. ölçümde (47 saat sonra) plasebo grubuna; 5.(99 saat sonra) ve 6.(123 saat sonra) günlerde plasebo ve İntravenöz ibuprofen+Pregabalin 75 mg

grubuna göre anlamlı olarak daha düşüktür. Bu durum preventif etki olarak tespit edilmiştir.

6-İlacı bağı ve işleme bağı oluşan komplikasyonlar yönünden gruplar arasında fark tespit edilmemiştir. İntravenöz ibuprofen+Pregabalin 150 mg grubu ile İntravenöz ibuprofen+Pregabalin 75 mg grubu arasında pregabalin dozunun artması sonucu oluşan ilacı bağı komplikasyonlarda artış görülmemiştir.

Elde edilen bu sonuçlara göre preventif İntravenöz İbuprofen ile 150 mg Pregabalin kombinasyonunun lokal anestezi altında gömülü 20 yaş çekimlerinde postoperatif ağrı kontrolünde ilk 3-8 saat içinde etkili bir yöntem olduğunu ve 3.,5. ve 6. günlerde preventif analjeziyi sağlayabildiği düşündürmektedir.

KAYNAKLAR

1. Hupp JR, Tucker MR, Ellis III E. *Contemporary oral and maxillofacial surgery*. Baskı. Elsevier Health Sciences, 2013.
2. Miloro M, Ghali G, Larsen P, Waite P. *Peterson's principles of oral and maxillofacial surgery*. Baskı. PMPH-USA, 2011 third edition.
3. Türker M YŞ. *Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi*. . Baskı. Atlas Kitapçılık Ticaret Ltd. Şti. Ankara, 1999.
4. Ventä I. Current Care Guidelines for Third Molar Teeth. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2015, 73: 804-805.
5. Fonseca RJM, Turvey RD, Timothy A, Fonseca RJ, Marciani RD, Turvey TA. *Oral and maxillofacial surgery*. Baskı. 2009.
6. Andersson L, Kahnberg K-E, Pogrel MA. *Oral and maxillofacial surgery*. Baskı. John Wiley & Sons, 2012.
7. NIH consensus development conference for removal of third molars. *J Oral Surg*, 1980, 38: 235-236.
8. Summary TFFTM. Summary of the third molar clinical trials: report of the AAOMS Task Force for third molar summary. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2012, 70: 2238-2248.
9. Din Lam DL. *Oral and Maxillofacial Surgery Review: A Study Guide*. 2015.
10. Pell GJ, Gregory B. Impacted mandibular third molars: classification and modified techniques for removal. *Dent Digest*, 1933, 39: 330-338.
11. Winter GB. *Principles of Exodontias as Applied to the Impacted Third Molars: A Complete Treatise on the Operative Technic With Clinical Diagnoses and Radiographic Interpretations*. Baskı. American Medical Book Company, 1926.
12. MacGregor AJ. *The impacted lower wisdom tooth*. Baskı. Oxford University Press, USA, 1985.
13. García AGa, Sampedro FG, Rey JG, Vila PG, Martin MS. Pell-Gregory classification is unreliable as a predictor of difficulty in extracting impacted lower third molars. *British Journal of Oral and Maxillofacial surgery*, 2000, 38: 585-587.
14. Bali A, Bali D, Sharma A, Verma G. Is pederson index a true predictive difficulty index for impacted mandibular third molar surgery? A meta-analysis. *Journal of maxillofacial and oral surgery*, 2013, 12: 359-364.
15. Renton T, Smeeton N, McGurk M. Oral surgery: Factors predictive of difficulty of mandibular third molar surgery. *British dental journal*, 2001, 190: 607-610.
16. Yuasa H, Kawai T, Sugiura M. Classification of surgical difficulty in extracting impacted third molars. *British Journal of Oral and Maxillofacial surgery*, 2002, 40: 26-31.
17. Garcia AG, Sampedro FG, Rey JG, Torreira MG. Trismus and pain after removal of impacted lower third molars. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 1997, 55: 1223-1226.
18. Barreiro-Torres J, Diniz-Freitas M, Lago-Méndez L, Gude-Sampedro F, Gandara-Rey J-M, García-García A. Evaluation of the surgical difficulty in lower third molar extraction. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2010, 15: e869-874.
19. Janjua OS, Baig Z, Manzoor A, Abbas T. Accuracy of Pederson and modified Parant scale for predicting difficulty level of mandibular third molars. *Archives of Orofacial Sciences*, 2013, 8: 9-13.
20. Cooper SAD, Paul J. The value of the dental impaction pain model in drug development. *Analgesia: Methods and Protocols*, 2010: 175-190.
21. Averbuch M, Katzper M. Baseline pain and response to analgesic medications in the postsurgery dental pain model. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 2000, 40: 133-137.
22. Nørholt SE. Treatment of acute pain following removal of mandibular third molars: use of the dental pain model in pharmacological research and development of a comparable animal model. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 1998, 27: 1-41.

23. SA C. Pharmacokinetic/ pharmacodynamic study of ibuprofen formulations. *Clinical Pharmacol Therapy*, (1994) 126.
24. Mehra P, Reebye U, Nadershah M, Cottrell D. Efficacy of anti-inflammatory drugs in third molar surgery: a randomized clinical trial. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 2013, 42: 835-842.
25. Cooper SA, Desjardins PJ. The value of the dental impaction pain model in drug development. *Analgesia: Methods and Protocols*, 2010: 175-190.
26. Gersema L, Baker K. Use of corticosteroids in oral surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 1992, 50: 270-277.
27. Amin MM, Laskin DM. Prophylactic use of indomethacin for prevention of postsurgical complications after removal of impacted third molars. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*, 1983, 55: 448-451.
28. Forsgren H, Heimdahl A, Johansson B, Krekmanov L. Effect of application of cold dressings on the postoperative course in oral surgery. *International journal of oral surgery*, 1985, 14: 223-228.
29. Sisk AL, Bonnington GJ. Evaluation of methylprednisolone and flurbiprofen for inhibition of the postoperative inflammatory response. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*, 1985, 60: 137-145.
30. Hinds EC, Frey KF. Hazards of retained third molars in older persons: report of 15 cases. *The Journal of the American Dental Association*, 1980, 101: 246-250.
31. Lyons CJ, Bruce RA, Frederickson GC, Small GS. Age of patients and morbidity associated with mandibular third molar surgery. *The Journal of the American Dental Association*, 1980, 101: 240-245.
32. Osborn TP, Frederickson G, Small IA, Torgerson TS. A prospective study of complications related to mandibular third molar surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 1985, 43: 767-769.
33. Capuzzi P, Montebugnoli L, Vaccaro MA. Extraction of impacted third molars: a longitudinal prospective study on factors that affect postoperative recovery. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*, 1994, 77: 341-343.
34. Malkawi Z, Al-Omiri MK, Khraisat A. Risk indicators of postoperative complications following surgical extraction of lower third molars. *Medical Principles and Practice*, 2011, 20: 321-325.
35. Sisk AL, Hammer WB, Shelton DW, Joy ED. Complications following removal of impacted third molars: the role of the experience of the surgeon. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 1986, 44: 855-859.
36. Larsen PE. The effect of a chlorhexidine rinse on the incidence of alveolar osteitis following the surgical removal of impacted mandibular third molars. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 1991, 49: 932-937.
37. Bui CH, Seldin EB, Dodson TB. Types, frequencies, and risk factors for complications after third molar extraction. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2003, 61: 1379-1389.
38. Colorado-Bonnin M, Valmaseda-Castellón E, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Quality of life following lower third molar removal. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 2006, 35: 343-347.
39. Sato FRL, Asprino L, de Araújo DES, de Moraes M. Short-term outcome of postoperative patient recovery perception after surgical removal of third molars. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2009, 67: 1083-1091.
40. Tekin U. Gömük akıl dişi operasyonlarında kısa yarı ömürlü diklofenak potasyum ve uzun yarı ömürlü nabumetonun analjezik ve antiinflamatuvar etkilerinin değerlendirilmesi. *Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi ABD. İzmir,; Ege üniversitesi*, (1995)
41. Moore PA, Werther JR, Seldin EB, Stevens CM. Analgesic regimens for third molar surgery: pharmacologic and behavioral considerations. *The Journal of the American Dental Association*, 1986, 113: 739-744.

42. Jackson I, Heidemann B, Wilson J, Power I, Brown R. Double-blind, randomized, placebo-controlled trial comparing rofecoxib with dexketoprofen trometamol in surgical dentistry. *British Journal of Anaesthesia*, 2004, 92: 675-680.
43. Wang H, Ehnert C, Brenner GJ, Woolf CJ. Bradykinin and peripheral sensitization. *Biological chemistry*, 2006, 387: 11-14.
44. Van der Westhuijzen A, Becker P, Morkel J, Roelse J. A randomized observer blind comparison of bilateral facial ice pack therapy with no ice therapy following third molar surgery. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 2005, 34: 281-286.
45. Schultze-Mosgau S, Schmelzeisen R, Frölich J, Schmele H. Use of ibuprofen and methylprednisolone for the prevention of pain and swelling after removal of impacted third molars. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 1995, 53: 2-7.
46. Markiewicz MR, Brady MF, Ding EL, Dodson TB. Corticosteroids reduce postoperative morbidity after third molar surgery: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2008, 66: 1881-1894.
47. Hyrkäs T, Ylipaavalniemi P, Oikarinen V, Paakkari I. A comparison of diclofenac with and without single-dose intravenous steroid to prevent postoperative pain after third molar removal. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 1993, 51: 634-636.
48. Schmelzeisen R, Frölich J-C. Prevention of postoperative swelling and pain by dexamethasone after operative removal of impacted third molar teeth. *European journal of clinical pharmacology*, 1993, 44: 275-277.
49. Kim K, Brar P, Jakubowski J, Kaltman S, Lopez E. The use of corticosteroids and nonsteroidal antiinflammatory medication for the management of pain and inflammation after third molar surgery: a review of the literature. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2009, 107: 630-640.
50. Cerqueira PRF, do Egito Vasconcelos BC, Bessa-Nogueira RV. Comparative study of the effect of a tube drain in impacted lower third molar surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2004, 62: 57-61.
51. Waite PD, Cherala S. Surgical outcomes for suture-less surgery in 366 impacted third molar patients. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2006, 64: 669-673.
52. Khande K, Saluja H, Mahindra U. Primary and secondary closure of the surgical wound after removal of impacted mandibular third molars. *Journal of maxillofacial and oral surgery*, 2011, 10: 112-117.
53. Pasqualini D, Cocero N, Castella A, Mela L, Bracco P. Primary and secondary closure of the surgical wound after removal of impacted mandibular third molars: a comparative study. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 2005, 34: 52-57.
54. Aras MH, Güngörmüş M. Placebo-controlled randomized clinical trial of the effect two different low-level laser therapies (LLLT)—intraoral and extraoral—on trismus and facial swelling following surgical extraction of the lower third molar. *Lasers in medical science*, 2010, 25: 641-645.
55. López-Ramírez M, Vílchez-Pérez MÁ, Gargallo-Albiol J, Arnabat-Domínguez J, Gay-Escoda C. Efficacy of low-level laser therapy in the management of pain, facial swelling, and postoperative trismus after a lower third molar extraction. A preliminary study. *Lasers in medical science*, 2012, 27: 559-566.
56. Laureano Filho JR, e SILVA EDdO, CAMARGO IB, GOUVEIA FM. The influence of cryotherapy on reduction of swelling, pain and trismus after third-molar extraction: a preliminary study. *The Journal of the American Dental Association*, 2005, 136: 774-778.
57. Gümrü OZ, Timoçin N, Külekçi G, Kasaboğlu Ç, Büyükuncu C, Koçak H, Canbaz AE, Balkanlı O. GÖMÜK ALT AKIL DIŞLERİNİN CERRAHİ ÇEKİMLERİNDEN SONRA ORTAYA ÇIKAN KOMPLİKASYONLAR ÜZERİNE AUGMENTİN'İN ETKİSİ-EFFECTIVNESS OF AUGMENTIN ON THE COMPLICATIONS AFTER THE SURGICAL REMOVAL OF IMPACTED MANDIBULAR THIRD MOLAR. *Journal of Istanbul University Faculty of Dentistry*, 1990, 24: 157-166.

