

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İRREVERSİBL PULPİTİSLİ MANDİBULAR MOLAR
DİŞLERDE ANESTEZİ BAŞARISI ÜZERİNE PREOPERATİF
ANALJEZİK İLAÇLARIN ETKİSİ**

Arslan TERLEMEZ

DOKTORA TEZİ

ENDODONTİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Funda KONT ÇOBANKARA

KONYA-2013

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**İRREVERSİBL PULPİTİSLİ MANDİBULAR MOLAR
DİŞLERDE ANESTEZİ BAŞARISI ÜZERİNE PREOPERATİF
ANALJEZİK İLAÇLARIN ETKİSİ**

Arslan TERLEMEZ

DOKTORA TEZİ

ENDODONTİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Funda KONT ÇOBANKARA

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 09202004 proje numarası ile desteklenmiştir.

KONYA-2013

S.Ü. Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürlüğü'ne

Arslan Terlemez tarafından savunulan bu çalışma jürimiz tarafından Endodonti Anabilim Dalında Doktora Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

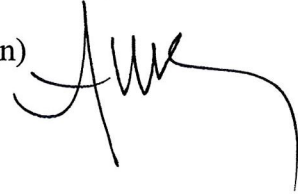
Jüri Başkanı: Prof.Dr.Ahmet Serper
Hacettepe Üniversitesi



Üye : Prof . Dr. Abdulkadir Şengün
Kırıkkale Üniversitesi



Üye: Prof. Dr. Funda Kont Çobankara (Danışman)
Selçuk Üniversitesi



Üye: Prof. Dr. Sema Belli
Selçuk Üniversitesi



Üye: Prof. Dr. Hale Arı Aydınbelge
Selçuk Üniversitesi



ONAY:

Bu tez, Selçuk Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin ilgili 2.5. maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri üyeleri tarafından uygun görülmüş ve Enstitü Yönetim Kurulu Tarih ve.....Sayılı kararı ile kabul edilmiştir.

Prof.Dr. Tevfik Tekeli
Enstitü Müdürü

İÇİNDEKİLER

Simgeler ve Kısaltmalar	iii
1.GİRİŞ	1
1.1. Lokal Anestezi.....	3
1.1.1. Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizmaları.....	4
1.1.2. Endodontide Kullanılan Lokal Anestezi Yöntemleri	9
1.2. İrreversibl Pulpitisli Dişlere Yapılan İASB Anestezisinde Başarısızlık Nedenleri.....	12
1.2.1.Enflamasyon ve Hiperaljezinin İASB Başarısı Üzerine Etkileri	13
1.2.2. Enflamasyonun periferel duyu reseptörleri üzerine etkisi	17
1.2.3. Enflamasyonun Merkezi Sinir Sistemi Üzerine Etkisi.....	19
1.2.4. Enflamasyonun lokal doku pH'sına etkisi	20
1.2.5. Enflamasyonun kan akımı üzerine etkisi	21
1.2.6. Anestezik maddenin uygun yere enjekte edilememesi.....	22
1.2.7. Anestezik solüsyonun içeriği	23
1.2.8. Anestezik solüsyon miktarı.....	25
1.2.9. Akut taşiflaksi	25
1.2.10. Merkezi çekirdek teorisi	26
1.2.11. Psikolojik faktörler	26
1.3. İASB Anestezisinin Başarısını Arttırmak İçin Uygulanan Farklı Yöntemler ve Oral Premedikasyon Uygulamaları.....	27
1.3.1. İASB Anestezisinde Başarılı Arttırmaya Yönelik Olarak Oral Premedikasyon Uygulamaları	31
1.4. Analjezik İlaçlar	34
1.4.1. Parasetamol (Asetaminofen)	35
1.4.2. Nonsteroidal Anti-inflamatuar (NSAİ) İlaçlar	37
1.4.3. Opioid Analjezikler	42
2. GEREÇ VE YÖNTEM.....	46
2.1. Gönüllü Bireylerin Seçimi	46
2.2. Klinik Uygulama	47
2.3. İstatistiksel Değerlendirme.....	53
3. BULGULAR.....	54
4. TARTIŞMA	61

5.SONUÇ VE ÖNERİLER.....	79
6.ÖZET.....	80
7.SUMMARY	81
8.KAYNAKLAR	82
9.EKLER	96
10.ÖZGEÇMİŞ	99
11.TEŞEKKÜR	100

KISALTMALAR

ASA	Amerikan Society of Anesthesiology (Amerikan Anestezi Derneği)
BOS	Beyin Omurilik Sıvısı
CGRP	Calsitonin Gene Related Peptide
C _{max}	Maksimum serum konsantrasyonu
CO ₂	Karbondioksit
COX	Siklo-oksijenaz
dk	dakika
HCL	Hidroklorür
HPVAS	Heft-Parker Visual Analogue Scale
IL	İnter Lökin
İAS	İnferior Alveolar Sinir
İASB	İnferior Alveolar Sinir Bloğu
IASP	International Association for the Study of Pain
İ.M.	İntra Muskuler
İ.V.	İntra Venöz
K ⁺	Potasyum
Lorn	Lornoksikam
mg	miligram
ml	mililitre
mm	milimetre
MSS	Merkezi Sinir Sistemi
Na ⁺	Sodyum
NGF	Nerve Growth Faktör
NSAE	Non-Steroidal Anti-Enflamuar

Ort	Ortalama
Para	Parasetamol
PDL	Periodontal Ligament
PGE ₂	Prostoglandin E ₂
PK _a	Çözünürlük Katsayısı
PSA	Posterior Süperior Alveolar
SP	Substance P
SS	Standart Sapma
TNF	Tümör Nekroz Faktör
Tram	Tramadol
TTX	Tetrodotoksin
TXA ₂	Tromboksan A ₂
VAS	Visual Analogu Scale
α	Alfa
μ	Mü
κ	Kappa
δ	Delta
Σ	Sigma

1. GİRİŞ

Latince “poena” (ceza, intikam) sözcüğünden gelen ağrı, yüzyıllardan beri filozoflar ve bilim insanları tarafından anlaşılmaya çalışılan karmaşık bir fenomendir. Aristoteles ağrıyla zevkin karşıtı ve memnuniyetsizlik örneği olan bir duygu olarak tanımlamıştır (Van Zundert ve Ostheimer 1996). Geçen iki bin yıllık süreçte birçok 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 (Tunçer 2011). Ağrı günümüzde, Uluslararası Ağrı Araştırmaları Teşkilatı (IASP, International Association for the Study of Pain) tarafından “vücudun her hangi bir yerinden kaynaklanan, gerçek ya da olası bir doku hasarı ile birlikte bulunan, hastanın geçmişteki deneyimleriyle ilgili, efektif, hoş olmayan bir duygu” olarak tanımlanmaktadır.

Diş hekimliğinde hastaların kliniğe başvurma sebebi de çoğunlukla ağrıdır. Hasta kliniğe başvurduktan sonra hekim, ağrıyla gelen ve bu ağrı sebebi ile korku ve endişesi artmış hastayı en rahat biçimde acı hissettirmeden tedavi edebilmeyi amaçlar ve bu amaçla sıklıkla dental anestezi yardımına başvurur. Endodontide de, tedaviye başlamanın ön gerekliliklerinden en önemlisi derin anestezi sağlamaktır.

