

TC
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ORTODONTİ ANABİLİM DALI



**BRAKETLEME ÖNCESİ VE SONRASI KULLANILAN
NON-STEROİDAL ANTİENFLAMATUAR ANALJEZİKLERİN
ORTODONTİK DİŞ HAREKETİYLE OLUŞAN AĞRI VE
ENFLAMATUAR MEDIATÖRLERİN SEVİYELERİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Doktora Tezi

Dt. Zeynep Tunçer

Ankara/ 2011

TC

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
ORTODONTİ ANABİLİM DALI



**BRAKETLEME ÖNCESİ VE SONRASI KULLANILAN
NON-STEROİDAL ANTIENFLAMATUAR ANALJEZİKLERİN
ORTODONTİK DİŞ HAREKETİYLE OLUŞAN AĞRI VE
ENFLAMATUAR MEDIATÖRLERİN SEVİYELERİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN İNCELENMESİ**

Doktora Tezi

Dt. Zeynep Tunçer

Ankara/ 2011

Danışman: Doç. Dr. Ömür Polat Özsoy

Bu tez projesi Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje No: D- KA 09/04) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

T.C
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
SAGLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

Ortodonti Dalında Doktora Programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından Doktora Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 08/02/2011

“Braketleme Öncesi ve Sonrası Kullanılan Non- Steroidal Antiinflamatuvar Analjeziklerin Ortodontik Diş Hareketiyle Oluşan Ağrı ve Enflamatuvar Mediatorlerin Seviyeleri Üzerine Etkilerinin İncelenmesi”

TEZ DANIŞMANI: Doç.Dr. Ömür POLAT ÖZSOY

TEZ JÜRİSİ ÜYELERİ

Prof.Dr. Ufuk Toygar MEMİKOĞLU

Prof.Dr. İlken KOCADERELİ

Doç.Dr.Ayça ARMAN ÖZÇİRPİCİ

Doç.Dr. Ömür POLAT ÖZSOY

Yrd.Doç.Dr. Alev YILMAZ

ONAY:Bu tez Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulunca belirlenen yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Yönetim Kurulu'nun 05/02/2011 tarih, 25 sayılı kararıyla kabul edilmiştir.


Prof.Dr. Rengin Erdal
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Lisans eğitimim boyunca tüm bilgi ve deneyimlerini biz öğrencilerine aktarmayı görev edinmiş ve bunu şevkle yapan Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ndeki bütün hocalarıma,

Doktora eğitimim boyunca paylaşımcı ve yenilikçi yaklaşımlarıyla bizleri iyi bir ortodontist olarak yetiştiren ve her zaman desteklerini hissettiğim başta danışman hocam Doç. Dr. Ömür Polat Özsoy, bölüm başkanım Doç. Dr. Ayça Arman Özçirpıcı, bölüm hocalarım Yrd. Doç. Dr. Alev Yılmaz, Yrd. Doç. Dr. Burçak Kaya, Dr. Çağla Şar ve Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi'ndeki bütün hocalarıma,

Tez çalışmalarım boyunca verdikleri destek için Başkent Üniversitesi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Sedef Göçmen, Doç. Dr. Müge Demirbilek ve diğer çalışma arkadaşlarına,

Plasebo tabletlerinin hazırlanmasında karşılıksız destek veren Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknolojileri Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Yılmaz Çapan ve çalışma arkadaşlarına,

Doktora öğrenimim boyunca samimiyetlerini hissettiğim bölüm arkadaşlarıma, teknisyenlerimize ve sekreterlerimize,

Acı, tatlı tüm günlerimi paylaştığım sevgili dostum ve dönem arkadaşım Seçil Çehrelî'ye,

Bütün hayatım boyunca benden sevgisini esirgemeyen, manevi ve maddi her desteği sağlayan aileme ve her adımda yanımda olduğunu hissettiren sevgili eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Yıllar içerisinde sabit ortodontik tedavi yöntemleri iyileştirilmiş olmasına karşın, tedavi sırasındaki ağrı halen hastaların yüzleşmek zorunda oldukları büyük bir problemdir. Bu çift körlü, randomize, kontrollü klinik çalışmanın amacı braketlerin takılmasından sonra braketleme öncesi ve sonrası asetaminofen ve ibuprofen kullanımının etkilerinin karşılaştırmalı olarak değerlendirilmesi ve bu ilaçların dişeti oluşu sıvısındaki prostaglandin E₂ seviyesi üzerine etkilerinin incelenmesidir. Ayrıca, klinik olarak hissedilen ağrı bulguları ile prostaglandin E₂ salınım miktarı arasındaki ilişki araştırılacaktır.

Çalışmamıza 48 (33 kız, 15 erkek; yaş ortalaması: 14,5±2,00 yıl) hasta dahil edilmiştir. Hastalar braketleme öncesi ve sonrası ibuprofen, braketleme öncesi ve sonrası asetaminofen ve braketleme öncesi ve sonrası plasebo gruplarına ayrılmıştır. Ağrı düzeyleri braketlemeden önce, braketlemeden sonra, 1. gün, 2. gün, 3. gün ve 7. günde görsel analog skala ile ölçülmüş ve prostaglandin E₂ düzeylerine bakılması amacıyla eşzamanlı olarak cep sıvısı örneği alınmıştır. Prostaglandin E₂ düzeyleri ELİSA testi ile araştırılmıştır. Elde edilen bulgular Wilcoxon işaret testi ve Kruskal Wallis testi ile değerlendirilmiştir.

Çalışma koşullarına uymayan 3 hasta çalışmadan çıkartılmış, toplam 45 hasta değerlendirmeye alınmıştır. Plasebo grubundaki ağrı 1. günde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş, 2. ve 3. günlerde yüksek kalmış, 7. günde başlangıç seviyesine inmiştir (p<0,0011). İbuprofen grubunda ağrı düzeyleri anlamlı değişiklik göstermemiş, asetaminofen grubunda ise braketlemeden sonraki 1. ve 2. günlerde istatistiksel olarak anlamlı değişiklik bulunmuştur. Prostaglandin E₂ düzeyleri gruplar içinde zamanla beraber anlamlı bir değişim göstermemiştir (p>0,0011). Gruplar arası karşılaştırmada ağrı düzeyleri ve prostaglandin E₂ seviyesi açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır (p>0,003). Ağrı düzeyleri ile prostaglandin E₂ düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki kurulamamıştır (p>0,05).

Sabit ortodontik tedavi sırasında görülen ağrı ihmal edilmemesi gereken bir konudur. Bu çalışmada verilen ibuprofen ve asetaminofen dozları ağrıyı azaltmada plasebo ile benzer bulunmuştur. Analjezik kullanımı ortodontik diş hareketi sırasında prostaglandin E₂ seviyesini etkilememiştir.

Anahtar kelimeler: Ortodontik ağrı, prostaglandin E₂, VAS, asetaminofen, ibuprofen.

ABSTRACT

Despite the improvements in fixed orthodontic treatment procedures over the years, pain during treatment is still a major problem that the patients face. The aim of this double blind, randomized, controlled clinical study is to comparatively evaluate the effects preoperative/postoperative ibuprofen and acetaminophen use after bracket bonding and to investigate the effect of these drugs on the prostaglandin E₂ level in the crevicular fluid. Furthermore, the association between the clinical pain findings and the amount of prostaglandin E₂ release will be investigated.

Forty-six patients (31 girls, 15 boys; mean age: 14.5±2.00 years) were included in our study. The patients were split into preoperative/postoperative ibuprofen, preoperative/postoperative acetaminophen and preoperative/postoperative placebo groups. The pain levels were measured before the placement of appliances, after the placement of appliances, at the 1st day, 2nd day, 3rd day and 7th day on the visual analogue scale and the crevicular fluid samples were collected simultaneously in order to explore the prostaglandin E₂ levels. Prostaglandin E₂ levels were determined with ELISA test. The results were evaluated with Wilcoxon signed ranks test and Kruskal Wallis test.

Three patients who did not agree to the study terms were excluded from the study and a total of 45 patients were evaluated. The pain at 1st day after bonding was found to be statistically significant, and remained at higher levels during 2nd and 3rd days, then decreased at day 7 to baseline values ($p < 0.0011$). In the ibuprofen group the pain levels did not show statistically significant differences, while in the acetaminophen group significant differences were seen at the 1st and 2nd days. The prostaglandin E₂ levels did not show a statistically significant difference with time in the groups ($p > 0.0011$). There were no statistically significant differences between the 3 groups in the pain and prostaglandin E₂ levels ($p > 0.003$). There

was not a statistically significant correlation between pain and prostaglandin E₂ levels ($p>0.05$).

The pain seen during fixed orthodontic treatment is not a neglectible issue. In this study, the pain relief provided by ibuprofen and acetaminophen were found similar to placebo to reduce the pain. Analgesic use did not affect prostaglandin E₂ levels during orthodontic tooth movement.

Key words: Orthodontic pain, prostaglandin E₂, VAS, acetaminophen, ibuprofen.

İÇİNDEKİLER

<u>DİZİN</u>	<u>SAYFA NUMARASI</u>
Özet ve Anahtar Kelimeler	v
Abstract and Key Words	vi
İçindekiler	ix
Kısaltmalar ve Simgeler	xii
Şekiller	xiv
Tablolar	xv
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2. 1 Ağrı Nedir?	3
2. 2 Ağrıyı Etkileyen Faktörler	4
2. 2. 1 İmpulsların Beyin Kökünde Yükselme Düzeyi	4
2. 2. 2 Önceki Ağrı Deneyimleri	5
2. 2. 3 Fizyolojik Faktörler ve Emosyonel Durum	5
2. 2. 4 Davranış Biçimleri	6
2. 2. 5 Cinsiyet	7
2. 2. 6 Yaş	8
2. 2. 7 İnanç ile Beklentilerin Etkisi ve Plasebonun Önemi	8
2. 3 Ağrının Değerlendirilmesi	9
2. 3. 1 Hızlı Uygulanabilir Yüzeysel Ağrı Skalaları	10
2. 3. 2 Çok Boyutlu Ağrı Skalaları	11

2. 4 Ortodontide Ağrı	13
2. 4. 1 Ağrı Görülme Sıklığı	13
2. 4. 2 Ortodontik Diş Hareketi Sırasında Görülen Ağrının Fizyolojisi	13
2. 4. 2. 1 Ortodontik Ağrıda Prostaglandinlerin Önemi	15
2. 4. 3 Ortodontik Diş Hareketi Sırasında Hissedilen Ağrının Karakteristiği	16
2. 4. 4 Ortodontik Kuvvet Tipinin Ağrı Üzerine Etkisi	18
2. 5 Ortodontik Ağrının Giderilmesi	20
2. 5. 1 Ortodontik Ağrının Azaltılması İçin Kullanılan Non-Farmakolojik Yöntemler	20
2. 5. 2 Ortodontik Ağrının Azaltılması İçin Kullanılan Farmakolojik Yöntemler	23
2. 5. 3 NSAİD Uygulamasının Diş Hareketi Üzerine Etkileri	26
2. 5. 4 Ortodontik Ağrının Azaltılmasında NSAİD Kullanımı Üzerine Yapılan Çalışmalar	28
3. BİREYLER VE YÖNTEM	31
3. 1 Bireyler	31
3. 2 Deney Grupları	37
3. 3 Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Toplanması	42
3. 4 Prostaglandin E ₂ Seviyelerinin Ölçülmesi	44
3. 5 İstatistiksel Analiz	48
4. BULGULAR	49
4. 1 Braketleme Sonrası Grup İçi Ağrı Değişimleri	49
4. 2 Braketleme Sonrası Gruplar Arasında Ağrı Değişimlerinin Değerlendirilmesi	57

4. 3 Prostaglandin E ₂ Seviyelerinin Değerlendirilmesi	59
4. 4 Ağrı Düzeyleri ve Prostaglandin E ₂ Seviyelerindeki Değişimler Arasındaki İlişki	62
5. TARTIŞMA	64
5. 1 Amaç, Bireyler ve Yöntem	64
5. 2 Bulgular	69
5. 2. 1 Ortodontik Ağrının Karakteristiği	69
5. 2. 2 Ortodontik Ağrıyı Azaltmak İçin Verilen İlaçların Etkisi	70
5. 2. 3 Verilen İlaçların Prostaglandin E ₂ Sentezi Üzerindeki Etkisi	73
6. SONUÇ	77
7. KAYNAKLAR	78

KISALTMALAR VE SİMGELER

Dişeti Oluğu Sıvısı	DOS
Düşük Doz Lazer Terapisi	LLLT
Food and Drug Administration	FDA
Görsel analog skala- Visual analogue scale	VAS
İnterlökin-1 β	IL-1 β
İnterlökin-6	IL-6
İnterlökin-8	IL-8
Kalsitonin geniyle ilişkili peptid	CGRP
McGill Ağrı Anketi- McGill Pain Questionnaire	MPQ
N- metil- D- aspartat	NMDA
Non- Steroidal Antiinflatuar İlaç	NSAİD
Parat Hormon	PTH
Periodontal Ligament	PDL
Prostaglandin	PG
Prostaglandin E	PGE
Prostaglandin E ₁	PGE ₁
Prostaglandin E ₂	PGE ₂

Sayısal değerlendirme skalası- Numerical rating scale	NRS
Siklik Adenozin Mono Fosfat	cAMP
Siklooksijenaz	COX
Siklooksijenaz- 1	COX-1
Siklooksijenaz- 2	COX-2
Siklooksijenaz- 3	COX-3
Sözel değerlendirme skalası-Verbal rating scale	VRS
Transkütanöz elektriksel sinir uyarılması	TENS
Tümör Nekroz Faktörü- α	TNF- α
Uygun Ağrı Davranışı Anketi- Appropriate Pain Behavior Questionnaire	APBQ
1,25 dihidroksikolekalsiferol	1,25 DHCC

ŞEKİLLER

Şekil 3. 1. Çalışmamızda kullanılan anamnez formu	33
Şekil 3. 2. Gönüllü denek bilgilendirme ve onay formu	35
Şekil 3. 3. Çalışmanın her aşamasındaki katılımcı akışını gösteren CONSORT diagramı	38
Şekil 3. 4. Çalışmamızda kullanılan Ağrı Değerlendirme Formu	41
Şekil 3. 5. DOS örneği toplanmasında kullanılan Periopaper®	43
Şekil 3. 6. Toplanan DOS örneklerinin miktarının ölçülmesinde kullanılan Periotron 8000® cihazı	43
Şekil 3. 7. DOS örneklerinin tampon çözelti ile sulandırılması	45
Şekil 3. 8. Sulandırılmış örneklerin kuyucuklara yerleştirilmesi	45
Şekil 3. 9. Örneklerin üzerine PGE ₂ taşıyıcı eklenmesi	46
Şekil 3. 10. Örneklerin üzerine PGE ₂ monoklonal antikor eklenmesi	46
Şekil 3. 11. Ellman ayırıcı eklenmiş plak	46
Şekil 3. 12. Plak rengini okumak için kullanılan Elx 800 Universal Microplate Reader	47
Şekil 3. 13. PGE ₂ konsantrasyonunun okunduğu plak	47
Şekil 4. 1. Çiğneme sırasında ağrının zaman içindeki seyri	51
Şekil 4. 2. Ön dişler üzerinde ısırma sırasında ağrının zaman içindeki seyri	53
Şekil 4. 3. Arka dişler üzerinde ısırma sırasında ağrının zaman içindeki seyri	55
Şekil 4. 4. Gruplar içinde PGE ₂ konsantrasyonunun zaman içindeki değişimi	60

TABLolar

Tablo 3. 1. Çalışma grupları ve kullanılan ilaçlar	40
Tablo 4. 1. Bireylerin yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları	49
Tablo 4. 2. Takip zamanları içerisinde gruplara göre çiğnemedeki ağrı düzeyleri	52
Tablo 4. 3. Takip zamanları içerisinde gruplara göre ön dişler üzerinde ısırmadaki ağrı düzeyleri	54
Tablo 4. 4. Takip zamanları içerisinde gruplara göre arka dişler üzerinde ısırmadaki ağrı düzeyleri	56
Tablo 4. 5. Braketleme öncesine göre devam eden takip zamanlarında çiğnemedeki, ön ve arka dişler üzerinde ısırmadaki değişimlerin gruplara göre dağılımı	58
Tablo 4. 6. Takip zamanları içerisinde gruplara göre PGE ₂ düzeyleri (pg/μl)	60
Tablo 4. 7. Braketleme öncesine göre devam eden takip zamanlarında PGE ₂ seviyesindeki değişimlerin gruplara göre dağılımı	61
Tablo 4. 8. Braketleme öncesine göre devam eden takip zamanlarında PGE ₂ seviyesindeki değişim ile çiğneme ağrı skorundaki değişim arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri	63

1. GİRİŞ

Ağrı, ortodontik tedavi gören hastaların çoğunun yaşadığı, bazen hastaların tedaviden vazgeçmesine neden olabilecek kadar şiddetli hissedilebilen, olumsuz bir deneyimdir (1). Hastalar ortodontik apareylerin yerleştirilmesinden sonra baskı, gerilme, dişlerin acıması ve ağrı olarak nitelendirdikleri rahatsızlıklar duyarlar (2). Ortodontik kuvvetler dişlere uygulandığı zaman kan akışında değişiklikler başlar ve bu değişim sonucu oluşan akut enflamatuvar cevap, hiperaljeziye neden olan substans P, histamin, encefalin, dopamin, serotonin, prostaglandinler (PG) ve lökotrienler gibi enflamatuvar mediatörlerin salınmasına yol açar (3,4).

Literatürde ortodontik tedavi kaynaklı ağrının hastanın tedaviye olan uyumunu ve hatta günlük yaşamını olumsuz yönde etkilediğine dair pek çok yayın vardır (5,6). Bu nedenle ortodontik tedavide ağrının kontrol edilmesi önemli bir konudur. Ağrı kontrolü amacıyla transkütanöz elektriksel sinir uyarılması (TENS) (7), çeşitli lazer uygulamaları (8), ark telinin yerleştirilmesinden sonra hastaya bite blok ısırtılması (9) gibi çeşitli yöntemler denenmiştir. Sabit ortodontik tedavide ağrı kontrolü için en çok önerilen metod ise non-steroidal antiinflamatuvar ilaçların (NSAİD) kullanımudur (10). Asetaminofen (11), flurbiprofen (12), ibuprofen (13) çeşitli çalışmalarda değerlendirilmiş ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Son yıllarda, ortodontik prosedürlerin uygulanmasından önce alınan analjeziklerin enflamatuvar mediatörlerin salınımını baştan itibaren engellemesinden dolayı ağrı kontrolünde daha başarılı sonuçlar verdiği gösterilmiştir ve tedavi öncesi analjezik kullanımının rutin uygulamaya girmesi önerilmiştir (14, 15, 16, 17).

Bu prospektif, randomize, çift körlü, kontrollü klinik çalışmanın amacı sabit ortodontik tedavi gören hastalarda analjezik olarak braketleme öncesi ve sonrası asetaminofen (parasetamol) ve ibuprofen kullanımının etkilerinin karşılaştırmalı ve plasebo kontrollü olarak subjektif yöntemlerle değerlendirilmesi ve bu ilaçların dişeti oluşu sıvısındaki prostaglandin E₂ (PGE₂) seviyesi üzerine etkilerinin

incelenmesidir. Ayrıca, klinik olarak hissedilen ağrı bulguları ile PGE₂ salınım miktarının uyumlu olup olmadığı araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Ağrı Nedir?

Ağrı yüzyıllardan beri filozoflar ve bilim insanları tarafından anlaşılmaya çalışılan karmaşık bir fenomendir. Aristoteles ağrıyı zevkin karşıtı ve memnuniyetsizlik örneği olan bir duygu olarak tanımlamıştır (18). Geçen iki bin yıllık süreçte bir çok filozof ve bilim insanı ağrı hakkında daha kesin ve farklı hipotezler üretmeye çalışmış, ancak modern fizyoloji bilimi ortaya çıkana dek Aristoteles'in konsepti baskın kalmıştır.

Günümüzde ağrı, Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı tarafından "mevcut veya potansiyel bir doku hasarı veya zarar veren bir uyarana ilişkili, hoş olmayan duyu ve emosyonel bir deneyim" olarak tanımlanmaktadır.

Genel olarak vücudun herhangi bir bölgesinde duyu reseptörleri tarafından zararlı bir uyarana algılandığında periferden ağrı mediatörleri olarak bilinen substans P, histamin, enkefalin, dopamin, serotonin, bradikinin, lökotrienler, sitokinler, katekolaminler ve eikosanoidler gibi kimyasallar salgılanır (4). Duyu nöronlarından gelen bu stimulus A- delta ve C lifleriyle birinci düzen afferent nöronlara aktarılır. Buradan gelen stimulus spinal kordun dorsal boynuzunda ikinci düzen afferent nöronların sinaps yapmasıyla anterolateral spinotalamik yoldaki üçüncü düzen nöronlara aktarılır (19). Bu seviyeden sonra ağrının türüne göre iki iletim sistemi vardır. Neospinotalamik sistem hızlı fizyolojik ağrıyı, paleospinotalamik sistem yavaş patolojik ağrıyı beynin talamus, korteks veya limbik yapılarından ilgili olanına iletir (20).

Diş yapısında bir hasar oluştuğunda pulpadan önemli miktarda substans P salınımı olur (21). Primer afferent sinir lifleri tarafından sentezlenen ve perifer dokularda bulunan substans P ve kalsitonin geniyle ilişkili peptidlerin (CGRP) proenflamatuar özellikleri vardır. Bu mediatörler diğer enflamatuar ajanlarla beraber sinerjistik etki göstererek mast hücrelerinden histamin salgılanmasına ve

plazmanın damar dışına çıkmasına neden olurlar (22). Substans P, önceki etkisine ek olarak, monositlerden interlökin-1 β (IL-1 β), tümör nekroz faktörü- α (TNF- α) ve interlökin-6 (IL-6) salınımını stimüle eder. Bu şekilde başlayan ağrı döngüsüyle zararlı uyarana karşı santral sinir sisteminde gerekli cevabın oluşması sağlanır. Bu mekanizma periferel sinirlerin doku hasarını tespit ederek santral sinir sistemine iletimini sağlamakla beraber enflamasyonun oluşumuna katıldığını ve böylece doku hasarına karşı cevap verdiğini göstermektedir.

Yüz ve ağız bölgesinin duyu ve motor iletimi 5. kranial sinir olan trigeminal sinir tarafından sağlanır. Trigeminal afferent nöronlarla taşınan impulslar dorsal kök hücreleri yoluyla spinal kord nöronlarına iletilir. Bu ikinci düzen nöronlar anterolateral spinotalamik yolda yükselerek talamik nukleuslarda bulunan üçüncü düzen nöronlara ulaşırlar. Talamik nukleusta değerlendirilen impulslar korteksin ilgili bölümlerine iletilerek uyarana karşı gerekli cevabın verilmesi sağlanır (23).

2. 2 Ağrıyı Etkileyen Faktörler

2. 2. 1 İmpulsların Beyin Kökünde Yükselme Düzeyi

1965 yılında Melzack ve Wall tarafından “Kapı Kontrol Teorisi” öne sürülmüştür (24). Buna göre periferel sinirlerden gelen nosiseptif (zararlı) impulslar spinal kordun dorsal boynuzunda bulunan bir kapı mekanizması tarafından modüle ve/veya inhibe edilirler. Periferden gelen uyarılar spinal hücrelerde farklı reaksiyonlara yol açan geniş veya dar çaplı lifler tarafından alınır. Geniş çaplı liflerdeki aktivite iletimin engellenmesine yöneliktir, dar lifler ise iletim yolunu, yani kapıyı açar. Bu mekanizma sayesinde bütün impulslar ağrı olarak algılanmaz. Ancak klinikte önem taşıyan nokta ağrı olarak hissedilen durumun bazen bir uyarana bağlı olmaksızın ortaya çıkabilme olasılığıdır. Normalde ağrıya neden olmayacak bir somatoduyusal uyarın inhibe edilmediği takdirde ağrı oluşmasına yol açabilir.

2. 2. 2 Önceki Ağrı Deneyimleri

Zararlı uyarılar talamusta değerlendirildikten sonra kortekse ve limbik yapılara iletilirler. Korteks aynı zamanda kişinin deneyimlerinin biriktirildiği yapıdır. Önceki ağrı deneyimlerinin klinik ağrıyı etkilediği bilinmektedir. Bu nedenle kişi eğer daha önce benzer bir uyarana maruz kaldıysa yeni uyarana da aynı tepkiyi gösterir (23).

2. 2. 3 Fizyolojik Faktörler ve Emosyonel Durum

Nosiseptif uyarılar talamusa ulaştıktan sonra değerlendirilmek üzere hem kortekse hem de uyarıların emosyonel olarak algılandığı yer olan limbik yapılara gönderilirler. Ağrı, limbik yapılar tarafından farklı duygularla algılanır. Erken cevapta kişinin tehlikeden uzaklaşmasını sağlayan kaygı ve korku oluşurken, eğer uyarı süresi uzarsa cevap üzüntü ve depresyon olarak ortaya çıkar (23).

Diş tedavisi gören hastalarda en yaygın olarak görülen emosyonel durum kaygı, korku ve anksiyedir (25). Anksiyete ağrı toleransını azaltan en önemli faktörlerden biridir (26, 27). Dental tedaviyi kabul eden ve etmeyen çocuklar arasında yapılan bir çalışmada, tedaviyi reddetme hikayesinin genel bir korku duyan, herhangi bir ağrı veya rahatsızlığa karşı toleranssızlık gösteren ve değişikliklere adapte olmada zorluk yaşayan kişilerde daha çok görüldüğü bildirilmiştir (28).

Reseptör sisteminin tek bir kaynağa yoğunlaşması olan dikkat, duruma göre hissedilen ağrının artmasına veya azalmasına yol açabilir (18). Bu duruma örnek olarak bir spor müsabakası sırasında yaralanan bir sporcunun o an için ağrı hissetmemesi veya benzer şekilde savaşta yaralanan bir askerin yaralanma esnasında acı duymaması gösterilebilir. Bunun aksine bazı kişiler acil serviste vurulan ufak bir iğnenin acısına karşı abartılı bir davranış gösterebilirler. Buna benzer durumlarda anksiyete ve dikkat birlikte ağrı toleransını düşürebilmektedir.