58. J. Savin GRO. Third molar surgery- a preliminary report on aspects affecting quality of life in the early postoperative period. *British Journal of Oral and Maxillofacial surgery*, 35.
59. Türker M YŞA, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi. . *Ağız Diş Çene Hastalıkları ve Cerrahisi*. . 3 Baskı. Ankara, Özyurt Matbaacılık; , 2004.
60. Seymour R, Meechan J, Blair G. An investigation into post-operative pain after third molar surgery under local analgesia. *British Journal of Oral and Maxillofacial surgery*, 1985, 23: 410-418.
61. Cheung R, Krishnaswami S, Kowalski K. Analgesic efficacy of celecoxib in postoperative oral surgery pain: a single-dose, two-center, randomized, double-blind, active-and placebo-controlled study. *Clinical therapeutics*, 2007, 29: 2498-2510.
62. Dodson T. Paracetamol is an effective drug to use for pain following oral surgery. *Evidence-based dentistry*, 2007, 8: 79-80.
63. Desjardins PJ, Black PM, Daniels SE, Bird SR, Petruschke RA, Chang DJ, Smugar SS, Tershakovec AM. A double-blind randomized controlled trial of rofecoxib and multidose oxycodone/acetaminophen in dental impaction pain. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2007, 65: 1624-1632.
64. Wells D, Capes J, Powers M. Complications of dentoalveolar surgery. *Oral and maxillofacial surgery*, 2000, 1: 421-438.
65. Erdine S. *Ağrı 3.Baskı*. Baskı. 2007.
66. Melzack R, Casey KL. Sensory, motivational and central control determinants of pain: a new conceptual model. *The skin senses*, 1968, 1.
67. Koneti KK, Jones M. Management of acute pain. *Surgery (Oxford)*, 2016, 34: 84-90.
68. Phillips DM. JCAHO pain management standards are unveiled. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 2000, 284: 428-429.
69. Woolf CJ. Physiological, inflammatory and neuropathic pain. İçinde: *Advances and technical standards in neurosurgery*, Springer, 1987: 39-62.
70. Serpell M. *Handbook of pain management*. Baskı. Springer, 2008.
71. Carr DB, Goudas LC. Acute pain. *The Lancet*, 1999, 353: 2051-2058.
72. Meissner W, Coluzzi F, Fletcher D, Huygen F, Morlion B, Neugebauer E, Pérez AM, Pergolizzi J. Improving the management of post-operative acute pain: priorities for change. *Current Medical Research and Opinion*, 2015, 31: 2131-2143.
73. Ceyhan D, Güleç MS. Postoperatif ağrı sadece nosiseptif ağrı mıdır? *Ağrı*, 2010, 22: 47-52.
74. Okeson JP. *Bell's orofacial pains: the clinical management of orofacial pain*. 6 Baskı. Quintessence Publishing Company Chicago, Ill, USA, 2005.
75. Coutaux A, Adam F, Willer J-C, Le Bars D. Hyperalgesia and allodynia: peripheral mechanisms. *Joint Bone Spine*, 2005, 72: 359-371.
76. McMahon SB, Koltzenburg M, Tracey I, Turk D. *Wall & Melzack's textbook of pain*. Baskı. Elsevier Health Sciences, 2013.
77. Gündoğdu EC. SEMPTOMATİK APİKAL PERİODONTİTİSE SAHİP MOLAR DİŞLERDE FARKLI KRIYOTERAPİ UYGULAMALARININ POSTOPERATİF AĞRIYA ETKİSİ: PROSPEKTİF KLİNİK ÇALIŞMA Endodontik Tedavi ABD. Atatürk üniveristesi, 2016.
78. Chiu IM, von Hehn CA, Woolf CJ. Neurogenic inflammation and the peripheral nervous system in host defense and immunopathology. *Nature neuroscience*, 2012, 15: 1063-1067.
79. Vadivelu N, Hines RL, Urman RD. *Essentials of pain management*. Baskı. Springer, 2011.
80. Ji R-R, Kohno T, Moore KA, Woolf CJ. Central sensitization and LTP: do pain and memory share similar mechanisms? *Trends in neurosciences*, 2003, 26: 696-705.
81. Costigan M, Woolf CJ. Pain: molecular mechanisms. *The Journal of Pain*, 2000, 1: 35-44.
82. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *The Journal of Pain*, 2009, 10: 895-926.
83. Wang H, Woolf CJ. Pain TRPs. *Neuron*, 2005, 46: 9-12.
84. Woolf CJ. A new strategy for the treatment of inflammatory pain. *Drugs*, 1994, 47: 1-9.

85. Woolf CJ, Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management. *The Lancet*, 1999, 353: 1959-1964.
86. Woolf CJ, King AE. Subthreshold components of the cutaneous mechanoreceptive fields of dorsal horn neurons in the rat lumbar spinal cord. *Journal of neurophysiology*, 1989, 62: 907-916.
87. Gracely RH, Lynch SA, Bennett GJ. Painful neuropathy: altered central processing maintained dynamically by peripheral input. *Pain*, 1992, 51: 175-194.
88. Dickenson AH, Sullivan AF. Differential effects of excitatory amino acid antagonists on dorsal horn nociceptive neurones in the rat. *Brain research*, 1990, 506: 31-39.
89. Sorkin LS, Wallace MS. Acute pain mechanisms. *Surgical Clinics of North America*, 1999, 79: 213-229.
90. Crane M, Green P, Gordon N. Pharmacology of opioid and nonopioid analgesics. *Oral and maxillofacial surgery clinics of North America*, 2001, 13: 1-14.
91. Woolf CJ. Windup and central sensitization are not equivalent. *Pain*, 1996, 66: 105-108.
92. Vadivelu N, Mitra S, Narayan D. Recent advances in postoperative pain management. *The Yale journal of biology and medicine*, 2010, 83: 11.
93. Woolf CJ, Costigan M. Transcriptional and posttranslational plasticity and the generation of inflammatory pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1999, 96: 7723-7730.
94. Malamed SF. *Handbook of local anesthesia*. Baskı. Elsevier Health Sciences, 2014.
95. Woolf CJ. Evidence for a central component of post-injury pain hypersensitivity. *Nature*, 1983.
96. Ji R-R, Woolf CJ. Neuronal plasticity and signal transduction in nociceptive neurons: implications for the initiation and maintenance of pathological pain. *Neurobiology of disease*, 2001, 8: 1-10.
97. Rygh LJ, Svendsen F, Fiskå A, Haugan F, Hole K, Tjølsen A. Long-term potentiation in spinal nociceptive systems—how acute pain may become chronic. *Psychoneuroendocrinology*, 2005, 30: 959-964.
98. Shipton E. The transition from acute to chronic post surgical pain. *Anaesthesia and intensive care*, 2011, 39: 824.
99. DeLeo JA. Basic science of pain. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 2006, 88: 58-62.
100. Fletcher MC, Spera JF. Management of acute postoperative pain after oral surgery. *Dental Clinics of North America*, 2012, 56: 95-111.
101. Argoff CE. Recent management advances in acute postoperative pain. *Pain Practice*, 2014, 14: 477-487.
102. Kissin I. Preemptive Analgesia Why Its Effect Is Not Always Obvious. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 1996, 84: 1015-1019.
103. Wall P. The prevention of postoperative pain. *Pain*, 1988, 33: 289-290.
104. Grape S, Tramèr MR. Do we need preemptive analgesia for the treatment of postoperative pain? *Best practice & research Clinical anaesthesiology*, 2007, 21: 51-63.
105. Katz J, Clarke H, Seltzer Ze. Preventive analgesia: quo vadimus? *Anesthesia & Analgesia*, 2011, 113: 1242-1253.
106. Dahl JB, Kehlet H. Preventive analgesia. *Current Opinion in Anesthesiology*, 2011, 24: 331-338.
107. Møiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A Qualitative and Quantitative Systematic Review of Preemptive Analgesia for Postoperative Pain Relief The Role of Timing of Analgesia. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 2002, 96: 725-741.
108. Kissin I. Preemptive analgesia: terminology and clinical relevance. *Anesthesia & Analgesia*, 1994, 79: 809-810.
109. Katz J, Clarke H. Preventive analgesia and beyond: current status, evidence, and future directions. *Clinical pain management. 2nd ed. London: Hodder Arnold*, 2008.

110. Kissin I. A call to reassess the clinical value of preventive (preemptive) analgesia. *Anesthesia & Analgesia*, 2011, 113: 977-978.
111. Ong CK-S, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesthesia & Analgesia*, 2005, 100: 757-773.
112. Ong K, Seymour R, Chen F, Ho V. Preoperative ketorolac has a preemptive effect for postoperative third molar surgical pain. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 2004, 33: 771-776.
113. Rockett M, Wilson T. Acute pain management—new challenges. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 2013, 14: 477-479.
114. Dahl JB, Møiniche S. Pre-emptive analgesia. *British Medical Bulletin*, 2004, 71: 13-27.
115. Management ASoATFoAP. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Acute Pain Management. *Anesthesiology*, 2012, 116: 248.
116. Woolf CJ, Chong M-S. Preemptive analgesia—treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesthesia & Analgesia*, 1993, 77: 362-379.
117. Lussier D, Beaulieu P. *Adjuvant analgesics*. Baskı. Oxford University Press, 2015.
118. Taylor CP, Angelotti T, Fauman E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel $\alpha 2-\delta$ (alpha 2–delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. *Epilepsy research*, 2007, 73: 137-150.
119. Bockbrader HN, Wesche D, Miller R, Chapel S, Janiczek N, Burger P. A comparison of the pharmacokinetics and pharmacodynamics of pregabalin and gabapentin. *Clinical pharmacokinetics*, 2010, 49: 661-669.
120. Stahl SM, Porreca F, Taylor CP, Cheung R, Thorpe AJ, Clair A. The diverse therapeutic actions of pregabalin: is a single mechanism responsible for several pharmacological activities? *Trends in pharmacological sciences*, 2013, 34: 332-339.
121. Bian F LZ, Offord J. Calcium channel $\alpha 2$ -delta type 1 sub-unit is the major binding protein for pregabalin in neocortex, hippocampus, amygdala, and spinal cord: An ex vivo autoradiographic study in $\alpha 2$ delta type 1 genetically modified mice. *Brain Res*, 2006, 1075: 68-80.
122. Gajraj NM. Pregabalin: its pharmacology and use in pain management. *Anesthesia & Analgesia*, 2007, 105: 1805-1815.
123. Vartanian MG, Radulovic LL, Kinsora JJ, Serpa KA, Vergnes M, Bertram E, Taylor CP. Activity profile of pregabalin in rodent models of epilepsy and ataxia. *Epilepsy research*, 2006, 68: 189-205.
124. Dooley DJ, Donovan CM, Meder WP, Whetzel SZ. Preferential action of gabapentin and pregabalin at P/Q-type voltage-sensitive calcium channels: Inhibition of K⁺-evoked [3H]-norepinephrine release from rat neocortical slices. *Synapse*, 2002, 45: 171-190.
125. D ERRANTE L, Petroff OA. Acute effects of gabapentin and pregabalin on rat forebrain cellular GABA, glutamate, and glutamine concentrations. *Seizure*, 2003, 12: 300-306.
126. De Kock MF, Lavand'homme PM. The clinical role of NMDA receptor antagonists for the treatment of postoperative pain. *Best practice & research Clinical anaesthesiology*, 2007, 21: 85-98.
127. Wang D, Bao J-B, Zhang K, Ju L-F, Yu L-Z. Pregabalin for the treatment of neuropathic pain in adults: a systematic review of randomized controlled trials. *Int J Clin Exp Med*, 2017, 10: 16-29.
128. Singh R, Kishore L, Kaur N. Diabetic peripheral neuropathy: current perspective and future directions. *Pharmacological research*, 2014, 80: 21-35.
129. Vickers A. The management of acute pain. *Surgery (Oxford)*, 2010, Volume 28
130. Field M, Oles R, Lewis A, McCleary S, Hughes J, Singh L. Gabapentin (neurontin) and S-(+)-3-isobutylgaba represent a novel class of selective antihyperalgesic agents. *British journal of pharmacology*, 1997, 121: 1513-1522.