Lokal anestezi, ağrılı acil endodontik durumların müdahalesinde duyu reseptörlerini bloke ederek işlemlerin ağrısız şekilde yapılmasında önemli rol oynar (Kennedy ve ark 2001). Lokal anestezi başarı oranı normal sağlıklı dokularda yüksek iken, enflamasyon dokulu hastalarda önemli derecede düşmektedir. Endodontide dental tedaviye izin vermeyecek şekilde pulpal anestezi sağlanamayan dişler için *hot tooth* veya *hot molar* terimleri kullanılır. Malamed (1994a) *hot tooth* terimini; lokal infiltrasyon, rejijyonel blok ve intraligament anestezi teknikleri uygulandığı ve yumuşak doku anestezisi sağlandığı halde endodontik giriş kavitesini açmaya izin vermeyecek kadar hassas dişler olarak tanımlamıştır. Endodontide bu problemin en sık karşılaşıldığı durum irreversibl pulpitisli dişler, özellikle de alt molar dişlerdir. Lokal anestezi uygulamalarının başarı değerlendirmesini araştıran çalışmalar da sıklıkla irreversibl pulpitisli alt molar dişler üzerinde yapılmaktadır (Claffey ve ark 2004, Ianiro ve ark 2007, Aggarwal ve ark 2010, Aggarwal ve ark 2011). İnferior alveolar sinir bloğu (IASB) için normal dokulu hastalarda lokal anestezi başarısızlık

oranı %15-35 (Potocnik ve Bajrovic 1999, Ingle ve ark 2002) iken, enflame vital pulpalı irreversibl pulpitis durumunda %44-81 (Nusstein ve ark 1998, Lindemann ve ark 2008) gibi oldukça yüksek bir orandır.

Mandibulaya uygulanacak işlemlerde molar dişlerde başarılı bir anestezi elde etme zorluğu için; aksesuar innervasyon varlığı (Potocnik ve Bajrovic 1999, Hargreaves ve Keiser 2002a), akut enflamasyon sonucu lokal doku pH'sının düşmesi (Tortamano ve ark 2009), anestezi yapılan bölgede lokal anestezik solüsyonun taşıflaksiye uğraması (Hargreaves ve Keiser 2002a), enflamasyon sonucu sinir hücrelerinde meydana gelen değişikliklerle tetradotoxin (TTX) ve kapsaisin duyarlı transient reseptör vanilloid tip-1 (TRPV1) içeren duyu reseptörlerinin aktivasyonu gibi çeşitli nedenler öne sürülmüştür (Hargreaves ve Keiser 2002a, Stenholm ve ark 2002). Bu durumun üstesinden gelebilmek amacıyla birçok araştırmacı tarafından çeşitli yöntem, materyal ve araçlar geliştirilmeye çalışılmıştır.

Mandibular blok anestezide kullanılan anestezik materyalin dozunu arttırma (Aggarwal ve ark 2012), mandibular blok anestezisine ilave olarak bukkal ve/veya lingual infiltratif anesteziler yapma (Poorni ve ark 2011), farklı lokal anestezik materyallerle çalışma (McLean ve ark 1993, Fernandez ve ark 2005), lokal anesteziklerin içerisine farklı miktarlarda vazokonstriktör ilave etme (Dagher ve ark 1997), lokal anestezik materyallerin etkinliğini arttırmaya yönelik olarak solüsyon içerisine hyaluronidaz veya meperidin ilave etme (Ridenour ve ark 2001, Bigby ve ark 2007) ve ayrıca şu anda terk edilmekle birlikte devitalize edici bir takım ajanlarla pulpayı mumyalaştırma (Hülsmann ve ark 1993) şimdiye kadar denenmiş yöntemler arasındadır. Ancak irreversibl pulpitisle sıklıkla karşılaşılan İASB anestezi başarısızlığının ortadan kaldırılması için klinik olarak tavsiye edilebilecek evrensel bir uygulama veya yöntem üzerinde henüz bir fikir birliğine varılamamıştır. Bu durum, periodontal ligament enjeksiyonu, intraosseöz enjeksiyon veya intrapulpal enjeksiyon uygulamaları yanı sıra Gow-Gates ve Akinosi blok anestezi tekniklerini (Goldberg ve ark 2008) içeren çeşitli yardımcı ve/veya alternatif tekniklerin geliştirilmesine de yol açmıştır (Malamed 2013). Birtakım avantaj ve dezavantajlara sahip olan bu tekniklere ihtiyaç duyulmaksızın primer anestezi tekniği olarak kullanılan standart İASB anestezisinde başarı oranını arttırmak klinik olarak oldukça önemli bir sorunun çözülmesini sağlayacaktır. Ancak, tüm bu araştırma ve klinik denemelere rağmen irreversibl pulpitisli dişlerde özellikle de alt çene molar dişlerde

karşılaşılan İASB anestezi başarısızlık problemi klinik olarak sorun oluşturmaya devam etmektedir.

Bu tür dişlerde anestezi başarısızlıklarının üstesinden gelebilmek için son zamanlarda oldukça sık çalışılan bir başka yöntem de, anestezi öncesinde hastalara farklı tür ilaçlarla preoperatif oral medikasyon yapmaktır (Modaresi ve ark 2006, Ianiro ve ark 2007, Aggarwal ve ark 2010, Oleson ve ark 2010, Parirokh ve ark 2010, Kaviani ve ark 2011, Paul ve ark 2011, Prasanna ve ark 2011, Simpson ve ark 2011, Khademi ve ark 2012, Ramachandran ve ark 2012, Shahi ve ark 2013). Bu konuda yapılan araştırmalarda oral medikasyon amacıyla kullanılan ilaçların çeşitliliği nedeniyle farklı sonuçlar elde edilmekle birlikte literatürde elde edilen klinik sonuçlar özellikle preoperatif nonsteroidal anti-enflamatuar (NSAE) ilaç medikasyonunun İASB anesteziinde başarı oranını arttırmada olumlu etkisi olabileceğini göstermekte olup bu sonuçları doğrulamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulmaktadır (Li ve ark 2012). Bu çift kör plasebo kontrollü klinik araştırmanın amacı; irreversibl pulpitisli mandibular molar dişlerde, anesteziiden önce kullanılan parasetamol, bir NSAE ilaç olan lornoksikam ve bu ilaçların bu tür çalışmalarda henüz kullanılmamış opioid türevi bir ilaç olan tramadolle kombinasyonlarının standart İASB anestezi başarısı üzerine herhangi bir etkisi olup olmadığını araştırmaktır.

1.1. Lokal Anestezi:

Merkezi sinir sistemini etkilemeden, vücudun belirli bir bölgesinde geri dönüşümlü olarak anestezi oluşmasına “lokal anestezi”; bunu yapan maddelere de “lokal anestezik madde” ismi verilir (Dural 2002).

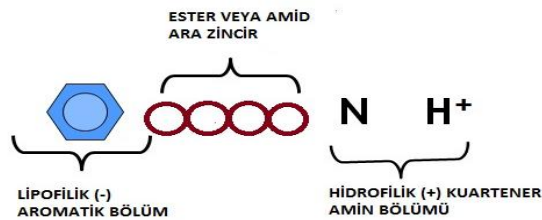
Lokal anestezikler elde edilmeden önceki dönemlerde tıbbi müdahaleler anestezi olmadan barbarca yöntemlerle yapıldı. Bu durum, yapılacak işlemin kolay bile olsa dayanılmaz ağrılara sebep olmasına ve korkulacak bir durum haline gelmesine sebep olmaktaydı. Eskiden beri süregelen diş hekimi fobisi de temelde buna dayanmaktadır (Özcan 2000, Kumbasar ve Çelikel 2002). Ancak lokal anesteziklerin keşfinden sonra sağlıkla ilgili bilimler deyim yerindeyse çağ atlamış ve hızlı bir ilerleme sağlanmıştır. Vücudun gerekli bölgesinde hissizlik sağlanarak genel anestezi ihtiyacı azalmıştır. Sinir ağs bakımından oldukça zengin olan yüz ve

ağız bölgesinde lokal anesteziklerin kullanımı dental tedaviler için de bir çıkarıcıdır (Küçükyavuz 2002).