Ağrı deneyimi üzerinde belirgin bir etkisi olan başka bir psikodinamik mekanizma ise motivasyondur (29, 30). Motivasyon bazen o kadar güçlü bir etkindir ki, ciddi yaralanmalarda bile kişinin ağrı duymamasına yol açabilir. Bu tip durumlarda psikofizyolojik mekanizmaların impulsların dorsal boynuzda ve sinir sisteminin diğer bölümlerinde taşınmasını inhibe ettiği düşünülmektedir (18).

Ağrının derecesini etkileyen diğer bir önemli etken streştir. Anlık stres cevabı kişinin hayatını sürdürmesini sağlayan koruma mekanizmasını oluşturur. Uzamış stres durumu ise sempatik sinir sistemi aktivitesini artırarak uyarıcı olmasa bile ağrı hissedilmesine neden olur (10). Bazı çalışmalarda stres ile ağrının sıklığı ve şiddeti arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (23, 31).

Stres ve ağrıyla ilişkili olan diğer faktör ise kişinin içinde bulunduğu durumu kontrol edebilme yetisidir (32). Hastanın kendisiyle ilgili kontrol hissine sahip olması hekimin yapacağı işlemlere müdahale etmekten çok prosedür hakkında bilgi sahibi olmasıyla sağlanabilir.

2. 2. 4 Davranış Biçimleri

Nosiseptif impulslar korteks ve limbik yapılara ulaştığında sadece bilinçli olarak değil, aynı zamanda içgüdüsel olarak da değerlendirilirler. Bu da kişilerin aynı uyarana farklı cevaplar vermesine yol açar. Bazı hassas karaktere sahip kişiler uyarana ek anlamlar yükleyerek daha fazla ağrı bildirirken, daha soğukkanlı kişiler aynı işlem sırasında çok az ağrı duyabilir (10). Rotter (33), malokluzyonun hasta tarafından algılanan şiddeti ve kişinin kendini kontrol edebilme yetisi gibi faktörlerin ağrı düzeyinde etkili olduğunu bildirmiştir.

Yakın zamanlarda yapılan bir çalışmada kişilik özelliklerinin ortodontik tedavinin başında duyulan ağrı düzeyi üzerindeki etkileri incelenmiş ve dental anksiyetesi olan hastaların daha şiddetli ağrı duydukları bulunmuştur (34). Benzer şekilde diğer bir çalışmada anksiyetenin ağrı eşiğini düşürdüğü ve aslında ağrısız olan bir işlemin bile hasta tarafından ağrılı olarak algılanabileceği belirtilmiştir (32).

Farklı kültürlerde ortaya çıkan çeşitli davranış biçimleri ağrının algılanmasında değişikliklere neden olur. Örneğin soğukkanlı davranışların yükseldiği bir etnik toplulukta hastanın ağrısı metanetle karşılaması beklenir. Ağrının dışavurumunda çeşitli kültürlerde ortaya çıkan bu farklılıklar teşhis ve tedaviyi etkilediği için önem taşır (35). Abdominal cerrahi geçiren Asyalı ve Avrupalı hastaların 24 saatlik postoperatif dönemde duydukları ağrının değerlendirildiği bir çalışmada Asyalı hastaların anlamlı düzeyde daha az ağrı duyduğu ve Avrupalı hastalardan %24 oranında daha az analjezik kullandıkları görülmüştür (36). Japon ve Kuzey Amerikalı bireylerin ağrı davranışlarının “Uygun Ağrı Davranışı Anketi- Appropriate Pain Behavior Questionnaire (APBQ)” kullanılarak değerlendirildikleri çalışmada cinsiyet ve etnik kökenin etkisi incelenmiştir (35). Japon bireyler ağrının dışavurumunu daha az kabul edilebilir bulurken, Kuzey Amerikalılar’ın ağrı duyduklarını daha rahat ifade edebildikleri sonucuna ulaşılmıştır.

2. 2. 5 Cinsiyet

Cinsiyet, ağrıyı etkilediği düşünülen önemli faktörlerden biridir. Ancak bu konuda yapılan bir meta analiz çalışmasının sonuçları çok çelişkili çıkmıştır (37). Geleneksel açıdan bakıldığında kadınların ağrıya karşı daha hassas oldukları düşünülür. Kadınlar erkeklere göre ağrı deneyimleri hakkında daha fazla konuşma ve dertlerini paylaşma eğilimindedirler. Bir çalışmada postoperatif hastalar arasında kadınların erkeklerden daha önce analjezik kullandıkları belirtilmiştir (38), ancak başka bir çalışmada erkeklerin analjezik kullanmadan önce daha çok ağrı duydukları bildirilmiştir (39). Ağrı eşikleri göz önünde bulundurulduğunda kadınlar ve erkeklerin hissettikleri ağrı düzeylerinde bir fark bulunamamıştır. Kadın ve erkek bireylerin ağrıyla karşılaştıklarında gösterdikleri tepkilerin APBQ kullanılarak değerlendirildikleri bir çalışmada cinsiyet açısından bakıldığında kadınların ağrılarını -global normlara uygun şekilde- erkeklere göre daha kolay ifade edebildikleri gösterilmiştir (35). Bu çelişkili sonuçlar, ağrı algısının fizyolojik farklılıklardan çok kültürün etkisinde kaldığını göstermektedir (25).

2. 2. 6 Yaş

Ağrı eşiği yaşla birlikte yükselir. Yaşları 5- 105 arasında değişen 520 sağlıklı birey üzerinde yapılan bir çalışmada ağrı eşiğinin 25 yaşına kadar hızla yükseldiği, sonra 75 yaşına kadar çok hafif bir artış görülen bir plato oluşturduğu, bu yaştan sonra ise varyasyon aralığı çok geniş olmak üzere yine hızlı bir yükseliş gösterdiği bulunmuştur (40).

Ortodontik tedavi sırasında hissedilen ağrının yaşa bağlı değişimini incelemede çeşitli metodolojik sıkıntılar vardır. Aynı malokluzyona sahip bireylerde tedavi planlaması yaşa göre değişiklik göstermektedir. Daimi dentisyonu tamamlanmamış hastalarda genellikle hareketli apareyler kullanılırken, yaklaşık 13 yaşlarında dentisyonun tamamlanmasından sonra sabit tedaviye geçilmektedir. Bir çalışmada sabit ve/veya fonksiyonel ortodontik apareylerin hareketli apareylere göre anlamlı derecede daha fazla gerilme, baskı, dişlerde hassasiyet ve ağrıya yol açtığı gösterilmiştir (6). Yaş ile ortodontik tedaviyi bırakma ilişkisinin incelendiği bir çalışmada adölesan dönemdeki hastaların daha küçük ve daha büyük yaş gruplarındaki hastalara oranla daha fazla rahatsızlık duyduğu ve bu grupta tedaviyi bırakma oranının daha yüksek olduğu bildirilmiştir (5). Bu bulgular psikolojik ve emosyonel faktörlerin tedavide önemli bir yeri olduğunu desteklemektedir. Farklı yaş gruplarının sabit ortodontik tedavinin farklı aşamalarında duydukları ağrı düzeylerinin değerlendirildiği çalışmalarda adölesanların her tedavi fazında diğer gruplardan daha fazla ağrı duyduğu bildirilmiştir (2,5).

2. 2. 7 İnanç ile Beklentilerin Etkisi ve Plasebonun Önemi

İyileşmeye olan inancın üç önemli etkisi vardır: olumlu beklentiler artar; anksiyete ve stres azalır; yaşama motivasyonu artar ve iyileşmeye yönelik davranış geliştirilir (41). Beecher (42) tarafından yapılan bir meta analizde çeşitli hastalıklara ve durumlara sahip kişilerde plasebo tedavisinden sonra %35 iyileşme olduğu bildirilmiştir. Plasebo kelimesi Latince'den gelmektedir ve "I shall please- rica ederim" sözünden köken alır (43). Plasebo modern tıp literatürüne 19. yüzyılın

sonlarında girmiştir. Plasebo etkisinin tarihi üç ana döneme ayrılır. Birinci dönem (2. Dünya Savaşı'ndan önce), plasebonun gerçek ve hayali semptomları ayırt etmekte kullanılan, etik olarak kabul edilen ve masum bir diagnostik araç olarak görüldüğü yıllardır. Plasebo halen diagnostik amaçla kullanılmaktadır. İkinci Dünya Savaşı'ndan sonra çift kör randomize klinik çalışmaların geliştirilmesiyle beraber plasebo da bu çalışmalardaki yerini almıştır. Bu kapsamda plasebo yeni tedavi yöntemlerinin objektif ve ön yargısız olarak değerlendirilmelerini sağlayan bir araç haline gelmiştir. Son olarak, 1970'lerin başlarında aydınlatılmış onam kavramının gelişmesiyle plasebo araştırmaları farklı bir döneme girmiştir. Plasebo kullanma ihtimali olduğunu bilen bireylerde gelişen şüphe hem plaseboya hem de aktif ilaca karşı oluşan iyileşme tepkisinin azalmasına neden olmuştur. Plasebo fenomenin kendisi 1980'li yıllarda araştırılmaya başlanmıştır ve bu araştırmalar halen sürmektedir.

2. 3 Ağrının Değerlendirilmesi

Bir kişinin hissettiği ağrının - kompleks ve subjektif doğası gereği- özelliğinin veya şiddetinin tam olarak belirlenebilmesi mümkün değildir. Ağrı düzeyinin belirlenmesinde kullanılan yöntemler genellikle hastanın kendi beyanlarını değerlendirme fikri üzerine kurulmuştur (44). Ağrının subjektif bir kavram olması nedeniyle bu konuda hastanın beyanı en geçerli bilgiyi verir ve ağrı ölçümünde altın standart olarak kabul edilmektedir (45,46).

Ağrı şiddetinin ölçülmesi için çeşitli yöntemler geliştirilmiş olmakla beraber bu yöntemlerin uyması gereken bazı önemli kriterler vardır (44). Bunlardan ilki ölçüm metodunun bütün hastalar tarafından kolay anlaşılır olmasıdır. Ağrı çalışmalarında dile bağlı olmayan yöntemler kullanılması uluslararası karşılaştırmalar yapılabilmesi açısından da kolaylık sağlar. Bir ölçüm metodunun diğer temel özellikleri arasında geçerlilik, hassaslık ve uygunluk sayılabilir. Bu kriterlerden özellikle uygunluk ve geçerlilik büyük önem taşımaktadır (47). Bir ağrı ölçüm enstrümanı aynı bireyde iki ayrı ölçümde benzer sonucu veriyorsa uygun

kabul edilir. Bir testin ölçmesi amaçlanan şeyi ölçebilecek kapsama sahip olması ise geçerli olduğunu gösterir. Bu temel özellikler çerçevesinde çok sayıda ağrı ölçüm yöntemi geliştirilmiş olmasına karşın bunlardan küçük bir kısmı yaygın olarak kullanılmaktadır (44).

Ağrı ölçüm yöntemleri hızlı uygulanabilir yüzeysel ağrı skalaları ve çok boyutlu ağrı skalaları olarak ikiye ayrılabilir.

2. 3. 1 Hızlı Uygulanabilir Yüzeysel Ağrı Skalaları

Bu gruba dahil olan skalalar aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir (44):

- Temel ağrı yoğunluğu ölçümü
 1. Sözel değerlendirme skalası (Verbal Rating Scale- VRS)
 2. Sayısal değerlendirme skalası (Numerical Rating Scale- NRS)
 3. Görsel analog skala (Visual Analogue Scale- VAS)
- Ağrı yoğunluğu ve etkinliğinin psikofizyolojik ölçümü
 1. Tanımlayıcı ayırıcı skala (Descriptor differential scale)
- Diğer ağrı yoğunluğu ölçüm yöntemleri
 1. Davranışsal ağrı ölçümü (Behavioural Pain Measures)
 2. Resimli skala (Picture Scale)
 3. Ağrı günlüğü (Pain Diary)
 4. Ağrı çizimi (Pain Drawings)

Yukarıdaki yöntemlerden en sık kullanılanları ilk grupta yer alan sözel, sayısal ve görsel skalalardır. VRS ağrının yoğunluğunu ve etkisini tarif eden bir sıfat listesinden oluşur. Hastadan bu liste içerisinde kendi ağrısını en iyi tanımlayan sözcükleri işaretlemesi istenir. Skalada yer alan sözcüklerin basit olması nedeniyle hastalar tarafından genellikle kolay anlaşılır (48). Bu skalanın özellikle akut ağrıda kullanılan analjeziklerin etkinliğinin değerlendirilmesinde diğerlerinden daha üstün olduğu gösterilmiştir (49). VRS'nin önemli bir limitasyonu sıfatlar arasında eşit aralıklar olduğu ileri sürülmesine rağmen, bazen bu sıfatların hiç birinin hissedilen

ağrıyı tam olarak karşılayamamasıdır. Başka bir dezavantajı elde edilen verilerin istatistiksel olarak daha doğru sonuçlar veren non- parametrik analizler yapılmasına imkân vermemesidir. Ayrıca hissedilen ağrının tanımlanmasında tam hassasiyet göstermemektedir.

NRS'de hastadan ağrısının şiddetine 0 ila 10 veya 100 arasında bir puan vermesi istenir. Bu skalada "0" hiç ağrı yok, "10/100" dayanılmaz derecede ağrı var anlamı taşır. NRS'nin diğer skalalarla yapılan ölçümlerle anlamlı miktarda pozitif korelasyon gösterdiği bulunmuştur (48, 50). Özellikle geriatric hastalarda uygulanması çok kolay bir yöntemdir.

VAS bir ucunda "ağrı yok", bir ucunda "çok şiddetli ağrı" seviyeleri bulunan 100 mm uzunluğunda yatay veya dikey bir doğrudan oluşur. Hastadan bu doğru üzerinde ağrısını yansıtan yere bir işaret koyması istenir. Doğrunun sıfır noktasından hastanın işaretlediği yere kadar olan mesafe ağrının sayısal şiddetini gösterir. VAS'ın en büyük avantajı basit olmasıdır. Yedi yaşından itibaren motor fonksiyonları yerinde olan bütün hastalarda rahatlıkla kullanılabilir (51). Ayrıca herhangi bir sözcük içermediği için lisandan bağımsızdır. VAS ile elde edilen veriler istatistiksel olarak uygun şekilde değerlendirilebilir. VAS'nin tek limitasyonu, uygulamasında görsel ve motor koordinasyon gerektirmesi nedeniyle genel anestezi sonrası postoperatif dönemde, motor fonksiyon kaybı olan hastalarda ve görme özüllü bireylerde kullanılamamasıdır (44).

Diğer yöntemler dış hekimliğinden çok tıbbın ortopedi, geriatric, pediatri gibi farklı alanlarında kullanılmak üzere geliştirilmişlerdir.

2. 3. 2 Çok Boyutlu Ağrı Skalaları

McGill Ağrı Anketi ve röportajlar (çok fazlı kişilik envanteri) bu grupta yer alır. Ağrının çok boyutlu incelenmesiyle yalnızca şiddeti değil özellikleri de değerlendirilebilir.

Melzack (52) tarafından geliştirilen McGill Ağrı Anketi (Mc Gill Pain Questionnaire- MPQ) özellikle tıbbi araştırmalarda sıklıkla kullanılan bir ağrı ölçüm yöntemidir. Kanser hastalarında, kronik ağrılarda, fasiyal ağrıların farklı etiyolojilerinin ayırıcı tanısında ve dental ağrıların ölçülmesinde, ayrıca akut ve kronik ağrının karşılaştırılmasında kullanılır (53). MPQ, ağrı şiddetini ölçmekten çok diagnostik bir araç görevi yapar (44). Bu anket duyusal, etkin ve değerlendirici olmak üzere üç ana başlık altında yer alan tanımlayıcı kelime sınıflarından oluşur. MPQ ayrıca bir yoğunluk skalası ve ağrı deneyimini tanımlayan başka özellikler içerir. MPQ'nun dezavantajı vakit alıcı olması ve ölçümlerin 15- 30 dk aralarla yapılması nedeniyle bir ilacın analjezik etkinliğini değerlendirmede yetersiz kalmasıdır. Ayrıca yakın anlamlar taşıyan çok sayıda kelime içermesi nedeniyle hasta tarafından tam anlaşılabilir. MPQ'nun daha kısa bir şekli olan Ağrı Derecelendirme İndeksi kullanıcı dostu olması nedeniyle klinikte daha sık kullanılan bir yöntemdir.

Ağrının çok boyutlu değerlendirilmesinde kullanılan diğer bir yöntem olan çok fazlı kişilik envanterinin çıkarılmasının amacı ağrının hastanın yaşamını nasıl etkilediğini ve hangi faktörlerin ağrıyı etkilediğini araştırmaktır (44). Bu yöntem daha çok kronik ağrı çeken hastalarda kullanılır.

Yukarıda bahsedilen yöntemlerin dışında cildin iletkenliğini elektrotlar yoluyla ölçen bir araç geliştirilmiştir (54). Med- Storm Stress Detector adlı bu cihaz ile ağrı duyulduğu sırada sinirlerde oluşan akım değışikliklerinin cilt üzerinden elektrotlar yardımıyla ölçülmesi ve bir bilgisayar yazılımıyla bunların grafiksel olarak görüntülenmesi sağlanır. Bu yöntem klinikte daha çok ağrı cevabı verme yetisi olmayan bebeklerde, genel anestezi altında olan kişilerde ve mental yetersizliği olanlarda kullanılmaktadır.

2. 4 Ortodontide Ağrı

2. 4. 1 Ağrı Görülme Sıklığı

Ağrı bütün dental tedavilerde sıklıkla görülen bir durumdur. Çeşitli çalışmalarda dental tedaviler sırasında bireylerin %70 (beyaz ırkta) ile %90'ının (sarı ırkta) ağrı duyduğu bildirilmiştir (55, 56, 57). Bir çalışmada 2384 yetişkin birey incelenmiş ve bireylerin %60'ı en az bir ağrılı dental tedavi deneyimi yaşadıklarını, %6'sı ise dental tedavilerin her zaman ağrılı olduğunu bildirmişlerdir (25).

Ortodontik tedavi gören bireylerde ağrıyla karşılaşma sıklığı oldukça yüksektir. Bir çalışmada ortodontik tedavi gören bireylerin %90'ının ağrı duyduğu ve bu bireylerin %30'unun ağrıya bağlı olarak tedavilerini yarıda bıraktığı bildirilmiştir (56). Molar dişlerinin arasına elastik seperatör yerleştirilen 55 hastanın takip edildiği bir çalışmada hastaların %87'si ağrı duyduklarını belirtmişlerdir (58). Oliver ve Knapman (1) çalışmalarında, kullanılan apareyin tipinden bağımsız olarak hastalarının %70'inin ağrı duyduğunu ileri sürmüşlerdir. Sabit ortodontik tedavisine başlanan 170 hastanın takip edildiği bir çalışmada ise hastaların %95'i ağrı duyduklarını ve bu ağrının günlük yemek yeme aktivitelerini olumsuz etkilediğini bildirmişlerdir (59).

2. 4. 2 Ortodontik Diş Hareketi Sırasında Görülen Ağrının Fizyolojisi

Ortodontik tedavi sırasında kuvvetin braketler ve ark teli yoluyla dişe iletilmesi sonucunda diş alveoler kemik içinde hareket eder (10). Bu kuvvet periodonsiyumda bulunan damar ve sinirlerin sıkışmasına neden olur. Frustman ve Bernik (60) periodontal ağrının basınç, iskemi, enflamasyon ve ödemin bir kombinasyonu olduğunu bildirmişlerdir. Hiperalejik cevabın oluşmasına substans P, histamin, enkefalin, dopamin, serotonin, glisin, glutamat gama- amino butirik asit, PGLer, lökotrienler ve sitokinler gibi çeşitli kimyasal mediatörlerin yol açtığı bilinmektedir (4). Benzer şekilde Davidovich ve Shanfeld (61) ortodontik diş

hareketinin başlangıç safhalarında periodontal vazodilatasyon ve ağrı hassasiyetine neden olan akut enflamasyon oluştuğunu belirtmişlerdir.

Burstone (62) ortodontik kuvvete karşı oluşan ağrı cevabını üç aşamaya ayırmıştır:

1. Birinci derece ağrı: Aktif ortodontik tedavi gören dişin üzerine gelen ağır bir kuvvet ağrıya neden olur. Diş sabit apareyin uyguladığı kuvvetle aynı yönde bir kuvvet uygulandığında bu tip ağrı oluşur. Hasta, ancak ark teline bağlı olan bir dişine ortodontist tarafından kuvvet uygulanırsa ağrı duyar.
2. İkinci derece ağrı: Diş sıkma veya sert bir şeyi ısırma sırasında duyulan ağrı veya rahatsızlık olarak tanımlanır. Hasta normal yeme aktivitesini zorluk çekmeden yapabilir.
3. Üçüncü derece ağrı: Hastanın spontan ağrı duyması veya normal sertlikte bir yiyeceği yeme sırasında hissettiği ağrı olarak tanımlanır.

Burstone (62) ayrıca ani ve gecikmiş ağrı cevabından bahsetmiştir. Ani ağrı cevabı periodontal ligamentte (PDL) başlangıçta oluşan sıkışmayla ilişkilidir. Gecikmiş cevap ise geniş bir değer aralığında bulunan kuvvetlerin neden olduğu, kuvvetin uygulanmasından bir kaç saat sonra ortaya çıkan ağrıdır ve *periodontal ligamentin hiperaljisi* olarak adlandırılır.

Periferik duyu sinir uçlarından salınan bir nöropeptid olan substans P monositlerden IL-1 β , IL-6 ve TNF- α gibi ~~bu~~ proenflamatuar sitokinlerin salınımını modifiye eder (63). Yamaguchi ve arkadaşları (64), 12 saat mekanik kuvvet uygulamasından sonra insan pulpa hücrelerinde üç majör sitokinde (IL-6, IL-8 ve TNF- α) anlamlı derecede artış olduğunu göstermişlerdir. İnsanlar üzerinde yapılan başka bir çalışmada ise bir taraftaki dişler hareket ettirilirken diğer taraf kontrol grubu olarak kullanılmış ve hareket olan tarafta anlamlı miktarda substans P ve IL-1 β artışına rastlanmıştır (65).

2. 4. 2. 1 Ortodontik Ağrıda Prostaglandinlerin Önemi

İlk defa von Euler (66) tarafından insan semeninde kimyasal bir madde olarak tanımlanan PGler adını prostat bezinden almıştır. Daha sonra vücuttaki bir çok hücre tipinin PG sentezleyebildiği ve bunları mekanik stres altında ortaya çıkan mediatörler olduğu bulunmuştur (67). PGler, enflame dokularda siklooksijenazların aracılık ettiği araşidonik asit peroksidasyonu ile üretilirler (22). PGlerin fonksiyonları arasında solunum kaslarının gevşemesini sağlayarak havayolunu açması, vazokonstriksiyon ve vazodilatasyon yaparak sodyum iyonlarının atılmasını ve üriner çıkışı sağlayarak kan basıncını regüle etmesi sayılabilir (68). PGlerin salınımı ağrı iletimini artırır, çünkü PG nöral sinapslardaki norepinefrini modüle eden siklik adenozin monofosfat (cAMP) üretimine aracılık eder. Ağrı algısının biyokimyasal sürecinin incelendiği araştırmalarda periodonsiyumda bulunan substans P ve PGlerin ağrı mekanizmasıyla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (69,70). PGnin farmakolojik olarak alımı vasküler geçirgenliği artırır, lökositik migrasyonu aktive eder ve nosiseptif afferent sinirlerin uyarılmasına neden olur (22). Ratlara ve köpeklere PGE₂ ve prostasiklin enjekte edilerek hiperaljezi oluşturulmuştur; sonuçta uzayan hiperaljezinin nedeni olarak bu ajanların duyuşal sinir uyarılma mekanizmalarını histamin ve bradikinin gibi kimyasal uyarılara karşı hassas hale getirdiği ileri sürülmüştür (69).

PGler özellikle periodontitis, travma ve kanser gibi bazı patolojik durumlarda çok miktarda üretilirler (71). PGlerin alt sınıflarından biri olan PGE'nin kemik yıkımıyla ilişkili olduğu bulunmuştur (72). PGlerin (PGE₁ ve PGE₂) kemik rezorpsiyonunu stimule edici etkisi bir çok klinik çalışmada ve hayvan çalışmasında gösterilmiştir (73,74,75). Bu bulgu *macaca fuscata* cinsi maymunların parodontal dokularına lokal olarak prostaglandin enjekte edilmesinden sonra osteoklast sayısında artış olduğunu gösteren bir çalışmayla desteklenmiştir (76). Benzer bir çalışma insanlar üzerinde yapılmış ve lokal olarak enjekte edilen PGE'nin insanlarda da kemik rezorpsiyonunu hızlandırdığı ortaya konmuştur (77). Lee (73) tarafından ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada PGE'in sistemik uygulamasının

lokal enjeksiyona göre osteoklastik aktiviteyi daha fazla arttırdığı ileri sürülmüştür. Yine ratlar üzerinde yapılan bir çalışmada ratlara 9 gün boyunca D vitamininin aktif formu olan 1,25 dihidroksikolekalsiferol (1,25 DHCC) ve PGE₂ sistemik olarak verilmiş; diş hareketinin miktarı, osteoblastik aktivitenin göstergesi olan Howship lakünalarının sayısı, kapiller sayısındaki artış ve osteoblast sayısı kontrol grubuyla karşılaştırılmıştır (78). Sonuç olarak hem 1,25 DHCC'nin hem de PGE₂'nin kemik turn overini kontrol grubuna göre anlamlı miktarda arttırdığı ve PGE₂'nin osteoklastik aktivite üzerinde, 1,25 DHCC'nin ise osteoblastik aktivite üzerindeki etkisinin daha fazla olduğu izlenmiştir. Son yıllarda yapılan bir çalışmada ortodontik seperatörlerin yerleştirilmesinden sonra dişeti oluğu sıvısında enflamatuar mediatörlerin hızlı bir şekilde yükseldiği ve ağrı oluştuğu görülmüştür (79). Aynı çalışmada PGE₂ seviyesindeki artışın başlangıçtaki ağrı üzerinde, IL-1 β seviyesindeki artışın ise uygulamadan bir gün sonra oluşan ağrı üzerinde etkili olduğu ileri sürülmüştür.