131. Guay DR. Pregabalin in neuropathic pain: a more “pharmaceutically elegant” gabapentin? *The American journal of geriatric pharmacotherapy*, 2005, 3: 274-287.
132. Weinbroum AA. Non-opioid IV adjuvants in the perioperative period: pharmacological and clinical aspects of ketamine and gabapentinoids. *Pharmacological research*, 2012, 65: 411-429.
133. Sills GJ. The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Current opinion in pharmacology*, 2006, 6: 108-113.
134. Radulovic L, Busch J, Windsor B, McNally W, Sinz M, Bockbrader H. Pharmacokinetics of the anticonvulsant agent, CI-1008, in laboratory animals. *Pharm Res*, 1996, 13.
135. Jezyk N, Li C, Stewart BH, Wu X, Bockbrader HN, Fleisher D. Transport of pregabalin in rat intestine and Caco-2 monolayers. *Pharmaceutical research*, 1999, 16: 519-526.
136. Lauria-Horner BA, Pohl RB. Pregabalin: a new anxiolytic. *Expert opinion on investigational drugs*, 2003, 12: 663-672.
137. Ben-Menachem E. Pregabalin pharmacology and its relevance to clinical practice. *Epilepsia*, 2004, 45: 13-18.
138. Ceyhan M, Pregabalin TEYBA. Preklinik Veriler. *Türk Nörol Derg*, 2008, 14: 161-171.
139. Jones DL, Sorkin LS. Systemic gabapentin and S (+)-3-isobutyl- γ -aminobutyric acid block secondary hyperalgesia. *Brain research*, 1998, 810: 93-99.
140. French J, Kugler A, Robbins J, Knapp L, Garofalo E. Dose-response trial of pregabalin adjunctive therapy in patients with partial seizures. *Neurology*, 2003, 60: 1631-1637.
141. Arroyo S, Anhut H, Kugler AR, Lee CM, Knapp LE, Garofalo EA, Messmer S. Pregabalin Add-on Treatment: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Dose-Response Study in Adults with Partial Seizures. *Epilepsia*, 2004, 45: 20-27.
142. Jokela R, Ahonen J, Tallgren M, Haanpää M, Korttila K. A randomized controlled trial of perioperative administration of pregabalin for pain after laparoscopic hysterectomy. *Pain*, 2008, 134: 106-112.
143. Mathiesen O, Rasmussen M, Dierking G, Lech K, Hilsted K, Fomsgaard J, Lose G, Dahl JB. Pregabalin and dexamethasone in combination with paracetamol for postoperative pain control after abdominal hysterectomy. A randomized clinical trial. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2009, 53: 227-235.
144. Ittichaikulthol W, Virankabuttra T, Kunopart M, Khamhom W, Putarawuthichai P, Rungphet S. Effects of pregabalin on post operative morphine consumption and pain after abdominal hysterectomy with/without salphingo-oophorectomy: a randomized, double-blind trial. *Medical journal of the Medical Association of Thailand*, 2009, 92: 1318.
145. Brodie MJ, Wilson EA, Wesche DL, Alvey CW, Randinitis EJ, Posvar EL, Hounslow NJ, Bron NJ, Gibson G, Bockbrader HN. Pregabalin drug interaction studies: lack of effect on the pharmacokinetics of carbamazepine, phenytoin, lamotrigine, and valproate in patients with partial epilepsy. *Epilepsia*, 2005, 46: 1407-1413.
146. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *British journal of clinical pharmacology*, 2006, 61: 246-255.
147. McCormack K. The spinal actions of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the dissociation between their anti-inflammatory and analgesic effects. *Drugs*, 1994, 47: 28-45.
148. Koc E, Kucukguzel SG. Medicinal chemistry and anti-inflammatory activity of nitric oxide-releasing NSAID drugs. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 2009, 9: 611-619.
149. Buvanendran A, Kroin JS, Berger RA, Hallab NJ, Saha C, Negrescu C, Moric M, Caicedo MS, Tuman KJ. Upregulation of Prostaglandin E2 and Interleukins in the Central Nervous System and Peripheral Tissue during and after Surgery in Humans. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 2006, 104: 403-410.
150. Woolf CJ. Pain: moving from symptom control toward mechanism-specific pharmacologic management. *Annals of internal medicine*, 2004, 140: 441-451.

151. Gaskell H, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral oxycodone and oxycodone plus paracetamol (acetaminophen) for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2009, 3.
152. Moore RA, Derry S, McQuay HJ. Single dose oral meloxicam for acute postoperative pain in adults. *The Cochrane Library*, 2009.
153. De Oliveira Jr GS, Agarwal D, Benzon HT. Perioperative single dose ketorolac to prevent postoperative pain: a meta-analysis of randomized trials. *Anesthesia & Analgesia*, 2012, 114: 424-433.
154. Organization WH. WHO model list of essential medicines: 16th list (updated) March 2010. 2010.
155. Rainsford K. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology*, 2009, 17: 275-342.
156. Henry D, Lim LL, Rodriguez LAG, Gutthann SP, Carson JL, Griffin M, Savage R, Logan R, Moride Y, Hawkey C. Variability in risk of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs: results of a collaborative meta-analysis. *BMJ*, 1996, 312: 1563-1566.
157. Doyle G, Furey S, Berlin R, Cooper S, Jayawardena S, Ashraf E, Baird L. Gastrointestinal safety and tolerance of ibuprofen at maximum over-the-counter dose. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 1999, 13: 897-906.
158. Risk G. Class: Other Nonsteroidal Anti-inflammatory Agents CAS Number: 15687-271 Brands: Advil, Caldolor, Dristan, Genpril, Haltran, IBU, Ibu-Tab, Menadol, Midol, Motrin, NeoProfen, Reprexain, Vicoprofen.
159. Fanos V, Antonucci R, Zaffanello M. Ibuprofen and acute kidney injury in the newborn. *The Turkish journal of pediatrics*, 2010, 52: 231.
160. Bower JH, Ritz B. Is the answer for Parkinson disease already in the medicine cabinet? Unfortunately not. *Neurology*, 2011, 76: 854-855.
161. Chen H, Jacobs E, Schwarzschild MA, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ, Ascherio A. Nonsteroidal antiinflammatory drug use and the risk for Parkinson's disease. *Annals of neurology*, 2005, 58: 963-967.
162. Gao X, Chen H, Schwarzschild MA, Ascherio A. Use of ibuprofen and risk of Parkinson disease. *Neurology*, 2011, 76: 863-869.
163. McSharry C. Parkinson disease: Could over-the-counter treatment protect against Parkinson disease? *Nature Reviews Neurology*, 2011, 7: 244-244.
164. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, Schein R, Summer WR, Steinberg KP, Fulkerson WJ, Wright PE, Christman BW, Dupont WD. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. *New England Journal of Medicine*, 1997, 336: 912-918.
165. Morris PE, Promes JT, Guntupalli KK, Wright PE, Arons MM. A multi-center, randomized, double-blind, parallel, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of intravenous ibuprofen for the treatment of fever in critically ill and non-critically ill adults. *Critical Care*, 2010, 14: 1.
166. Smith HS, Voss B. Pharmacokinetics of Intravenous Ibuprofen. *Drugs*, 2012, 72: 327-337.
167. Bookstaver PB, Miller AD, Rudisill CN, Norris LB. Intravenous ibuprofen: the first injectable product for the treatment of pain and fever. *Journal of pain research*, 2010, 3: 67.
168. İbrahim KÖSE Mahmut KOPARAL HA, Mustafa KIRTAY Yasin ÇİÇEK. Diş hekimliğinde oral cerrahi işlemlerden sonra en çok tercih edilen analjezik ilaçlar (NSAI) ve etkinlikleri. *Atatürk Üniv. Diş Hek. Fak. Derg*, 2015, 13,: 113-117.
169. Genilaç. Intrafen Kısa ürün bilgisi. 05.02.2015.

170. Chen C-S, Shieh W-R, Lu P-H, Harriman S, Chen C-Y. Metabolic stereoisomeric inversion of ibuprofen in mammals. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology*, 1991, 1078: 411-417.
171. Reichel C, Brugger R, Bang H, Geisslinger G, Brune K. Molecular cloning and expression of a 2-arylpropionyl-coenzyme A epimerase: a key enzyme in the inversion metabolism of ibuprofen. *Molecular pharmacology*, 1997, 51: 576-582.
172. KARABAĞ DSG. Orta Kulak Cerrahisinde Desfluran-remifentanil kombinasyonu ile Propofol-remifentanil kombinasyonunun postoperatif ağrı,erken ve geç derlenme üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması Anestezi ve Reanimasyon İSTANBUL EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ, 2009.
173. ÖZOK DAÖ. ABDOMİNAL HİSTEREKTOMİLERDE POSTOPERATİF İNTRAVENÖZ PARASETAMOL İLE DİKLOFENAK KULLANIMININ İNTRAVENÖZ HASTA KONTROLLÜ ANALJEZİDE MORFİN TÜKETİMİ VE ANALJEZİ KALİTESİ ÜZERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Dr. Lütfi Kırdar Kartal Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
174. Berge DJ, Dolin SJ, Williams AC, Harman R. Pre-operative and post-operative effect of a pain management programme prior to total hip replacement: a randomized controlled trial. *Pain*, 2004, 110: 33-39.
175. Lovich-Sapola J, Smith CE, Brandt CP. Postoperative pain control. *Surgical Clinics of North America*, 2015, 95: 301-318.
176. Stephens J, Laskin B, Pashos C, Pena B, Wong J. The burden of acute postoperative pain and the potential role of the COX-2-specific inhibitors. *Rheumatology*, 2003, 42: 40-52.
177. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, Carter T, Cassidy CL, Chittenden EH, Degenhardt E. Management of Postoperative Pain: A Clinical Practice Guideline From the American Pain Society, the American Society of Regional Anesthesia and Pain Medicine, and the American Society of Anesthesiologists' Committee on Regional Anesthesia, Executive Committee, and Administrative Council. *The Journal of Pain*, 2016, 17: 131-157.
178. Özcengiz D ÖHB. *Anestezi El Kitabı*. Baskı. Adana:, Nobel Tıp Kitabevi Ltd Sti, ;, 1998: 448-449.
179. Smith CM, Colvin JR. Control of acute pain in postoperative and post-traumatic situations. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 2005, 6: 2-6.
180. Demir Y. *Non-pharmacological therapies in pain management*. Baskı. INTECH Open Access Publisher, 2012.
181. Miyoshi H. Systemic nonopioid analgesics. *Bonica's management of pain*, 2001: 1667-1709.
182. Kutsal Y, Varlı K, Çeliker R, Özer S, Orer H, Aypar Ü, Şahin A, Oruçkaptan H. Ağrıya multidisipliner yaklaşım. *Hacettepe Tıp Dergisi*, 2005, 36: 111-128.
183. TUNCER S. ANALJEZİK KULLANIMLİKELERİK.
184. Devine M, Gerrard G, Renton T. Current practice in mandibular third molar surgery. A national survey of British Association of Oral Surgeons membership. *Oral Surgery*, 2016.
185. Chiapasco M, Crescentini M, Romanoni G. GERMECTOMY OR DELAYED REMOVAL OF MANDIBULAR IMPACTED THIRD MOLARS: THE RELATIONSHIP BETWEEN AGE AND INCIDENCE OF COMPLICATIONS. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 1995, 53: 418-422.
186. Coulthard P. invited review ;Post-operative oral surgery pain: a review. *Oral Surgery*, 2008, 1: 167-177.
187. I Nazaroglu PK, N Dabakas. Postoperatif Pain in Dentistry;a review. *Surgery journals*, 2008, 3: 96-103.
188. Cooper SA, Beaver WT. A model to evaluate mild analgesics in oral surgery outpatients. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1976, 20: 241-250.
189. Penarrocha M, Garcia B, Marti E, Balaguer J. Pain and inflammation after periapical surgery in 60 patients. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2006, 64: 429-433.