1.1.1. Lokal Anesteziklerin Etki Mekanizmaları:

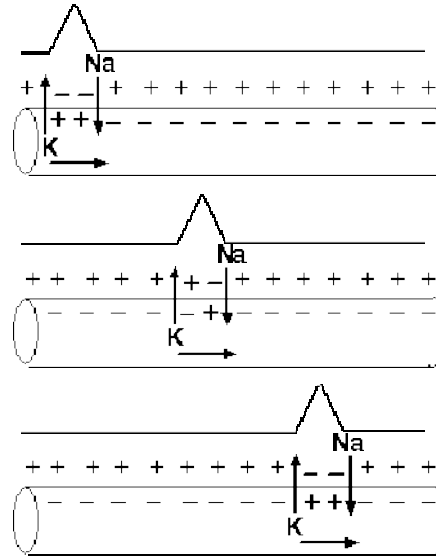
Lokal anesteziklerin kökeni Güney Amerika'daki "Erytroxylon Coca" bitkisinin yaprağından elde edilen kokainden gelmektedir. Ancak kokain; sistemik tehlikesi, bağımlılık yapma ve alerji riskinin yüksek olması nedenleri ile geniş bir kullanım alanına ulaşamamıştır. 1904'de Einhorn tarafından kokainin benzoik asit yapısından ilham alınarak sentezlenen "prokain", sentetik olarak üretilen ilk lokal anestezik olmuştur (Küçükyavuz 2002).

Lokal anestezikler yapısal olarak, merkezde yer alan bir amid veya ester bağı ile birbirine bağlanmış tersiyer veya sekonder amino molekülü ve bir aromatik halkadan oluşur. Aromatik halka yağda çözünerek sinir hücresine geçişi sağlar. Sekonder veya tersiyer yapıdaki hidrofilik grup ise iyonizasyonu etkiler ve sinir hücrelerindeki reseptörlerle etkileşimi sağlar. Ara zincir ise hidrofilik ve lipofilik grupları birbirine bağlayan ester veya amid bağı şeklindedir ve lokal anesteziğin grubunu belirler (Şekil 1.1). Ester grubu ilaçlar ısı ile kolay çözünebildiklerinden kısa süreli etkiye sahiptirler. Ester grubu anestezikler plazmadaki esterazlar tarafından yıkıma uğratarak son ürün olarak para-amino benzoik asit oluştururlarken, amid tipi anestezikler karaciğerde metabolize edilip böbreklerden atılırlar (Dural 2002). Kokain, prokain, ametodokain ester grubu; lidokain, artikain, mepivakain, bupivakain, ropivakain ve prilokain amid grubu lokal anestezikleridir. Son 20 yılda diş hekimliğinde daha çok tercih edilen lokal anestezikler amid grubu olup (Fragouli ve ark 2008), özellikle lidokain anesteziyle ilgili araştırmalarda altın standart olarak kullanılan bir materyaldir (Knoll-Kohler ve Fortsch 1992, Dagher ve ark 1997, Bigby ve ark 2007, Mason ve ark 2009, Aggarwal ve ark 2010).



Şekil 1.1. Lokal anesteziklerin kimyasal yapısı (URL: <http://www.wordpress.com>)

Lokal anestezikler sodyum (Na^+) iyonlarının sinire girişini bloke ederek etki gösterirler. Sodyum kanalları sinir hücreleri, beyin dokusu, kalp ve iskelet kası gibi uyarılabilen tüm hücrelerde mevcuttur. Bu kanallar voltaj kapılı sodyum kanalları olarak da adlandırılmakta ve yeterli elektrik alan varlığında aktive olmaktadır (Roy ve Narahashi 1992, Catterall 2000). Fizyolojik koşullar altında sinir hücreleri polarize olarak bulunur, sinir hücresinin dışında Na^+ içerisinde de potasyum (K^+) iyonları mevcuttur ve bu iyon miktarları arasındaki farktan dolayı sinir hücrelerine uyarı olmadığı zaman hücre içi ve dışı arasında -70 mili voltluk (mV) bir potansiyel fark mevcuttur. Bu, “dinlenim potansiyeli” olarak isimlendirilir. Uyarı geldiğinde hücre depolarize olarak elektriksel iletim sağlanır. Uyarı geldiğinde sodyum (Na^+) kanalları aktive olarak Na^+ ve potasyum (K^+) pompasının çalışması ile hücre içi ve dışı arasındaki potansiyel fark +20 mV’a yükseltilir ve sinir hücreleri arasında iletim sağlanır. Buna “depolarizasyon” ismi verilir. İletim tamamlandıktan sonra Na^+ iyonları tekrar eski yerine döner ve buna da “repolarizasyon” denir. Bundan sonra hücre dışındaki K^+ ’un geri alınma işlemi gerçekleşir. Bu işlem tüm sinir boyunca gerçekleştirilerek impuls iletimi sağlanır (Şekil 1.2) (Allen 1984, Brown 1994).



Şekil 1.2. Sinir hücresinde impuls iletimi şeması (URL: <http://www.derszamani.com>)

Klinik olarak kullanışlı bir lokal anestezik plazma zarından içeri diffüze olup, protein kanallarının sitosolik kısmından sodyum geçişini bloke ederek sinir hücrelerinin depolarize olmasını engeller (Hille 1984). Lokal anestezikler sodyum kanallarına inaktivasyon fazında seçici olarak bağlanırlar. Periferel sinirlere uygulandıklarında uyarının merkezi sinir sistemine (MSS) iletilmesini engellerler.

Sinirsel depolarizasyon dört tane transmembran elemanı tarafından şekillendirilir. Lokal anestezikler bu transmembran elemanlara bağlanarak sodyum akışını durdururlar (Ragsdale ve ark 1994).

Benzokain gibi topikal anesteziklerin yağda çözünerek hücre zarının hidrokarbon bölgesinde tıkama yaptıkları düşünülmektedir. Oysa lidokain gibi enjekte edilen anestezikler hücre zarında çözünerek akson plazmasına geçerler ve burada iyonize olarak pozitif yüklenirler. Daha sonra protein kanalına geri dönerek bağlanır ve bu suretle Na^+ geçişini engellemiş olurlar (Covino 1971).

Lokal anestezikler esasen zayıf bazik karakterlidir. Suda çok az çözünürler. Enjekte edilen lokal anestezikler piyasada; HCl asitle birleştirilmiş, suda çözünebilen, hafif asidik hidroklorit tuz formunda bulunurlar (Malamed 1998).

Bir lokal anestezik solüsyon içinde yüksüz olan anyon (RN) ve pozitif yüklü katyon (RNH^+) olmak üzere iki iyonik form mevcuttur. Her bir iyonik formun nispi oranı; anestezik solüsyonun pH'sına, enjekte edilen dokunun pH'sına ve lokal anestezik materyalin çözünürlük katsayısı (pK_a) değerine bağlı olarak değişir. pK_a değeri her bir lokal anestezik maddenin kendine özgü olup, her iki iyonik formun %50'sini içeren bir solüsyonun pH değeridir. Düşük pK_a değerine sahip lokal anestezikler yüzde olarak daha fazla anyonik form (RN) içerirler. Örneğin pH 7.4 olan normal bir dokuda 7.6 pK_a değerine sahip mepivakainde anyonik formun (RN) nispi oranı %40 iken, 8.1 pK_a değerine sahip bupivakain de %18'dir (Küçükyavuz 2002).

pK_a , her bir lokal anestezik solüsyon için sabit bir değer olduğundan sağlıklı bir doku için lokal anestezik madde içindeki anyon ve katyonun (RN ve RNH^+) nispi oranı esas itibarıyla anestezik maddenin pH'sına bağlı olarak değişir (Malamed 1994b).