Diğer kemik rezorbe edici ajanlar gibi PGE₂ de osteoklastik aktiviteyi arttırmasının yanı sıra osteoblastik hücre aktivitesini ve yeni kemik formasyonunu stimule eder (80). Büyüme faktörleri (platelet kaynaklı büyüme faktörleri), bazı hormonlar (parat hormon-PTH), interlökinler ve diğer sitokinler PGE₂ üretimini indükleyerek kemik remodelasyonunu ve diş hareketini etkilerler. Yapılan çalışmalarda mekanik olarak hasar görmüş osteoblastların ve gingival fibroblastların PG üretimi artarken, PG'lerin indometasinle bloke edilmesi sonucunda kemik rezorpsiyonunun inhibe olduğu görülmüştür (81, 82). Kediler üzerinde yapılan bir çalışmada PG üretimi indometasinle inhibe edildiğinde diş hareketinin yarıya indiği gözlenmiştir (83).

2. 4. 3 Ortodontik Diş Hareketi Sırasında Hissedilen Ağrının Karakteristiği

Ortodontik ağrının şiddetini ve süresini belirlemek için bir çok çalışma yapılmıştır. Çalışmaların tümünde ağrının ortaya çıkışı ve süresi benzer

bulunmuştur. Hastalar ortodontik seperatörlerin veya ark telinin yerleştirilmesinden sonraki 4 saat içerisinde rahatsızlık duymaya başlarlar (84). Molar dişlerinin arasına seperatör ve ark teli yerleştirilen 70 hastanın hissettiği ağrının VAS ile değerlendirildiği bir çalışmada uygulamadan 4 saat sonra ağrının başladığı, 24 saat sonunda en yüksek seviyeye ulaştığı ve 7. günde uygulama öncesi değere gerilediği görülmüştür (84). Yine seperatör yerleştirilmesinden sonra oluşan ağrının VAS ile değerlendirildiği bir çalışmada en yoğun ağrıya 2. gün rastlanmıştır, 5. günde ise ağrı neredeyse kaybolmuştur (85). Aynı çalışmada takip edilen hastaların yarısı yeme alışkanlıklarını değiştirmiş ve analjezik kullanma ihtiyacı duymuştur. Benzer bir çalışmada değerlendirilen 55 hastanın %87'si seperatörlerin yerleştirilmesinden sonra ağrı duymuş, %27'si analjezik kullanmıştır (58). Bu çalışmada hastaların %42'si 7. günde halen ağrı duyduklarını bildirmişlerdir. Benzer bir sonuca Scheurer ve arkadaşları (59) tarafından yapılan çalışmada da rastlanmıştır. Bu çalışmada braketlenen 170 hasta 7 gün boyunca takip edilmiştir. Hastaların %65'i 4 saat içinde, %95'i ise 24 saat içinde ağrılarının başladığını bildirmişlerdir. Çoğu hastanın ağrısı ilk 7 günde azalsa da, hastaların %25'i 7. günde halen ağrı duyduklarını belirtmişlerdir. Birinci günde hastaların %18'i analjezik almıştır ve %16'sı uykularından uyanacak kadar şiddetli ağrı duymuştur. Fernandes ve arkadaşları (86) tarafından yapılan çalışmada 120 hastanın ark tellerinin değiştirilmesinden sonra hissettikleri ağrı 7 gün boyunca VAS kullanılarak değerlendirilmiştir. Nitinol veya Sentalloy ark tellerinin yerleştirilmesinden sonra ağrı aynı günün gecesine kadar her saat artmış, ikinci günde aynı kalmış, sonrasında azalma eğilimine girerek 7. günde başlangıç seviyesine inmiştir.

Ortodontik ağrı ile cinsiyetin ilişkisini inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar bulunmuştur. Geleneksel olarak kızların daha kırılgan ve ağrıya karşı daha hassas olduğu, erkeklerin ise ağrıya karşı daha toleranslı olduğu düşünülür (25). Ancak ortodontik tedavinin başlangıcında seperatörlerin ve diğer sabit apanelerin yerleştirilmesinden sonra oluşan ağrı üzerine yapılan birçok çalışma içerisinde az sayıda çalışmada kızların erkeklere göre daha fazla ağrı duyduğunu

bildirilmiştir (58, 59, 85). Sabit ortodontik apareylerin sökülmesi sırasında oluşan ağrının değerlendirildiği bir çalışmada ise yine kızların daha fazla ağrı duyduğu sonucuna ulaşılmıştır (87). Cinsiyet farkının anlamlı olduğunu ileri süren çalışmalara karşın literatürde daha fazla sayıda çalışmada erkekler ve kızlar arasında ağrı düzeyi açısından bir fark bulunamamıştır (2, 34, 86, 88, 89, 90, 91, 92).

Yaş faktörü ile ağrı arasındaki ilişki, aynı malokluzyona sahip bireylerde bile yaşa göre yapılan tedavinin farklılık göstermesi nedeniyle tam olarak belirlenememesine rağmen genel kanı adölesanların ağrıya karşı daha duyarlı olduğu yönündedir. Scheurer ve arkadaşları (59) tarafından değerlendirilen 170 hasta içerisinde en düşük ağrı cevabını 13 yaş altı hastalar vermiştir, bu grubu 16 yaş üstü hastalar takip ederken, 13- 16 yaş aralığındaki adölesan grup ağrıya karşı en yüksek hassasiyeti göstermiştir. Benzer bir çalışmada Brown ve Moerenhout (5) 14- 17 yaş arasındaki adölesanların daha küçük çocuklara ve yetişkinlere göre fazla ağrı duyduğunu ve yine ağrıya bağlı olarak tedaviyi yarıda bırakma oranının bu grupta en yüksek olduğunu bildirmişlerdir.

Tedavinin başlangıcındaki çapraşıklık miktarı ile ağrı arasındaki ilişki bir çalışmada incelenmiştir (93). Ortalama yaşı $16,7 \pm 5,5$ yıl olan 26 hastadan oluşan çalışma grubundaki hastaların tek çeneleri braketlenmiş ve hastalar 16 gün boyuca takip edilmiştir. Çalışma sonunda çapraşıklık miktarı ile ağrı düzeyi arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

2. 4. 4 Ortodontik Kuvvet Tipinin Ağrı Üzerine Etkisi

Reitan'a (94) göre ağrı, PDL'nin sıkışması sonucunda oluşur. Bu, PDL'de hyalinize bölgeler oluştuğunun bir göstergesidir. Dolayısıyla hyalinizasyonun azaltılarak daha sağlıklı ortodontik diş hareketi sağlamak için hafif kuvvetler kullanılması önerilmiştir. Güncel sabit ortodontik apareylerin çoğunluğu dişleri hareket ettirmek için hafif ve devamlı kuvvetler uygulamaktadır (80). Ancak devamlı ve kesik kuvvetlerin ayrımını yapmak her zaman mümkün değildir, çünkü hafif

kuvvetler bazen hızla düşebilirler ve bir sonraki aktivasyona kadar kesintiye uğrayabilirler. Biyolojik açıdan bakıldığında hafif olarak başlayıp, azalarak sıfırlanan bu tip bir kuvvet ortodontik diş hareketinin daha kolay ve sağlıklı bir şekilde gerçekleşmesini sağlar. Kuvvetin sıfırlanmasıyla tekrar aktive edilmesi arasında geçen sürede oluşan hyalinizasyon tabakası rezorbe olur, diş hareket eder ve sonrasında yeni oluşan osteoid tabakanın kalsifiye olmasına izin verilir. Her ne kadar hafif kuvvetlerin dişleri daha kolay hareket ettirdiği düşünülse de kuvvetin şiddetiyle ağrı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalar aynı sonucu vermemiştir. Aralıklı kuvvetler daha çok hareketli apareyler tarafından üretilir. Aralıklı kuvvetler PDL'de küçük sıkışma alanları oluşmasına neden olur (80). Hyalinizasyon periyotları kısa, dinlenme periyotları uzundur. Bu durum Reitan (94) tarafından PDL'de bulunan fibrillerin hepsinin sıkışmaması ve yalnızca bir kısım hücrenin nekroze olması anlamına gelen "semi-hyalinizasyon" olarak adlandırılmıştır. Bu tip kuvvetler dişin rahatça ve üniform bir şekilde hareket etmesini sağlar. Sabit apareylerle hareketli apareylerin ağrı açısından değerlendirildiği bir çalışmada sabit apareylerin hareketlilerden anlamlı derecede daha fazla ağrı oluşturduğu bildirilmiştir (95). Çalışma sırasında hareketli aparey kullanan hastalarda ağrıdan çok tükürük salgısında artış, konuşma bozukluğu ve yutkunma zorluğu gibi rahatsızlıklara rastlanmıştır.

Tedavi başındaki çapraşıklık miktarı ile ağrı arasındaki ilişkiyi inceleyen Jones ve Richmond (93) başlangıçtaki çapraşıklığın şiddetinin sabit ortodontik apareyler uygulandıktan sonra oluşan ağrı düzeyini etkilemediği sonucuna varmıştır. Başka bir çalışmada tedavi başında kullanılan 0,014 inç süperelastik NiTi ile 0,015 inç Twistflex çelik telin oluşturdukları ağrı düzeyleri arasında yine bir fark bulunamamıştır (88). Benzer şekilde Fernandes ve arkadaşları (86) çalışmalarında süperelastik NiTi ile konvansiyonel NiTi arasında oluşan ağrı düzeyi açısından anlamlı bir fark bulunamamışlardır. Ülkemizde yapılan bir çalışmada 109 hastadan 56'sına 0,014 inç NiTi, 53'üne 0,016 inç NiTi ark teli uygulanmış ve her iki ark teli ile benzer ağrı düzeylerine ulaşılmıştır (90). Bu çalışmada iki grup arasında oluşan

tek farklılık 0,016 inç NiTi grubundaki hastaların ilk 24 saat içerisinde daha fazla ağrı kesici kullanmış olmalarıdır.

Braketlerin sökülmesi hastaların ağrı duymasına neden olan işlemlerden biridir. Söküm sırasındaki ağrının şiddeti dişteki mobilite miktarı ve kuvvetin uygulama yönüyle ilişkili bulunmuştur (87). Hastalar intrüziv yönlü kuvvetleri daha iyi tolere ederken diğer tüm yönlerde uygulanan kuvvetler daha fazla ağrıya neden olmuştur.

2. 5 Ortodontik Ağrının Giderilmesi

Ortodontik tedavide ağrının mümkün olduğunca engellenmesi hedeflenmelidir. Tamamen ağrısız bir tedavi mümkün değildir, ancak yine de ağrıya neden olabilecek faktörleri bilmek ve riskleri en aza indirmek ortodontistin sorumluluğundadır. Tedavi sırasında hastanın tepkilerine dikkat edilmeli ve tedavinin her aşamasında hasta mutlaka gerekli şekilde bilgilendirilmelidir. Hasta bilgilendirildiği takdirde ağrı duysa bile, durumun olağan olduğunu düşünerek bu ağrıyı soğukkanlılıkla karşılayacaktır. Bununla birlikte kişilik özelliklerine bağlı olarak bazı hastalar ağrı duyacaklarını bilmelerine rağmen bu durumu kolaylıkla tolere edemeyebilirler. Özellikle bu tip hastalar için ağrı dindirici bazı ek önlemler alınması gerekebilir. Literatürde ortodontik ağrının giderilmesi amacıyla non-farmakolojik ve farmakolojik olmak üzere pek çok yöntem denenmiştir.

2. 5. 1 Ortodontik Ağrının Azaltılması İçin Kullanılan Non-Farmakolojik Yöntemler

Diş hekimliğinin cerrahi başta olmak üzere çeşitli alanlarında son yıllarda popülerlik kazanan lazer uygulamaları ortodontide de ağrıyı gidermek amacıyla kullanılmıştır. Fujiyama ve arkadaşları (8) tarafından yapılan çalışmaya molar dişlerinin arasına ortodontik seperatör yerleştirilen 90 erişkin gönüllü katılmıştır. Çalışma sırasında 60 bireye lokal CO₂ lazer uygulaması yapılırken, 30 bireye hiç bir uygulama yapılmamıştır. Ağrı düzeyleri uygulamadan hemen sonra, 6. ve 12.

saatlerde, sonrasında bir hafta boyunca her gün VAS ile kaydedilmiştir. Ayrıca dişlerin hareket miktarları ölçülmüştür. Lazer uygulaması yapılan grupta ilk 24 saatten başlayarak 4. güne kadar anlamlı derecede daha az ağrı gözlenmiştir, sonrasında iki grup arasında bir fark bulunamamıştır. Diş hareketi lazer uygulamasından etkilenmemiştir. Başka bir çalışmada 60 birey maksiller veya mandibular arklarına ilk defa ark teli uygulandıktan sonra düşük doz galyum-arsenik- alüminyum lazer (LLLT), plasebo LLLT ve kontrol olmak üzere üç gruba ayrılmıştır (97). Hastalara ağrı kesici kullanmamaları söylenmiş ve bir hafta boyunca her gün dolduracakları çeşitli sorular ve NRS içeren bir ağrı değerlendirme formu verilmiştir. Ağrının başlangıcı, seyri ve sonlandığı günler açısından üç grup arasında bir fark bulunamamıştır. LLLT ve plasebo gruplarında bütün günlerde kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde daha az ağrı görülmüştür, ancak LLLT uygulama ve plasebo grupları arasında anlamlı bir fark oluşmamıştır.

Ortodontik diş hareketi kaynaklı ağrının azaltılması için kullanılan yöntemlerden bir başkası ısırma bloğu kullanımudur. Proffit'e (98) göre hastaların dişlerine aktif kuvvet uygulandıktan sonra 8 saat süreyle sakız veya ısırma bloğu çiğnemeleri ağrıyı azaltmaktadır. Dişlerin geçici olarak yer değiştirmesinin PDL'deki sıkışan alanları rahatlatarak bir miktar kan akışına imkan sağlayacağı, dolayısıyla ağrı reseptörlerini uyaran metabolitlerin birikiminin önlenebileceği düşünülmektedir. KM Thera-Bite® bloklarının 84 hasta üzerinde kullanıldığı bir çalışmada kontrol grubu veya plasebo ile karşılaştırma yapılmamış olmasına karşın hastaların %40'ının ağrılarının azaldığı bildirilmiştir (9). Ancak tıbbi ve dental ağrı çalışmalarında bildirilen standart plasebo etkisi %30 ila %40 arasında değişmektedir (99). Bu nedenle bu çalışmanın sonuçlarının geçerliliği tartışmalıdır. Başka bir çalışmada tek çeneleri braketlenen ve 0,016 inç çapında nikel- titanyum ark teli takılan 84 hasta ısırma bloğu kullananlar ve sert diyetten kaçınanlar olarak iki gruba ayrılmıştır (100). Isırma bloğu grubundaki hastalar uygulamadan sonraki 7 gün boyunca bloğu kullanmışlar ve ağrı düzeylerini VRS ile değerlendirmişlerdir. Diğer gruptaki hastalar ise 7 gün boyunca sert yiyecekler tüketmemişler ve aynı

değerlendirme skalasını kullanmışlardır. Her iki grupta da en yüksek ağrı düzeyine ilk günün akşamında ulaşılrken, ısırma bloğu grubundaki hastalar ilk 4 gün boyunca daha fazla ağrı duymuşlardır. Bu çalışmada sert yiyeceklerden kaçınmanın ağrının önlenmesinde daha etkili bir yöntem olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Yeni yayımlanan bir çalışmada ilk ark telinin takılmasının ardından 49 hastadan 24'üne ısırma bloğu, 25 'ine çeşitli analjezik tabletler verilmiştir (101). Hastalar blokları veya ilaçları ihtiyaçları olduğu sürece kullanmışlardır. Ağrı düzeyi NRS kullanılarak yedi gün boyunca sekiz defa değerlendirilmiştir. Çalışmada ısırma bloklarının ağrı kesiciler kadar etkin bir şekilde ağrıyı azalttığı sonucuna varılmıştır. Isırma bloğunun avantajı non-farmakolojik bir yöntem olması ve özellikle çocukların hiç bir yan etki görülmeden ve ebeveynlerinin gözetimine gerek kalmaksızın bunları kullanabilmesidir.

Marie ve arkadaşları (89) ağrının azaltılması için vibrasyonla stimülasyon yöntemini denemişlerdir. Çalışmada 48 erişkin hastanın dişleri braketlenerek 0,016 inç nikel-titanyum ark teli takıldıktan sonra hastaların yarısına 15 dakika boyunca pilli bir cihaz yardımıyla vibrasyon uygulanmıştır. Hastaların diğer yarısı ise kontrol grubunu oluşturmuş ve bu hastalara herhangi bir uygulama yapılmamıştır. Ağrı değerlendirmesi 2., 6., 24. saatlerde, 2. ve 3. günlerde VAS ile yapılmıştır. Vibrasyon grubunda tüm zamanlarda anlamlı derecede daha düşük ağrı düzeyi gözlenmiştir. Ancak bu çalışmadaki hastaların çoğu ağrı oluştuktan sonra vibrasyon uygulamasını tolere edememişlerdir, bu nedenle vibrasyonun ağrı başlamadan önce uygulanması önerilmiştir.

Literatürde ağrının azaltılması için kullanılan yöntemlerden biri de TENS'tir. TENS, plasebo TENS ve kontrol gruplarının olduğu, 45 hastanın katıldığı bir çalışmada VAS ile yapılan değerlendirmeler sonucunda TENS grubunda 24, 36 ve 48. saatlerde ağrının anlamlı derecede azaldığı izlenmiştir (7). Weiss ve Carver (102) tarafından yapılan çalışmada da benzer sonuçlar elde edilmiştir. Ancak bu konuda daha detaylı incelemeler içeren çalışmalar yapılmamıştır.

2. 5. 2 Ortodontik Ağrının Azaltılması İçin Kullanılan Farmakolojik Yöntemler

Literatürde ortodontik ağrının azaltılması amacıyla çeşitli yöntemler kullanılmış olmasına karşın en etkin yolun analjezik ilaç kullanımı olduğu konusunda görüş birliği vardır.

NSAİD'ler geleneksel olarak hafif ve orta dereceli ağrı ve enflamasyonlarda kullanılan ilaç türleridir. NSAİD'lerin analjezik, antienflamatuar ve antipiretik etkinlikleri vardır, ancak etkinlikleri tiplerine göre farklılık gösterir. En yaygın alım yolu oraldir, bununla beraber parenteral, rektal veya topikal yollarla da uygulanabilirler.

NSAİD'ler temel olarak siklooksijenaz 1 ve/veya 2 (COX-1 ve -2) enzimlerini inhibe ederek etki gösterirler (103). Siklooksijenazlar (COX) temel olarak araşidonik asitten tromboksan ve PG yapımında katalizör görevi görür. COX-1 tüm vücutta bulunan ve esas olarak mide mukozasını, platelet faaliyetlerini ve böbrek fonksiyonlarını korumak ve sürdürmekte rol oynar (104). COX-2 ise PG sentezinden sorumludur (105). COX-2'nin inhibisyonu PG formasyonunu bloke ederek enflamasyonu ve periferel nosiseptörlerin uyarılmasını engeller.

NSAİD'lerin başlıca avantajları şöyle sayılabilir (106):

1. Bağımlılık yapma ve kötüye kullanılma ihtimalleri yoktur. Opioid kullanımında görülen uyuşukluk ve bilinç bulanıklığına neden olmazlar.
2. Özellikle izlem altında olan postoperatif hastalar başta olmak üzere, NSAİD'lerle ilişkili yan etkilerin görülme sıklığı düşüktür. Selektif COX-2 inhibitörleri nonselektiflere göre daha az yan etkiye neden olurlar. NSAİD'ler topikal uygulamalarda da analjezik etkinlik gösterebilmektedir. Bu yolla kullanımları daha az yan etki görülmesini sağlayabilir.
3. Romatizmal hastalıklar gibi iltihabi durumlarda uzun süre kullanılabilirler.

NSAİD'lerin temel dezavantajları ise aşağıdaki gibi sıralanabilir:

1. Nosiseptif nöropeptid salınımının farmakolojik olarak azaltılması fibroblast proliferasyonunu engelleyerek iyileşme sürecinin gecikmesine neden olur.
2. NSAİD'ler temel platelet agregan ajanı olan tromboksan A₂ üretimini azalttıkları için kanama eğilimini arttırırlar. Özellikle antikoagülan bir ajanla birlikte kullanıldıklarında bu risk artar.
3. Gastrik PGlerin, özellikle de PGE₂ ve prostasiklinin inhibisyonu gastrointestinal mukozada yan etki oluşturur. NSAİD kullanımı sırasında karşılaşılan en büyük risk spontan gastrointestinal kanamadır.
4. NSAİD'lerin genitoüriner sistem üzerinde de yan etkileri vardır. Kronik böbrek hastalığı olan kişilerde renal kan akışının ve glomerular filtrasyonun azaldığı gözlenmiştir. Bu nedenle diüretik kullanan hastalarda ve şiddetli böbrek yetersizliği olanlarda NSAİD kullanımı kontrendikedir. Ayrıca NSAİD'lerin kronik kullanımı veya başka bir NSAİD ile kombine alınması nefrotoksisiteye neden olabilir. Cerrahi sonrası akut analjezik olarak NSAİD kullanımı 5 gün ile sınırlandırılmalıdır.
5. Gastrointestinal sistemle ilgili diğer yan etkileri arasında dispepsi, peptik ülser, disfaji ve abdominal ağrı sayılabilir. Bu yan etkilerin görülme olasılığını azaltmak için ilacın yemeklerden sonra kullanılması önerilebilir.
6. Aspirin ve diğer NSAİD'lerin şiddetli allerjik reaksiyon veya anafilaksi oluşturma potansiyelleri vardır. Özellikle aspirine veya birden fazla ilaca karşı hipersensitivite hikâyesi olan hastalar daha büyük risk altındadır.
7. Çok nadir görülen yan etkiler arasında kardiyovasküler etkiler (taşikardi, ödem), santral sinir sistemi etkileri (baş dönmesi, baş ağrısı) ve hepatik etkiler (karaciğer enzimlerinin yükselmesi) sayılabilir.

NSAİD'ler temel olarak nonselektif olanlar ve selektif COX-2 inhibitörleri olarak ikiye ayrılırlar (107). Non selektif NSAİD'ler arasında salisilatlar (asetilsalisilik asit, salisilamid, amoksisipirin,...vs), propiyonik asit türevleri (ibuprofen, naproksen, ketoprofen, flurbiprofen,...vs), arilalkenoik asitler (diklofenak,

indometasin,...vs), fenamik asitler (mefenamik asit), pirazolidin türevleri (metamizol) ve oksikamlar (piroksikam, meloksikam,...vs) sayılabilir. Selektif COX-2 inhibitörleri ise selekoksib, etorikoksib, lumirakoksib, parekoksib, rofekoksib ve valdekoksibdir. Asetaminofen anilid grubunda yer alan bir ilaçtır, ancak antienflamatuar etkisinin yok denecek kadar az olması nedeniyle genellikle NSAİD grubunda sınıflandırılmaz.

İbuprofen nonselektif olarak COX enzimlerini inhibe eden propiyonik asit türevleri grubunda yer alır. Karaciğerde metabolize edilir. Düzenli veya yüksek dozda kullanıldığında gastrointestinal irritasyona neden olur. Yan etkileri arasında trombositopeni, döküntü, baş ağrısı, halsizlik, bulanık görme ve ödem sayılabilir. Oral yoldan alındığında 30- 90 dakika içerisinde metabolize edilerek en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşır. Yarılanma ömrü 1,5- 2,5 saat arasındadır. Analjezik etki için günde 3-4 dozda alınan 2400 mg ibuprofen yeterli olurken, antienflamatuar etki için günde 2400- 3200 mg arasında ibuprofen alımı gereklidir (108). Ancak Food and Drug Administration (FDA) tarafından önerilen en yüksek günlük doz 2400 mg'dır. İbuprofen PG sentezini inhibe ederek kemik metabolizması üzerinde de etki gösterir. Köpeklere 13 ay süreyle günlük 4 mg/kg dozunda verilen ibuprofenin alveoler kemik kaybını inhibe ettiği gösterilmiştir (109).

Dental ağrıların giderilmesinde ibuprofenin etkinliğinin değerlendirildiği çalışmaları inceleyen bir meta analiz çalışmasında 50- 400 mg ibuprofenin plasebodan daha etkin olduğu bulunmuştur (110). Benzer şekilde günlük 400 mg ibuprofenin gömülü 20 yaş dişinin çekiminden, alveolektomiden, çoklu diş çekimlerinden, apikal rezeksiyondan ve derin gingival küretajdan sonra plasebodan istatistiksel olarak anlamlı derecede etkin olduğu gösterilmiştir (111, 112). Ayrıca Mehlisch ve arkadaşları (113) ibuprofen monoterapisinin dental ağrıyı asetaminofenden daha iyi kestiğini ileri sürmüşlerdir.