190. Cantor M. A comparison of propoxyphene HCl (Darvon) and an analgesic mixture (Percogesic) in pain relief after gingivectomy. *Journal of oral therapeutics and pharmacology*, 1967, 4: 224.
191. Seymour R, Blair G, Wyatt F. Post-operative dental pain and analgesic efficacy. Part I. *British Journal of Oral Surgery*, 1983, 21: 290-297.
192. Singla NK, Desjardins PJ, Chang PD. A comparison of the clinical and experimental characteristics of four acute surgical pain models: dental extraction, bunionectomy, joint replacement, and soft tissue surgery. *PAIN®*, 2014, 155: 441-456.
193. Lökken P, Olsen I, Bruaset I, Norman-Pedersen K. Bilateral surgical removal of impacted lower third molar teeth as a model for drug evaluation: a test with ibuprofen. *European journal of clinical pharmacology*, 1975, 8: 209-216.
194. Seymour R. The use of pain scales in assessing the efficacy of analgesics in post-operative dental pain. *European journal of clinical pharmacology*, 1982, 23: 441-444.
195. Averbuch M, Katzper M. Gender and the placebo analgesic effect in acute pain. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 2001, 70: 287-291.
196. Barden J, Edwards JE, McQuay HJ, Moore RA. Pain and analgesic response after third molar extraction and other postsurgical pain. *Pain*, 2004, 107: 86-90.
197. Mehlich DR, Aspley S, Daniels SE, Bandy DP. Comparison of the analgesic efficacy of concurrent ibuprofen and paracetamol with ibuprofen or paracetamol alone in the management of moderate to severe acute postoperative dental pain in adolescents and adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, single-dose, two-center, modified factorial study. *Clinical therapeutics*, 2010, 32: 882-895.
198. Nørholt SE, Sindet-Pedersen S, Larsen U, Bang U, Ingerslev J, Nielsen O, Hansen HJ, Kj A. Pain control after dental surgery: a double-blind, randomised trial of lornoxicam versus morphine. *Pain*, 1996, 67: 335-343.
199. Juhl GI, Norholt SE, Tonnesen E, Hiesse-Provost O, Jensen TS. Analgesic efficacy and safety of intravenous paracetamol (acetaminophen) administered as a 2 g starting dose following third molar surgery. *European Journal of Pain*, 2006, 10: 371-371.
200. Fricke JR, Hewitt DJ, Jordan DM, Fisher A, Rosenthal NR. A double-blind placebo-controlled comparison of tramadol/acetaminophen and tramadol in patients with postoperative dental pain. *Pain*, 2004, 109: 250-257.
201. Desjardins PJ, Norris LH, Cooper SA, Reynolds DC. Analgesic efficacy of intranasal butorphanol (Stadol NS) in the treatment of pain after dental impaction surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2000, 58: 19-26.
202. Averbuch M, Katzper M. A search for sex differences in response to analgesia. *Archives of internal medicine*, 2000, 160: 3424-3428.
203. Rosseland LA, Stubhaug A. Gender is a confounding factor in pain trials: women report more pain than men after arthroscopic surgery. *Pain*, 2004, 112: 248-253.
204. Taenzer AH, Clark C, Curry CS. Gender affects report of pain and function after arthroscopic anterior cruciate ligament reconstruction. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 2000, 93: 670-675.
205. Savedra MC, Holzemer WL, Tesler MD, Wilkie DJ. Assessment of postoperation pain in children and adolescents using the adolescent pediatric pain tool. *Nursing research*, 1993, 42: 5-9.
206. Chia Y-Y, Chow L-H, Hung C-C, Liu K, Ger L-P, Wang P-N. Gender and pain upon movement are associated with the requirements for postoperative patient-controllediv analgesia: a prospective survey of 2,298 Chinese patients. *Canadian Journal of Anesthesia*, 2002, 49: 249-255.
207. Vetrhus M, Berhane T, Søreide O, Søndena K. Pain persists in many patients five years after removal of the gallbladder: observations from two randomized controlled trials of symptomatic, noncomplicated gallstone disease and acute cholecystitis. *Journal of gastrointestinal surgery*, 2005, 9: 826-831.

208. Unruh AM. Gender variations in clinical pain experience. *Pain*, 1996, 65: 123-167.
209. Seymour R, Blair G, Wyatt F. Post-operative dental pain and analgesic efficacy Part II Analgesic usage and efficacy after dental surgery. *British Journal of Oral Surgery*, 1983, 21: 298-303.
210. Berge TI, Bøe OE. Predictor evaluation of postoperative morbidity after surgical removal of mandibular third molars. *Acta Odontologica Scandinavica*, 1994, 52: 162-169.
211. Faucett J, Gordon N, Levine J. Differences in postoperative pain severity among four ethnic groups. *Journal of pain and symptom management*, 1994, 9: 383-389.
212. Fisher S, Frame J, Rout P, McEntegart D. Factors affecting the onset and severity of pain following the surgical removal of unilateral impacted mandibular third molar teeth. *British dental journal*, 1988, 164: 351-354.
213. Hansson P, Ekblom A, Thomsson M, Fjellner B. Pain development and consumption of analgesics after oral surgery in relation to personality characteristics. *Pain*, 1989, 37: 271-277.
214. Snyder M, Shugars DA, White RP, Phillips C. Pain medication as an indicator of interference with lifestyle and oral function during recovery after third molar surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2005, 63: 1130-1137.
215. Feinmann C, Ong M, Harvey W, Harris M. Psychological factors influencing post-operative pain and analgesic consumption. *British Journal of Oral and Maxillofacial surgery*, 1987, 25: 285-292.
216. Engeland CG, Bosch JA, Cacioppo JT, Marucha PT. Mucosal wound healing: the roles of age and sex. *Archives of surgery*, 2006, 141: 1193-1197.
217. Fillingim RB, King CD, Ribeiro-Dasilva MC, Rahim-Williams B, Riley JL. Sex, gender, and pain: a review of recent clinical and experimental findings. *The Journal of Pain*, 2009, 10: 447-485.
218. Mogil JS. Sex differences in pain and pain inhibition: multiple explanations of a controversial phenomenon. *Nature Reviews Neuroscience*, 2012, 13: 859-866.
219. Lago-Méndez L, Diniz-Freitas M, Senra-Rivera C, Gude-Sampedro F, Rey JMG, García-García A. Relationships between surgical difficulty and postoperative pain in lower third molar extractions. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2007, 65: 979-983.
220. Chandler LP, Laskin DM. Accuracy of radiographs in classification of impacted third molar teeth. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 1988, 46: 656-660.
221. Alvira-González J, Figueiredo R, Valmaseda-Castellón E, Quesada-Gómez C, Gay-Escoda C. Predictive factors of difficulty in lower third molar extraction: A prospective cohort study. *Medicina oral, patología oral y cirugía bucal*, 2016: 0.
222. Akadiri OA, Obiechina AE. Assessment of difficulty in third molar surgery—a systematic review. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2009, 67: 771-774.
223. Diniz-Freitas M, Lago-Méndez L, Gude-Sampedro F, Somoza-Martin JM, Gándara-Rey JM, García-García A. Pederson scale fails to predict how difficult it will be to extract lower third molars. *British Journal of Oral and Maxillofacial surgery*, 2007, 45: 23-26.
224. Pathak S, Vashisth S, Mishra S, Singh SP, Sharma S. Grading of extraction and its relationship with post-operative pain and trismus, along with proposed grading for trismus. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 2014, 8: ZC09.
225. Manuel S, Kumar LS, Varghese MP. A Comprehensive Proforma for Evaluation of Mandibular Third Molar Impactions. *Journal of maxillofacial and oral surgery*, 2014, 13: 378-385.
226. Bello SA, Adeyemo WL, Bamgbose BO, Obi EV, Adeyinka AA. Effect of age, impaction types and operative time on inflammatory tissue reactions following lower third molar surgery. *Head & face medicine*, 2011, 7: 1.
227. de Santana-Santos T, de Souza Santos JAS, Martins Filho PR, da Silva LC, de Oliveira e Silva ED, Gomes ACA. Prediction of postoperative facial swelling, pain and trismus following third molar surgery based on preoperative variables. 2013.

228. Marciani RD. Third molar removal: an overview of indications, imaging, evaluation, and assessment of risk. *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics*, 2007, 19: 1-13.
229. Kim K BP, Jakubowski J, Kaltman S, Lopez E. The use of corticosteroids and nonsteroidal antiinflammatory medication for the management of pain and inflammation after third molar surgery: a review of the literature. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.*, 2009 107: 630-640.
230. Sanmartí-García G, Valmaseda-Castellón E, Gay-Escoda C. Does computed tomography prevent inferior alveolar nerve injuries caused by lower third molar removal? *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2012, 70: 5-11.
231. Martin W, Heymans M, Skorpil N, Forouzanfar T. Can a single pain rating replace a multiple pain rating in third molar surgery studies? Analysis of 220 patients. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 2012, 41: 1010-1013.
232. Mobilio N, Gremigni P, Pramstraller M, Vecchiadini R, Calura G, Catapano S. Explaining pain after lower third molar extraction by preoperative pain assessment. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2011, 69: 2731-2738.
233. Olmedo-Gaya M, Vallecillo-Capilla M, Galvez-Mateos R. Relation of patient and surgical variables to postoperative pain and inflammation in the extraction of third molars. *Medicina oral: organo oficial de la Sociedad Espanola de Medicina Oral y de la Academia Iberoamericana de Patologia y Medicina Bucal*, 2001, 7: 360-369.
234. Dworkin RH, Siegfried RN. Are all those pain ratings necessary? *Pain*, 1994, 58: 279.
235. Isik K, Unsal A, Kalayci A, Durmus E. Comparison of three pain scales after impacted third molar surgery. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2011, 112: 715-718.
236. Williamson A, Hoggart B. Pain: a review of three commonly used pain rating scales. *Journal of clinical nursing*, 2005, 14: 798-804.
237. Breivik EK, Björnsson GA, Skovlund E. A comparison of pain rating scales by sampling from clinical trial data. *The Clinical journal of pain*, 2000, 16: 22-28.
238. Marsh-Richard DM, Hatzis ES, Mathias CW, Venditti N, Dougherty DM. Adaptive Visual Analog Scales (AVAS): a modifiable software program for the creation, administration, and scoring of visual analog scales. *Behavior research methods*, 2009, 41: 99-106.
239. Aitken RC. Measurement of feelings using visual analogue scales. *Proceedings of the royal society of medicine*, 1969, 62: 989.
240. Saito Ki, Kaneko A, Machii K, Ohta H, Ohkura M, Suzuki M. Efficacy and safety of additional 200-mg dose of celecoxib in adult patients with postoperative pain following extraction of impacted third mandibular molar: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II study in Japan. *Clinical therapeutics*, 2012, 34: 314-328.
241. Roszkowski MT, Swift JQ, Hargreaves KM. Effect of NSAID administration on tissue levels of immunoreactive prostaglandin E 2, leukotriene B 4, and (S)-flurbiprofen following extraction of impacted third molars. *Pain*, 1997, 73: 339-345.
242. Weil K, Hooper L, Afzal Z, Esposito M, Worthington HV, van Wijk A, Coulthard P. Paracetamol for pain relief after surgical removal of lower wisdom teeth. *The Cochrane Library*, 2007.
243. Henrikson P-Å, Thilander H, Wåhlander LÅ. Voltaren® as an analgesic after surgical removal of a lower wisdom tooth. *International journal of oral surgery*, 1985, 14: 333-338.
244. Beirne OR, Hollander B. The effect of methylprednisolone on pain, trismus, and swelling after removal of third molars. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*, 1986, 61: 134-138.
245. Coulthard P, Haywood D, Tai MA, Jackson-Leech D, Pleuvry B, Macfarlane T. Treatment of postoperative pain in oral and maxillofacial surgery. *British Journal of Oral and Maxillofacial surgery*, 2000, 38: 588-592.
246. Fonseca RJM, Turvey RD, Timothy A, Fonseca RJ, Marciani RD, Turvey TA. *Oral and maxillofacial surgery*. Baski. 2009.

247. Chapman P. Postoperative pain control for outpatient oral surgery. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 1987, 16: 319-324.
248. Esposito M CPeYC. *Wisdom teeth*. Baskı. London:, British Medical Journal Publishing Group, 2008:.
249. Szmyd L, Shannon I, Mohnac A. Control of Postoperative Sequelae in Impacted Third Molar Surgery. *Journal of oral therapeutics and pharmacology*, 1965, 1: 491-496.
250. Seymour R, Hawkesford J, Weldon M, Brewster D. An evaluation of different ibuprofen preparations in the control of postoperative pain after third molar surgery. *British journal of clinical pharmacology*, 1991, 31: 83-87.
251. Habib S, Matthews R, Scully C, Levers B, Shepherd J. A study of the comparative efficacy of four common analgesics in the control of postsurgical dental pain. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*, 1990, 70: 559-563.
252. Dural EAÖ. *Farmakoloji*. Baskı. Nobel Tıp Kitabevleri, 2002.
253. Jackson DL, Moore PA, Hargreaves KM. Preoperative nonsteroidal anti-inflammatory medication for the prevention of postoperative dental pain. *The Journal of the American Dental Association*, 1989, 119: 641-647.
254. Ong CK, Seymour RA. An evidence-based update of the use of analgesics in dentistry. *Periodontology 2000*, 2008, 46: 143-164.
255. Pogatzki-Zahn EM, Zahn PK. From preemptive to preventive analgesia. *Current Opinion in Anesthesiology*, 2006, 19: 551-555.
256. Kissin I. Preemptive analgesia: problems with assessment of clinical significance. *Analgesia: Methods and Protocols*, 2010: 475-482.
257. Elvir-Lazo OL, White PF. The role of multimodal analgesia in pain management after ambulatory surgery. *Current Opinion in Anesthesiology*, 2010, 23: 697-703.
258. Katz J. Timing of treatment and pre-emptive analgesia. 2003.
259. Kelly DJ, Ahmad M, Brull SJ. Preemptive analgesia II: recent advances and current trends. *Canadian Journal of Anesthesia*, 2001, 48: 1091-1101.
260. Kaye AD, Ali SIQ, Urman RD. Perioperative analgesia: Ever-changing technology and pharmacology. *Best practice & research Clinical anaesthesiology*, 2014, 28: 3-14.
261. Kehlet H, Dahl JB. The value of " multimodal" or " balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesthesia & Analgesia*, 1993, 77: 1048-1056.
262. Kehlet H, Werner M, Perkins F. Balanced analgesia. *Drugs*, 1999, 58: 793-797.
263. Maund E, McDaid C, Rice S, Wright K, Jenkins B, Woolacott N. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review. *British Journal of Anaesthesia*, 2011, 106: 292-297.
264. Rosero EB, Joshi GP. Preemptive, preventive, multimodal analgesia: What do they really mean? *Plastic and reconstructive surgery*, 2014, 134: 85S-93S.
265. Tang R, Evans H, Chaput A, Kim C. Multimodal analgesia for hip arthroplasty. *Orthopedic Clinics of North America*, 2009, 40: 377-387.
266. Kissin I. Preemptive analgesia. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 2000, 93: 1138-1143.
267. Yong SL, Coulthard P. Pain after surgery: Can protective analgesia reduce pain? A randomised clinical trial. *International Journal of Surgery*, 2010, 8: 283-289.
268. Buvanendran A, Kroin JS. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Current Opinion in Anesthesiology*, 2009, 22: 588-593.
269. Knotkova H, Pappagallo M. Adjuvant analgesics. *Anesthesiology clinics*, 2007, 25: 775-786.
270. Ramaswamy S, Wilson JA, Colvin L. Non-opioid-based adjuvant analgesia in perioperative care. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*, 2013: mkt012.
271. Toms L, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) with codeine for postoperative pain in adults. *The Cochrane Library*, 2009.