Lokal anestezik maddenin pH'sı azaldıkça, H^+ iyon konsantrasyonu artar ve ortamdaki eşitlik pozitif yüklü katyonik forma (RNH^+) doğru değişir. Tersine eğer, lokal anestezik maddenin pH'sı artar ve daha bazik olursa H^+ iyon konsantrasyonu azalır ve oransal olarak lokal anestezik içinde anyon (RN) formu daha büyük yüzdeye sahip olur. ($\text{RNH}^+ \leftrightarrow \text{RN} + \text{H}^+$). Bir başka deyişle lokal anestezik maddenin

pH'sı yükseldiğinde ortamda daha az H^+ iyonu olacak ve lokal anesteziik maddenin daha fazla kısmı RN şeklinde bulunacaktır (Brown 1994).

Yukarıda da belirtildiği şekilde, dişhekimliğinde kullanılan lokal anesteziiklerin çoğu hücre duvarında diffüze olup protein kanallarına bağlanarak sodyum akışını bloke eder ve bu suretle etki gösterirler. Bunun için molekülün asit formdan bazik forma dönüşmesi gerekir. Piyasada bulunan lokal anesteziikler asit formun raf ömrünün daha uzun olması ve molekülün daha stabil olması nedenleriyle karpül içerisinde amaçsal olarak hafif asidik formda bulunurlar (Punna-Moorthy 1988, Malamed 2013). Enjekte edildikten sonra lokal doku pH'sı ve solüsyonun pK_a 'sı lokal anesteziik solüsyonun asit formdan bazik forma geçişini düzenler. Buna "Henderson-Hasselbalch eşitliği" denir ve $\log(baz/asit) = (pH - pK_a)$ şeklinde ifade edilir. Solüsyonun elektron yüksüz bazik kısmı olan anyon formu (RN) hücre zarından geçebilecek niteliktedir. Molekül, hücre içine girdiğinde tekrar asit ve baz formuna ayrışır ve sodyum kanallarını asit yani katyon formu (RNH^+) bloke eder (Hargreaves ve Keiser 2002a).

Sağlıklı doku pH'sı yaklaşık 7.4'dür ve lokal anesteziik maddenin çoğu bu ortamda RNH^+ olarak bulunur. Ancak lokal anesteziik maddenin etki edebilmesi için her iki iyonik form da önemli ve gereklidir (Ritchie ve ark 1965).

Lokal anesteziik maddenin anesteziik profilinden sorumlu çeşitli faktörler vardır. Lokal anesteziik madde lipid bakımından zengin sinir kılıfı duvarından iyi diffüzyon yapabilmeli ve ayrıca duyu alanındaki reseptör proteinlere iyi bağlanabilmelidir (Covino 1987). Yağda kolay çözünebilen RN iyonik form, suda çözünebilen RNH^+ iyonik formdan çok daha hızlı bir şekilde yağdan zengin sinir kılıfı içine diffüze olabilir. Bu sebeple de düşük pK_a değerine sahip (daha fazla anyon form içerenler) lokal anesteziikler; yüksek pK_a ' lılardan daha hızlı etki gösterirler (Covino 1971).

Lokal anesteziik maddenin yağda çözünürlüğünün derecesi o anesteziğin etkisini belirleyen önemli bir faktördür. Yağda çözünürlüğünün artması lokal anesteziik maddenin %90 oranında yağ ve %10 oranında proteinden oluşan sinir hücresi kılıfına çok daha kolaylıkla penetre olmasını sağlar (Camejo ve ark 1969). Bu da klinik olarak etkinliğin artması anlamına gelir. Yağda daha büyük oranda

çözünen lokal anestezikler düşük konsantrasyonlarda çok daha etkili anestezi sağlarlar. Yağdan zengin sinir kılıfı RN iyonları tarafından geçildikten sonra hem sinir hücresi içinde hem de dışında RN ve RNH^+ iyonik formları arasında yeniden bir eşitlenme meydana gelir. RNH^+ iyonları sodyum kanalları içinde lokalize protein yapıdaki ilaç reseptör bölgesine bağlanır. Bu sayede sinir hücresindeki elektriksel iletim bloke edilmiş olur. Lokal anesteziğin proteine bağlanma oranı arttıkça etki süresi de artar. Sodyum kanalları protein moleküllerinden oluşur ve proteine daha uzun süre bağlanabilen ilaçların etki süresi daha uzundur (Dural 2002). Proteinler, sinir zarının yaklaşık %10'unu oluşturur. Bu nedenle klinik olarak, daha fazla protein bağlanma oranı gösteren bupivakain gibi lokal anestezikler protein yapıdaki ilaç reseptör bölgelerine diğerlerinden daha sıkı şekilde bağlanır ve daha uzun süre aktivite gösterir (Malamed 2013).

Enjekte edilen bölgedeki doku pH'sı lokal anestezik maddenin iyonik formlarına ayrışmasını etkilemektedir. Zira yapılan çalışmalarda dokuda enflamasyon varlığında pH'ın düşmesi sonucu anestezik etkinliğin azaldığı tespit edilmiştir (Cohen ve ark 1985, Bunczak-Reeh ve Hargreaves 1998, Huang ve ark 1999). Düşmüş pH, ilacın serbest baz formunun (RN) azalmasına neden olmakta ve lokal anesteziğin sinir kılıfından içeriye geçişini azaltarak etkisini düşürmektedir. Bir başka deyişle, dokuda düşük pH varlığında lokal anestezik maddenin sinir kılıfına penetrasyon öncesindeki iyonik ayrışımı RNH^+ oranı lehine olmaktadır. Yani sinir kılıfını penetre ederek sinir hücresi içine geçecek olan RN form oranı azalmaktadır. Bu da anestezik maddenin sinir hücresi içerisindeki miktarının düşük olmasına, anestezi süresinin ve etkisinin az olmasına neden olmaktadır (Malamed 1994a, Malamed 2013).

Pulpadaki sinir demeti içinde miyelinli ve miyelinsiz sinir lifleri vardır. A lifler olarak adlandırılan miyelinli sinir lifleri vücudun diğer bölgelerindeki miyelinli sinirlere oranla nispeten ince miyelinli sinirlerdir. Bunlar da çaplarına ve iletim hızlarına göre A-alfa, A-beta ve A-delta olarak gruplandırılırlar. Pulpadaki miyelinli sinir liflerinin büyük bir çoğunluğunu A-delta lifler oluşturur. Pulpadaki sensitif ağrı duyusundan sorumlu olanlar esas olarak, ince miyelinli A-delta lifler ve miyelinsiz C lifler olup A-delta lifler ağırlıklı olarak dentini innerve ederken, C lifler pulpayı innerve eden sinir lifleridir (Hargreaves ve Hutter 2002).

Lokal anestezikler sinir hücrelerini farklı oranlarda bloke ederler. Miyelinsiz C lifleri lokal anesteziklere en dirençli liflerdir. Onları hafif derecede miyelinize olmuş A-delta lifleri izler. Aşırı derecede miyelinize olmuş A-beta lifleri anesteziklere en duyarlı olanlardır (Malamed 2013). Ağrı duyusu C ve A-delta lifleri tarafından kontrol edilirken, basınç ve dokunma hissi A-beta lifleri tarafından kontrol edilir. Kalın çaplı liflerde schwan hücreleri daha geniş ve ranvier düğümleri daha uzak aralıktadır ve Na⁺ kanalları sadece bu düğümlerde bulunmaktadır. Miyelinsiz liflerde ise Na⁺ kanalları her bölgede bulunmaktadırlar. Miyelinli lifleri uyarabilmek için düşük düzeyli bir uyaran yeterlidir ve bloke etmek içinde düşük doz anestezik yeterli olabilmektedir. Ancak miyelinsiz lifleri aktive etmek için büyük uyaran gereklidir ve bloke etmek için yüksek doz anestezi gereklidir (Whiteside ve Wildsmith 2001).

1.1.2. Endodontide Kullanılan Lokal Anestezi Yöntemleri

Endodontide kullanılan anestezi yöntemleri hem alt hem üst çene için primer, alternatif ve destekleyici anestezi yöntemleri olarak üç grup altında incelenebilir. (Fragouli ve ark 2008).