Asetik asit ve *p*-aminofenol yapısında olan asetaminofen (parasetamol) genellikle hafif ila orta dereceli ağrıların giderilmesinde kullanılan bir nonopioid

analjeziktir (103). Etki mekanizması tam olarak açıklanamamış olmasına rağmen nitrik oksitlerin etki yolunu inhibe etmesi ve N-metil-D-aspartat (NMDA) veya substans P tarafından indüklenen hiperaljeziyi geriye çevirerek etkinlik gösterdiği düşünülmektedir. Ayrıca asetaminofenin diğer NSAİD'lerden farklı olarak beyin ve spinal kordda bulunan COX-3 enzimini inhibe ettiği bilinmektedir, bu nedenle PG sentezi üzerine etkisi düşüktür. Asetaminofen ağızdan alındığında gastrointestinal sistemde hızla emilir. İlaç alındıktan 30-60 dakika sonra maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşır. Günlük dozu erişikilerde 1300- 2600 mg, çocuklarda oral yolla her 4 saatte bir 10-15 mg/kg'dır. Asetaminofen bütün dokulara hızla dağılır. Plazma proteinlerine bağlanması zayıftır. Plazma yarı ömrü 1-4 saattir. Asetaminofenin NSAİD'lerin tersine PG sentezi üzerinde çok az etkisi vardır, bu nedenle antienflamatuar etkinliği çok düşüktür. Analjezik etkisi yeni nesil analjeziklere göre hafif kalmış olsa da gastrointestinal sistemde neredeyse hiç yan etkisinin olmaması, güvenilirliği ve gebelerde kullanılabilmesi asetaminofenin her zaman klasik bir analjezik olmasını sağlar. Bununla beraber tek seferde alınan yüksek dozları hepatotoksisite ile ilişkilendirilmiştir (114). Geniş bir veri tabanının incelendiği bir meta analizde 600 ila 650 mg asetaminofen dental ağrının giderilmesinde plasebodan üstün bulunmuştur (115).

2. 5. 3 NSAİD Uygulamasının Diş Hareketi Üzerine Etkileri

Bir dişe uygulanan kuvvet sonucunda dişi çevreleyen periodonsiumda akut bir enflamatuar cevap oluşur. Bu cevapla beraber ortaya çıkan çeşitli sitokinler PG salınmasına neden olur. Özellikle PGLerin (PGE_1 ve PGE_2) kemik rezorpsiyonunu stimule edici etkisi birçok klinik çalışmada ve hayvan çalışmasında gösterilmiştir (73, 74, 75). Bu bulgu rodentlerin paradental dokularına lokal olarak PG enjekte edilmesinden sonra osteoklast sayısında artış olduğunu gösteren bir çalışmayla desteklenmiştir (76). Benzer bir çalışma insanlar üzerinde yapılmış ve lokal olarak enjekte edilen PGE 'nin insanlarda da kemik rezorpsiyonunu hızlandırdığı ortaya konmuştur (77). Diğer kemik rezorbe edici ajanlar gibi PGE_2 de osteoklastik aktiviteyi artırmasının yanı sıra osteoblastik hücre aktivitesini ve yeni kemik

formasyonunu stimule eder (80). Büyüme faktörleri (platelet kaynaklı büyüme faktörleri), bazı hormonlar (PTH), interlökinler ve diğer sitokinler PGE₂ üretimini indükleyerek kemik remodelasyonunu ve diş hareketini etkilerler. Kediler üzerinde yapılan bir çalışmada PG üretimi indometasinle inhibe edildiğinde diş hareketinin yarıya indiği gözlenmiştir (83). Bu çalışmaların ışığında PG sentezinin çeşitli analjezikler yoluyla inhibe edilmesinin diş hareketini olumsuz yönde etkileyebileceği sonucu ortaya çıkmaktadır.

İbuprofenin ratlarda molar tippingi üzerine etkisini inceleyen bir çalışmada 5 gün boyunca ilaç kullanımının diş hareketini 21 gün boyunca anlamlı miktarda azalttığı izlenmiştir (116). Ratlarda aspirin, ibuprofen ve asetaminofenin ortodontik diş hareketi üzerindeki etkisini karşılaştırmalı olarak inceleyen başka bir çalışmada dört gruba ayrılan ratlara 10 gün boyunca günde iki defa sırasıyla 100 mg/kg aspirin, 30 mg/kg ibuprofen, 200 mg/kg asetaminofen ve plasebo verilmiştir (117). Ratların keser dişlerine lateral yönlü 35 gr kuvvet uygulayan bir düzenek hazırlanmıştır. Ratlar onuncu günün sonunda sakrifiye edilmiş ve histolojik incelemeler yapılmıştır. Çalışmanın sonucunda aspirin ve ibuprofenin diş hareketini anlamlı miktarda azalttığı, asetaminofen ve plasebonun ise diş hareketi üzerine etki etmediği sonucuna ulaşılmıştır. Bununla beraber yine ratlara verilen günlük 10 mg/kg flurbiprofenin ortodontik diş hareketi üzerinde etkisi olmadığı gösterilmiştir (118). Gine domuzlarına verilen asetaminofen, ibuprofen ve mizoprostolün ortodontik diş hareketi üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışmada dişlere kuvvet uygulandıktan sonraki 2., 4., 6., 10. ve 11. günlerde dişeti oluğu sıvısı (DOS) toplanarak PGE₂ miktarları ölçülmüştür (119). İbuprofen ve mizoprostol PGE₂ miktarını anlamlı düzeyde düşürerek diş hareketinin azalmasına neden olmuş, asetaminofen ise diş hareketini engellememiştir. Bu nedenle ortodontik tedavi sırasındaki diş ağrıları için yazar tarafından asetaminofen kullanımı önerilmiştir. Nonselektif ve selektif NSAİD'lerin ratlardaki diş hareketi üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada diklofenak ile rofekoksib karşılaştırılmıştır (120).

Diklofenak diş hareketini çok az miktarda daha fazla engellemiş olmasına rağmen rofekoksible arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda nonselektif NSAİD'lerin diş hareketi üzerinde bir miktar etkisi olduğu gösterilmiş olsa da ortak görüş bu etkinin tedavinin başlangıcında kullanılan bir kaç doz analjezik ilacın diş hareketini klinik olarak anlamlı miktarda etkilemeyeceği yönündedir. Klinik açıdan dikkat edilmesi gereken bir nokta osteoartrit gibi başka bir tıbbi durum nedeniyle düzenli olarak nonselektif NSAİD kullanılan hastalarda dişlerin hareket miktarının ve süresinin etkilenme olasılığıdır. Bununla beraber asetaminofen, diş hareketini etkilememesi, diğerlerine göre daha güvenli olması ve yeterli analjezi sağlaması nedeniyle ortodonti hastalarında tercih edilmesi en uygun olan seçenektir.

2. 5. 4 Ortodontik Ağrının Azaltılmasında NSAİD Kullanımı Üzerine Yapılan Çalışmalar

Hastaların ortodontik tedavinin başlangıcında duydukları ağrının azaltılması amacıyla bugüne kadar pek çok analjezik ilaç ile çalışmalar yapılmış, ancak standart bir protokol oluşturulamamıştır. Literatürde ilk defa analjezik olarak asetaminofen kullanımı 1992 yılında önerilmiştir (121). Daha sonra ibuprofen ve aspirinin tek doz olarak verildiği bir çalışmada ortodontik ağrının azaltılmasında ibuprofenin aspirinden daha etkin olduğu ileri sürülmüştür (12).

Son yıllarda yapılan çalışmalar daha çok uygulama öncesi ilaç kullanımı üzerine yoğunlaşmıştır. Yaş ortalaması 13 olan 63 hasta üzerine yürütülen bir çalışmada hastalar üç gruba ayrılmıştır (14). Birinci gruba uygulama öncesi 400 mg ibuprofen- sonrası plasebo, ikinci gruba uygulama öncesi plasebo - sonrası 400 mg ibuprofen, üçüncü gruba ise uygulama öncesi 400 mg plasebo- sonrası plasebo tablet verilmiştir. Ağrı değerleri 2, 6 ve 24. saatlerde ve 2., 3, ve 7. günlerde VAS ile ölçülmüştür. Uygulama öncesi ibuprofen kullanan grupta diğer gruplara göre anlamlı derecede daha az ağrı oluşmuştur. Bernhardt ve arkadaşları (15) tarafından yapılan çalışmada üç gruba ayrılan hastalardan ilk gruba uygulama

öncesi ve sonrası 400 mg ibuprofen, ikinci gruba önce 400 mg ibuprofen, sonra plasebo, üçüncü gruba önce plasebo, sonra 400 mg ibuprofen verilmiştir. Uygulamada önce ve sonra ibuprofen alan grupta en düşük ağrı seviyesi izlenirken, bu grubu önce ibuprofen alan grup takip etmiştir. Beş farklı ilacın braketlemeden önce ve sonra verildiği başka bir çalışmada 150 hasta altı gruba ayrılmıştır (16). En az bir arka braketlenen hastalara plasebo, ibuprofen, flurbiprofen, asetaminofen, naproksen sodyum ve aspirin uygulamadan bir saat önce ve altı saat sonra birer doz olarak verilmiştir. Ağrı düzeyleri hastaların yedi gün boyunca doldurduğu VAS formları ile ölçülmüştür. Naproksen sodyum ve aspirin gruplarında en düşük ağrı düzeyleri izlenirken, asetaminofen kullanan grupta diğer tüm gruplardan daha fazla ağrı oluşmuştur. Polat ve arkadaşları (122) tarafından yapılan bir başka çalışmada braketlenen hastalar 20 kişilik üç gruba ayrılmıştır. İlk gruba plasebo tablet, ikinci gruba 400 mg ibuprofen, üçüncü gruba 550 mg naproksen sodyum uygulamadan bir saat önce tek doz olarak verilmiştir. Naproksen sodyum grubunda ilk günde diğer gruplara göre anlamlı derecede daha az ağrı görülmüştür. Braketleme öncesi ilaç uygulaması ilk gün oluşan ağrıyı azaltmakta başarılı bulunurken, yazar tarafından sonraki günlerde ek ilaç alımı tavsiye edilmiştir. İbuprofen ve parasetamolün etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada iki gruba ayrılan 159 hastaya uygulama öncesi ve sonrası 400 mg ibuprofen veya 1 g parasetamol verilmiş ve hastaların ağrı düzeyi yedi gün boyunca VAS ile takip edilmiştir (91). İbuprofen grubunda parasetamol grubunda göre anlamlı düzeyde daha az ağrı görülmekle beraber iki doz ibuprofenin de ortodontik ağrıyı tam olarak elimine etmediği sonucuna ulaşılmıştır. Yalnızca uygulama öncesi verilen 400 mg ibuprofen ile 650 mg parasetamolün ortodontik seperatör yerleştirilmesinden sonra oluşan ağrı üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada ise iki ilaç da ağrının azaltılmasında yetersiz bulunmuştur (17). Yakın zamanda yayımlanan bir çalışmada seperatör yerleştirilmesinin neden olduğu ağrıyı azaltmak için uygulama öncesi ve sonrası kullanılan ibuprofen plasebo ile karşılaştırılmış, hastalardan ağrı düzeylerine ek olarak kendi psikolojik durumlarını ve çiğneme etkinliklerini değerlendirdikleri anketler doldurmaları istenmiştir (92).

Uygulama öncesi ve sonrası ibuprofen kullanan grupta anlamlı miktarda daha az ağrı görülmüş ve hastanın anksiyete durumunun oluşan ağrı üzerinde etkisi olmadığı sonucuna ulaşılmıştır.

Bütün bu bilgilerin ışığında ortodonti literatüründe PGE₂'nin ortodontik diş hareketi sırasında en fazla miktarda salınan mediatörlerden biri olduğu ve NSAİD kullanımının bu salınımı engelleyerek ağrı kontrolü sağladığı ileri sürülmüştür. Ancak literatürde analjezik kullanımı ile bu mediatörün salınım miktarını ilişkilendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Bu tez çalışmasının amacı en sık kullanılan ve güvenilirlikleri kanıtlanmış iki analjezik olan ibuprofen ve asetaminofenin uygulama öncesi ve sonrası kullanımının hastaların tek çeneleri braketlendikten sonra oluşan ağrı üzerine etkilerini ölçmek ve bu ilaçların kullanımı sırasında salınan PGE₂ miktarlarını belirlemektir. Buna ek olarak çalışmanın diğer bir amacı da hastaların bildirdikleri ağrı düzeyleri ile ağrıya neden olan PGE₂'nin seviyesi arasındaki ilişkiyi incelemektir.

3. BİREYLER VE YÖNTEM

3. 1 Bireyler

Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu ve Etik Kurulu tarafından onaylanmış (Proje No: D- KA 09/04) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir. Çalışmamıza Başkent Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ortodonti Anabilim Dalı'na sabit ortodontik tedavi görmek amacıyla başvurmuş 48 hasta dahil edilmiştir. Hasta seçim kriteri olarak aşağıda sıralan maddeler göz önünde bulundurulmuştur:

1. Herhangi bir sistemik hastalığının ve/veya alerjisinin bulunmaması,
2. Düzenli ve/veya çalışma sürecinin başlamasından önceki 15 gün boyunca ve çalışma süreci boyunca araştırmacı tarafından verilen ilaçlar dışında herhangi bir ilaç kullanmaması,
3. Çalışmada belirtilen ilaçların kullanımı için kontrendikasyon oluşturacak bir durumun olmaması,
4. Çalışma için belirlenen dozların alımı için FDA tarafından belirtilen asgari vücut ağırlığının üzerinde olunması,
5. Son bir ay içerisinde diş çektirmemiş olması,
6. Sigara kullanmaması,
7. Kız hastalar için menstruasyon döneminde olmaması,
8. Daha önce hareketli ve/veya sabit hiç bir ortodontik aparey kullanmamış olması,
9. En fazla 7 mm çapraşıklığı olan çekimsiz sabit ortodontik tedavi endikasyonu bulunması,

10. Hastaların üst çenelerinin braketlenerek tedaviye başlanabilecek durumda olması.

Tedaviye başlamadan önce hastaların detaylı bir medikal ve dental anamnezleri alınmış ve hastalara çalışma hakkında sözlü ve yazılı olarak ayrıntılı açıklama yapılmıştır. Bütün hastalar ve 18 yaş altı olan hastaların velileri Başkent Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmış bir Gönüllü Denek Bilgilendirme Onay Formu'nu okuyarak imzalamışlardır. Hastalarımızın muayenesinde kullanılan anamnez formu ve Gönüllü Denek Bilgilendirme ve Onay Formu sırasıyla Şekil 3. 1. ve Şekil 3. 2.'de görülmektedir.

Bütün hastalara tedaviye alınmadan önce ağız hijyeni eğitimi verilmiştir. Ağız hijyeni yetersiz olan hastalar ortodontik tedavilerine başlanmadan önce periodontoloji bölümüne yönlendirilmiş ve gerekli tedavileri yapıp iyileşme dönemleri tamamlandıktan sonra çalışma gruplarına dahil edilmiştir. Ayrıca her randevuda hastalara plak kontrolü yapılarak ağız hijyenleri iyi düzeyde tutulmaya çalışılmıştır.



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
ORTODONTİ ANABİLİM DALI

HASTA ANAMNEZ FORMU

Tarih:../../.....

Protokol no:.....Hekim:.....Danışman:.....
Hastanın Adı-Soyadı:.....Doğum tarihi:../../.....Doğum yeri:.....
Mesleği:.....Telefon No:.....
Anne adı, soyadı:.....Mesleği:.....Tel:.....
Baba adı, soyadı:.....Mesleği:.....Tel:.....
Ev adresi:.....
Ev telefonu:.....Cep Tel:.....E-mail:.....
Kilo:.....Boy:.....
Bluğ belirtileri:.....
Kliniğe başvuru sebebi:.....
Soygeçmiş:.....
Doğum:.....
Süt çocuğu beslenmesi:.....

Kötü Alışkanlıklar: * Diş gıcırdatma, sıkma * Parmak emme
* Dil/dudak ısırma * Tırnak yeme
* Dil/dudak emme * Ağız solunumu
* Diğer.....

Travma- erken diş kaybı:.....

Daha önce ortodontik tedavi gördü mü?.....

MEDİKAL HİKAYE:

* Kalp * Solunum yolu problemi * İlaç/metal alerjisi
* Diabet * Sık boğaz ağrısı * Alerjik astım
* Tansiyon * Bademcik problemi * Psikiyatrik tedavi
* Epilepsi * Anemi * Hepatit
* Böbrek hastalığı * Hemofili * Diğer

Düzenli olarak kullandığı bir ilaç var mı?.....

Şekil 3. 1. Çalışmamızda kullanılan anamnez formu

KLİNİK MUAYENE:

Yüz tipi: Mezofasiyal.....Dolikofasiyal.....Brakifasiyal.....

Profil tipi: Konveks.....Düz.....Konkav.....

Solunum şekli:.....

Fonksiyonel Muayene: Dil:.....

Dudak:.....

Vertikal değerlendirme: Overbite:

Sagittal değerlendirme: Overjet:

Kanin ilişkisi:

Molar ilişkisi:

Transversal değerlendirme:

Orta hat sapması: Alt:

Üst:

Frenilum:

Ağız hijyeni:

Çürük dişler:

Eksik dişler:

Süpernumere dişler:

TME değerlendirmesi:

Şekil 3. 1. (devam) Çalışmamızda kullanılan anamnez formu

BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

DOKÜMAN NO: BÜ-E/Ö-TP-F-FRM-013
SAYFA SAYISI: 1/1

REVİZYON NO: 00

UYGULAMA TARİHİ: 15.07.2001

GÖNÜLLÜ DENEK BİLGİLENDİRME VE ONAY FORMU

Araştırmanın konusu:	Braketleme öncesi ve sonrası kullanılan non-stereoidal antienflamatuar analjeziklerin ortodontik diş hareketiyle oluşan ağrı ve enflamatuar mediatörlerin seviyeleri üzerine etkilerinin incelenmesi
Araştırmanın amacı:	Non-steroidal ağrı kesicilerin ortodontik ağrıyı nasıl etkilediğinin bulunması
Araştırmaya katılma süresi:	Braketlemeden sonra 1 (bir) hafta
Araştırmaya katılacak yaklaşık gönüllü sayısı:	60

Dişleriniz braketlendikten sonra yaklaşık yedi gün boyunca ağrı hissedeceksiniz. Bu ağrıyı azaltmak amacıyla çalışmamızda size braketlemeden 1 saat önce ve 6 saat sonra asetaminofen, ibuprofen veya herhangi bir etkisi bulunmayan plasebo tabletlerinden birini tesadüfi olarak vereceğiz. Bu ilaçların ortodontik ağrıyı nasıl etkilediğini bulmak için sizden belli aralıklarla bir form doldurmanız istenecek ve aynı zaman dilimlerinde kliniğimize gelerek dişetinden bir sıvı örneği alınması talep edilecektir. Bu zaman aralıkları şöyledir: Braketlemeden önce; braketlemeden sonra; 24 saat sonra; 2. gün sabahı; 3. gün sabahı; 7. gün sabahı. Bu tetkikler için sizden ek bir ücret talep edilmeyecektir. Bu ilaçlar sabit ortodonti hastalarının braketleme sonrasında rutin olarak kullandığı ağrı kesicilerdir. Ancak nadiren de olsa bazı yan etkiler görülebilir. İbuprofen kullanımında nadiren gastrointestinal kanama, baş dönmesi, sinirlilik, kaşıntı ve uykusuzluk gibi yan etkiler gözlenebilir. Asetaminofen ise alerji, mide bulantısı ve ürtiker gibi yan etkiler görülmesine yol açabilir. Ancak beklenmeyen bir yan etki oluştuğu takdirde hastanemizin acil servisine gelerek gerekli tıbbi yardımı alabilirsiniz.

Yukarıdaki, araştırmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri içeren metni okudum. Bana, tanık huzurunda, aşağıda konusu belirtilen araştırmayla ilgili yazılı ve sözlü açıklama yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı ve katılmama hakkımın olduğunu, araştırma başladıktan sonra devam etmeyi istememe hakkına sahip olduğum gibi, kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi biliyorum. Bu koşullarda söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, kendi rızam ile katılmayı kabul ediyorum.

Şekil 3. 2. Gönüllü denek bilgilendirme ve onay formu

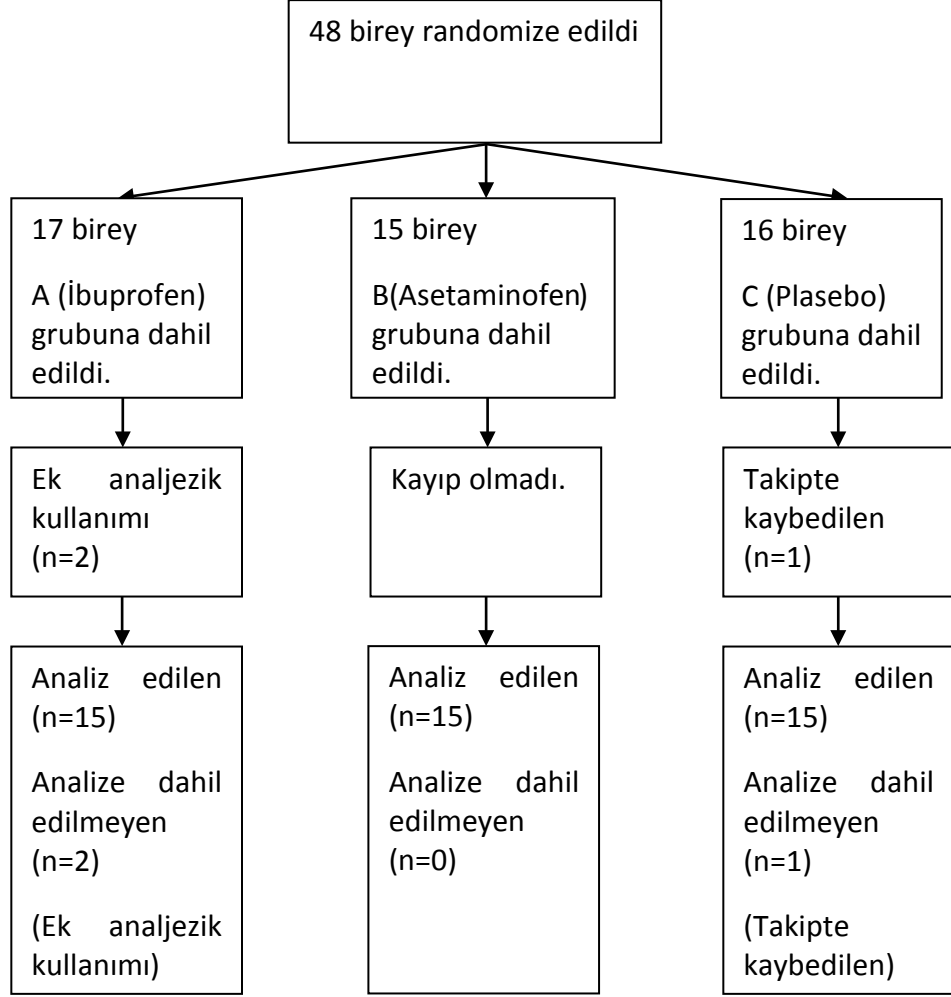
GÖNÜLLÜ				
Adı Soyadı:		Telefon: (0)		
Adresi:		Faks:(0)		
Bilgi verebilecek kişi:		İmza		
VELİ , VASİ VEYA VEKİL				
Adı Soyadı:		Telefon: (0)		
Adresi:		Faks : (0)		
Yakınlığı:		İmza		
ARAŞTIRMACI				
Adı Soyadı:		Telefon : (0)		
Adresi:		Faks : (0)		
GEREKTİĞİNDE GÖNÜLLÜ VEYA YAKINININ BİLGİ İÇİN BAŞVURABİLECEĞİ KİŞİ				
Adı Soyadı:				
Adresi:		Telefon	:	(0)
		Faks	:	(0)
TANIK				
Adı Soyadı		İmza:		
Görevi:		Telefon	:	(0)
Adresi:		Faks	:	(0)
TANIK				
Adı Soyadı:		İmza:		
Görevi:		Telefon	:	(0)
Adresi:		Faks	:	(0)

Not. Bu belge dört örnek halinde hazırlanacak, birer örnek araştırmacı, gönüllü, tanık ve kurum tarafından saklanacaktır.

Şekil 3. 2. (devam) Gönüllü denek bilgilendirme ve onay formu

3. 2 Deney Grupları

Bu çalışma prospektif, randomize, çift kör ve kontrollü olarak planlanmıştır. Çalışmamıza her grupta 20 birey olacak şekilde 60 bireyin katılması planlanmıştır. Çalışmaya katılmayı kabul eden her bir birey, sıra ile A, B, C ile nitelendirilen 3 gruptan birine yönlendirilmiştir. Belirlenen sürede kriterlere uyan hastaların tamamlanamaması ve hastaların bir kısmının çalışma kurallarına uymaması nedeniyle her bir grupta en az 15 bireyin katılımı sağlandığında çalışma grupları tamamlanmıştır. Gruplar oluşturulurken benzer yaşlardaki bireyler çalışmaya alınırken, cinsiyet farkı göz önünde bulundurulmamıştır. Çalışmanın akış şeması Şekil 3. 3'te görülmektedir.



Şekil 3. 3. Çalışmanın her aşamasındaki katılımcı akışını gösteren CONSORT diagramı

Çalışmamızda ibuprofen (Nurofen 400 mg tablet, Abdi ibrahim İlaç Sanayii ve Tic. A.Ş., İstanbul, Türkiye), asetaminofen (Parol 500 mg tablet, Atabay İlaç Fabrikası A. Ş., İstanbul, Türkiye) ve plasebo olarak laktoz tablet kullanılmıştır. Plasebo tabletler Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Teknoloji Anabilim Dalı tarafından hazırlanmıştır. Seçilen ilaçların hepsi benzer görüntüde, beyaz renkli ve yuvarlak disk şeklindedir.