272. Moore A, Collins S, Carroll D, McQuay H. Paracetamol with and without codeine in acute pain: a quantitative systematic review. *Pain*, 1997, 70: 193-201.
273. Savage MG, Henry MA. Preoperative nonsteroidal anti-inflammatory agents: review of the literature. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2004, 98: 146-152.
274. Bailey E, Patel N, Coulthard P. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for pain after oral surgery. *Oral Surgery*, 2014, 7: 152-161.
275. Cardwell ME, Siviter G, Smith AF. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and perioperative bleeding in paediatric tonsillectomy. *The Cochrane Library*, 2005.
276. Zimmel MH. The role of COX-2 inhibitors in the perioperative setting: efficacy and safety-a systematic review. *AANA journal*, 2006, 74: 49.
277. Wickerts L, Warrén SM, Brattwall M, Jakobsson J. Coxibs: is there a benefit when compared to traditional non-selective NSAIDs in postoperative pain management? *Minerva anesthesiologica*, 2011, 77: 1084-1098.
278. Lee A, Cooper MG, Craig JC, Knight JF, Keneally JP. Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on postoperative renal function in adults with normal renal function. *The Cochrane Library*, 2007.
279. Simon RA, Namazy J. Adverse reactions to aspirin and nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs). *Clinical reviews in allergy & immunology*, 2003, 24: 239-251.
280. Morrison BW, FRICKE J, BROWN J, YUAN W, KOTEY P, MEHLISCH D. The optimal analgesic dose of rofecoxib: overview of six randomized controlled trials. *The Journal of the American Dental Association*, 2000, 131: 1729-1737.
281. Rainsford KD. *Ibuprofen: A critical bibliographic review*. Bask1. CRC Press, 2003.
282. Shrestha A, Huang D. Intravenous ibuprofen as an adjunct in acute postoperative pain: A Review. *Journal of Society of Anesthesiologists of Nepal*, 2015, 2: 21-24.
283. Rainsford KD. *Ibuprofen: Pharmacology, Therapeutics and Side Effects*. Bask1. Basel Springer, 2012.
284. Dionne RA, McCullagh L. Enhanced analgesia and suppression of plasma beta-endorphin by the S (+)-isomer of ibuprofen. *Clinical pharmacology and therapeutics*, 1998, 63: 694-701.
285. Troullos E, Hargreaves KM, Dionne RA. Ibuprofen elevates immunoreactive β -endorphin levels in humans during surgical stress. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 1997, 62: 74-81.
286. Troullos ES, Hargreaves KM, Butler DP, Dionne RA. Comparison of nonsteroidal anti-inflammatory drugs, ibuprofen and flurbiprofen, with methylprednisolone and placebo for acute pain, swelling, and trismus. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 1990, 48: 945-952.
287. O'Brien TP, Roszkowski MT, Wolff LF, Hinrichs JE, Hargreaves KM. Effect of a non-steroidal anti-inflammatory drug on tissue levels of immunoreactive prostaglandin E2, immunoreactive leukotriene, and pain after periodontal surgery. *Journal of periodontology*, 1996, 67: 1307-1316.
288. Bauer HC, Duarte FL, Horliana ACRT, Tortamano IP, Perez FEG, Simone JL, Jorge WA. Assessment of preemptive analgesia with ibuprofen coadministered or not with dexamethasone in third molar surgery: a randomized double-blind controlled clinical trial. *Oral and maxillofacial surgery*, 2013, 17: 165-171.
289. Hodkinson DJ, Khawaja N, O'Daly O, Thacker MA, Zelaya FO, Wooldridge CL, Renton TF, Williams SC, Howard MA. Cerebral analgesic response to nonsteroidal anti-inflammatory drug ibuprofen. *Pain*, 2015, 156: 1301-1310.
290. Southworth S, Peters J, Rock A, Pavliv L. A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of intravenous ibuprofen 400 and 800 mg every 6 hours in the management of postoperative pain. *Clinical therapeutics*, 2009, 31: 1922-1935.

291. Singla N, Rock A, Pavliv L. A Multi-Center, Randomized, Double-Blind Placebo-Controlled Trial of Intravenous-Ibuprofen (IV-Ibuprofen) for Treatment of Pain in Post-Operative Orthopedic Adult Patients. *Pain Medicine*, 2010, 11: 1284-1293.
292. Le V, Kurnutala L, SchianodiCola J, Ahmed K, Yarmush J, Eloy JD, Shapiro M, Haile M, Bekker A. Premedication with Intravenous Ibuprofen Improves Recovery Characteristics and Stress Response in Adults Undergoing Laparoscopic Cholecystectomy: A Randomized Controlled Trial. *Pain Medicine*, 2016: pnv113.
293. Sisk AL, Grover BJ. A comparison of preoperative and postoperative naproxen sodium for suppression of postoperative pain. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 1990, 48: 674-678.
294. DIONNE RA, CAMPBELL RA, COOPER SA, HALL DL, BUCKINGHAM B. Suppression of postoperative pain by preoperative administration of ibuprofen in comparison to placebo, acetaminophen, and acetaminophen plus codeine. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 1983, 23: 37-43.
295. Dionne RA, Cooper SA. Evaluation of preoperative ibuprofen for postoperative pain after removal of third molars. *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*, 1978, 45: 851-856.
296. Viswanath A, Vyas H, Klein G, Cyr G, Papageorge M. Assessment of preemptive analgesic effect of Caldolor® vs Ofirmev® on third molar surgery: a prospective, randomized, double-blinded pilot study. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 2015, 44: e161.
297. Po ALW, Zhang W. Analgesic efficacy of ibuprofen alone and in combination with codeine or caffeine in post-surgical pain: a meta-analysis. *European journal of clinical pharmacology*, 1998, 53: 303-311.
298. Pavliv L, Voss B, Rock A. Pharmacokinetics, safety, and tolerability of a rapid infusion of iv ibuprofen in healthy adults. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 2011, 68.
299. Genilaç. Intrafen 400/4 ml infüzyon kullanma talimatı. 5.2.2015.
300. Lui F, Ng K-FJ. Adjuvant analgesics in acute pain. *Expert opinion on pharmacotherapy*, 2011, 12: 363-385.
301. Rosner H, Rubin L, Kestenbaum A. Gabapentin adjunctive therapy in neuropathic pain states. *The Clinical journal of pain*, 1996, 12: 56-58.
302. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, Aldington D, Cole P, Rice AS, Lunn M, Hamunen K, Haanpaa M, Kalso EA. Antiepileptic drugs for neuropathic pain and fibromyalgia-an overview of Cochrane reviews. *The Cochrane Library*, 2013.
303. Tzellos TG, Papazisis G, Amaniti E, Kouvelas D. Efficacy of pregabalin and gabapentin for neuropathic pain in spinal-cord injury: an evidence-based evaluation of the literature. *European journal of clinical pharmacology*, 2008, 64: 851-858.
304. Burke SM, Shorten GD. Perioperative pregabalin improves pain and functional outcomes 3 months after lumbar discectomy. *Anesthesia & Analgesia*, 2010, 110: 1180-1185.
305. Buvanendran A, Kroin JS, Kari M, Tuman KJ. Can a single dose of 300 mg of pregabalin reach acute antihyperalgesic levels in the central nervous system? *Regional anesthesia and pain medicine*, 2010, 35: 535-538.
306. Buvanendran A, Kroin JS, Della Valle CJ, Kari M, Moric M, Tuman KJ. Perioperative oral pregabalin reduces chronic pain after total knee arthroplasty: a prospective, randomized, controlled trial. *Anesthesia & Analgesia*, 2010, 110: 199-207.
307. Clarke H, Bonin RP, Orser BA, Englesakis M, Wijeyesundera DN, Katz J. The prevention of chronic postsurgical pain using gabapentin and pregabalin: a combined systematic review and meta-analysis. *Anesthesia & Analgesia*, 2012, 115: 428-442.
308. Tiippana EM, Hamunen K, Kontinen VK, Kalso E. Do surgical patients benefit from perioperative gabapentin/pregabalin? A systematic review of efficacy and safety. *Anesthesia & Analgesia*, 2007, 104: 1545-1556.
309. Seib RK, Paul JE. Preoperative gabapentin for postoperative analgesia: a meta-analysis. *Canadian Journal of Anesthesia*, 2006, 53: 461-469.

310. Kong V, Irwin M. Gabapentin: a multimodal perioperative drug? *British Journal of Anaesthesia*, 2007, 99: 775-786.
311. Dirks J, Fredensborg BB, Christensen D, Fomsgaard JS, Flyger H, Dahl JB. A randomized study of the effects of single-dose gabapentin versus placebo on postoperative pain and morphine consumption after mastectomy. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 2002, 97: 560-564.
312. Eckhardt K, Ammon S, Hofmann U, Riebe A, Gugeler N, Mikus G. Gabapentin enhances the analgesic effect of morphine in healthy volunteers. *Anesthesia & Analgesia*, 2000, 91: 185-191.
313. Hurley RW, Chatterjea D, Feng MR, Taylor CP, Hammond DL. Gabapentin and pregabalin can interact synergistically with naproxen to produce antihyperalgesia. *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 2002, 97: 1263-1273.
314. Jokinen V, Lilius T, Laitila J, Niemi M, Rauhala P, Kalso E. Pregabalin enhances the antinociceptive effect of oxycodone and morphine in thermal models of nociception in the rat without any pharmacokinetic interactions. *European Journal of Pain*, 2016, 20: 297-306.
315. Dahl JB, Mathiesen O, Møiniche S. 'Protective premedication': an option with gabapentin and related drugs? *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2004, 48: 1130-1136.
316. Zhang J, Ho K-Y, Wang Y. Efficacy of pregabalin in acute postoperative pain: a meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*, 2011, 106: 454-462.
317. Dauri M, Faria S, Gatti A, Celidonio L, Carpenedo R, Sabato AF. Gabapentin and pregabalin for the acute post-operative pain management. A systematic-narrative review of the recent clinical evidences. *Current drug targets*, 2009, 10: 716-733.
318. Chizh B, Göhring M, Tröster A, Quartey G, Schmelz M, Koppert W. Effects of oral pregabalin and aprepitant on pain and central sensitization in the electrical hyperalgesia model in human volunteers. *British Journal of Anaesthesia*, 2007, 98: 246-254.
319. Reuben SS, Buvanendran A, Kroin JS, Raghunathan K. The Analgesic Efficacy of Celecoxib, Pregabalin, and Their Combination for Spinal Fusion Surgery: Retracted. *Anesthesia & Analgesia*, 2006, 103: 1271-1277.
320. Choi YS, Shim J-K, Song JW, Kim JC, Yoo YC, Kwak YL. Combination of pregabalin and dexamethasone for postoperative pain and functional outcome in patients undergoing lumbar spinal surgery: a randomized placebo-controlled trial. *The Clinical journal of pain*, 2013, 29: 9-14.
321. Giancesello L, Pavoni V, Barboni E, Galeotti I, Nella A. Perioperative pregabalin for postoperative pain control and quality of life after major spinal surgery. *Journal of neurosurgical anesthesiology*, 2012, 24: 121-126.
322. Kim JC, Choi YS, Kim KN, Shim JK, Lee JY, Kwak YL. Effective dose of peri-operative oral pregabalin as an adjunct to multimodal analgesic regimen in lumbar spinal fusion surgery. *Spine*, 2011, 36: 428-433.
323. Bornemann-Cimenti H, Lederer A, Wejborra M, Michaeli K, Kern-Pirsch C, Archan S, Rumpold-Seitlinger G, Zigeuner R, Sandner-Kiesling A. Preoperative pregabalin administration significantly reduces postoperative opioid consumption and mechanical hyperalgesia after transperitoneal nephrectomy. *British Journal of Anaesthesia*, 2012, 108: 845-849.
324. Kim SY, Jeong JJ, Chung WY, Kim HJ, Nam K-H, Shim YH. Perioperative administration of pregabalin for pain after robot-assisted endoscopic thyroidectomy: a randomized clinical trial. *Surgical endoscopy*, 2010, 24: 2776-2781.
325. Agarwal A, Gautam S, Gupta D, Agarwal S, Singh P, Singh U. Evaluation of a single preoperative dose of pregabalin for attenuation of postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy. *British Journal of Anaesthesia*, 2008, 101: 700-704.
326. Spreng U, Dahl V, Raeder J. Effect of a single dose of pregabalin on post-operative pain and pre-operative anxiety in patients undergoing discectomy. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2011, 55: 571-576.