Maksillada en sık kullanılan primer teknik infiltrasyon anestezisidir. Maksiller infiltrasyon anestezisi İASB anestezisine göre uygulanması daha kolay ve başarısı daha yüksek bir tekniktir (Fragouli ve ark 2008). Pulpal anestezi 5-7 dakika arasında oluşur. Maksiller infiltrasyonda pulpal anestezinin kısa süreli olması önemli bir problemdir. Molar dişlerde pulpal anestezi 30-40 dakikada azalırken anterior dişlerde 20-30 dakikada azalmaktadır. Ancak anestezik solüsyon miktarının arttırılması etki süresini uzatmaktadır (Reader ve ark 2006).

Maksilla için kullanılacak alternatif teknikler; üst çene ikinci ve üçüncü molar dişler ve ara sıra da birinci molar dişlerin anestezisi için posterior süperior alveolar sinir (PSA) anestezisi; üst premolarların anestezisi için infraorbital sinir anestezisi; üst keser dişlerin anestezisi için ise palatal anterior süperior alveolar sinir anestezisi olarak sıralanabilir (Reader ve ark 2006).

Mandibulada en sık kullanılan primer anestezi tekniği İASB'dur (Cohen ve ark 1993, Dagher ve ark 1997, Potocnik ve Bajrovic 1999, Aggarwal ve ark 2010, Li ve ark 2012). Mandibulada anestezi süresi yeterli derecede uzundur. 1:100.000

adrenalin içeren lidokain solüsyonu ile yapılan enjeksiyonda 2.5 saate yakın etki görülmektedir, uygulandıktan sonra anestezi etkisini 10-15 dakikada göstermeye başlar. Dudak hissizliği ise 4-11 dakika civarında oluşur (Reader ve Nusstein 2002). Klinik olarak normal dişlerde İASB anestezi başarısı %75 ile %90 arasında iken (Hargreaves ve Keiser 2002a) irreversible pulpitisi dişlerde %44'ten %81'e kadar çıkabilen oranda başarısızlık ihtimali söz konusu olabilmektedir (Nusstein ve ark 2003, Bigby ve ark 2007).

Labial veya bukkal infiltrasyon anestezileri mandibulada tek başına yeterli değildirler. Ancak Clark ve ark (2002) İASB anestezisine ilave olarak yapılacak labial infiltrasyon anestezisinin anterior dişlerin pulpal anestezisinin başarısını arttırdığını ileri sürmüşlerdir. Bukkal ve lingual infiltrasyon anestezileri mandibulada sadece destekleyici anestezi olarak kullanılmalıdır (Fragouli ve ark 2008).

Mandibulaya uygulanacak alternatif anestezi teknikleri Gow-Gates ve Vazirani-Akinosi teknikleri olabilir (Saxen ve Newton 1999).

Gow-Gates yöntemi ilk defa 1973 yılında Gow-Gates tarafından tarif edilmiştir (Gow-Gates 1973). Saxen ve Newton (1999) sinir liflerinin henüz dallanmaya başlanmadığı noktaya anestezinin depo edildiği bu teknikle daha fazla sinir lifi bloke edileceğinden İASB anestezisinden daha etkili olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ancak yapılan karşılaştırmalı çalışmalar asemptomatik dişlerde standart İASB anestezisine karşı bir üstünlüğü olmadığını göstermektedir (Todorovic ve ark 1986, Goldberg ve ark 2008).

Akinosi tekniğini ilk defa Akinosi 1977 yılında literatüre kazandırmış (Akinosi 1977), daha sonra geliştirilerek Vazirani-Akinosi adını almıştır. Vazirani-Akinosi tekniğinin endikasyonu, ağız açıklığı az olan bireylerin mandibular anestezisi olup, etkinlik bakımından asemptomatik dişlere uygulanan standart İASB anestezisinden farklı değildir (Goldberg ve ark 2008).

Mental sinire uygulanan mental anestezi, alt çene premolar dişlerin tedavisi için uygulanabilecek bir diğer alternatif yöntemdir (Fragouli ve ark 2008).

Endodontik tedavi için konvansiyonel anestezi teknikleri yeterli olmadığında uygulanacak anesteziler yardımcı veya destekleyici anestezi yöntemleridir.

Endodontide; periodontal ligament (PDL) enjeksiyonu, intraosseöz enjeksiyon ve intrapulpal enjeksiyon olmak üzere üç farklı destekleyici anestezi yöntemi vardır.

Lafargue tarafından 1973'te geliştirilen PDL enjeksiyonunda (intraligamenter anestezi) anestetik solüsyon dişin etrafındaki dar alandan gözenekli kemik yüzeyine doğru enjekte edilir (Lafargue 1973). Reader ve ark (2006) intraligamenter anestezi sayesinde %50-90 oranında yeterli pulpal anestezi sağlandığını söylemektedirler. Bu teknikte başarılı bir anestezi elde etmede önemli nokta periodontal ligamente anestezinin basınçlı bir şekilde verilmesidir. Her kök için 0.2 ml solüsyon verilmelidir. Vazokonstriktörlü anestezikler tercih edilmelidir. Bu teknikte anestezi hızlı şekilde başlar ve asemptomatik dişlere yapılan İASB anestezisinden sonra 23 dakika pulpal anestezi sağlanabilir (Fragouli ve ark 2008).

Laing, intraosseöz anesteziyi 1951 yılında ilk defa üçüncü molar diş cerrahisinde kullanarak diş hekimliğine bu tekniği kazandırmıştır (Laing 1951). İntraosseöz anestezi tekniğinde anestetik solüsyon direk olarak dişin kökü etrafındaki spongios kemik içerisine depo edilir. Bunu sağlamak için Stabident™ System (Fairfax Dental, Miami, FI, ABD), X-tip™ (X-tip Technologies, Lakewood, NJ, ABD) ve Intra Flow (Pro-Dex Inc, Santa Ana, Kaliforniya, ABD) gibi ekipmanlar geliştirilmiştir. Klinik çalışmalarda İASB anestezisi sonrasında Stabident sistemi ile yapılan yardımcı anestezide %91 (Leonard 1997); X-tip sistemi ile yapılan yardımcı anestezide ise %82 oranında pulpal anestezi sağlandığı bildirilmiştir (Nusstein ve ark 2003). Remmers ve ark (2008) irreversibl pulpitisli mandibular molar dişlerde primer İAS anestezisi olarak İntraFlow sistem ile intraosseöz anestezi uygulamışlar ve pulpal anestezi sağlama bakımından standart İASB anestezisi ile istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir.

İntraosseöz anestezinin limitasyonları da mevcuttur. İntraosseöz anestezi sonrası perforasyon bölgesinde ağrı oluşmaktadır. Ayrıca anestezinin verileceği bölgenin belirlenmesinde; yapışık dişeti yetersizliği, diş kökünün kortikal kemiğe yakınlığı ihtimali ve aktif periodontal hastalık varlığında güçlükler yaşanabilmektedir (Parente ve ark 1998, Fragouli ve ark 2008). Cannell ve Cannon (1976) intraosseöz anestezinin sağlıklı bireylerde kullanımının sınırlı olduğunu, kalp rahatsızlığı olanlarda ve trisiklik antidepressan ilaç kullananlarda ise kullanılmaması gerektiğini belirtmişlerdir.

İntrapulpal anestezi yöntemini ilk olarak Sudaka ve ark 1968 yılında uygulamışlardır (Sudaka ve ark 1968). İntrapulpal anestezinin avantajı bir kere uygulanabildiğinde aniden anestezi sağlamasıdır. Özel enjektörlere ve iğne uçlarına gereksinim yoktur. Anestezi sağlayabilmek için solüsyon pulpa içerisine basınçlı şekilde verilmelidir. Pulpa odasına pasif şekilde verilen solüsyonun anestezi sağlamayacağı belirtilmektedir (Birchfield ve Rosenberg 1975, VanGheluwe ve Walton 1997). Çok köklü dişlerde her kök kanalına ayrı enjeksiyon gerekebilir (Saxen ve Newton 1999).