Çalışmamızda bulunan gruplar:

- A. Uygulama öncesi ibuprofen (1 tablet- 400 mg)
Uygulama sonrası ibuprofen (1 tablet- 400 mg)
- B. Uygulama öncesi asetaminofen (1 tablet- 500 mg)
Uygulama sonrası asetaminofen (1 tablet- 500 mg)
- C. Kontrol grubu olarak uygulama öncesi plasebo (1 tablet)
Uygulama sonrası plasebo (1 tablet)

Verilen ilaç preparatları, kullanılan dozlar ve ilaç alım zamanları Tablo 3.1'de görülmektedir. İlk doz hastalara braketleri takılmadan 1 saat önce verilmiştir. Hastalara ikinci dozu ilk ilaçtan 6 saat sonra almaları ve bunun dışında çalışmanın yapıldığı bir hafta boyunca başka hiç bir ilaç kullanmamaları söylenmiştir. İlaç preparatları önceden çalışmanın klinik kısmından bağımsız bir araştırmacı (OPÖ) tarafından üzerinde A, B ve C yazılı poşetlere yerleştirilerek hazırlanmış ve hasta ve uygulayıcıya (ZT) ilacın ne olduğu belirtilmemiştir.

Tablo 3. 1. Çalışma grupları ve kullanılan ilaçlar

Uygulama Öncesi Analjezik	Uygulama Sonrası Analjezik	Uygulama Öncesi Doz	Uygulama Sonrası Doz	2. Tablet Alım Zamanı	Preparat Adı
İbuprofen	İbuprofen	400 mg	400 mg	6 saat sonra	Nurofen
Asetaminofen	Asetaminofen	500 mg	500 mg	6 saat sonra	Parol
Plasebo	Plasebo	1 tablet	1 tablet	6 saat sonra	Laktoz tablet

Hastalar braketlenmeden önce ilaçlarını almış ve braketlemeden önceye ait ağrı formunu doldurmuşlardır. Bütün hastaların standart olarak üst çeneleri braketlenmiş ve molar dişlerine aynı seansta bant yerleştirilmiştir. Braketlemeden sonra 0,014 inç çapında nikel- titanyum ark teli takılmıştır.

Hastalara braketleri takılmadan önce 6 sayfalık bir ağrı ölçüm formu verilmiştir. Bu form 100 mm'lik bir ağrı skalası içermektedir. Skalanın başlangıcında hiç ağrı yok anlamına gelen 0 değeri, sonunda hissedilebilecek en fazla ağrı anlamına gelen 10 değeri yer almaktadır. Hastalardan bu formlarda 6 farklı zaman dilimi için çiğneme, ön dişler üzerinde ısırma ve arka dişler üzerinde ısırma sırasında hissettikleri ağrıyı işaretlemeleri istenmiştir. Değerlendirilen zaman dilimleri braketlemeden önce, braketlemeden hemen sonra, 1. gün, 2. gün, 3. gün ve 7. gün olarak belirlenmiştir. Şekil 3. 4'te çalışmamızda kullanılan ağrı ölçüm formu görülmektedir. Hastalardan 7. günde son kontrollerine geldiklerinde doldurdukları formlarını geri getirmeleri istenmiştir.

AĞRI DEĞERLENDİRME FORMU

ADI SOYADI:

DOKTOR:

DOSYA NO:

CİNSİYET:

DOĞUM TARİHİ:

ADRES:

TELEFON:

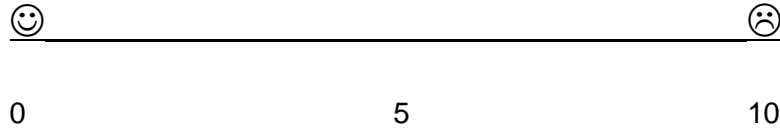
KULLANDIĞI İLAÇ GRUBU: A B C

FORMUN VERİLDİĞİ TARİH:

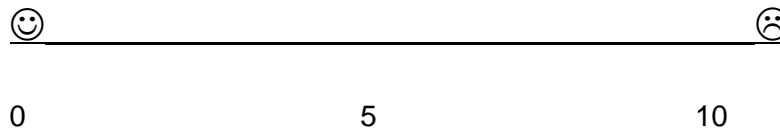
Aşağıdaki durumlarda hissettiğiniz size en yakın gelen ağrı miktarını yatay çizgiye bir dikey çizgi çizerek belirtiniz. (örn: -----|-----)

(0- hiç ağrı yok, 10-en şiddetli ağrı)

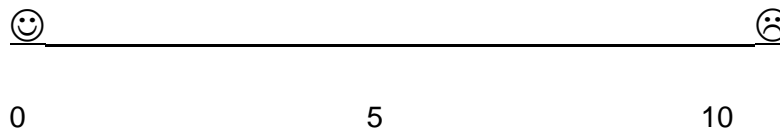
a) Çiğnemedede



b) Ön dişler üzerinde ısırınca



c) Arka dişler üzerinde ısırınca



Şekil 3. 4 Çalışmamızda kullanılan Ağrı Değerlendirme Formu

3. 3 Dişeti Oluğu Sıvısı Örneklerinin Toplanması

PGE₂ miktarlarının ölçülmesi için braketleme öncesi, sonrası, 1. gün, 2. gün, 3. gün ve 7. günde hastaların kanin dişlerinden DOS örnekleri alınmıştır. Örnekler toplanırken üst sağ ve sol kanin dişler rulo pamuk ile izole edilmiş ve hava spreyi ile hafifçe kurutulmuştur. Sonrasında kaninlerin distobukkal tarafına Periopaper® (Oraflow, NY, USA) yerleştirilmiş ve 30 sn beklenmiştir (bkz Şekil 3.5). Toplanan DOS miktarı Periotron 8000® (Oraflow, NY, USA) ile ölçülerek kaydedilmiştir (bkz Şekil 3.6) ve ölçümü yapılan bantlar Eppendorf tüplerine konulmuştur. Dişlerden bir seferde alınan örnekler tek olarak kabul edilmiştir. Bu tüpler daha sonra PGE₂ miktarlarının ölçülmesi için ELISA testlerinin yapılacağı zamana kadar -80°C'de saklanmıştır.



Şekil 3. 5. DOS örneği toplanmasında kullanılan Periopaper®



Şekil 3. 6. Toplanan DOS örneklerinin miktarının ölçülmesinde kullanılan Periotron 8000® cihazı

3. 4 Prostaglandin E₂ Seviyelerinin Ölçülmesi

Hastalardan toplanan DOS örneklerinde PGE₂ konsantrasyonlarının ölçümü için Prostaglandin E₂ EIA Kit- Monoklonal (Cayman Chemical Company, Ann Arbor, MI, USA) kullanılmıştır. Bu kit PGE₂ ve PGE₂- asetilkolinesteraz bileşiğinin (PGE₂ taşıyıcısı) belirli miktarda PGE₂ monoklonal antikoru için yarışmasına dayanır. PGE₂ seviyesinin ölçümü için yapılan testlerin tümü Başkent Üniversitesi Tıbbi Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'nda yapılmıştır.

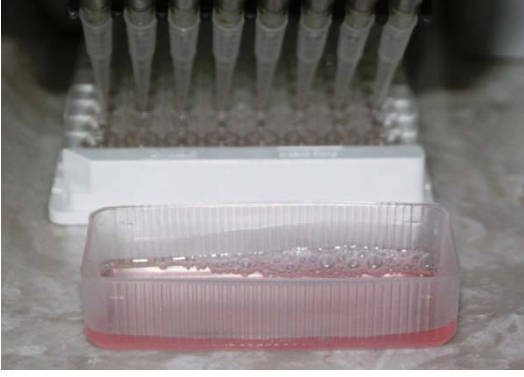
Eppendorf tüplerinde -80°C'de saklanan örnekler test yapılmadan hemen önce üretici firmanın talimatına uygun olarak hazırlanan tampon çözeltiden strip başına 75µl eklenerek sulandırılmıştır (Şekil 3.7). Örnekler en az 15 saniye vortekslenmiştir. Her örnekten kitin kuyucuklarına 50 µl konduktan sonra (Şekil 3.8) üzerine yine üretici firma talimatlarına uygun şekilde hazırlanan PGE₂ taşıyıcısı ve PGE₂ monoklonal antikorundan 50 µl eklenmiştir (Şekil 3.9 ve 3.10). Bu şekilde hazırlanan test plağının üstü kapatılıp 4°C' de 18 saat enkübe edilmiştir. Enkübasyondan çıkartılan plak yıkama tamponu ile beş defa yıkandıktan sonra üzerine Ellman ayıracı eklenmiştir (Şekil 3.11). Plastik bir film ile kaplanan plak karanlık ortamda orbital çalkalayıcı cihazı kullanılarak tekrar 80 dk enkübe edilmiştir. Plakta oluşan renk yoğunluğu ELx 800 Universal Microplate Reader ile (BioTek Instruments, VT, USA) okunmuştur (Şekil 3.12). Rengin yoğunluğu ile PGE₂ konsantrasyonu ters orantılı olarak görülmüştür (Şekil 3.13). DOS'taki PGE₂ konsantrasyonu cihaz tarafından okunan değerlerin her kit için ayrı oluşturulan standart eğri üzerine uygulanmasıyla hesaplanmıştır. PGE₂ konsantrasyonları pg/µl cinsinden bulunmuştur.



Şekil 3. 7. DOS örneklerinin tampon çözelti ile sulandırılması



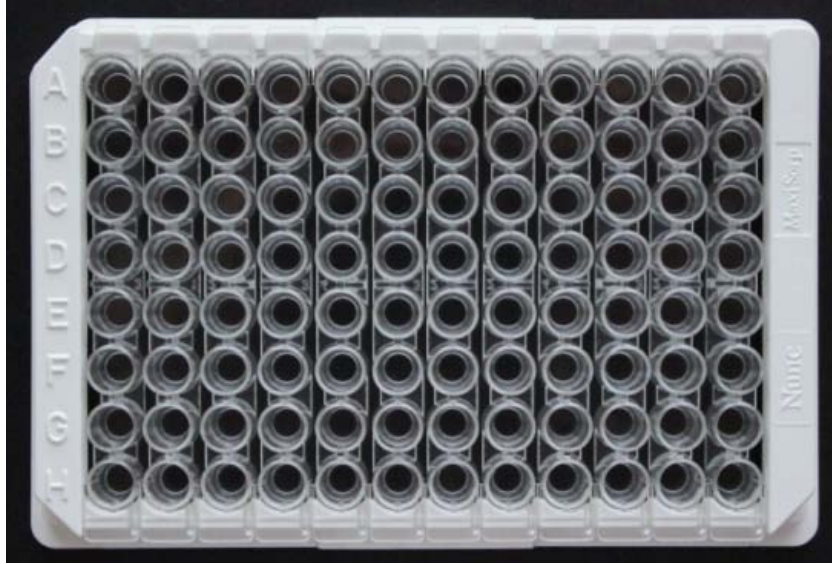
Şekil 3.8. Sulandırılmış örneklerin kuyucuklara yerleştirilmesi



Şekil 3. 9. Örneklerin üzerine
PGE₂ taşıyıcı eklenmesi



Şekil 3. 10. Örneklerin üzerine
PGE₂ monoklonal antikorunu eklenmesi



Şekil 3. 11. Ellman ayıracı eklenmiş plak



Şekil 3. 12. Plak rengini okumak için kullanılan ELx 800 Universal Microplate Reader



Şekil 3. 13. PGE₂ konsantrasyonunun okunduğu plak

3. 5 İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi SPSS for Windows 11.5 (SPSS; Chicago, IL, USA) istatistik paket programında yapılmıştır. Sürekli ölçümlü değişkenlerin dağılımının normale uygun olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırılmıştır. Tanımlayıcı istatistikler ortanca (minimum-maksimum) olarak gösterilmiştir. Yaşlar arasında farklılık olup olmadığı tek yönlü varyans analizi ile ölçülmüştür.

Gruplar içerisinde izlem zamanları arasında ağrı ve PGE₂ ortanca değerleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı farkın olup olmadığı Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon İşaret testiyle değerlendirilmiştir. Önem düzeyi olarak $p < 0,0011$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Gruplar arasında ağrı ve PGE₂ düzeylerindeki değişim yönünden braketleme öncesine göre diğer takip zamanlarında istatistiksel olarak anlamlı fark olup olmadığı Bonferroni düzeltmeli Kruskal Wallis testiyle değerlendirilmiştir. $p < 0,003$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

Gruplar içerisinde braketleme öncesine göre devam eden takip zamanlarında PGE₂ seviyesindeki değişim ile çiğnemedeki ağrı skoru değişimleri arasında anlamlı korelasyon olup olmadığı Bonferroni düzeltmeli Spearman Korelasyon analizi ile araştırılmıştır. $p < 0,0011$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Çalışmamıza katılan 48 bireyin tümü formlarını geri getirmişlerdir. Ancak ibuprofen grubundaki iki birey fazla ilaç kullandığı ve plasebo grubundaki bir birey takip randevularından birine gelmediği için çalışmadan çıkartılmış ve son haliyle çalışmada her grupta 15 birey olacak şekilde değerlendirmeler yapılmıştır.

Çalışmamızda yer alan bireylerin yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları Tablo 4. 1'de görülmektedir. Deney grupları arasında yaş açısından anlamlı bir fark bulunup bulunmadığını belirlemek için tek yönlü varyans analizi yapılmış ve anlamlı bir fark bulunamamıştır. Gruplar oluşturulurken cinsiyet farkı göz önünde bulundurulmamıştır.

Tablo 4. 1. Bireylerin yaş ortalamaları ve cinsiyet dağılımları

Grup No	Kullanılan Analjezik	Ortalama Yaş	Minimum Yaş	Maksimum Yaş	F	p	Kız Sayısı	Erkek Sayısı
A	İbuprofen	14,66±2,06	11,90	20,50			8	7
B	Asetaminofen	14,34±1,91	10,80	16,30	0,91	0,913	11	4
C	Plasebo	14,50±2,16	11,50	19,70			12	3
Toplam		14,50±2,00	10,80	20,50			31	14

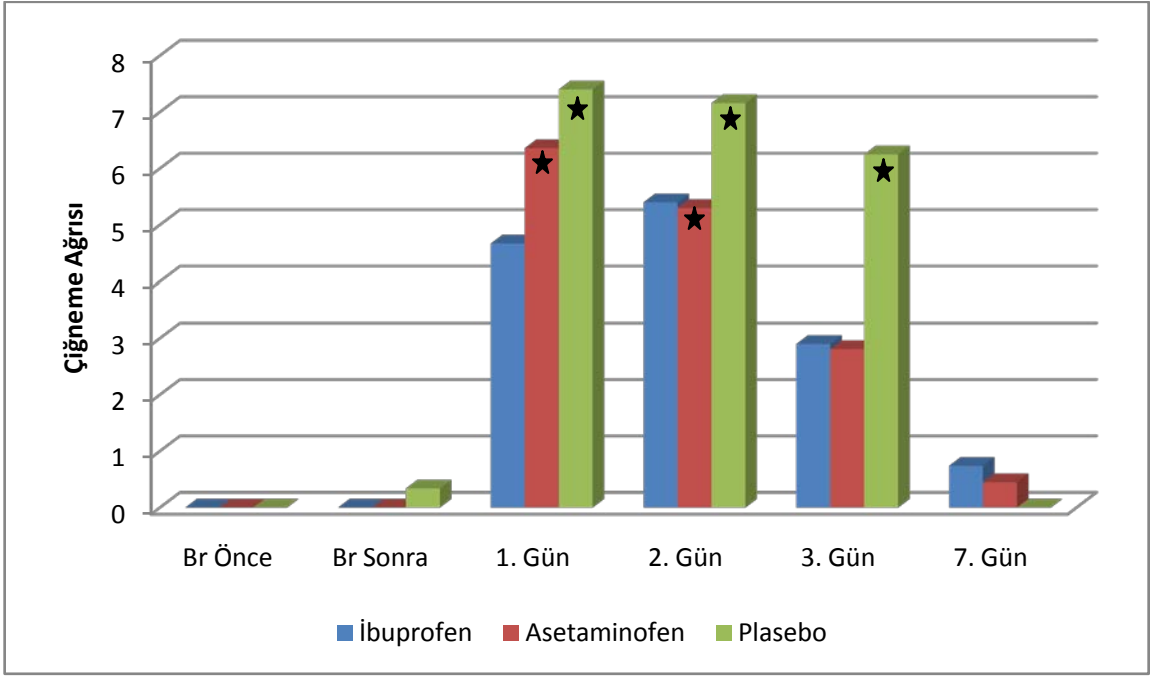
4. 1. Braketleme Sonrası Grup İçi Ağrı Değişimleri

Çalışmamızda uyguladığımız ortodontik tedavi sırasında görülen ağrının zaman içerisindeki değişimini izlemek için Bonferroni düzeltmeli Wilcoxon İşaret testi kullanılmıştır. Ortodontik tedavi kaynaklı ağrının karakteristiğini ortaya koyan plasebo grubunda ağrı tüm fonksiyonlarda braketlemeden sonra başlamış, 1. günden itibaren istatistiksel olarak önemli düzeylere yükselmiş ve 7. güne kadar sürmüştür ($p<0,0011$) (bkz Şekil4. 1).

Plasebo grubunda braketlemeden hemen sonra yapılan değerlendirmede çiğneme, n dişler üzerinde ısırma ve arka dişler üzerinde ısırma parametrelerinde sırasıyla $0,34\pm1,72$, $0,00\pm1,44$, $0,47\pm2,06$ düzeylerinde ağrı değerleri izlenirken, 1. günde bu değerler yine sırasıyla $7,40\pm3,00$, $6,05\pm2,38$, $7,11\pm3,03$ değerlerine ulaşmıştır ve bu iki zaman aralığında belirlenen değişimler anlamlı bulunmuştur ($p<0,0011$) (bkz Şekil 4. 1, 4. 2, 4. 3, Tablo 4. 2, 4. 3, 4. 4). Ağrı skorları 2. ve 3. günlerde de anlamlı miktarda yüksek seyretmiş, 7. güne gelindiğinde başlangıç seviyesine inmiştir. Yalnızca arka dişler üzerinde ısırma sırasında braketleme öncesi ile 1. gün değeri arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,0011$).

İbuprofen grubunda tüm fonksiyonlar için bir haftalık zaman içerisindeki ağrı düzeyi değişimleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,0011$) (bkz Şekil 4. 1, 4. 2, 4. 3, Tablo 4. 2, 4. 3, 4. 4). .

Asetaminofen grubunda çiğneme ve n dişleri üzerinde ısırma sırasında 1. gün değerleri diğer zaman periyotlarına göre anlamlı miktarda yüksek bulunmuştur ($p<0,0011$). Bu değerler sırasıyla $6,36\pm2,61$ ve $6,34\pm3,08$ 'dir. Sonraki günlerde görülen ağrı düzeyi ile başlangıç seviyesi arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır ($p>0,0011$) (bkz Şekil 4. 1, 4. 2, 4. 3, Tablo 4. 2, 4. 3, 4. 4). .

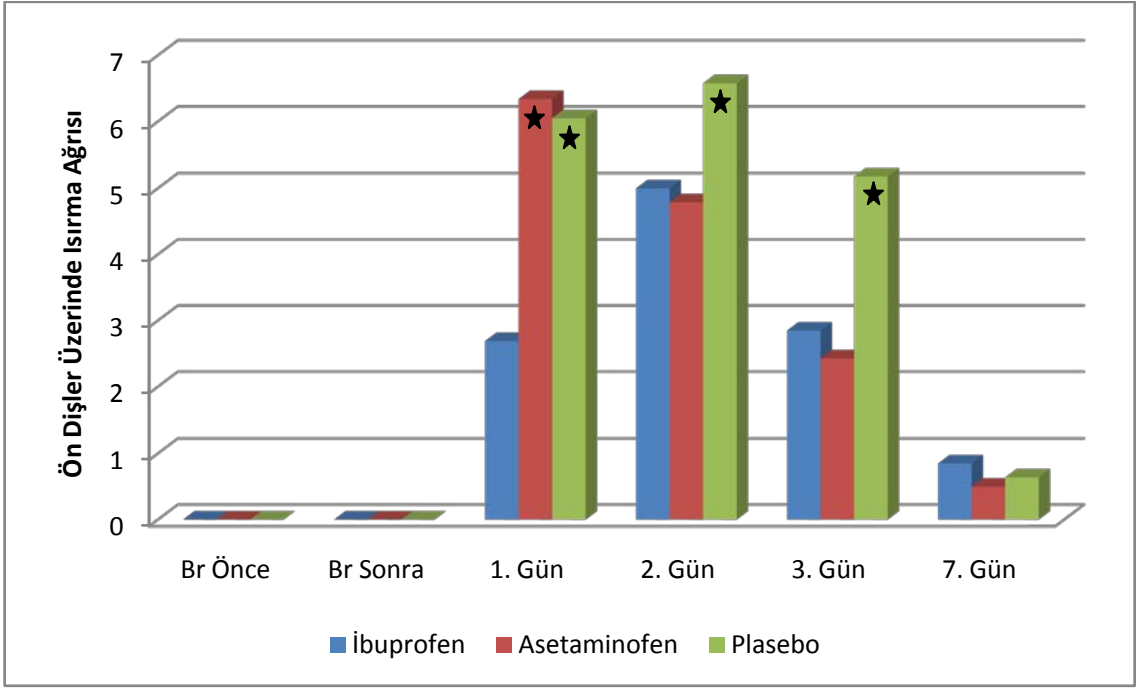


Şekil 4. 1.: Çiğneme sırasında ağrının zaman içindeki seyri

Tablo 4. 2. Takip zamanları içerisinde gruplara göre çiğnemedeki ağrı düzeyleri

Takip Zamanları	İbuprofen	Asetaminofen	Plasebo
Braketleme Öncesi	0,00 (0-0)	0,00 (0-0) ^{a,b}	0,00 (0-0) ^{a,b,g}
Braketleme Sonrası	0,00 (0-6,7)	0,00 (0-4,3) ^{c,d}	0,34 (0-5,6) ^{d,h}
1.Gün	4,67 (0-10)	6,36 (1,5-10,0) ^{a,c,e}	7,40 (0-9,3) ^{a,e}
2.Gün	5,40 (0-10)	5,30 (0-10) ^{b,d,f}	7,16 (2,8-9,7) ^{b,d,f}
3.Gün	2,90 (0-8,5)	2,81 (0-9,7)	6,25 (1,5-10,0) ^{g,h,i}
7.Gün	0,74 (0-7,0)	0,45 (0-2,5) ^{e,f}	0,00 (0-6,0) ^{e,f,i}

a Braketleme öncesi ile 1.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0011$),
b Braketleme öncesi ile 2.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0011$),
c Braketleme sonrası ile 1.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0011$),
d Braketleme sonrası ile 2.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0011$),
e 1.gün ile 7.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0011$),
f 2.gün ile 7.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0011$),
g Braketleme öncesi ile 3.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0011$),
h Braketleme sonrası ile 3.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0011$),
i 3.gün ile 7.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0011$).

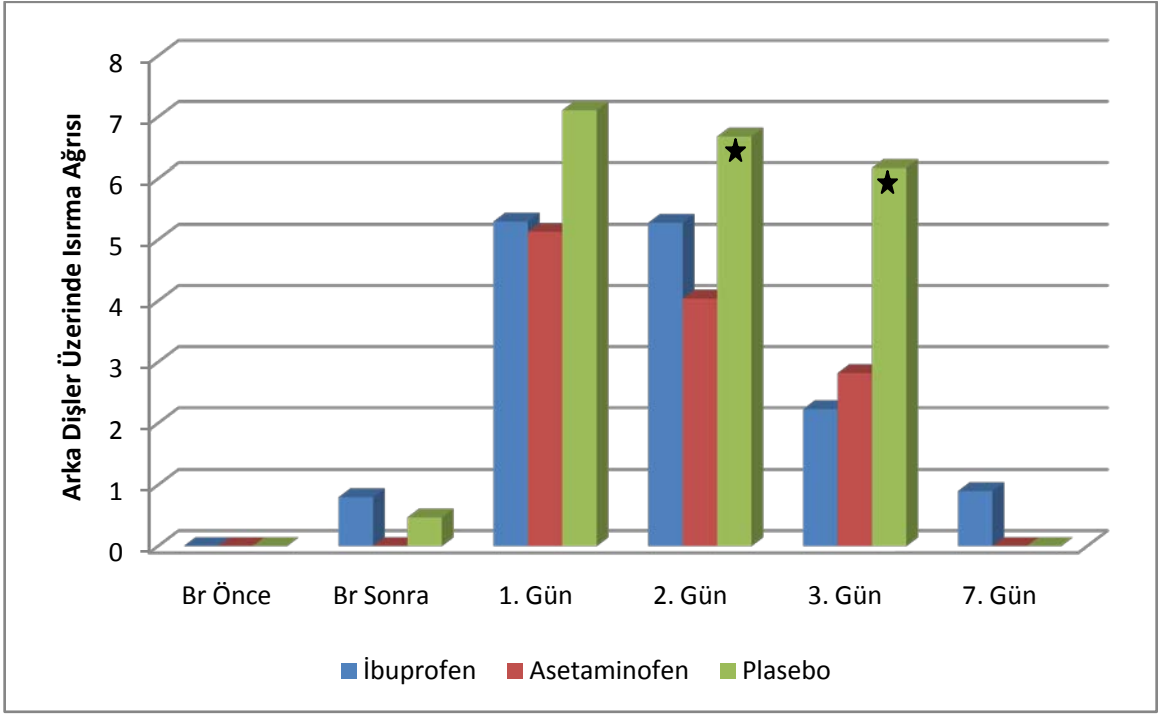


Şekil 4. 2.: Ön dişler üzerinde ısırma sırasında ağrının zaman içindeki seyri

Tablo 4. 3. Takip zamanları içerisinde gruplara göre ön dişler üzerinde ısırmadaki ağrı düzeyleri

Takip Zamanları	İbuprofen	Asetaminofen	Plasebo
Braketleme Öncesi	0,00 (0-0,9)	0,00 (0-1) ^a	0,00 (0-0) ^{a,c,d}
Braketleme Sonrası	0,00 (0-4,1)	0,00 (0-4,3) ^b	0,00 (0-5,3) ^{b,e,f}
1.Gün	2,69 (0-10,0)	6,34 (0-10) ^{a,b}	6,05 (2,8-9,4) ^{a,b}
2.Gün	5,00 (0-10)	4,79 (0-10)	6,58 (2,6-10) ^{c,e,g}
3.Gün	2,85 (0-9,4)	2,43 (0-9,4)	5,18 (1,0-10) ^{d,f,h}
7.Gün	0,85 (0-7,8)	0,50 (0-8,4)	0,64 (0-6,2) ^{g,h}

a Braketleme öncesi ile 1.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,0011$),
b Braketleme sonrası ile 1.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,0011$),
c Braketleme öncesi ile 2.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,0011$),
d Braketleme öncesi ile 3.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,0011$),
e Braketleme sonrası ile 2.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,0011$),
f Braketleme sonrası ile 3.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,0011$),
g 2.gün ile 7.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,0011$),
h 3.gün ile 7.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0,0011$).