327. Mishriky B, Waldron N, Habib A. Impact of pregabalin on acute and persistent postoperative pain: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Anaesthesia*, 2014: aeu293.
328. Lam DM, Choi S-W, Wong SS, Irwin MG, Cheung C-W. Efficacy of Pregabalin in Acute Postoperative Pain Under Different Surgical Categories: A Meta-Analysis. *Medicine*, 2015, 94.
329. Feng D, Wei J, Luo J, Chen Y-Y, Zhu M-Y, Zhang Y, Yang H, Cheng X-Y, Lv X. Preoperative single dose of pregabalin alleviates postoperative pain: systematic review and meta-analysis. *International Journal of Clinical & Experimental Medicine*, 2016, 9.
330. Moore RA, Straube S, Wiffen PJ, Derry S, McQuay HJ. Pregabalin for acute and chronic pain in adults. *The Cochrane Library*, 2009.
331. Engelman E, Cateley F. Efficacy and safety of perioperative pregabalin for postoperative pain: a meta-analysis of randomized-controlled trials. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 2011, 55: 927-943.
332. Hill CMB, M Thomas, David William Walker, R Mathe, H Murray, G. Pregabalin in patients with postoperative dental pain. *European Journal of Pain*, 2001, 5: 119-124.
333. Cheung CW, Choi WS, Leung YY, Lui F, Ng JKF, Hei-Ho AM, Irwin MG. A double-blind randomized crossover study to evaluate the timing of pregabalin for third molar surgery under local anesthesia. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2012, 70: 25-30.
334. Cillo JE, Dattilo DJ. Pre-emptive analgesia with pregabalin and celecoxib decreases postsurgical pain following maxillomandibular advancement surgery: a randomized controlled clinical trial. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2014, 72: 1909-1914.
335. Ahiskalioglu A, Ince İ, Aksoy M, Yalcin E, Ahiskalioglu EO, Kilinc A. Effects of a Single-Dose of Pre-Emptive Pregabalin on Postoperative Pain and Opioid Consumption After Double-Jaw Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2016, 74: 53. e51-53. e57.
336. Chaparro LE, Smith SA, Moore RA, Wiffen PJ, Gilron I. Pharmacotherapy for the prevention of chronic pain after surgery in adults. *The Cochrane Library*, 2013.
337. Schulmeyer MCC, de la Maza J, Ovalle C, Farias C, Vives I. Analgesic effects of a single preoperative dose of pregabalin after laparoscopic sleeve gastrectomy. *Obesity surgery*, 2010, 20: 1678-1681.
338. Tassone DM, Boyce E, Guyer J, Nuzum D. Pregabalin: a novel γ -aminobutyric acid analogue in the treatment of neuropathic pain, partial-onset seizures, and anxiety disorders. *Clinical therapeutics*, 2007, 29: 26-48.
339. Baldwin D, Woods R, Lawson R, Taylor D. Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2011, 342: d1199.
340. Gonano C, Latzke D, Sabeti-Aschraf M, Kettner SC, Chiari A, Gustorff B. The anxiolytic effect of pregabalin in outpatients undergoing minor orthopaedic surgery. *Journal of psychopharmacology*, 2011, 25: 249-253.
341. Nutt D, Mandel F, Baldinetti F. Early onset anxiolytic efficacy after a single dose of pregabalin: double-blind, placebo-and active-comparator controlled evaluation using a dental anxiety model. *Journal of psychopharmacology*, 2008.
342. Graziani F, D'aiuto F, Arduino P, Tonelli M, Gabriele M. Perioperative dexamethasone reduces post-surgical sequelae of wisdom tooth removal. A split-mouth randomized double-masked clinical trial. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 2006, 35: 241-246.
343. Üstün Y, Erdoğan Ö, Esen E, Karsli ED. Comparison of the effects of 2 doses of methylprednisolone on pain, swelling, and trismus after third molar surgery. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2003, 96: 535-539.
344. Micó-Llorens J, Satorres-Nieto M, Gargallo-Albiol J, Arnabat-Dominguez J, Berini-Aytés L, Gay-Escoda C. Efficacy of methylprednisolone in controlling complications after impacted lower third molar surgical extraction. *European journal of clinical pharmacology*, 2006, 62: 693-698.

345. Llewelyn J, Ryan M, Santosh C. The use of magnetic resonance imaging to assess swelling after the removal of third molar teeth. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 1996, 34: 419-423.
346. Esen E, Taşar F, Akhan O. Determination of the anti-inflammatory effects of methylprednisolone on the sequelae of third molar surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 1999, 57: 1201-1206.
347. Kirk DG, Liston PN, Tong DC, Love RM. Influence of two different flap designs on incidence of pain, swelling, trismus, and alveolar osteitis in the week following third molar surgery. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2007, 104: e1-e6.
348. V. G. Gömülü alt yirmi yaş dişlerinin çekiminden sonra postoperatif ödem, ağrı ve trismus üzerine methylprednisolone'un etkisinin karşılaştırılması. . Ankara: 1993.
349. Üçok C. Stereophotogrammetric assessment of the effect of tenoxicam on facial swelling subsequent to third molar surgery. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 1997, 26: 380-382.
350. Milles M, Desjardins PJ, Pawel HE. The facial plethysmograph: A new instrument to measure facial swelling volumetrically. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 1985, 43: 346-352.
351. Lokken P, Straumsheim PA, Tveiten D, Skjelbred P, Borchgrevink CF. Effect of homoeopathy on pain and other events after acute trauma: placebo controlled trial with bilateral oral surgery. *BMJ*, 1995, 310: 1439-1442.
352. Krekmanov L, Nordenram Å. Postoperative complications after surgical removal of mandibular third molars: effects of penicillin V and chlorhexidine. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 1986, 15: 25-29.
353. de Brabander EC, Cattaneo G. The effect of surgical drain together with a secondary closure technique on postoperative trismus, swelling and pain after mandibular third molar surgery. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 1988, 17: 119-121.
354. Osunde O, Adebola R, Saheeb B. A comparative study of the effect of suture-less and multiple suture techniques on inflammatory complications following third molar surgery. *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 2012, 41: 1275-1279.
355. Moore PA, Brar P, Smiga ER, Costello BJ. Preemptive rofecoxib and dexamethasone for prevention of pain and trismus following third molar surgery. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2005, 99: E1-E7.
356. Conrad SM, Blakey GH, Shugars DA, Marciani RD, Phillips C, White RP. Patients' perception of recovery after third molar surgery. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 1999, 57: 1288-1294.
357. White RP, Shugars DA, Shafer DM, Laskin DM, Buckley MJ, Phillips C. Recovery after third molar surgery: clinical and health-related quality of life outcomes. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2003, 61: 535-544.

EKLER

EK-1. ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler
<p>Adı Soyadı: Alpin Değirmenci Doğum tarihi: 24.10.1986 Doğum yeri: Balıkesir Medeni hali: Bekar Uyruğu: T.C. Adres: Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Tel: 05077866742 Faks: 05077866742 E-mail: alpn.dds@gmail.com</p>
Eğitim
<p>Lise: Fatma Emin Kutvar Anadolu Lisesi 2005 Lisans: Metin girmek için burayı tıklatın. Yüksek lisans: Ege Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Anabilim Dalı (2005-20011) Doktora: Metin girmek için burayı tıklatın. Metin girmek için burayı tıklatın.</p>
Yabancı Dil Bilgisi
<p>İngilizce:</p> <hr/> <p>Almanca:</p> <hr/> <p>Rusça:</p>
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar
<p>.....</p> <p>.....</p>
İlgi Alanları ve Hobiler
<p>.....</p> <p>.....</p>

EK-2.ETİK KURUL RAPORU (1)



T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
ETİK KURULU

Oturum Tarihi: 29.02.2016

Oturum Sayısı: 03/2016

KARAR

SORUMLU ARAŞTIRMACI	Yrd. Doç. Dr. Ertan YALÇIN
Araştırmanın Açık Adı	Lokal Anestezi Altında Kemik Restorasyonlu Mandibular 20 Yaş Çekimlerinde Preemptif 400mg IV İbuprofen İnfüzyonu ve Tek Doz 2 Farklı Pregabalin Dozunun Kombinasyonunun Post Operatif Ağrı Üzerine Etkisinin Karşılaştırılması
Karar No	12.
Alınan Karar	Sorumlu Araştırmacı Yrd. Doç. Dr. Ertan YALÇIN'nın danışanlığında Arş. Gör. Dt. Alpin Değirmenci'nin yürüteceği "Lokal Anestezi Altında Kemik Restorasyonlu Mandibular 20 Yaş Çekimlerinde Preemptif 400mg IV İbuprofen İnfüzyonu ve Tek Doz 2 Farklı Pregabalin Dozunun Kombinasyonunun Post Operatif Ağrı Üzerine Etkisinin Karşılaştırılması" konulu uzmanlık tezi çalışmasının, Sağlık Bakanlığı tarafından yayımlanan 19 Ağustos 2011 tarih ve 28030 sayılı "Klinik Araştırmalar Hakkındaki Yönetmelik" hükümlerine bağlı kalınarak yapılmak şartıyla kabul edilmesinde bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi.

Prof. Dr. Abubekir HARORLI
Etik Kurul Başkanı

Prof. Dr. Nuran YANIKOĞLU

Prof. Dr. Yusuf Ziya BAYINDIR

Prof. Dr. Kezban Meltem ÇOLAK TOPÇU

Yrd. Doç. Dr. Ali KİKİ

EK-3 ETİK KURUL RAPORU (2)



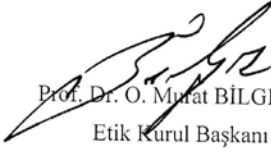
T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞI
ETİK KURULU


Oturum Tarihi: 26.12.2016

Oturum Sayısı: 15/2016

KARAR

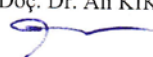
SORUMLU ARAŞTIRMACI	Yrd. Doç. Dr. Ertan YALÇIN Arş. Gör. Dt. Alpin DEĞİRMENCI
Araştırmanın Açık Adı	<i>Lokal Anestezi Altında Kemik Retansiyonlu Mandibular 20 Yaş Diş Çekimlerinde Preventif 400 mg IV İbuprofen İnfüzyonu ile IV İbuprofen İnfüzyonu ve Tek Doz 2 farklı Pregabalin Kombinasyonun Post Operatif Ağrı Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması</i>
Karar No	75.
Alınan Karar	Yrd. Doç. Dr. Ertan YALÇIN'ın yöneticiliğinde Arş. Gör. Dt. Alpin DEĞİRMENCI'nin yürüttüğü " <i>Lokal Anestezi Altında Kemik Resrotasyonlu Mandibular 20 Yaş Çekimlerinde Preemtif 400 mg IV İbuprofen İnfüzyonu ve Tek Doz 2 Farklı Pregabalin Dozunun Kombinasyonunun Post Operatif Ağrı Üzerine Etkisinin Araştırılması</i> " başlıklı uzmanlık tez konusunun " <i>Lokal Anestezi Altında Kemik Retansiyonlu Mandibular 20 Yaş Diş Çekimlerinde Preventif 400 mg IV İbuprofen İnfüzyonu ile IV İbuprofen İnfüzyonu ve Tek Doz 2 farklı Pregabalin Kombinasyonun Post Operatif Ağrı Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması</i> " olarak değiştirilmesinde sakınca olmadığına oybirliği ile karar verildi.