İrreversibl pulpitisli mandibular molar dişlerde İASB anestezişinin ardından bu dişlerin %44-81'inde ekstirpasyon yapılabilecek kadar yeterli pulpal anestezi sağlanamamaktadır (Matthews ve ark 2009, Oleson ve ark 2010). Böyle bir durumda intrapulpal anestezi endikasyonu söz konusu olabilir (Reader ve Nusstein 2002).

İntrapulpal anestezişinin en önemli dezavantajı, vital ve aşırı derecede hassas olan pulpa dokusuna iğne ucunun doğrudan batırılması sonucu şiddetli derecede ağrı oluşturmalarıdır. Bu sebeple tüm yardımcı anestezi teknikleri denendikten sonra halen yeterli anestezi sağlanamamışsa intrapulpal anestezi uygulanmalıdır (Fragouli ve ark 2008). Ayrıca intrapulpal anestezi uygulayabilmek için pulpa odasında küçük bir perforasyon oluşturulması gerekmektedir ve bu da dentinde çalışılması esnasında şiddetli ağrılara sebep olacaktır (Reader ve Nusstein 2002).

1.2. İrreversibl Pulpitisli Dişlere Yapılan İASB Anestezişinde Başarısızlık Nedenleri

Endodontide mandibulaya uygulanacak işlemler için İASB en sıklıkla kullanılan anestezi yöntemidir (Potocnik ve Bajrovic 1999, Tortamano ve ark 2009, Aggarwal ve ark 2010, Li ve ark 2012). Ancak yapılan klinik çalışmaların gösterdiğine göre standart İASB anestezişinin de önemli derecede başarısızlık ihtimali vardır (Kaufman ve ark 1984, Lai ve ark 2006) ve doğru bir şekilde uygulansa bile her zaman başarılı bir pulpa anestezişini sağlayamamaktadır (Wallace ve ark 1985, Nusstein ve ark 2002, Lai ve ark 2006). İASB'de pulpal anestezi başarısızlığı özellikle irreversible pulpitisli mandibular molar dişlerde sık karşılaşılan bir durumdur (Nusstein ve ark 1998, Kennedy ve ark 2003). Yapılan çalışmalar irreversible pulpitis teşhisi konmuş mandibular molar dişler için yapılan tek doz (1.8

ml) İASB anestezisinin %30-80 oranında başarısız olduğunu göstermiştir (Cohen ve ark 1993, Reisman ve ark 1997, Nusstein ve ark 1998, Hargreaves ve Keiser 2002a). 1.8 ml %2'lik lidokain kullanılarak yapılan bir araştırmada enflame pulpalı bir dişte anestezinin sağlıklı bir dişe göre sekiz kat daha zor elde edildiği bulunmuştur (Hargreaves ve Keiser 2002a).

Bu durumun sebebini açıklamak için birçok fikir ve teori ileri sürülmüştür. Anestezik yöntemin yanlış uygulanması, çapraz veya aksesuar innervasyona sahip bir diş olması, anestezik solüsyonun sinir lokalizasyonuna tam enjekte edilmemesi gibi nedenler anestezi başarısını etkileyen muhtemel genel sebepler olabilir (Potocnik ve Bajrovic 1999). İrreversibl pulpitisli bir dişte olduğu gibi enflamasyon durumlarında anestezi başarısının oldukça düşük olması durumu için ise; enflame bir dişte lokal doku pH'sının düşmesi sonucu anestezi ile tam uyuşmaması (Hardy ve ark 1967), enflamasyon durumunda tetrodotoxin (TTX) ve kapsaisine duyarlı reseptörleri bulunan duyu sinirlerinin aktivasyonu (Stenholm ve ark 2002) ve enflamasyonun pulpaya yayılması nedeni ile afferent duyu reseptörlerinin hassaslaşma ve aktivasyonlarının artması (Chaudhary ve ark 2001) olası nedenler olarak ileri sürülmüştür.

1.2.1 Enflamasyon ve Hiperalejinin İASB Başarısı Üzerine Etkileri

Enflamatuvar hastalıklar; çeşitli ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik yapılarını değiştirerek bu ilaçların klinik etkinliklerinin azalmasına ve yan etkilerinin artmasına neden olur (Sattari ve ark 2003, Slaviero ve ark 2003, Aitken ve ark 2006). Enflamasyon kaynaklı böyle bir değişim özellikle dental anestezide iyi bilinen bir olgudur. İrreversibl pulpitis ve apikal periodontitis durumlarında lokal anestezi başarısızlıkları veya memnun edici bir analjezi sağlama zorluğu oldukça sık yaşanan klinik problemdir (Wong ve Jacobsen 1992). Lokal anestezik materyaller enflame dokuya enjekte edildiklerinde daha az etki gösterirler (Walton ve Torabinejad 1992). Zira, lidokain ve mepivakain enjeksiyonlarının anestezik etkinliklerinin irreversible pulpitisli dişlerde önemli derecede etkilendiği gösterilmiştir (Dunbar ve ark 1996, Reisman ve ark 1997). İrreversibl pulpitis durumunun mandibular molar dişlerde İASB anestezisinde yaklaşık %30-45'inde başarısızlığına neden olduğu belirtilmektedir (Cohen ve ark 1993, Potocnik ve Bajrovic 1999).

Birçok araştırmacının ortak görüşüne göre enflamasyon ağrı sisteminde önemli değişikliklere yol açarak hiperaljezi oluşumuna neden olmakta ve anestezi başarısızlığında önemli rol oynamaktadır (Dubner 1992, Dray 1995, Chaudhary ve ark 2001). Bu nedenle hiperaljezi mekanizmasının tam olarak anlaşılması ve giderilmesi endodontide irreversibl pulpitisli dişlerde İASB anestezi başarısının artırılmasında önemli görülmektedir.

Yaralanma ve/veya enflamasyon durumunda duyusal sinir liflerinin kimyasal mediyatörlerle hassaslaşması hiperaljezi olarak isimlendirilir. Uyarıcı olmadan ağrı oluşması (spontan ağrı), düşmüş ağrı eşiği, zararlı olmayan uyaranlara karşı artmış cevap; hiperaljezinin karakteristik üç özelliğidir (Hargreaves ve ark 1994). Hiperaljezi durumunu açıklamak için güneş yanığı güzel bir örnek olabilir. Güneş yanığında, yanık bölgede spontan ağrı vardır, normalde ağrı yapmayan elbise giymek bile ağrı oluşturur ve biri yanık bölgeye dokunduğunda normalden fazla ağrı olur (Hargreaves ve Hutter 2002).

Enflamasyon durumunda pulpal veya periradiküler dokularda da hiperaljezi görülür. Endodontik teşhis testleri ve hasta semptomları hiperaljezi varlığının belirlenmesine yardımcı olur (Hargreaves ve Hutter 2002). Hiperaljezik bir dişte, normal koşullarda ağrı vermeyen sondla perküsyon testi ağrı oluşturur. Pulpal enflamasyon pulpanın mekanik uyaranlara karşı ağrı eşiğini düşürerek kalp atım ritmine senkronize olarak sistolik kan basıncı ile dahi pulpal nöronların aktive olmasına neden olur (Byers ve Narhi 1999). Pulpadaki enflamasyon nedeni ile pulpal duyu hücrelerinin ısısal uyaranlara karşı ağrı eşiği azaldığından normal vücut ısısı ile de ağrı oluşabilmektedir (Hargreaves ve ark 1994).

Hiperaljeziye neden olan birtakım periferik ve santral mekanizmalar söz konusudur (Dubner 1992, Sun ve ark 2004). Hiperaljeziyle ilişkilendirilen periferik mekanizmalar Tablo 1.1’de görülmektedir (Hargreaves ve ark 1994).