Şekil 4. 3.: Arka dişler üzerinde ısırma sırasında ağrının zaman içindeki seyri

Tablo 4. 4. Takip zamanları içerisinde gruplara göre arka dişler üzerinde ısırmadaki ağrı düzeyleri

Takip Zamanları	İbuprofen	Asetaminofen	Plasebo
Braketleme Öncesi	0,00 (0-3,5)	0,00 (0-0)	0,00 (0-0) ^{a,b}
Braketleme Sonrası	0,80 (0-6,6)	0,00 (0-6,5)	0,47 (0-6,4) ^c
1.Gün	5,30 (0-10)	5,13 (0-9,1)	7,11 (0-10)
2.Gün	5,28 (0-10)	4,04 (0-9,2)	6,68 (3,8-9,7) ^{a,c,d}
3.Gün	2,23 (0-8,5)	2,82 (0-8,7)	6,17 (1,9-10,0) ^{b,e}
7.Gün	0,90 (0-6,6)	0,00 (0-2,4)	0,00 (0-4,8) ^{d,e}

- a Braketleme öncesi ile 2.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0011$),
b Braketleme öncesi ile 3.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0011$),
c Braketleme sonrası ile 2.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0011$),
d 2.gün ile 7.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0011$),
e 3.gün ile 7.gün arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı ($p<0,0011$).

4. 2. Braketleme Sonrası Gruplar Arasında Ağrı Değişimlerinin Değerlendirilmesi

Gruplar arası fonksiyonlara göre ağrı değerlerindeki değişimi değerlendirmeyi amaçlayan Kruskal Wallis testinin sonuçlarına göre her üç gruptaki bireylerin zaman içindeki ağrı düzeyi değişim miktarları birbirlerinden farklı bulunamamıştır ($p>0,003$) (bkz Tablo 4. 5).

Tablo 4. 5. Braketleme öncesine göre devam eden takip zamanlarında çiğnemedeki, ön ve arka dişler üzerinde ısırmadaki değişimlerin gruplara göre dağılımı

Takip Zamanları	İbuprofen	Asetaminofen	Plasebo	P- değeri ^a
Çiğneme				
Braketleme Sonrası	0	0	0,3	0,769
1.Gün	4,7	6,4	7,4	0,146
2.Gün	5,4	5,3	7,2	0,030
3.Gün	2,9	2,8	6,2	0,027
7.Gün	0,7	0,4	0	0,831
Ön Dişler Üzerinde Isırma				
Braketleme Sonrası	0	0	0	0,564
1.Gün	2,6	6,3	6,0	0,524
2.Gün	5	4,8	6,6	0,157
3.Gün	1,9	2,4	5,2	0,203
7.Gün	0,8	0,5	0,6	0,603
Arka Dişler Üzerinde Isırma				
Braketleme Sonrası	0	0	0,5	0,712
1.Gün	5,3	5,1	7,1	0,235
2.Gün	5,3	4,0	6,7	0,030
3.Gün	1,3	2,8	6,2	0,015
7.Gün	0,6	0	0	0,652

a Bonferroni düzeltmesine göre $p < 0,003$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

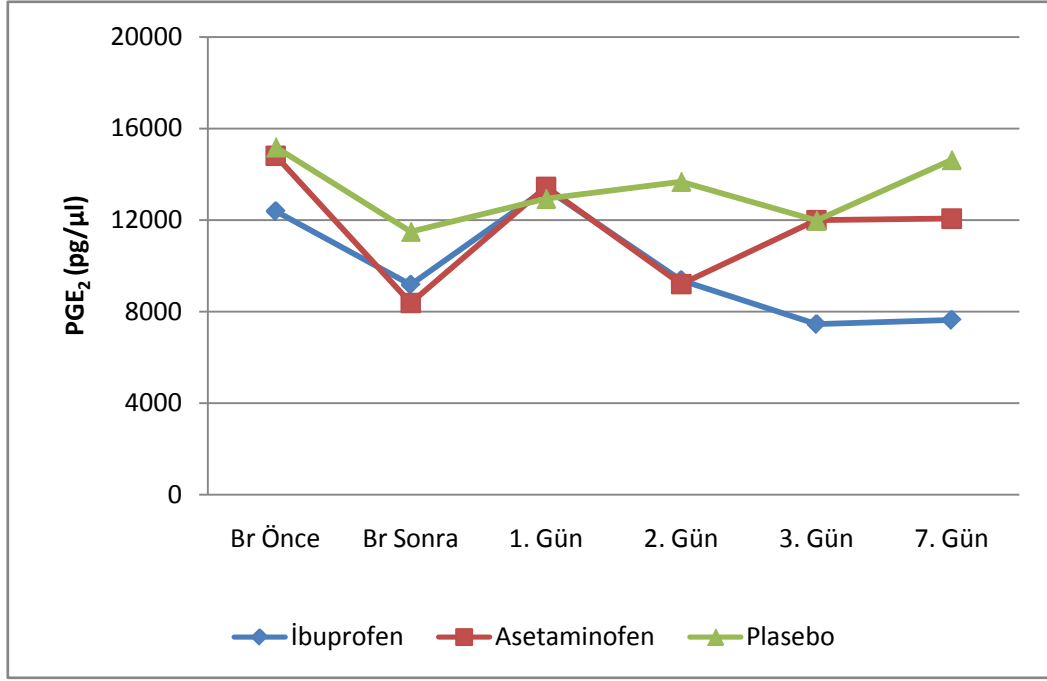
4. 3. Prostaglandin E₂ Seviyelerinin Değerlendirilmesi

Gruplar içindeki zamana göre PGE₂ değişimlerinin incelenmesi için yapılan Wilcoxon İşaret testi sonuçlarına göre ibuprofen grubunda braketlemeden hemen önce 14,53±13,27 pg/μl olan PGE₂ konsantrasyonu braketlemeden hemen sonra 9,27±4,81 pg/μl değerine gerilemiş olsa da aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p>0,0011). 1. günde bu değer 19,30±17,25 pg/μl seviyesine çıkmış ve takip eden 2., 3. ve 7. günlerde bu değer sırasıyla 14,52±13,78 pg/μl, 9,96±7,16 pg/μl ve 11,59±11,84 pg/μl olarak izlenmiştir, ancak bu değişimler de istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p> 0,0011) (bkz Şekil 4. 5, Tablo 4. 6).

Asetaminofen grubunda yine braketlemeden hemen önce 16,14±12,59 pg/μl olan PGE₂ konsantrasyonu braketlemeden hemen sonra 10,89±10,53 pg/μl değerine gerilemiştir, ancak aralarındaki fark anlamlı bulunmamıştır (p> 0,0011). Takip eden günlerde sırasıyla bulunan 16,66±14,39 pg/μl, 21,78±40,11 pg/μl, 14,63±11,35 pg/μl ve 15,91±13,05 pg/μl değerleri istatistiksel açıdan anlamlı bir fark göstermemiştir (p> 0,0011) (bkz Şekil 4. 5, Tablo 4. 6).

Plasebo grubunda PGE₂ konsantrasyonları zaman dilimleri için sırasıyla 22,33±17,21 pg/μl, 16,81±11,69 pg/μl, 17,33±13,53 pg/μl, 21,37±24,33 pg/μl, 17,66±14,90 pg/μl, 16,18±10,08 pg/μl olarak bulunmuştur ve bu değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir (p> 0,0011) (bkz Şekil 4. 5, Tablo 4. 6).

Gruplar arasında PGE₂ seviyelerinin ortanca değerleri arasındaki farkların önemliliğini inceleyen Kruskal Wallis testinin sonuçlarına göre her üç gruptaki bireylerin PGE₂ düzeylerindeki değişim birbirlerinden farklı bulunmamıştır (p>0,003) (bkz Tablo 4. 7).



Şekil 4. 4. Gruplar içinde PGE₂ konsantrasyonunun zaman içindeki değişimi

Tablo 4. 6. Takip zamanları içerisinde gruplara göre PGE₂ düzeyleri (pg/μl)

Takip Zamanları	İbuprofen	Asetaminofen	Plasebo
Br. Öncesi	12,39 (0-50,39)	14,81 (0-39,96)	15,18 (4,06-57,39)
Br. Sonrası	9,18 (0-18,33)	8,37 (0-42,97)	11,49 (0-37,87)
1.Gün	13,37 (0-61,93)	13,45 (0-47,95)	12,93 (1,19-50,35)
2.Gün	9,37 (0-47,62)	9,20 (0-16,20)	12,68 (0-94,40)
3.Gün	7,46 (0-25,57)	12,00 (0-41,92)	11,98 (3,61-61,10)
7.Gün	7,64 (0-43,45)	12,06 (0-45,59)	14,63 (0-37,71)

p<0,0011

Tablo 4. 7. Braketleme öncesine göre devam eden takip zamanlarında PGE₂ seviyesindeki değişimlerin gruplara göre dağılımı

Takip Zamanları	İbuprofen	Asetaminofen	Plasebo	p-değeri^a
Braketleme Sonrası	-2,79 (-32,06 – 11,14)	-3,06 (-27,11 – 7,79)	-6,98 (-28,37 – 28,80)	0,879
1.Gün	-1,16 (-18,52 – 50,29)	0 (-23,75 – 33,14)	-5,85 (-37,27 – 27,51)	0,486
2.Gün	0 (-8,20 – 19,82)	0 (-30,12 – 142,55)	-1,18 (-34,32 – 53,41)	0,863
3.Gün	-6,23 (-41,03 – 20,16)	0 (-28,01 – 22,43)	-1,80 (-47,61 – 8,96)	0,522
7.Gün	-1,60 (-26,29 – 14,89)	0 (-32,68 – 40,43)	-6,04 (-42,75 – 11,42)	0,792

p>0,003

4. 4. Ağrı Düzeyleri ve Prostaglandin E₂ Seviyelerindeki Değişimler Arasındaki İlişki

Gruplar arasında ağrı düzeyleri ve PGE₂ seviyelerindeki değişimler arasında anlamlı ilişki olup olmadığının belirlenmesi için Spearman'ın korelasyon testi kullanılmıştır.

Bonferroni düzeltmesine göre grupların kendi içlerindeki ağrı düzeyleri ile PGE₂ seviyelerindeki değişimler arasında anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır ($p>0,05$) (bkz Tablo 4. 8). Ancak korelasyon analizleri denek sayısına bağımlı olduğundan ve çalışmamıza katılan her bir gruptaki birey sayısı korelasyon analizi için sınır değerlerde olduğundan dolayı korelasyon analizinin sonucunun güvenilirliğini artırabilmek için aktif ilaç alan ibuprofen ve parasetamol gruplarının verileri birleştirilerek tekrar değerlendirilmiştir. Uygulanan analiz sonucunda yine ağrı düzeyleri ile PGE₂ seviyelerindeki değişimler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon kurulamamıştır ($p>0,05$) (bkz Tablo 4. 8).

Tablo 4. 8. Braketleme öncesine göre devam eden takip zamanlarında PGE₂ seviyesindeki değişim ile çığneme ağrı skorundaki değişim arasındaki korelasyon katsayıları ve önemlilik düzeyleri

Gruplar		Br Sonrası	1.Gün	2.Gün	3.Gün	7.Gün
İbuprofen	<i>İlişki Katsayısı</i>	-0,398	-0,313	0,158	-0,040	-0,056
	<i>p-değeri^a</i>	0,142	0,256	0,575	0,888	0,842
Asetaminofen	<i>İlişki Katsayısı</i>	0,040	0,470	0,538	0,285	0,147
	<i>p-değeri^a</i>	0,887	0,077	0,039	0,303	0,601
Plasebo	<i>İlişki Katsayısı</i>	-0,128	0,114	0,043	-0,036	-0,294
	<i>p-değeri^a</i>	0,649	0,685	0,879	0,899	0,287
İbuprofen + Asetaminofen	<i>İlişki Katsayısı</i>	-0,198	-0,142	0,136	0,140	-0,112
	<i>p-değeri^a</i>	0,295	0,454	0,473	0,462	0,555

a Bonferroni Düzeltmesine göre $p < 0,0011$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

5. TARTIŞMA

5. 1. Amaç, Bireyler Ve Yöntem

Ağrı bütün dental tedavilerde sıklıkla görülen bir durumdur. Çeşitli çalışmalarda dental tedaviler sırasında bireylerin %70 (beyaz ırkta) ile %90'ının (sarı ırkta) ağrı duyduğu bildirilmiştir (55, 56, 57). Ortodontik ağrının şiddeti çeşitli kaynaklarda hafif- orta düzey arası olarak adlandırılrsa da (32), bazen hastaların tedaviden vazgeçmesine neden olabilecek kadar şiddetli hissedilebildiği bildirilmiştir (1). Ancak hastalar bir ay sonra kontrole geldiklerinde ağrıları azaldığı için ortodontistler tedavi sırasında hissedilen bu ağrıyı çoğunlukla görmezden gelmektedirler. Oysa bir çalışmada ortodontik tedavi gören bireylerin %90'ının ağrı duyduğu ve bu bireylerin %30'unun ağrıya bağlı olarak tedavilerini yarıda bıraktığı bildirilmiştir (56). Molar dişlerinin arasına elastik seperatör yerleştirilen 55 hastanın ağrı düzeylerinin incelendiği bir çalışmada hastaların %87'si ağrı duyduklarını belirtmişlerdir (58). Oliver ve Knapman (1) çalışmalarında kullanılan apareyin tipinden bağımsız olarak hastalarının %70'inin ağrı duyduğunu ileri sürmüşlerdir. Sabit ortodontik tedavisine başlanan 170 hastanın takip edildiği bir çalışmada hastaların %95'i ağrı duyduklarını ve bu ağrının günlük yemek yeme aktivitelerini olumsuz etkilediğini bildirmişlerdir (59). Ortodontik tedavide görülen ağrının insidansının yüksek olması, klinikte bu ağrı mekanizmalarını daha iyi anlamaya ve ağrıyı gidermeye yönelik daha ileri çalışmaların yapılması gerekliliğini ortaya koymaktadır.

Literatürde ortodontik tedavi kaynaklı ağrının hastanın tedaviye olan uyumunu ve hatta günlük yaşamını olumsuz yönde etkilediğine dair pek çok yayın vardır (5, 6). Bu nedenle ortodontik tedavide ağrının kontrol edilmesi önemli bir konudur. Ağrı kontrolü amacıyla TENS (7), çeşitli lazer uygulamaları (8), ark telinin yerleştirilmesinden sonra hastaya bite blok ısırtılması (9) gibi çeşitli non-farmakolojik yöntemler denenmiştir. Sabit ortodontik tedavide ağrı kontrolü için en çok önerilen metot ise kolay ulaşılabilir olan ve yan etkileri nadir görülen NSAİD kullanımıdır (10). Asetaminofen (11), flurbiprofen (12), ibuprofen (13) çeşitli

çalışmalarda değerlendirilmiş ve farklı sonuçlar elde edilmiştir. Son yıllarda, ortodontik prosedürlerin uygulanmasından önce alınan analjeziklerin enflamatuar mediatörlerin salınımını baştan itibaren engellemesi nedeniyle dolayı ağrı kontrolünde daha başarılı sonuçlar verdiği gösterilmiş ve tedavi öncesi analjezik kullanımının rutin uygulamaya girmesi önerilmiştir (14, 15, 16, 17).

PGler, enflame dokularda COX'ların aracılık ettiği araşıdonik asit peroksidasyonu ile üretilirler (22). PGlerin salınımı ağrı iletimini artırır, çünkü PG nöral sinapslardaki norepinefrini modüle eden cAMP üretimine aracılık eder. Ağrı algısının biyokimyasal sürecinin incelendiği araştırmalarda periodonsiyumda bulunan substans P ve PGlerin ağrı mekanizmasıyla ilişkili olduğu ileri sürülmüştür (69, 70). PGlerin farmakolojik olarak alımı vasküler geçirgenliği artırır, lökositik migrasyonu aktive eder ve nosiseptif afferent sinirlerin uyarılmasına neden olur (22). Ratlara ve köpeklere PGE₂ ve prostasiklin enjekte edilerek hiperaljezi oluşturulmuştur; sonuçta uzayan hiperaljezinin nedeni olarak bu ajanların duyuşal sinir uyarılma mekanizmalarını histamin ve bradikinin gibi kimyasal uyarılara karşı hassas hale getirdiği ileri sürülmüştür (69). Yakın yıllarda yapılan bir çalışmada molar dişlerin arasına ortodontik seperatörlerin yerleştirilmesinden sonra 1. saatte, 1. ve 7. günlerde DOS'taki IL- 1 β , PGE₂ ve substans P seviyelerinin ölçülmüş ve aynı zamanda hastaların ağrı seviyeleri VAS ile belirlenmiştir (79). Bu çalışmada 1. saatte IL- 1 β anlamlı derecede artarken, PGE₂ ve substans P 1. günde anlamlı artış göstermiştir. Bir hafta sonunda IL- 1 β ve PGE₂ seviyeleri hala anlamlı düzeyde yüksek kalmıştır. Ağrı seviyesi ile mediatör miktarı ilişkilendirildiğinde 1. saatteki ağrının PGE₂ miktarı ile, 1. gündeki ağrının ise IL- 1 β seviyesi ile bağlantılı olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Bir hafta sonunda ağrı seviyesi ile mediatör miktarı arasında bir bağlantı bulunamamıştır. Ancak bu çalışmada hastalara herhangi bir analjezik verilmemiştir, bu nedenle analjeziklerin oluşan ağrı ve ağrı mediatörleri üzerindeki etkileri incelenmemiştir.

Yukarıdaki bilgiler işığında çalışmamızda ortodontik tedavinin başlangıcında görülen ağrının azaltılması amacıyla verilen, etki mekanizması farklı iki analjeziğin,

ibuprofen ve asetaminofenin kontrollü olarak karşılaştırılması planlanmıştır. İbuprofen ve asetaminofenin ortodontik diş hareketinden kaynaklanan ağrıyı azaltmaya yönelik etkileri çeşitli çalışmalarda incelenmiştir, ancak literatürde bu analjeziklerin ortodontik tedavi gören bireylerde neden olduğu ağrı mediatörü değişimleri henüz bilinmemektedir. Bu nedenle çalışmamızda ibuprofen ve asetaminofenin ortodontik diş hareketinden kaynaklanan ağrıda etkin rol oynadığı kanıtlanmış en önemli mediatörlerden biri olan PGE₂'nin DOS'taki miktarı üzerine etkileri araştırılmıştır.

İnsan periodonsiyumunda PG ve diğer enflamatuar mediatörlerin varlığı PDL aralığındaki hücresel cevapları yansıtan DOS üzerinden değerlendirilebilir (123, 124). DOS analizi özellikle insanlar üzerinde yapılan *in vivo* çalışmalar için kullanışlıdır ve bir takım avantajları vardır. Noninvaziv olması ve aynı bölgeden sayı limiti olmaksızın tekrarlanabilir örnekler alınabilmesi bu avantajlar arasında sayılabilir (125). DOS'un bu özelliği belirli bir periyot boyunca tek bir bölgedeki değişiklikleri izleme olanağı sağlar. Bu çalışmada diagnostik değeri ve kolay elde edilebilir olması nedeniyle PGE₂ miktarının ölçülmesi için DOS kullanılmıştır. Bu çalışmada DOS miktarları ölçülmemiştir, ancak literatürde ortodontik diş hareketi sırasında ağız hijyeninde değişiklik olmamasına karşın DOS miktarının arttığını gösteren çalışmalar vardır (126, 127, 128). Bu bulguların tersine DOS miktarının değişmediğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (129, 130).

Çalışma gruplarımıza çocuk ve adölesanlarda sıklıkla kullanılan ve etki mekanizmaları farklı olan ibuprofen ve asetaminofen alınmıştır. İbuprofen nonselektif olarak COX enzimlerini inhibe eden propiyonik asit türevleri grubunda yer alır. Düzenli veya yüksek dozda kullanıldığında gastrointestinal irritasyona neden olur. Yan etkileri arasında trombositopeni, döküntü, baş ağrısı, halsizlik, bulanık görme ve ödem sayılabilir. Çalışma sırasında ibuprofen kullanan hastalarımızda herhangi bir yan etkiye rastlanmamıştır. Oral yoldan alındığında 30-90 dakika içerisinde metabolize edilerek en yüksek plazma konsantrasyonuna ulaşır. Analjezik etki için günde 3-4 dozda alınan 2400 mg ibuprofen yeterli olurken,

antienflamatuar etki için günde 2400- 3200 mg arasında ibuprofen alımı gereklidir (108). FDA tarafından önerilen en yüksek günlük doz ise 2400 mg'dır. Buna karşın dental ağrıların giderilmesinde ibuprofenin etkinliğinin değerlendirildiği çalışmaları inceleyen bir meta analiz çalışmasında 50- 400 mg ibuprofenin plasebodan daha etkin olduğu bulunmuştur (110). Benzer şekilde günlük 400 mg ibuprofenin gömülü 20 yaş dişinin çekiminden, alveolektomiden, çoklu diş çekimlerinden, apikal rezeksiyondan ve derin gingival küretajdan sonra plasebodan istatistiksel olarak anlamlı derecede etkin olduğu gösterilmiştir (111, 112). İbuprofenin nonselektif olarak COX enzimlerini inhibe etmesi PGE₂ sentezini inhibe etmesine neden olur ki, bu durumun da ortodontik diş hareketini engelleyeceği düşünülebilir. Bu bağlamda ibuprofenin ratlarda molar tippingi üzerine etkisini inceleyen bir çalışmada 5 gün boyunca ilaç kullanımının diş hareketini 21 gün boyunca anlamlı miktarda azalttığı izlenmiştir (116). Ratlarda aspirin, ibuprofen ve asetaminofenin ortodontik diş hareketi üzerindeki etkisini karşılaştırmalı olarak inceleyen başka bir çalışmada aspirin ve ibuprofenin diş hareketini anlamlı miktarda azalttığı, asetaminofen ve plasebonun ise diş hareketi üzerine etki etmediği sonucuna ulaşılmıştır. Gine domuzlarına verilen asetaminofen, ibuprofen ve mizoprostolün ortodontik diş hareketi üzerindeki etkisini inceleyen bir çalışmada ibuprofen ve mizoprostol PGE₂ miktarını anlamlı düzeyde düşürerek diş hareketinin azalmasına neden olmuş, asetaminofen ise diş hareketini engellememiştir (119). Bu nedenle ortodontik tedavi sırasındaki diş ağrıları için yazarlar tarafından asetaminofen kullanımı önerilmiştir. Ancak literatürde ortodontik tedavinin başlangıcında kullanılan düşük doz analjeziklerin diş hareketi üzerinde anlamlı bir etkisinin olmayacağı, inhibisyon etkisinin daha çok artrit gibi farklı bir nedenle düzenli olarak NSAİD kullanan hastalarda görülebileceği konusunda görüş birliği vardır. Çalışmamızda invaziv bir uygulama yapmamaya çalışarak ibuprofen dozunu düşük tutmak istedik ve hastalara ilki uygulamadan bir saat önce, ikincisi beş saat sonra olmak üzere toplam 800 mg'lık iki doz ilaç verdik.

Asetik asit ve *p*-aminofenol yapısında olan asetaminofen genellikle hafif ila orta dereceli ağrıların giderilmesinde kullanılan bir nonopioid analjeziktir (103). Etki mekanizması tam olarak açıklanamamış olmasına rağmen nitrik oksitlerin etki yolunu inhibe etmesi ve NMDA veya substans P tarafından indüklenen hiperaljeziyi geriye çevirerek etkinlik gösterdiği düşünülmektedir. Ayrıca asetaminofenin diğer NSAİD'lerden farklı olarak beyin ve spinal kordda bulunan COX-3 enzimini inhibe ettiği bilinmektedir, bu nedenle antienflamatuar etkinliği çok düşüktür. Asetaminofenin düşük antienflamatuar etkisi nedeniyle PGE₂ seviyeleri üzerinde daha az etkisi olduğu düşünülmüştür. İlaç alındıktan 30-60 dakika sonra maksimum plazma konsantrasyonlarına ulaşır. Günlük dozu erişkinlerde 1300- 2600 mg, çocuklarda oral yolla her 4 saatte bir 10-15 mg/kg'dır. Asetaminofenin gastrointestinal sistemde neredeyse hiç yan etkisinin yoktur, güvenilirdir ve gebelerde kullanılabilir. Bununla beraber tek seferde alınan yüksek dozları hepatotoksisite ile ilişkilendirilmiştir (114). Geniş bir veri tabanının incelendiği bir meta-analizde 600 ila 650 mg asetaminofen dental ağrının giderilmesinde plasebodan üstün bulunmuştur (115). Asetaminofenin diş hareketi üzerine etkilerinin incelediği çalışmalarda da bu ilacın etki mekanizması nedeniyle diş hareketini etkilemediği bildirilmiştir (117, 119). Bu çalışmada hastalara ibuprofen dozuna eşdeğer olarak toplam iki dozda 1000 mg asetaminofen verilmiştir. Bu grupta bulunan hastalardan hiç biri herhangi bir yan etki bildirmemiştir.