Prof. Dr. O. Murat BİLGE
Etik Kurul Başkanı


Prof. Dr. Nuran YANIKOĞLU


Prof. Dr. Yusuf Ziya BAYINDIR


Prof. Dr. Kezhan Meltem ÇOLAK TOPÇU


Yrd. Doç. Dr. Ali KİKİ

EK-4 ONAM FORMU



ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ ETİK KURUL BİLİMSEL ARAŞTIRMA VE TEZ BAŞVURU FORMU (GÖNÜLLÜLERİN BİLGİLENDİRİLMESİ VE RIZASININ ALINMASI PROTOKOLÜ)



GÖNÜLLÜLERİN BİLGİLENDİRİLDİĞİ VE RIZASININ ALINDIĞI GÖSTEREN ANA ESASLAR

(Araştırmanın ne ile ilgili olduğu ve araştırmanın ismi)

"Lokal Anestezi Altında Kemik Retansiyonlu Mandibular 20 Yaş Diş Çekimlerinde Preventif 400 mg IV İbuprofen İnfüzyonu ile IV İbuprofen İnfüzyonu ve Tek Doz 2 Farklı Pregabalin Kombinasyonunun Postoperatif Ağrı Üzerine Etkilerinin Karşılaştırılması

Sizin de bu araştırmaya katılmanızı öneriyoruz. Ancak hemen söyleyelim ki bu araştırmaya katılıp katılmamakta serbestsiniz. Çalışmaya katılmı gönüllülük esasına dayalıdır. Kararınızdan önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Bu bilgileri okuyup anladıktan sonra araştırmaya katılmak isterseniz formu imzalayınız.

(Araştırmanın amacı ve Kişi veya kişiler için araştırmadan beklenen tıbbi yarar)

Bu çalışmanın amacı lokal anestezi altında kemik retansiyonlu mandibular 20 yaş dişi çekimlerinde preventif IV ibuprofen infüzyonu ile IV ibuprofen infüzyonu ve tek doz 2 farklı pregabalin dozunun kombinasyonunun post operatif ağrı üzerine etkisinin karşılaştırılmasıdır. 20 yaş dişi çekimleri en yaygın oral cerrahi bir işlemdir ve işlem prosedürü sonrasında cerrahi travmaya bağlı olarak ağrı, ödem (şişlik) ve trismus (ağız açıklığında kısıtlılık) oluşabilmektedir. Çalışmaya alt çene tam veya kısmi kemik retansiyonlu 20 yaş dişi çekimi planlanan 80 hastanın katılması planlanmaktadır. Günümüzde cerrahi işlemlerden sonra analjezik ve antiinflamatuvar (ödem azaltıcı) amaçla pek çok ilaç kullanılmaktadır. Bunlar steroidler, non-steroid analjezikler (majestik, aprot, apranax vb.), arasetamol (parol, minoset), narkotik analjezikler (kontramal), lokal anestezi (ultracain, prilokain)dir. Preventif analjezi kombine analjezik uygulamaları ile ve ağrılı uyaran olmadan baskılanmasının ağrı kesici etkinliğin başlamasının işlemden sonraki ağrıyla azaltılabileceği temeline dayanmaktadır. Çene cerrahisinde ortognatik cerrahi ve 20 yaş dişleri çekimi gibi alanlarda yapılan çalışmalarda preventif ilaç kullanımının işlemden sonraki (post operatif) ağrı, şişlik, hareket kısıtlılığı ve analjezik ilaç kullanımını azalttığı tespit edilmiştir. Bunun için işlemden önce non-steroid veya narkotik analjezikler (ağrı kesiciler), gabapentinoidler (epilepsi ilaçları), parasetamol ve steroid yapılı maddeler kullanılmaktadır. İbuprofen (intrafen) analjezik etkinliği kanıtlanmış non-steroid analjezik türü bir ilaçtır. FDA onaylı iki IV NSAİİ ajandan bir tanesidir ve yanık hastaları, kritik durumdaki hastalar ve kalp hastalığı olan bebekler gibi kolayca zarar görebilecek hasta popülasyonunda güvenlik sınırları içinde kullanılabilir. Pregabalin (Lyrica) kronik ağrı tedavisinde (post herpetik nevralji, diabetik nöropati, fibromyalji), kısmi sara (epilepsi) nöbetlerinin tedavisinde diğer nöbet ilaçları ile birlikte ek tedavi olarak ve yaygın anksiyete (kaygı) bozukluğunun tedavisinde kullanılan ve yakın dönemde genel anestezi altında yapılan cerrahilerde post operatif ağrı hissinin azaltmak için kullanılmaya başlanan gabapentinoid türü anti epileptik bir ilaçtır. Aynı zamanda ortognatik cerrahi, 20 yaş dişi çekimlerinden, normal diş çekimleri işlemden sonraki ağrı hissinin ve ağrı kesici kullanım miktarını azalttığını gösteren çok sayıda çalışmalar mevcuttur. Bu çalışma ile oldukça ağrılı bir cerrahi operasyon olan 20 yaş çekimleri sonrası oluşabilecek ağrının şiddetinin ve hissedilme süresinin azaltılması böylece operasyon sonrası dönemde hastanın genel yaşam kalitesinin yükseltilmesi amaçlanmaktadır. Siz de bu çalışmada kullanılacak operasyon sonrası dönemi daha rahat geçirmeniz planlanmaktadır.

Eğer araştırmaya katılmayı kabul ederseniz Yard. Doç. Dr Ertan Yalçın veya onun görevlendireceği bir hekim/araştırmacı tarafından muayene edileceksiniz ve bulgular kaydedilecektir. İnceleme sonucunda uygun görürse bu çalışmaya alınacaksınız. (Çalışmayı yapabilmek için yapılacak tetkik ve işlemleri açıklayınız)

Çalışma 20 yaş operasyonu geçirecek hastalara işlem öncesinde pregabalin ve yiyecek etkileşiminden kaçınmak için 6 saat açlık istenecektir. Hastalar rastgele 4 gruba ayrılacaklar. İşlem öncesinde cerrahi hemşire tarafından damar yolu açılarak 3 gruba da 30 dk IV ibuprofen 400 mg infüzyonu yapılacak. 1. grup işlemden 1 saat önce 1 pregabalin 75 mg tablet, 2. grup 1 pregabalin 150 mg tablet kombinasyonu verilecek, 3. hasta grubu ise 1 plasebo tablet verilecektir. 4. gruba kontrol grubu olacak ve sadece dengeli mayi ile plasebo tablet verilecektir. Size bu dört prosedürden birisi uygulanacak ancak hangi gruba ait olacağınız ile ilgili bilgi verilmeyecektir. İşlem öncesi ve sonrasında size mevcut kaygı durumunuz ile ilgili sorular içeren 1 anket formu cevaplamanız için verilecektir. Hastalara işlem sonrası rutin antibiyotik, analjezik/antiinflamatuvar ve gargara reçete edilecek ve sizden operasyon sonrası verilen ağrı skalasını doldurmanız istenecektir. Hastalar 2-7. günlerde ağrı, şişlik, ağrı açıklığında kısıtlılık, post operatif enfeksiyon, yara iyileşmesinde bozukluk, yara yeri açılması gibi komplikasyonların yakın takibi için çağırılacaklardır. Hastalar mevcut doz ile ağrı kesici (analjezik) kullanacaklar reçer şiddetli ve kontrol edilemeyen ağrıların mevcut ise kontrolü yapan hekim tarafından uygun olan ek kurtarma analjezi hastaya reçete edilebilecektir. İşlem sonrası öneriler hekim tarafından tarafınıza yapılacak olup bu önerilere uymanız iyileşmeniz normal ve sorunsuz olması açısından önemlidir. Ağrı, şişlik, enfeksiyon ve ağrı açıklığının geçici olarak azalmasının kontrol altında olabilmesi için 2-7 gündeki randevularınıza riayet etmeniz gerekmektedir. Size verilecek formları söylenen şekilde doldurmalısınız ve ilave aldığınız ilaçları not etmeniz gerekmektedir. Bunun dışında herhangi bir sorun oluştuğunda hemen doktorunuza haber vermelisiniz. Doktorunuzun tavsiye ettiği ilaçlar dışında herhangi başkibir ilaç kullanmamalısınız.

Hastalarla ilgiden sonra 2. ve 7. gunlerde kontrole çağırılacaklardır.Kalp hastalığı,psikiyatrik hastalığı, epileptik hastalığı, mide ülseri vegastrit hikayesi, astım, kanama bozukluğu, kanser hastalığı, karaciğer hastalığı, böbrek rahatsızlığı, alerjisi olan hastalar;kronik alkol, sedatif, opoid, analjezik, antikolinerjik, antikonvulzan ve semptomematik ilaç kullanımı hikayesi olan hastalar, hamile veya emziren hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Eğer yukarıdaki mevcut hastalıklardan biri veya birkaçına sahip iseniz mutlaka doktorunuza bilgilendirin. Non-steroid analjezik ilaçlara karşı (Mahezik, Arvales, Ibufen, Aprol, Intrafen, Apranax, Apranax fort vb), salisilatlara (asprin, ecoprin, disprin) veya pregabaline(Lyrica) karşı herhangi bir alerji hikayeniz var ise mutlaka doktorunuzu bilgilendirin. Bu ilaçlarinkronik (uzun süreli) kullanımında non-steroid analjezik ilaçlar ve pregabalin için çeşitli yan etkiler görülebilir. Kısa süreli kullanımında(tek sefer yada 2-3 günlök) düşük ihtinall de olsa benzer yan etkiler görülebilir.LYRICA'ya aşağıdaki durumlarda DİKKATLİ KULLANINIZ:• LYRICA ile tedavi, uyku hali ve baş dönmesine neden olabileceğinden, yaşlı hastalarda kaza sonucu yaralanmaların (düşme) oranını artırabilir.Dolayısıyla, 65 yaşın üzerindeyseniz, ilacı tüm yan etkileri konusundayeterli deneyime sahip oluncaya kadar dikkatli olmalısınız. • Diyabetiniz (şeker hastalığı) varsa ve pregabalin kullanımı sırasında kilo aldysanız, diyabet ilaçlarınızda bir değişiklik yapılmasına gerek duyabilirsiniz. •Uzun süreli LYRICA kullanan bazı hastalarda böbrek yetmezliği bildirilmiştir. Eğer idrara çıkmanızda azalma fark ederseniz doktorunuza bildiriniz. Doktorunuz bu durumu düzeltmek için ilaç kullanımını kesebilir. • Kullanım sonrası deneyimde geçici olarak görmede bulanıklık ve göme netliğinde değişiklik bildirilmiştir. Bu belirtiler LYRICA' nın kesilmesi ile iyileşebilir veya sona erebilir. • Omurilik hasarı sonrası gelişen nöropatik ağrı tedavisi görürorsanız,bu tedavi için kullandığınız aynı etkiyi gösteren diğer ilaçların da(ağrı ve spastisite ilaçları gibi) etkisi nedeni ile uyku hali gibi bazı yan etkilerin şiddeti artabilir. • Kullanım sonrası deneyimlerde, LYRICA'nın morfin ve benzeri ağrı kesiciler (opoid analjezikler) gibi kabızlığa sebep olabileceek ilaçlarla birlikte alınması sonucu bağırsak fonksiyonlarında azalma (örn. bağırsak tıkanması, kabızlık) bildirilmiştir. • Sara tedavisinde etkili (antiepileptik) ilaçlarla tedavi edilen bazı hastalarda intihar düşüncesi ve davranışı görülmüştür. Aklınızdan bu tipdüşünceler geçiyor veya butürdavranışlar sergiliyorsanız doktorunuzdan yardım almalısınız