Tablo 1.1. Hiperaljeziyle ilişkili periferel mekanizmalar (Hargreaves ve ark 1994)

• Enflamatuar mediyatörün yapısı ve konsantrasyonu (Hargreaves ve ark 1994)
• Duyu nöronlarındaki değişiklikler: aktivasyon ve hassaslaşma (Kumazawa ve Mizumura 1977, Schaible ve Schmidt 1986, Martin ve ark 1987)
• Duyu nöronlarında dallanmalar (Byers ve ark 1990)
• Duyu nöronlarının proteinlerinin değişmesi (Byers ve ark 1990, Gold 1999)
• Doku basıncı (Narhi 1985, Narhi ve ark 1992)
• Doku sıcaklığı (Meyer ve Campbell 1981)
• Sempatik birincil duyu nöronları etkileşimi (Janig ve Kollmann 1984, Levine ve ark 1985)
• A-beta liflerinin plastisitesi (Neumann ve ark 1996)

Histamin ve serotonin gibi doku aminleri, kininler, lipid aracılar, prostoglandinler ve kemotaktik lökotrienler o bölgedeki vazodilatasyonu ve damar geçirgenliğindeki artışı hızlandırarak lökositlerin hasarlı dokuya birikimini kolaylaştırır. Lökositler de patolojik değişiklikleri şiddetlendiren ve ağrıya neden olan ek maddeler salgırlar. Tablo 1.2.'de enflamatuar mediyatörler ve onların vücutta meydana getirdikleri değişiklikler gösterilmiştir (Trowbridge ve Emling 1997).

Tablo. 1.2. Enflamatuar mediyatörler (Trowbridge ve Emling 1997).

Mediyatör	Kaynak	Vazodilatasyon	Damar geçirgenliğinde artış
Histamin	Mast hücreleri, basofiller, trombositler	+	+
Serotonin	Trombositler	+	+
Bradikinin	Plazma	+	+
Fibrinopeptit	Plazma		+
Anaflatoksinler (C3a, C5a)	Plazma	+	+
Prostoglandinler (PGE ₁ , PGE ₂)	Lökositler	+	
Lökotrienler (C ₄ , D ₄ , E ₄)	Mast hücreleri, eozinofiller, bazofiller		+
Platelet aktivasyon faktör	Nötrofiller, eozinofiller, bazofiller, mast hücreleri, monositler, trombositler, endotelial hücreler		+
Calsitonin Gene Related peptit (CGRP)	Duyu nöron lifleri	+	
Substance P	Duyu nöron lifleri		+
Nötrofil katyonik protein	Nötrofiller		+
Oksijen radikalleri	Nötrofiller, makrofajlar, eozinofiller		+
Nitrik oksit	Endotelial hücreler	+	

Enflamasyonun akut evresinde doku makrofajları ortaya çıkar, monosit ve makrofajlardan tümör nekroz faktör-alfa (TNF- α) salınır; bu da sitokin ve interlökinlerin (IL) salınmasını tetikler (Watkins ve ark 1995b). Bu maddeler de enflamatuvar yanıtı arttıran olayları başlatır. Doku makrofajlarından TNF α 'nın mobilize olması ile IL-8 oluşur ve hiperaljezik semptomimetik aminler salınır. Yani IL-8 doku hasarı ve sempatik sinir sisteminin etkinleşmesiyle tetiklenen hiperaljezi arasında bağlantı gibi görünmektedir. TNF- α aynı zamanda IL-6 salınımını sağlar ve bu da IL-1 β üretimini uyarır. Hem IL-6 hem de IL-1 β hiperaljezik prostoglandinlerin üretimlerinin artmasına yol açar. IL-6 araşidonik asidi metabolize ederken; IL-1 β , COX-2 salınmasını indükleyerek bu sonucu yaratır (Watkins ve ark 1995a).

Afferent duyuşal nöronlar üzerinde etkili olan ve başlangıçta asıl ağrı oluşturan madde olasılıkla bradikinindir. Bradikinin ağrı oluşturma özelliği yapılan çalışmalarla desteklenmiştir (Armstrong ve ark 1953, Vane ve Botting 1992). Enflamasyonda duyuşal afferentleri hassaslaştıran 2 grup enflamatuvar aracı vardır; prostoglandinler ve semptomimetik aminler. Yapılan bir deneyde oluşan doku hasarı sonucu salınan prostoglandinlerin, ağrı reseptörlerini kimyasal ya da mekanik hasara karşı duyarlılaştırdığı ve enflamasyon sırasında salınan diğer mediyatörlerin prostonoidler tarafından meydana getirilen hassasiyet zemininde güçlü ağrı oluşturuşu etki gösterdiği anlaşılmıştır (Ferreira ve ark 1974). Hiperaljezi mekanizmasına göre prostoglandinler, duyuşal afferent sinirler üzerindeki prostonoid reseptörlerin etkinleşmesini sağlayarak adenilat siklaz ve fosfolipaz C'yi uyarır, bunun üzerine proteinkinaz A ve C etkinleşir. Bu proteinkinazlar mebrandaki iyon kanallarında değişiklik yaparak dışarı potasyum (K⁺) akımını baskılar ve TTX dirençli sodyum (Na⁺) kanallarının etkinleşme eşiğini düşürürler. Böylece hücre uyarılabilirliği artmış olur (Bley ve ark 1998). Prostoglandin E₂'nin duyuşal afferent sinirler üzerindeki efferent prostonoid reseptörleri üzerinde etkili olan proenflamatuvar hiperaljezik prostanoid olduğu düşünölmektedir. Bununla birlikte, duyuşal nöronlar üzerinde enflamatuvar prostonoid reseptörleri de bulunmuştur ki, bu da enflamasyon ağrısında prostoglandin I₂'nin de önemli olabileceğini göstermektedir (Murata ve ark 1997).

1.2.2 Enflamasyonun periferel duyu reseptörleri üzerine etkisi

Enflamasyonlu dokudan salınan enflamatuar mediyatörler duyu nöronlarının fonksiyonlarını ve yapısal özelliklerini değiştirerek etkili olurlar (Hargreaves ve Keiser 2002a). Normal halde duyu nöronları depolarize halde bulunurlar ve sadece uyaran olduğunda polarize hale gelirler. Enflamasyon varlığında dokudan salınan özel mediyatörler duyu reseptörlerini uyaran olmadan aktive eder veya daha düşük uyaranlara hassas hale getirir (Tablo 1.3) (Fields 1987).

Tablo 1.3. Enflamatuar mediyatörlerin duyu nöronları üzerine etkisi (Fields 1987)

Mediyatör	Duyu nöronlarına etkisi
Potasyum	Aktive eder
Protonlar	Aktive eder
Serotonin	Aktive eder
Bradikinin	Aktive eder
Histamin	Aktive eder
Tümör nekroz faktör- α (TNF- α)	Aktive eder
Prostaglandinler	Hassaslaştırır
Lökotrienler	Hassaslaştırır
Nerve growth faktör	Hassaslaştırır
Substance P	Hassaslaştırır
İnterlökin-1	Hassaslaştırır

Duyu reseptörlerini aktive eden önemli enflamasyon mediyatörlerinden biri bradikininidir. Bradikinin, miyelinsiz C lifler üzerindeki bradikinin reseptörlerine bağlanarak duyu reseptörlerini uyarır (Hargreaves ve ark 2000). PGE₂ duyu reseptörlerini hassaslaştıran bir diğer önemli enflamasyon mediyatörüdür. Artan PGE₂ seviyesi duyu nöronlarının eşik değerini düşürerek gerekenden hafif uyarılarla bile aktive olmalarına neden olur. Enflamasyonlu bir dişin pulpası kalp atımı basıncı ile dahi ağrıtmaktadır (zonklayıcı ağrı). Bu şekilde oluşan periferel sinir hassasiyetinin veya spontan uyarılmasının anestezi başarısını olumsuz yönde etkileyeceği düşünülmektedir (Rood ve Pateromichelakis 1981).