Bir kişinin hissettiği ağrı subjektiftir ve bu nedenle ağrının süresinin, özelliğinin veya şiddetinin tam olarak belirlenebilmesi mümkün değildir. Ağrının bu özelliği nedeniyle ölçümünde hastanın beyanı en geçerli bilgiyi verir ve altın standart olarak kabul edilir (45, 46). Ağrının değerlendirilmesi için çeşitli objektif yöntemler geliştirilmeye çalışılsa da en geçerli yöntemler subjektif olanlardır. Ağrı şiddetinin ölçülmesi için çeşitli yöntemler geliştirilmiştir. Ağrı ölçüm yöntemleri temel olarak hızlı uygulanabilir yüzeysel ağrı skalaları ve çok boyutlu ağrı skalaları olarak ikiye ayrılabilir. Çok boyutlu ağrı skalaları olan McGill Ağrı Anketi ve raporajlar (çok fazlı kişilik envanteri) sayesinde ağrının yalnızca şiddeti değil

özellikleri de değerlendirilebilir. Ancak bu yöntemler çeşitli uygulama zorlukları taşır ve ortodonti çalışmalarından farklı tıp alanlarında kullanılırlar. Yüzeysel ağrı skalaları grubunda yer alan sözel, sayısal ve görsel skalalardan ortodonti çalışmalarında en sık VAS kullanılmaktadır. VAS bir ucunda “ağrı yok”, bir ucunda “çok şiddetli ağrı” seviyeleri bulunan 100 mm uzunluğunda yatay veya dikey bir doğrudan oluşur. Hastadan bu doğru üzerinde ağrısını yansıtan yere bir işaret koyması istenir. Doğrunun sıfır noktasından hastanın işaretlediği yere kadar olan mesafe ağrının sayısal şiddetini gösterir. VAS’ın en büyük avantajı basit olmasıdır. Yedi yaşından itibaren motor fonksiyonları yerinde olan bütün hastalarda rahatlıkla kullanılabilir (51). Ayrıca herhangi bir sözcük içermediği için lisandan bağımsızdır. VAS ile elde edilen veriler istatistiksel olarak uygun şekilde değerlendirilebilir. Bu tez çalışmasında da başta uygulama kolaylığı ve daha önce yapılan ortodonti literatürleri ile karşılaştırma kolaylığı sağlaması gibi çeşitli avantajlarından dolayı ağrı düzeyinin belirlenmesinde VAS kullanılmıştır.

5. 2. Bulgular

5. 2. 1. Ortodontik Ağrının Karakteristiği

Ortodontik ağrının şiddetini ve süresini belirlemek için bir çok çalışma yapılmıştır. Çalışmaların tümünde ağrının ortaya çıkışı ve süresi benzer bulunmuştur. Ağrı genellikle ortodontik apareylerin yerleştirilmesinden sonraki bir kaç saat içerisinde başlar, 3. güne kadar artar ve sonra azalmaya başlayarak genellikle 7. günde kesilir. Bu çalışmada da ağrı, diğer çalışmalarla uyumlu olarak, ağrının karakteristiğini ortaya koyan plasebo grubunda 1. günde yükselmiş, 2. ve 3. günlerde yine anlamlı düzeyde yüksek kalmış, 7. günde başlangıç seviyesine düşmüştür. Benzer bir sonuca molar dişlerinin arasına seperatör ve ark teli yerleştirilen 70 hastanın hissettiği ağrının VAS ile değerlendirildiği bir çalışmada da ulaşılmıştır; ağrının uygulamadan 4 saat sonra başladığı, 24 saat sonunda en yüksek seviyeye ulaştığı ve 7. günde uygulama öncesi değere gerilediği görülmüştür (2). Aynı yöntemle yapılan bir çalışmada değerlendirilen 55 hastanın

%87'si seperatörlerin yerleştirilmesinden sonra ağrı duymuş ve bu hastaların %42'si 7. günde halen ağrı duyduklarını bildirmişlerdir (58). Benzer bir sonuca Scheurer ve arkadaşları (59) tarafından yapılan çalışmada da rastlanmıştır. Bu çalışmada braketlenen 170 hasta 7 gün boyunca takip edilmiştir. Hastaların %65'i 4 saat içinde, %95'i ise 24 saat içinde ağrılarının başladığını bildirmişlerdir. Çoğu hastanın ağrısı ilk 7 günde azalsa da, %25'i 7. günde halen ağrı duyduklarını belirtmişlerdir. Birinci günde hastaların %18'i analjezik almıştır ve %16'sı uykularından uyanacak kadar şiddetli ağrı duymuştur. Fernandes ve arkadaşları (86) tarafından yapılan çalışmada 120 hastanın ark tellerinin değiştirilmesinden sonra hissettikleri ağrı 7 gün boyunca VAS kullanılarak değerlendirilmiştir. Nitinol veya Sentalloy ark tellerinin yerleştirilmesinden sonra ağrı aynı günün gecesine kadar her saat artmış, ikinci günde aynı kalmış, sonrasında azalma eğilimine girerek 7. günde başlangıç seviyesine inmiştir.

5. 2. 2. Ortodontik Ağrıyı Azaltmak İçin Verilen İlaçların Etkinlikleri

Ortodonti literatüründe tedavinin başlagıcında oluşan ağrıyı azaltmaya yönelik ortak bir protokol oluşturulmamış olmakla beraber son yıllarda yapılan çalışmalarda elde edilen sonuçlara göre daha çok braketleme öncesi ilaç kullanımı önerilmektedir. Bu çalışmanın protokolü oluşturulurken hastalara braketleme öncesi ve sonrası olmak üzere iki doz analjezik verilmesi planlanmıştır. Çalışmamızın sonuçlarına göre ağrıyı azaltması açısından ibuprofen, asetaminofen ve plasebo arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Polat ve arkadaşları (122) tarafından yapılan ve yeni braketlenen hastalarda naproksen sodyum ve ibuprofenin etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada naproksen sodyumun istatistiksel olarak anlamlı düzeyde etkin olduğu görülürken, ibuprofen çalışmamızda elde edilen sonuçlara benzer olarak plasebodan farksız bulunmuştur. Braketleme öncesi ilaç uygulaması ilk gün oluşan ağrıyı azaltmakta başarı sağlamış olmakla beraber, yazarlar tarafından sonraki günlerde ek ilaç alımı tavsiye edilmiştir. Benzer bir sonuç Bird ve arkadaşları (17) tarafından yapılan ve uygulama öncesi kullanılan asetaminofen ile ibuprofenin karşılaştırıldığı bir

çalışmada da elde edilmiştir. Bu çalışmada kontrol grubu oluşturulmamış olmakla beraber iki ilacın molar dişlerin arasına elastik seperatör yerleştirilmesinden sonra oluşan ağrıyı azaltmada aynı etkinliğe sahip olduğu ileri sürülmüştür. Aynı şekilde uygulamadan sonra verilen asetaminofen ve ibuprofenin etkinliğinin kontrollü olarak araştırıldığı bir çalışmada bu iki ilacın plasebo ile benzer etkinlik gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır (131). Ancak literatürde sonuçları bu görüşlerle uyumlu olmayan çalışmalar da mevcuttur. Bir çalışmada molar dişlerin arasında seperatör yerleştirilmesi sırasında ibuprofenin uygulamadan önce verilmesinin ağrıyı uygulamadan sonra verilmesinden ve/veya plasebodan istatistiksel olarak anlamlı miktarda daha fazla azalttığı görülmüştür (14). Bernhardt ve arkadaşları (15) tarafından yapılan çalışmada üç gruba ayrılan hastalardan ilk gruba uygulama öncesi ve sonrası 400 mg ibuprofen, ikinci gruba uygulama öncesi 400 mg ibuprofen, sonrası plasebo, üçüncü gruba uygulama öncesi plasebo, sonrası 400 mg ibuprofen verilmiştir. Uygulamadan önce ve sonra ibuprofen alan grupta en düşük ağrı seviyesi izlenirken, bu grubu uygulama öncesi ibuprofen alan grup takip etmiştir. Beş farklı ilacın uygulamadan önce ve sonra verildiği başka bir çalışmada 150 hasta altı gruba ayrılmıştır (16). En az bir arkı braketlenen hastalara plasebo, ibuprofen, flurbiprofen, asetaminofen, naproksen sodyum ve aspirin uygulamadan bir saat önce ve altı saat sonra birer doz olarak verilmiştir. Ağrı düzeyleri hastaların yedi gün boyunca doldurduğu VAS formları ile ölçülmüştür. Naproksen sodyum ve aspirin gruplarında en düşük ağrı düzeyleri izlenirken, asetaminofen kullanan grupta diğer tüm gruplardan daha fazla ağrı oluşmuştur. İbuprofen ve parasetamolün etkinliğinin karşılaştırıldığı bir çalışmada iki gruba ayrılan 159 hastaya uygulamadan önce ve sonra 400 mg ibuprofen veya 1 g parasetamol verilmiş ve hastaların ağrı düzeyi yedi gün boyunca VAS ile takip edilmiştir (91). İbuprofen grubunda parasetamol grubunda göre anlamlı düzeyde daha az ağrı görülmeyle beraber iki doz ibuprofenin de ortodontik ağrıyı tam olarak elimine etmediği sonucuna ulaşılmıştır. Yakın zamanda yayımlanan bir çalışmada molar dişlerin arasına seperatör yerleştirilmesinin neden olduğu ağrıyı azaltmak için uygulama öncesi ve sonrası kullanılan ibuprofen plasebo ile karşılaştırılmış,

hastalardan ağrı düzeylerine ek olarak kendi psikolojik durumlarını ve çiğneme etkinliklerini değerlendirdikleri anketler doldurmaları istenmiştir (92). Uygulama öncesi ve sonrası ibuprofen kullanan grupta anlamlı miktarda daha az ağrı görülmüş ve hastanın anksiyete durumunun oluşan ağrı üzerinde etkisi olmadığı sonucuna ulaşılmıştır. Konu ile ilgili en son yayımlanan çalışmada ibuprofen, naproksen sodyum ve asetaminofen molar dişlerin arasına elastik seperatör yerleştirilmesini takiben verilmiş ve bu ilaçların etkinlikleri plasebo ile karşılaştırılmıştır (132). Ağrı düzeyi değerlendirmeleri 24 saat içinde toplamda beş defa yapılmıştır. Asetaminofen ve naproksen sodyum plasebodan istatistiksel olarak farksız bulunurken, yalnızca ibuprofenin ağrıyı azaltmada diğerlerinden önemli düzeyde etkin olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Ayrıca sabit ortodontik tedavi sırasında görülen ağrıyı azaltmaya yönelik çeşitli yöntemlerin etkinliklerinin karşılaştırıldığı bir meta analizde ibuprofen, asetaminofen ve plasebo arasında istatistiksel bir fark olmadığı gösterilmiştir (133).

Yukarıda da görüldüğü üzere, ortodontik tedavi kaynaklı ağrının azaltılması için verilen ibuprofen ve asetaminofenin etkinlikleri ile ilgili iki karşıt görüş bulunmaktadır. Mevcut çalışmanın sonuçlarının da literatürde bildirilen sonuçların bir kısmı ile çeliştiği görülmektedir. Çalışmamızda gruplar arasında fark bulunamaması bir kaç farklı nedene bağlı olabilir. Bunlardan ilki çalışmamızda hastalara verilen aktif ilaç dozlarının düşük olması olabilir. Dental ağrıların giderilmesinde 400 mg ibuprofenin (110) ve 600 mg asetaminofenin (115) plasebodan üstün olduğu gösterilmiş olmasına rağmen ortodonti literatüründeki bazı çalışmalarda bu dozların yeterli olmadığı ve hastalara ilk hafta daha sık analjezik kullanımının önerilmesi gerektiği belirtilmiştir (91, 122, 131). Buna ek olarak plasebo etkisi de göz önünde bulundurulmalıdır. Hastalarda tıbbi bir etkisi olmasa da psikolojik olarak ağrıların kesileceği düşüncesi bile hissedilen ağrının daha düşük hissedilmesini sağlayabilir. Tıbbi ve dental ağrı çalışmalarında bildirilen standart plasebo etkisi %30 ila %40 arasında değişmektedir (99). Çalışmamız çift kör olarak sürdürülmüştür. Hem uygulayıcı, hem de hasta ilaçların ne olduğunu

bilmemektedir ve bu durum plasebo etkisinin analjezik ilaçlar kadar güçlü ortaya çıkmasını sağlamıştır. Ortodonti literatüründe braketleme seansı sonrası herhangi bir ilaç uygulaması yapılmadan, sadece hastaların telefonla aranarak iyi olup olmadıklarının sorulmasının bile analjezik verilmesi kadar etkili bulunduğunu bildiren bir çalışma mevcuttur (134).

Aktif ilaçlar ile plasebo arasında fark bulunamamasının diğer bir nedeninin ağrının değerlendirilmesi zor olan, subjektif bir fenomen olması olduğunu düşünmekteyiz. Çalışma sırasında bütün hastalara ağrı düzeylerini değerlendirdikleri formlar verilirken aynı açıklama yapılmış ve hastanın braketleme öncesi ve sonrasına ait formları araştırmacının yanında doldurması istenmiştir. Bazı hastaların sözel olarak çok hafif ağrı duyduklarını bildirmelerine rağmen yüksek skorları işaretledikleri görülmüştür. Ancak hastaların işaretledikleri değerlere hiç bir müdahalede bulunulmamıştır. Bazı hastalar ise çalışma periyodu boyunca hiç ağrıları olmadığını bildirmiştir. Ortodontik tedavi sırasında görülen ağrı hafif ila orta düzey olarak sınıflandırılabilir (131). Bu düzeyde bir ağrı çoğu hastanın analjezik kullanmadan da bu periyodu atlatabilmesini sağlar. Bergius ve arkadaşları (58) tarafından yapılan bir çalışmada hastaların %87'sinin ağrı duyduğu bildirilmesine rağmen yalnızca %27'sinin analjezik kullandığı belirtilmiştir. Aynı şekilde ortodontik tedavinin 1. gününde hastaların %95'inin ağrı duyduğu bildirilen bir çalışmada analjezik kullanımının %18 oranında olduğu görülmüştür (59).

5. 2. 3. Verilen İlaçların Prostagladin E₂ Sentezi Üzerindeki Etkisi

Ortodontik diş hareketi sırasında oluşan steril enflamasyon nedeniyle DOS'ta başta PGE₂, IL-1 β , IL-6 ve substans P olmak üzere çeşitli enflamatuar mediatörler ortaya çıkar. Bu çalışmada sabit ortodontik tedavinin ilk haftasında DOS'taki PGE₂ değişimleri incelenmiş ve sonuçta gruplar içinde ve gruplar arasında zaman içerisinde PGE₂ değişimi açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ortodontik hareket sırasında insan DOS'unda görülen PGE ve IL-

1 β miktarı değişimlerinin incelediği bir çalışmada hastaların bir taraftaki kaninlerine kuvvet uygulanmış, diğer taraf ise kontrol tarafı olarak bırakılmıştır (125). Sonuçta hareket eden tarafta her iki mediatörün seviyesinin ilk 24 saat içerisinde hızla arttığı ve sonraki yedi gün içerisinde başlangıç seviyesine indiği izlenmiştir. Son yıllarda yapılan bir çalışmada molar dişlerin arasına elastik seperatör yerleştirilen 18 çocuktan 1. saatte, 1. ve 7. günlerde DOS rneği toplanmış ve bu rneklelerdeki PGE₂, substans P ve IL-1 β miktarlarındaki değişimler izlenmiştir (79). Bu çalışmada iki molar seperatör yerleştirilirken diğer iki molar kontrol grubu olarak bırakılmıştır. PGE₂ ve substans P miktarları 1. ve 7. günlerde kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunurken, IL-1 β seviyesi üç zaman aralığında da anlamlı miktarda yüksek çıkmıştır. Kanin distalizasyonu sırasında hastalara verilen aspirin ve rofekoksibin DOS'taki PGE₂ konsantrasyonu ve dişlerin hareket miktarları üzerine etkilerinin kontrollü olarak araştırıldığı bir çalışmada iki ilacın 1. ve 2. günlerde PGE₂ seviyesini istatistiksel olarak anlamlı miktarda düşürdüğü görülürken, plasebo grubunda PGE₂ seviyesi 1. günde istatistiksel olarak anlamlı miktarda artmış, sonrasında anlamlı bir değişiklik oluşmamıştır (135). Bu çalışmaların sonuçlarına karşın bütün dişlerin braketlenerek başlandığı premolar çekimli sabit ortodontik tedavi hastalarında başlangıçta, 7. ve 21. günlerde ve devamında 3. ve 6. aylarda (kanin distalizasyonunun başlangıcında) PG prekürsörü olan IL-1 β ve TNF- α düzeylerinin incelendiği bir çalışmada farklı sonuçlar elde edilmiştir (136). Bu çalışmada dişler braketlendikten sonra 0,014" nikel titanyum ark teli takılmıştır. İncelenen mediatörlerin düzeyleri 7. ve 21. günlerde istatistiksel olarak anlamlı değişim göstermemiş, ancak 6. ayda distalizasyon amacıyla kanin dişlere 150 g kuvvet uygulandığında mediatrlerde anlamlı artış meydana gelmiştir.

Literatürde bu konuda yapılmış çalışmalar ile çalışmamızın sonuçları arasında çelişki olduğu görülmektedir. Bu çelişkiye neden olabilecek faktörlerden ilki çalışmada uygulanan tedavi mekaniği ile önceki çalışmaların mekanikleri arasındaki farklar olabilir. Bu çalışmada ortodonti hastalarının çoğunluğunu

oluşturan, çekimsiz tedavi gerektirecek kadar az çapraşıklığa sahip bireylerin üst dental arkı braketlenmiş ve 0,014” nikel- titanyum ark teli takıldıktan sonra kanin dişlerden bir hafta boyunca örnek alınmıştır. Başaran ve arkadaşlarının (136, 137) sonuçlarına göre seviyeleme sırasındaki enflamatuar mediatör artışı anlamlı değilken, kanin distalizasyonu sırasındaki artış anlamlı çıkmıştır. Bu da kanin distalizasyonu sırasında miktarı daha kesin ve tek bir diş üzerinde lokalize bir kuvvet oluşmasına bağlanmıştır. Oysa ki bu çalışmada çekimsiz tedavi edilen hastalar alınmıştır ve bulgularımız çekimsiz ortodontik tedavilerde görülen değişimleri yansıtmıştır. Çekimli tedaviler söz konusu olduğunda ortodontik diş hareketi sırasındaki DOS'ta görülen ağrı mediatörü miktarı değişimlerini ölçmek için kanin distalizasyonu modelinin daha uygun olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmada uygulanan mekaniğe bağlı olarak ortaya çıkan kuvvet seviyeleri de bulgularımızın farklılığının nedeni olabilir. Kanin distalizasyonu sırasında uygulanan hafif (50 g) ve ağır (150 g) kuvvetlerin IL-1 β seviyesi ve ağrı düzeyi üzerine etkilerinin incelendiği bir çalışmada hafif kuvvet uygulanan grupta IL-1 β seviyesi 1. saatte, 1. günde ve 1. haftada istatistiksel olarak anlamlı bir değişim göstermemiştir (130). Ancak bu grupta ağrı düzeyi 1. günden itibaren önemli miktarda artmıştır. Ağır kuvvet uygulanan grupta ise hem IL-1 β seviyesi, hem de ağrı düzeyi 1. saatten itibaren istatistiksel olarak anlamlı artış göstermiştir. Uygulanan kuvvetten kaynaklanan bu farklılık bizim çalışmamızda da PGE₂ seviyesinde anlamlı bir değişim görülememesinin nedenlerinden biri olabilir. Seviyeleme sırasında lokalize ve yüksek kuvvetler ortaya çıkmadığından dolayı özellikle değişim görülmesi beklenen plasebo grubunda PGE₂ düzeyi diğer gruplarla benzer bulunmuştur.

Literatürde hastaların ağrı düzeyi ile enflamatuar mediatörlerin seviyesini ilişkilendiren az sayıda çalışma bulunmaktadır (79, 130). Giannopoulou ve arkadaşları (79) tarafından yapılan çalışmada molar dişlerin arasına elastik seperatör yerleştirilen çocuklarda ağrı değerleri 1. saatte, 1. ve 7. günlerde VAS ile ölçülmüş ve DOS'taki IL-1 β , substans P ve PGE₂ seviyeleri değerlendirilmiştir.

PGE₂ seviyesi ile ağrı düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamış, ancak 1. günde ağrı düzeyi ile IL-1 β seviyesi arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir. Ancak yazarlar yine de tek bir mediatör seviyesinde bulunan değişiklik ile klinik ağrı düzeyi arasında kesin bir ilişki kurulamayacağı yorumunu yapmışlardır. Bununla beraber bizim çalışmamız gibi farklı analjeziklerin etkinlikleri ile ağrı mediatörlerinin seviyeleri arasında ilişki kurulması amaçlanan bir çalışmada IL-1 β , substans P ve PGE₂ gibi en az üç mediatöre bakılması daha doğru sonuçlar verebilir. Ortodontik diş hareketi sırasında gerilme ve sıkışma bölgelerinde oluşan IL-1 β , substans P ve PGE₂ değişimlerinin incelendiği bir çalışmada bu mediatörlerin seviyelerinin periodonsiyuma iletilen kuvvetin tipine göre farklılık göstermiş ve gerilme tarafında sıkışma tarafından daha yüksek olduğu bulunmuştur (138). Bizim çalışmamızda ise DOS örneği toplanan dişlerde belirgin bir gerilme veya sıkışma bölgesi bulunmamaktadır. Bu nedenle çalışmamızda da PGE₂ seviyesinin gruplar içinde zamanla değişmesine rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç elde edilememiştir.

Bu çalışmada verilen ilaçların PGE₂ sentezi üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki göstermemesi ibuprofenin ve asetaminofenin sabit ortodontik tedavi sırasında analjezi sağlamak amacıyla diş hareketini etkilemeksizin kullanılabileceği şeklinde yorumlanabilir. NSAİD'lerin PGE₂ sentezini inhibe ederek diş hareketini engellediği bulunmuş olmasına rağmen, literatürde varılan ortak görüş ortodontik tedavinin başlangıcında 2- 3 gün kadar süren ağrıyı azaltmak amacıyla kullanılan bir kaç doz analjeziğin diş hareketi üzerinde önemli bir etkisinin olmayacağı yönündedir (10, 12, 139). Ancak romatoid artrit, osteoartrit, gut ve bunlar gibi hastaların sürekli NSAİD kullanmasını gerektiren hastalıklarda diş hareketi hızının yavaşlayacağı göz önünde bulundurulmalıdır.

6. SONUÇ

Bu prospektif, çift körlü, randomize, kontrollü klinik çalışmada sabit ortodontik tedaviye yeni başlayan 45 hastada braketleme öncesi ve sonrası asetaminofen ve ibuprofen kullanımının etkilerinin karşılaştırmalı ve plasebo kontrollü olarak değerlendirilmesi ve bu ilaçların dişeti oluğu sıvısındaki PGE₂ seviyesi üzerine etkilerinin incelenmesi amaçlanmıştır. Ayrıca, klinik olarak hissedilen ağrı bulguları ile PGE₂ salınım miktarının uyumlu olup olmadığı araştırılmıştır.

Hastalar iki doz ilaç kullanmış ve ağrı düzeylerini 6 farklı zaman aralığında VAS ile değerlendirmişlerdir. DOS'taki PGE₂ seviyesi değişimlerini incelemek için hastalardan aynı zaman aralıklarında DOS örneği alınmıştır.

Çalışmanın sonuçları şöyle özetlenebilir:

1. Sabit ortodontik tedavi sırasında görülen ağrı 1. günde başlamış ve en yüksek düzeyine ulaşmıştır. İkinci günden sonra azalmaya başlayan ağrı 7. günde yok denecek kadar düşük seviyeye gerilemiştir. Ağrı düzeyleri 1. ve 2. günlerde çiğneme ve ön dişler üzerinde ısırma sırasında, 2. ve 3. günlerde her üç fonksiyonda başlangıç seviyesinden istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksektir.
2. Verilen dozlardaki ibuprofen ve asetaminofen ortodontik ağrıyı gidermede plasebo grubundan istatistiksel olarak farklı bulunmamıştır.
3. Gruplar içinde zamana bağlı olarak PGE₂ değişimi açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır.
4. Gruplar içinde ve arasında ağrı düzeyleri ile PGE₂ salınımı açısından istatistiksel olarak önemli bir ilişki kurulamamıştır.
5. Sabit ortodontik tedavinin başlangıç safhasında görülen ağrı klinisyenler tarafından göz ardı edilmemesi gereken bir konudur. Hastanın konforunu ve tedaviye olan uyumunu arttırmak amacıyla hastalar ağrı konusunda bilgilendirilmeli ve yeterli dozlarda analjezik önerilmelidir.

7. KAYNAKLAR

1. OLIVER R.G., KNAPMAN Y.M. (1985) Attitudes to orthodontic treatment. *British J Orthod* **12**: 179-188.
2. NGAN P., KESS B., WILSON S. (1989) Perception of discomfort by patients undergoing orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **96**: 47-53.
3. BURSTONE C.J. (1962) The Biomechanics of Tooth Movement. *Vistas in Orthodontics* (Kraus B.S., Riedel R.A. eds). Philadelphia: Lea&Feibiger.
4. KRISHNAN V. (2007) Orthodontic pain: from causes to management- a review. *Eur J Orthod* **29**: 170-179.
5. BROWN D.F., MOERENHOUT R.G. (1991) The pain experience and physiological adjustments to orthodontic treatment of preadolescents, adolescents and adults. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **100**: 349-356.
6. SERGL H.G., KLAGES U., ZENTNER A. (1998) Pain and discomfort during orthodontic treatment: causative factors and effects on compliance. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **114**: 684-691.
7. ROTH P.M., TRASH W.J. (1986) Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation for controlling pain associated with orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **90**: 132-138.
8. FUJIYAMA K., DEGUCHI T., MURAKAMI T., FUJII A., KUSHIMA K., TAKANO- YAMAMOTO T. (2008) Clinical effect of CO₂ laser in reducing pain in orthodontics. *Angle Orthod* **78**: 299-303.
9. HWANG J., TEE C., HUANG A., TAFT L. (1994) Effectiveness of Thera-Bite wafers in reducing pain. *J Clin Orthod* **28**: 291-292.
10. POLAT Ö. (2007) Pain and discomfort after orthodontic appointments. *Semin Orthod* **13**: 292-300.
11. PAGANELLI C. (1993) Pharmacological support during orthodontic therapy with a topical anti- inflammatory. *Minerva Stomatol* **42**: 271-274.