• Alkol veya ilaç bağımlılığı: Şükünüz var ise doktorunuza söyleyiniz. Eğer daha çok ilaç kullanmaya ihtiyacınız olduğunuzu düşünürorsanız bu durumu doktorunuz ile paylaşınız. • LYRICA ile tedavi sırasında veya tedavi sonlandırıldıktan kısa bir süre sonra konvülsiyon (nöbet) bildirilmiştir. Eğer nöbet geçirirseniz derhal doktorunuza ile iletişime geçiniz. • LYRICA kullanan bazı hastalarda, diğer koşulların da etkisi ile beyin fonksiyonlarında azalma (ensefalopati) bildirilmiştir. Ciddi bir karaciğer veya böbrek hastalığı öykünüz var ise, doktorunuza bilgilendiriniz. •LYRICA baş dönmesi ve uyku hali yaratabilir ve dikkatinizi azaltabilir. LYRICA'nın sizi nasıl etkilediğini anlayana kadar araba veya makine kullanmayınız ve tehlikeli olabilecek aktivitelere bulunmayınız. •Bu ürün laktöz içerir. Eğer daha önceden doktorunuz tarafından bazı şekerele karşı dayanıksız olduğunuz söylenmişse bu ilacı almada önce doktorunuzla tenasa geçiniz. •Tüm ilaçlar gibi, LYRICA'nın içeriğinde bulunan maddelere aşırı duyarlılığı olan kişilerde yan etkiler olabilir. Aşağıdakilerden herhangi birini fark ederseniz hemen doktorunuza bildiriniz veya size en yakın hastanenin acil bölümüne başvurunuz: • Yüzde şişme • Dilde şişme

INTRAFEN Klinik çalışmalarda raporlanan en yaygın advers reaksiyonlar, bulantı, gaz, kusma ve baş ağrısıdır. İbuprofen ile yapılan kontrollü denemelerdeadvers olaylar nedeniyle ilacın kesilmesinde en yaygın neden kağıntıdır(<1%).INTRAFEN aşağıdaki durumlarda kullanılmamalıdır: • Koroner arter by-pass graft cerrahisi peri-operatif ağrı tedavisinde, • Gebeliğin son trimesteri şiddetli kalp yetmezliği durumunda, • Şiddetli karaciğer yetmezliği durumunda, • Şiddetli böbrek yetmezliği durumunda.NSAİİ'lerle tedavi edilen hastalarda kardiyovasküler advers olay riskinlen aza indirmek için, en düşük etkili doz en kısa sürede kullanılmalıdır. Önceden kardiyovasküler semptomlar görülmemiş olsa bile, doktor ve hastalar bu tür olayların gelişimine karşı hazırlıklı olmalıdırlar. Hastalar ciddi kardiyovasküler belirti ve/veya semptomlar ve ciddi kardiyovasküler olaylar gerçekleştiğinde yapılacaklar hakkında bilgilendirilmelidir. Hipertansiyon: İbuprofen dahil NSAİİ'lar, yeni hipertansiyon gelişimine veya var olan hipertansiyonun kötüleşmesine yol açabilirler. Her iki durumda da kardiyovasküler olayların oluşma sıklığının artmasına katkıdabulunabilir. İbuprofen dahil NSAİİ'lar hipertansiyonlu hastalarda dikkatli kullanılmalıdır. NSAİİ tedavisinin başlangıcında ve tedavi süresince kan basıncı yakından takip edilmelidir. NSAİİ alınma bağılı olarak ADE inhibitörleri, tiyazid ya da kivrım diuretikleri alan hastalarda, bu tedavilere yetersiz yanıt gelişebilir. Gastrointestinal (GI) etkiler, ülserasyon, kanama ve perforasyon riski: İbuprofen dahil NSAİİ'lar; mide, ince bağırsak veya kalın bağırsak inflamasyonu, kanaması, ülserasyonu ve perforasyonu gibi ölümcül olabilen ciddi gastrointestinal advers olaylara yol açabilirler. Bu ciddi advers olaylar NSAİİ'lar ile tedavi edilen hastalarda herhangi birzamanda, önceden uyarıcı bir semptom vererek ya da herhangi bir semptomvermeksizin ortaya çıkabilir. NSAİİ'ların neden olduğu üst gastrointestinal ülser, büyük kanama ya da perforasyon, 3-6 ay süreyle tedavi gören hastaların yaklaşık %1'inde, bir yıl süreyle tedavi gören hastaların ise %2-4'ünde ortaya çıkmaktadır. Daha uzun süreli kullanımda eğişim devam ederken, tedavi süresince herhangi bir zamanda ciddi gastrointestinal advers olay gelişme olasılığı artar. Önceden Ülser hastalığı ya da gastrointestinal kanama hikayesi olan hastalara İbuprofen dahil NSAİİ'lar önerilirken çok dikkatli olunmalıdır. NSAİİ ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda olası bir gastrointestinal advers olay riskini en aza indirmek için, en düşük etkin doz olası en kısa sürede kullanılmalıdır. Hastalar ve doktorlar NSAİİ tedavisi boyunca, gastrointestinal ülserasyon ve kanama belirti ve semptomlarına karşı hazırlıklı olmalı ve herhangi bir gastrointestinal advers olay şüphesi durumunda derhal değerlendirme ve tedaviyi başlatmalıdır. Ciddi deri reaksiyonları: İbuprofen dahil NSAİİ'lar, ekzfoliyatif dermatit, Stevens-Johnson Sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) gibi ölümcül olabilen ciddi deri reaksiyonlarına neden olabilir. Bu ciddi etkiler herhangi bir uyarıcı semptom olmaksızın ortaya çıkabilir. Hastalar deri üzerinde ciddi belirtilerin işaret ve semptomları hakkında bilgilendirilmeli, deri ödemeleri veya başka bir aşırı duyarlılık belirtisi görüldüğü anda, INTRAFEN tedavisi sonlandırılmalıdır. Astımlı hastalar: Astımlı hastalarda asetil salisilik aside duyarlı astım olabilir. Asetil salisilik asit-duyarlı astım olan hastalarda asetil salisilik asit kullanımı, ölümcül olabilen ciddi bronkospazmla ilişkilendirilmiştir. Bu tür asetil salisilik asit-duyarlı hastalarda asetil salisilik asit ve NSAİİ'lar arasında bronkospazm dahil çapraz reaksiyonlar rapor edildiğinden, INTRAFEN asetil salisilik asit duyarlı hastalarda kontrendikedir. İbuprofenin bu tip hastalarda bronkospazma neden olduğu rapor edildiğinden, bronşiyal astımlı ya da bronşiyal astınhikayesi olan hastalaraİbuprofen uygularken dikkatli olunmalıdır. Karaciğer üzerindeki etkiler: İbuprofen dahil NSAİİ'ları kullanan hastaların %15'inde, bir veya daha fazla karaciğer testinde sınırdışı yükselmeler görülebilir. Bu laboratuvar anomalikleri, devam eden tedavi ile ilerleyebilir, değişmeden kalabilir veya geçici olabilir. Hastalarda NSAİİ'larla yapılan klinik çalışmaların yaklaşık %1'inde, kayda değer ALT, AST yükselmeleri (normal üst değerlerin yaklaşık 3 veya daha fazla katı) rapor edilmiştir. Ek olarak sarılık, fulminant hepatit, karaciğer nekrozu, karaciğer yetmezlik gibi, bazıları ölümlü sonuçlanan nadir ciddi karaciğer reaksiyonları bildirilmiştir. İbuprofen tedavisindeyken, hastada karaciğer fonksiyonunun bozulduğuna dair belirti ve/veya semptomlar oluşmuşsa veya karaciğer testleri anormalse, daha ciddi karaciğer reaksiyonlarının gelişimine yönelik değerlendirme yapılmalıdır. Eğer karaciğer hastalığı gelişimi ile uyumlu klinik belirti ve semptomlar veya sistemik belirtiler (eozinofili, deri ödemeleri vb.) ortaya çıkarsa, İbuprofen tedavisi kesilmelidir. Böbrekler üzerindeki etkiler: Dehidrate olmuş hastalarda INTRAFEN ile tedaviye bağlariken dikkatli olunmalıdır. NSAİİ'ların uzun süre kullanımıpapiller nekroz ve diğer böbrek hasarları ile sonuçlanmaktadır. Böbrek toksisitesi, böbrek perfüzyonunun sağlanmasında prostaglandinlerin telafi edici

Bu çalışmaya katılmanız için sizden herhangi bir ücret istenmeyecektir. Çalışmaya katıldığınız için size ek bir ödeme de yapılmayacaktır. Sizinle ilgili tıbbi bilgiler gizli tutulacak, ancak çalışmanın kalitesini denetleyen görevliler, etik kurullar ya da resmi makamlarca gereği halinde incelenebilecektir.

Proje yürütülmesi esnasında herhangi bir sebep göstermeden aratmadan çekilebilirsiniz(ancak aratma zor durumda brakmamak için aratmadan çekileceimi önceden bildirmemin uygun olacaktır). Bu durumda da sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi kouluyla aratmac tarafından aratma d tutulabilirsiniz.

İster doğrudan, ister dolaylı olsun araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorununun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük talep edilmeyecektir.

(Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, bağlantı kuracağı kişinin ismi, telefonu ve adresi)(Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, bağlantı kuracağı kişinin ismi, telefonu ve adresi)

Arg. Gör.Alpin Değirmençi Atatürk Üniversitesi Diğ Hekimliği Fakültesi Ağız,Diğ ve Çene Cerrahisi ABD
05077066742

BİLGİLENDİRİLMİŞ OLUR FORMU

Yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Kendi başıma belli bir düşünme süresi sonunda adı geçen bu araştırma projesinde "katılımcı" (denek) olarak yer alma kararını aldım. Bu konuda yapılan daveti büyük bir memnuniyet ve gönüllülük içerisinde kabul ediyorum.

Katılımcı

Ad - Soyad

Adres

Telefon

İmza

Velisi

Ad - Soyad

Adres

Telefon

İmza

Katılımcı ile görüşen araştırmacı

Ad - Soyad

Adres

Telefon

İmza

EK-5. HASTA TAKİP FORMU

Hasta Takip Formu

Tarih

Hastanın Adı-Soyadı;

Yaş;

Tel no ;

Cinsiyet;

Eğitim Durumu;

Adress;

Hastanın sistemik hastalıkları;

Düzenli kullandığı ilaç;

Dişin Çekim Nedeni

2. Molar dişte çürük	Protetik tedavi nedeni ile
Kist veya tümör	Komşu dişte kök rezorpsiyonu
Nedeni belli olmayan ağrı	Komşu dişte baskı
Halitozis	İnterapksimal bölgede gıda sıkışması
Ortodontik tedavi nedeni ile	Hasta isteği

Operasyon saati-süresi		
Bölge		
Cerrahi Zorluk		
İntraoperatif sinir teması		
Kanama		
OPG de Mandibular Kanala mesafe	>2	2<
OPG de kanalın diş üzerinde superimpozisyonu	Kanalda dallanma	Kök uçlarında radiolusensi ve kanalda genişleme
Kanalın radioopak sınırında bozulma	Kanalın bifurkasyondan geçmesi	Kök uçlarında radiolusensi ,kök uçlarının kanalla ilişkili olması ve kanalda genişleme

Cerrahi zorluk ;grade 1 sadece elevator ,grade 2 osteotomi+ elevator,grade 3 osteotomi +kron ayrılması ,grade 4 osteotomi+kron+kök seperasyonu

Ağız Açıklığı(interinsizal mesafe)		
Pre operatif	Post operatif 2.gün	Post operatif 7. gün

Ödem Miktarı(mm)	Vertikal ölçüm	Horizontal ölçüm
Pre-operatif		
Post operatif 2. Gün		
Post operatif 7. Gün		

Ağrı

	Vas değeri	Tüketilen analjezik miktarı	İlk analjezik alınan saat	Ek analjezik ihtiyacı
1.gün (4 saatte 1 ölçüm)				
2.gün(4 saatte 1 ölçüm)				
3.gün				
4.gün				
5.gün				
6.gün				
7.gün				
ortalama				

Post operatif Komplikasyon

	2.gün	7.gün
Dilde parestezi		
Dudakta parestezi		
Alveolit		
Post operatif kanama		
Post operatif enfeksiyon		
Apse formasyonu		
İyileşmede gecikme		
Yara yeri açılması		
Trismus miktarı		

Baska herhangi bir sıradışı durum varsa yazınız;

EK-6. VAS SKALASI

VİZUEL ANALOG SKALA (VAS)

Adınız Soyadınız:

Tarih:

Ağrı şiddetinizi aşağıdaki ölçek üzerinde işaretleyiniz.

1.GÜN

Hiç ağrı olmaması

En dayanılmaz ağrı

2.GÜN

Hiç ağrı olmaması

En dayanılmaz ağrı

3.GÜN

Hiç ağrı olmaması

En dayanılmaz ağrı

4.GÜN

Hiç ağrı olmaması

En dayanılmaz ağrı

5.GÜN

Hiç ağrı olmaması

En dayanılmaz ağrı

6.GÜN

Hiç ağrı olmaması

En dayanılmaz ağrı

7.GÜN

Hiç ağrı olmaması

En dayanılmaz ağrı