12. NGAN P., WILSON S., SHANFELD J., AMINI H. (1994) The effect of ibuprofen on the level of discomfort in patients undergoing orthodontic treatment. *Am J Orthop Dentofacial Orthop* **106**: 88-95.
13. WALKER J.B., BURING S.M. (2001) NSAID impairment of tooth movement. *Ann Pharmacother* **35**: 113-15.
14. STEEN LAW S.L., SOUTHARD K.A., LAW A.S., LOGAN H.L., JAKOBSEN J.R. (2000) An evaluation of preoperative ibuprofen for treatment of pain associated with orthodontic separator placement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **118**: 629-635.
15. BERNHARDT M.K., SOUTHARD K.A., BATTERSON K.D., LOGAN H.L., BAKER K.A., PHARM B.S., PHARM M.S., JAKOBSEN J.R. (2001) The effect of preemptive and/or postoperative ibuprofen therapy for orthodontic pain. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **120**: 20-27.
16. POLAT Ö, KARAMAN A.İ. (2005) Pain control during fixed orthodontic appliance therapy. *Angle Orthod* **75**: 214-219.
17. BIRD S.E., WILLIAMS K., KULA K. (2007) Preoperative acetaminophen vs ibuprofen for control of pain after orthodontic separator placement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **132**: 504-510.
18. VAN ZUNDERT A., OSTHEIMER G.W. (1996) Pain Relief and Anesthesia in Obstetrics. 1st ed. New York: Churchill Livingstone.
19. OKESON J.P. (2002) Management of Temporomandibular Disorders and Occlusion. 5th ed. St Louis: Mosby.
20. SKJELBRED P., LÖKKEN P. (1997) Pain and other sequelae after surgery-mechanisms and management. *Textbook and Color Atlas of Tooth Impactions* (Andreasen J.O, Petersen J.K, Laskin D.M eds). Copenhagen: Munksgaard. P.: 369-437.
21. OLGART L., HÖKFELT T., NILSSON G., PERNOW B. (1977). Localization of substance P- like immunoreactivity in nerves in the tooth pulp. *Pain* **4**: 153-159.

22. DIONNE R.A., PHERO J.C., BECKER D.E. (2002). Management of Pain & Anxiety Philadelphia: W. B. Saunders Company. P.: 18-20.
23. OKESON J.P. (1995) Bell's Orofacial Pain. 5th ed. Carol Stream, Illinois: Quintessence Publishing Co.
24. MELZACK R., WALL P.D. (1965) Pain mechanisms: a new theory. *Science* **150**: 971-979.
25. BERGIUS M., KILIARIDIS S., BERGGREN U. (2000) Pain in orthodontics. *J Orofac Orthop* **61**: 125-137.
26. CHAPMAN J.R. (1985) Psychological factors in postoperative pain and their treatment. Acute Pain, Vol 1 (Smith G., Covino B., eds). London: Butterworths International Medical Review.
27. CHAPMAN C.R., TURNER J.A. (1990) Psychologic and psychosocial aspects of acute pain. *The Management of Pain* (Bonica J.J, ed). 2nd ed. Philadelphia: Lea & Feibiger. P.: 122-132
28. WILLIAMS J.M., MURRAY J.J., LUND C.A., HARKISS B., DE FRANCO A. (1985) Anxiety in the child dental clinic. *J Child Psychol Psychiatry* **26**: 305-310.
29. BEECHER H.K. (1959) Measurement of Subjective Responses. New York: Oxford University Press.
30. PILOWSKY I. (1980) Abnormal illness behavior and sociocultural aspects of pain. *Pain and Society* (Kosterlitz H.W., Terenius L.Y., eds). Weinheim: Verlag Chemie. P.: 445-460.
31. KORZSUN A. (2002) Facial pain, depression and stress: connections and directions. *J Oral Pathol Med* **31**: 615-619.
32. LITT M.D. (1996) A model of pain and anxiety associated with acute stressors: distress in dental procedures. *Behav Res Ther* **34**: 459-476.
33. ROTTER J.B. (1966) Generalized expectancies for internal vs external control of reinforcement. *Psychol Monogr* **80**: 1-28.

34. BERGIUS M., BROBERG A.G., HAKEBERG M., BERGGREN U. (2008) Prediction of prolonged pain experiences during orthodontic treatment. *Am J Orthop Dentofacial Orthop* **133**: 339.e1-339.e8.
35. HOBARA M. (2005). Beliefs about appropriate pain behavior: cross- cultural and sex differences between Japanese and Euro- Americans. *Eur J Pain* **9**: 389-393.
36. HOUGHTON I.T., CHAN K., WONG Y.C., ANN C.S., LAN O.W., LOWE D.M. (1992). Pethidine pharmacokinetics after intramuscular dose: a comparison in Caucasian, Chinese and Nepalese patients. *Anaesth Intensive Care* **20**: 52-55.
37. RILEY J.L., ROBINSON M.E., WISE E.A., MYERS C.D., FILLINGIM R.B. (1998) Sex differences in the perception of noxious experimental stimuli: A meta- analysis. *Pain* **74**: 181-187.
38. LOAN W.B., MORRISON J.D. (1967) The incidence and severity of postoperative pain. *Br J Anesth* **39**: 695-698.
39. PILOWSKY I., BOND M.R. (1969) Pain and its management in malignant disease: Elucidation of staff- patient's transactions. *Psychosom Med* **31**: 400-404.
40. TUCKER M.A., ANDREW M.F., OGLE S.J. (1989) Age- associated change in pain threshold measured by transcutaneous neuronal electrical stimulation. *Age Ageing* **18**: 241-246.
41. WAGER T.D. (2005) The neural bases of placebo effects in anticipation and pain. *Semin Pain Med* **3**: 22-30.
42. BEECHER H.K. (1955) The powerful placebo. *J Am Med Assoc* **159**: 602-606.
43. KUPERS R., MARCHAND S. (2005) Clinical relevance and ethical aspects of placebos. *Semin Pain Med* **3**: 7-14.
44. ONG K.S., SEYMOUR R.A. (2004) Pain measurement in humans. *Surg J R Coll Surg Edinb Irel* **2 1**: 15-27.

45. MERSKEY H., BOGDUK N. (1994). Classification of Chronic Pain. 2nd ed. Seattle: IASP Press. P.: 40- 43.
46. TURK D.C., MELZACK R. (1992). The measurement of pain and the assessment of people experiencing pain. *Handbook of Pain Assessment* (Turk D.C., Melzack R., eds). New York: Guilford Press. P.: 135-154.
47. GRACELY R.H. (1992) Evaluation of multidimensional pain scales. *Pain* **48**: 297-300.
48. JENSEN M.P., KAROLY P., BREAVER S. (1986). The measurement of clinical pain intensity: A comparison of six methods. *Pain* **27**: 117-126.
49. CHAPMAN C.R., DONALDSON G.W., JACOBSON R.C. (1992) Measurement of acute pain states. *Handbook of Pain Assessment* (Turk D.C., Melzack R., eds). New York: Guilford Press. P.: 332-343.
50. WALLENSTEIN S.L., HEIDRICH G. III, KAIKO R. (1980). Clinical evaluation of mild analgesics: The measurement of clinical pain. *Br J Clin Pharmacol* **19**: 319S-327S.
51. CHAMBERS C.T., MCGRATH P.J. (1998). Pain Measurement in Children. *The Measurement of Pain* (Asburn M.A., Rice L.J., eds). New York: Churchill Livingstone. P.: 625-634.
52. MELZACK R. (1975) The Mc Gill pain questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* **1**: 277-299.
53. CHAPMAN C.R., CASEY K.E., DUBNER R., FOLEY K.M., GRACELY R.H. (1985). Pain management: An overview. *Pain* **22**: 1-31.
54. STORM H., FREMMING A., ODEGAARD S., MARTINSEN O.G., MORKRID L. (2000). The development of a software program for analyzing spontaneous and externally elicited skin conductance changes in infants and adults. *Clin Neurophysiol* **11**: 1889-1898.
55. KVAM E., BONDEVIK O., GJERDET N.R. (1989) Traumatic ulcers and pain in adults during orthodontic treatment. *Commun Dent Oral Epidemiol* **17**: 154-157.

56. LEW K.K.K. (1993) Attitudes and perception of adults towards orthodontic treatment in an Asian community. *Commun Dent Oral Epidemiol* **21**: 31-35.
57. FIRESTONE A.R., SCHEURER P.A., BÜRGIN W.B. (1999) Patient's anticipation of pain and pain-related side effects, and their perception of pain as a result of orthodontic treatment with fixed appliances. *Eur J Orthod* **21**: 387-396.
58. BERGIUS M., BERGGREN U., KILIARIDIS S. (2002) Experience of pain during an orthodontic procedure. *Eur J Oral Sci* **110**: 92-98.
59. SCHEURER P.A., FIRESTONE A.R., BÜRGIN W.B. (1996) Perception of pain as a result of orthodontic treatment with fixed appliances. *Eur J Orthod* **18**: 349-357.
60. FRUSTMAN L., BERNIK S. (1972) Clinical consideration of the periodontium. *Am J Orthod* **61**: 138-155.
61. DAVIDOVICH Z., SHANFELD J. (1986) Biochemical aspects of orthodontic tooth movement: cyclic nucleotide and prostaglandin concentrations in tissues surrounding orthodontically treated teeth in vivo. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **90**: 139-148.
62. BURSTONE C.J. (1964) Biomechanics of tooth movement. Vistas in orthodontics. (Krause B.S., ed.) Philadelphia: Lea&Feibiger.
63. NICOLAY O.F., DAVIDOVICH Z., SHANFELD J.L., ALLEY K. (1990) Substance P immunoreactivity in periodontal tissues during orthodontic tooth movement. *Bone and Mineral* **11**: 19-29.
64. YAMAGUCHI M., KOJIMAT, KANEKAWA M., AIHARA N., NOGIMURA A., KASAI K. (2004) Neuropeptides stimulate production of interleukin 1 β , interleukin 6 and tumor necrosis factor- alpha in human dental pulp cells. *Inflamm Research* **53**: 199-204.
65. YAMAGUCHI M., YOSHII M., KASAI K. (2006) Relationship between substance P and interleukin- 1 β in gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement in adults. *Eur J Orthod* **28**: 241-246.

66. VON EULER U.S. (1934) Contributions to the understanding of the pharmacologic effect of secretions and extracts from secondary male sex glands. *Naunym- Schemedeberg's Archiv für Experimental Pathologie und Pharmakologie* **175**: 78-84.
67. HARELL A., DEKEL S., BINDERMAN I. (1977) Biochemical effect of mechanical stress on cultured bone cells. *Calcif Tissue Res* **22**: 202-207.
68. WHITE L.W. (1998) Pain and cooperation in orthodontic treatment. *J Clin Orthod* **1984**: 572-575.
69. FERREIRA S.H., NAKAMURA M., CASTRO M. (1978). The hyperalgesic effects of prostacyclin and prostaglandin E₂. *Prostaglandins* **16**: 31-37.
70. HIGGS G.A., MONCADA S., SALMON J.A., SEAGER K. (1983) The source of thromboxane and prostaglandins in experimental inflammation. *Br J Pharmacol* **79**: 863-868.
71. LEE K.J., PARK Y.C., YU H.S., CHOI S.H., YOO Y.J. (2004) Effects of continuous and interrupted orthodontic force on interleukin 1 β - and prostaglandin E₂ production in gingival crevicular fluid. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **125**: 168-177.
72. NORRDIN R.W., JEE W.S., HIGH W.B. (1990) The role of prostaglandins in bone in vivo. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* **41**: 139-149.
73. LEE W. (1990) Experimental study of the effect of prostaglandin administration on tooth movement with particular emphasis on the relationship to the method of PGE₁ administration. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **98**: 238-241.
74. KLEIN D.C., RAISZ L.G. (1970) Prostaglandins: stimulation of bone resorption in tissue culture. *Endocrinology* **86**:1436-1440.
75. LEIKER B.J., NANDA R.S., CURRIER G.F., HOWES R.I., SINHA P.K. (1995) The effects of exogenous prostaglandins on orthodontic tooth movement in rats. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **108**: 380-388.

76. YAMASAKI K., SHIBATA Y., FUKUHARA T. (1984) The effect of prostaglandins on experimental tooth movement in monkeys (*macaca fuscata*). *J Dent Res* **61**: 1444-1446.
77. YAMASAKI K., SHIBATA Y., IMAI S., TANI Y., SHIBASAKI Y., FUKUHARA T. (1984) Clinical application of prostaglandin E₁ (PGE₁) upon orthodontic movement. *Am J Orthod* **85**: 508-510.
78. KALE S., KOCADERELI İ., ATILLA P., AŞAN E. (2004) Comparison of the effects of 1,25 dihydroxycholecalciferol and prostaglandin E₂ on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **125**: 607-614.
79. GIANNOPOULOU C., DUDIC A., KILIRIADIS S. (2006) Pain discomfort and crevicular fluid changes induced by orthodontic elastic separators in children. *J Pain* **7**: 367-376.
80. KRISHNAN V., DAVIDOVICH Z. (2006) Cellular, molecular, and tissue- level reactions to orthodontic force. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **129**: 496e.1-496e.32.
81. SAITO M., SAITO S., NGAN P.W., SHANFELD J., DAVIDOVICH Z. (1991) Interleukin 1 β - and prostaglandin E are involved in the response of periodontal cells to mechanical stress in vivo and in vitro. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **99**: 226-240.
82. YAMAGUCHI M., SHIMIZU N., GOSEKI T., SHIBATA Y., TACHIGUCHI H., IWASAWA T., ABIKO Y. (1994) Effect of different magnitudes of tension force on prostaglandin E₂ production by human periodontal cell ligaments. *Arch Oral Biol* **39**: 877-884.
83. CHUMBLEY A.B., TUNCAY O.B. (1986) The effect of indomethacin (an aspirin- like drug) on the rate of orthodontic tooth movement. *Am J Orthod* **89**: 312-314.
84. WILSON S., NGAN P., KESS B. (1989) Time course of the discomfort in young patients undergoing orthodontic treatment. *Pediatr Dent* **11**: 107-110.

85. BONDEMARK L., FREDRIKSSON K., ILROS S. (2004) Separation effect and perception of pain and discomfort from two types of orthodontic separators. *World J Orthod* **5**: 172-176.
86. FERNANDES L.M., ØGAARD B., SKOGLUND L. (1998) Pain and discomfort experienced after placement of a conventional or a super elastic NiTi aligning wire. *J Orofac Orthop/ Fortschr Kieferorthop* **59**: 331-339.
87. WILLIAMS O.L., BISHARA S.E. (1992) Patient discomfort levels at the time of debonding: A pilot study. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **101**: 313-317.
88. JONES M., CHAN C. (1992) Pain in the early stages of orthodontic treatment. *J Clin Orthod* **26**: 311-313.
89. MARIE S.S., POWERS M., SHERIDAN J.J. (2003) Vibratory stimulation as a method of reducing pain after orthodontic appliance adjustment. *J Clin Orthod* **37**: 205-208.
90. ERDİNÇ A.M., DİNÇER B. (2004) Perception of pain during orthodontic treatment with fixed appliances. *Eur J Orthod* **26**: 79-85.
91. BRADLEY R.L., ELLIS P.E., THOMAS P., ELLIS H., IRELAND A.J., SANDY J.R. (2007) A randomized clinical trial comparing efficacy of ibuprofen and paracetamol in the control of orthodontic pain. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **132**: 511-517.
92. MINOR V., MARRIS C.K., MCGORRAY S.P., YEZIERSKI R., FILLINGIM R., LOGAN H., WHEELER T.T. (2009) Effects of preoperative ibuprofen on pain after separator placement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **136**: 510-517.
93. JONES M., RICHMOND S. (1985) Initial tooth movement: force application and pain- a relationship? *Am J Orthod* **88**: 111-116.
94. REITAN K. (1975) Biomechanical principles and reactions. *Current Orthodontic Concepts and Techniques*. (Graber TM, Swain BF, eds.) 2nd ed. Philadelphia: Saunders.
95. STEWART F., KERR J.S., TAYLOR P. (1997) Appliance wear: the patient's point of view. *Eur J Orthod* **19**: 241-246.

96. JONES M., CHAN C. (1992) The pain and discomfort experienced during orthodontic treatment: a randomized clinical trial of two aligning archwires. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **102**: 373-381.
97. TORTAMANO A., LENZI D.C., HADDAD A.C., BOTTINO M.C., DOMINGUEZ G.C., VIGORITO J.W. (2009) Low- level laser therapy for pain caused by placement of the first orthodontic archwire: A randomized clinical trial. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **136**: 662-667.
98. PROFFIT W.R. (2000) *Contemporary Orthodontics*. 3rd ed. St Louis: Mosby.
99. BOUNCHER Y. (1999) Pharmacology and pain. *Rev Orthop Dento- Facial* **33**: 123-141.
100. OTASEVIC M., NAINI F.B., GILL D.S., LEE R.T. (2006) Prospective randomized clinical trial comparing the effects of a masticatory bite wafer and avoidance of hard food on pain associated with initial orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **130**: 6.e9-6.e15.
101. MURDOCK S., PHILLIPS C., KHONDKER Z., HERSHEY H.G. (2010) Treatment of pain after initial archwire placement: A noninferiority randomized clinical trial comparing over-the-counter analgesics and bite-wafer use. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **137**: 316-323.
102. WEISS D.D., CARVER D.M. (1994) Transcutaneous electrical neural stimulation for pain control. *J Clin Orthod* **28**: 670-671.
103. MEHLISCH D.R. (2002) The efficacy of combination analgesic therapy in relieving dental pain. *J Am Dent Assoc* **133**: 861-871.
104. KAPLAN-MACHLIS B., KLOSTERMEYER B.S. (1999) The cyclooxygenase-2 inhibitors: safety and effectiveness. *Ann Pharmacother* **33**: 979-988.
105. VANE J.R., BOTTING R.M. (1995) New insights into the mode of action of anti-inflammatory drugs. *Inflamm Res* **44**: 1-10.
106. SWIFT J.Q. (2000) Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and opioids: Safety and usage concerns in the differential treatment of postoperative orofacial pain. *J Oral Maxillofac Surg* **58**: 8-11.

107. Nonsteroidal Antiinflatuar İlaçlar. Erişim: http://tr.wikipedia.org/wiki/Non_steroidal_antienflatuar_ila%C3%A7lar. Erişim Tarihi: 26.10.2010.
108. GANZBERG S. (1998) Analgesics: opioids and nonopioids. *ADA Guide to Dental Therapeutics* (Chicago S, ed). 1st ed. Chicago: ADA Publishing. P.: 80-107.
109. WILLIAMS R.C., JEFFCOAT M.K., HOWELL T.H., REDDY M.S., JOHNSON H.G., HALL C.M., GOLDHABER P. (1988) Ibuprofen: an inhibitor of alveolar bone resorption in beagles. *J Periodont Res* **23**: 225-229.
110. PO A.L., ZHANG W.Y. (1998) Analgesic efficacy of ibuprofen alone and combination with codeine or caffeine in post- surgical pain: a meta- analysis. *Eur J Clin Pharmacol* **53**: 303-311.
111. MEHLISCH D.R., FRAKES L.A. (1984) A controlled comparative evaluation of acetaminophen and aspirin in the treatment of postoperative pain. *Clin Ther* **7**: 89-97.
112. COOPER S.A., ENGEL J., LADOV M., PRECHEUR H., ROSENHECK A., RAUCH D. (1982) Analgesic efficacy of an ibuprofen- codeine combination. *Pharmotherapy* **2**: 162-167.
113. MEHLISCH D.R., SOLLECITO W.A., HELFRICK J.F., LEIBOLD D.G., MARKOWITZ R., SCHOW C.E., SHULTZ R., WAITE D.E. (1990) Multicenter clinical trial of ibuprofen and acetaminophen in the treatment of postoperative dental pain. *J Am Dent Assoc* **121**: 257-263.
114. GROARKE J.F., AVERETT J.M., HIRSCHOWITZ B.I. (1977) Acetaminophen and hepatic necrosis. *N Engl J Med* **296**: 233.
115. MCQUAY H.J., MOORE R.A. (1998) Postoperative analgesia and vomiting, with special reference to day- case surgery: a systematic review. *Health Technol Assess* **2**: 1-236.
116. VAYDA P., LOVELESS J., MILLER R., THEROUX K. (2000) The effect of short term analgesic usage on the rate of orthodontic tooth movement. *J Dent Res* **79**: 620-626.

117. ARIAS O.R., MARQUEZ-OROZCO M.C. (2006) Aspirin, acetaminophen, and ibuprofen: their effects on orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **130(3)**: 364-370.
118. SANDY J.R., HARRIS M. (1984) Prostaglandins and tooth movement. *Eur J Orthod* **6**: 175-182.
119. KEHOE M.J., COHEN S.M., ZARRINNIA K., COWAN A. (1996) the effect of acetaminophen, ibuprofen, and misoprostol on prostaglandin E₂ synthesis and the degree and rate of orthodontic tooth movement. *Angle Orthod* **66**: 339-350.
120. DE CARLOS F., COBO J., DIAZ-ESNAL B., ARGUELLES J., VIJANDE M., COSTALES M. (2006) Orthodontic tooth movement after inhibition of cyclooxygenase-2. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **129**: 402-406.
121. SIMMONS K.E., BRANDT M. (1992) Control of orthodontic pain. *J Indian Dent Assoc* **71**: 8-10.
122. POLAT Ö., KARAMAN A.İ., DURMUŞ E. (2005) Effects of preoperative ibuprofen and naproxen sodium on orthodontic pain. *Angle Orthod* **75**: 791-796.
123. OFFENBACHER S., FARR D.H., GOODSON J.M. (1981) Measurement of prostaglandin E in crevicular fluid. *J Clin Periodontol* **8**: 359-367.
124. LOWNEY J.J., NORTON L.A., SHAFER D.M., ROSSOMANDO E.F. (1995) Orthodontic forces increase tumor necrosis factor α in the human sulcus. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **108**: 19-24.
125. GRIEVE W.G. III, JOHNSON G.K., MOORE R.N., REINHARDT R.A., DUBOIS L.M. (1994) Prostaglandin E (PGE) and interleukin- 1 β (IL- 1 β) levels in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* **105**: 369-374.
126. LAST J.S., DONKIN C., EMBERY G. (1988) Glycosaminoglycans in human gingival crevicular fluid during orthodontic tooth movement. *Arch Oral Biol* **33**: 907-912.

127. SAMUELS R.H., PENDER N., LAST K.S. (1993) The effects of orthodontic tooth movement on the glycosaminoglycan components of gingival crevicular fluid. *J Clin Periodontol* **20**: 371-377.
128. BALDWIN P.D., PENDER N., LAST K.S. (1999) Effects of tooth movement of force delivery from nickel- titanium archwires. *Eur J Orthod* **21**: 481-489.
129. UEMATSU S., MOGI M., DEGUCHI T. (1996) Interleukin (IL)-1 β , IL-6, tumor necrosis factor- α , epidermal growth factor, and β 2-microglobulin levels are elevated in gingival crevicular fluid during human orthodontic tooth movement. *J Dent Res* **75**: 562-567.
130. LUPPANAPORN LARP S., KAJII T.S., SURARIT R., IIDA J. (2010) Interleukin-1 β levels, pain intensity, and tooth movement using two different magnitudes of continuous orthodontic force. *Eur J Orthod* **32**: 596-601.
131. SALMASSIAN R., OESTERLE L.J., SHELLHART W.C., NEWMAN S.M. (2009) Comparison of the efficacy in controlling pain after orthodontic tooth movement. *Am J Orthop Dentofacial Orthop* **135**: 516-521.
132. PATEL S., MCGORRAY S.P., YEZIERSKI R., FILLINGIM R., LOGAN H., WHEELER T.T. (2011) Effects of analgesics on orthodontic pain. *Am J Orthop Dentofacial Orthop* **139**: e53- e58.
133. XIAOTING L., TANG Y., YANGXI C. (2010) Interventions for pain during fixed orthodontic appliance therapy- A systematic review. *Angle Orthod* **80**: 925-932.
134. BARTLETT B.W., FIRESTONE A.R., VIG K.W.L., BECK F.M., MARUCHA P.T. (2005) The influence of a structured telephone call on orthodontic pain and anxiety. *Am J Orthop Dentofacial Orthop* **128**: 435-441.
135. SARI E., ÖLMEZ H., GÜRTON A.Ü. (2004) Comparison of some effects of acesylsalicylic acid and rofecoxib during orthodontic tooth movement. *Am J Orthop Dentofacial Orthop* **125**: 310-315.
136. BAŞARAN G., ÖZER T., KAYA F.A., KAPLAN A., HAMAMCI O. (2006) Interleukine-1 β and tumor necrosis factor- α levels in the human gingival sulcus during orthodontic treatment. *Angle Orthod* **76**: 830-837.

137. BAŞARAN G., ÖZER T., KAYA F.A., HAMAMCI O. (2006) Interleukins 2, 6, and 8 levels in human gingival sulcus during orthodontic treatment. *Am J Orthop Dentofacial Orthop* **130**: 7.e1- 7.e6.
138. DUDIC A., KILIARIDIS S., MOMBELLÌ A., GIANNOPOULOU C. (2006) Composition changes in crevicular fluid during orthodontic tooth movement: comparisons between tension and compression sides. *Eur J Oral Sci* **114**: 416-422.
139. TYROVOLA J.B., SPYROPOULOS M.N. (2001) Effects of drugs and systematic factors on orthodontic treatment. *Quintessence Int* **32**: 365-371.