Afferent, miyelinsiz C lifler; calcitonin gene-related peptide (CGRP) ve substance-P (SP) nöropeptitlerini içeren duyu sinir lifleridir. Bu nöropeptitler pulpadaki enflamasyonun düzenlenmesinde önemli rol oynarlar (Byers ve Narhi 2002). Deney hayvanlarıyla yapılan çalışmalarda, araştırmacılar SP ve CGRP

salınımının vasodilastasyona ve damar geçirgenliğinde artmaya neden olduğunu göstermiştir (Trowbridge ve Emling 1997). CGRP; vazodilastasyona neden olurken, SP damar geçirgenliğinin artmasından sorumludur. Bu nöropeptitler, arteriol ve venüller üzerine direkt olarak bu etkileri gösterirken, mast hücreleri tarafından üretilen ve nötrofil adezyon ve kemotaksisini arttıran histamin ve eicosanoid salınımını stimüle etmek suretiyle indirekt olarak da etki gösterirler. Bu durum; normal pulpa dokusunda histamin salınımından sorumlu çok az sayıda mast hücresi olduğu için pulpada daha ziyade nörojenik enflamasyonun önemli olduğu anlamına gelir (Trowbridge ve Emling 1997). Zira pulpada enflamasyon ve/veya hasar durumunda CGRP ve SP için immunoreaktif olan periferel afferent lifler geniş dallanmalar yaparlar. Buna, pulpal fibroblastlar tarafından sentezlenen nerve growth factor (NGF) neden olur. NGF reseptörleri; myelinsiz sinir hücrelerinin aksoplazmik membranı üzerinde ve bu sinir lifleriyle ilişkili Schwann hücreleri üzerinde lokalizedir. Byers ve ark (1990) pulpadaki sinir hücrelerinin terminal uçlarının pulpadaki enflamasyon alanlarında dallanmalar ve uzantılar verdiğini belirtmişlerdir. Byers ve Narhi (1999) tarafından yapılan bir başka araştırmada da, enflamasyonlu dış pulpasındaki sinir hücrelerinin duyu aldığı bölgenin genişlediği, sinir uçlarındaki dallanmanın arttığı ve sinir hücrelerinin kolay uyarılabildiği belirtilmiştir. Bu durum, enflame dokudaki innervasyon yoğunluğunun artmasına neden olduğu için irreversibl pulpitis gibi pulpal enflamasyon durumlarında lokal anestezi elde etme zorluğunun esas nedenlerinden birisi olarak belirtilmektedir (Byers ve ark 1990).

Buna ilaveten dokudaki enflamasyon ve/veya hasar; duyu reseptörlerindeki sodyum kanallarının yapısını, dağılımını ve aktivitesini de değiştirmektedir (Gold ve ark 1996, Novakovic ve ark 1998, Coward ve ark 2000). Çalışmalar, Na^+ kanallarının birden fazla çeşidi olduğunu göstermiştir (Ragsdale ve ark 1991, Ragsdale ve ark 1994, Catterall 2000) Bunlardan bir grubu tetradodoksin (TTX) dirençli sodyum kanalı olarak bilinir ve PN_3 (Na_v 1.8) ve NaN (Na_v 1.9) içeren kanallardır. Belirli afferent lifler enflamasyon mediyatörlerine karşı, TTX dirençli sodyum kanalları proteinlerini sentezlemek suretiyle cevap verirler. Bu kanallar lokal anestezikler tarafından zayıf şekilde bloke edilirler. Roy ve Narahashi (1992) tarafından yapılan bir araştırmada; TTX-dirençli Na^+ kanallarını bloke etmek için TTX-hassas Na^+ kanallarını bloke etmek için gerekli olan miktardan yaklaşık dört kat daha fazla lidokaine ihtiyaç olduğu belirtilmiştir. TTX dirençli sodyum kanalları

normal şartlarda duyu reseptörlerinde sentezlenmekte olup (Arbuckle ve Docherty 1995) PGE₂ varlığında aktiviteleri iki kat artmaktadır (Gold ve ark 1996). Nöropatik ağrılı hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada hasar görmüş dokuda TTX dirençli sodyum kanallarının arttığı bulunmuştur (Coward ve ark 2000). Hargreaves ve ark (2000) yaptıkları bir çalışmada insan dişi pulpasında iki çeşit TTX dirençli Na⁺ kanalının olduğunu bulmuşlardır. Bu sebeple; irreversibl pulpitisli dişlerde TTX dirençli sodyum kanalları varlığının anestezi başarısızlığında oldukça önemli role sahip olabileceği düşünülmektedir (Hargreaves ve Keiser 2002a).

1.2.3 Enflamasyonun Merkezi Sinir Sistemi (MSS) Üzerine Etkisi:

Enflamasyon MSS'nin ağrı ile ilgili algılamalarında değişikliklere yol açar. Prostaglandin ve bradikinin gibi mediyatörler periferel nöreseptörlerin artan hassaslaşma ve uyarılmasına neden olur. Hassaslaşmış pulpa ve periradiküler dokudan birçok impuls birikim halinde trigeminal çekirdeğe oradan da beyine iletilir. Bu birikim MSS'deki sinir liflerinin uyarılabilirliğini de kolaylaştırır (Woolf 1996). Periferden tekrarlanan C-lif nöreseptör stimölasyonu; çeşitli nöropeptitler (substance P gibi) kadar glutamat ve aspartat gibi uyarıcı aminoasitlerin artmasına ve beyindeki dorsal boynuzda postsnaptik ikinci sıra nöronların N-Methyl-D-aspartat reseptörlerinin aktivasyonuna neden olur. Bu da MSS'deki nöronlarda artmış cevaba yol açar (Treede ve ark 1992, Ong ve Seymour 2003). MSS'nin hassaslaşması normal olarak perküsyona hassas olmayan bir dişin hafif perküsyonla bile ağrı duymasına sebep olabilir. Aynı mekanizma lokal anestezi başarısızlığına da sebep olabilir (Hargreaves 2002). Periferel ve MSS'lerinde bu duruma neden olan enflamatuar mediyatörlerin bazıları analjeziklerle inhibe veya bloke edilebilir. Bu durumda kullanılan ilaçlar da, dokudan gelen aşırı uyarıların azalmasını sağlayarak MSS hassasiyetini giderebilir. Örneğin NSAİ ilaçların analjezik etkisi esas itibarıyla siklooksijenaz enzim inaktivasyonu yoluyla prostoglandin ve bradikininlerin inhibisyonuna dayanır. Opioidlerin bir kısım etkisi de periferel ve santral sinir sistemlerinde substance-P'yi inhibe etmeleriyle ilgilidir. Sağlıklı pulpada da birey hafif restoratif işlemleri tolere edebilir ve lokal anestezi, sinir liflerinin %90'nını bloke eder. Ancak MSS hassasiyeti durumunda çevresel uyarılara aşırı bir cevap vardır ve lokal anestezi başarısızlığı görülebilir. Ancak, yaralanmış dokularda ağrıya neden olan mediyatörlerin oluşumunun önlenmesi suretiyle periferel hassaslaşma ve

aktivasyon önlenebilir, bu da periferel nösiseptif uyarıların MSS'ne ulaşmasını engelleyerek MSS hassaslaşmasını önleyebilir. Bu durumda preoperatif analjezi (uyarı başlamadan önce analjezik verilmesi) kavramı kısmen faydalı olabilir (Ong ve Seymour 2003). Ancak, MSS hassaslaşması durumunda bunun baskılanması için daha fazla doz da analjezik gerekir (Ong ve Seymour 2003) ve ne yazık ki MSS'ni doğrudan baskılayacak bir ilaç henüz yoktur (Hargreaves ve Keiser 2002a).

1.2.4. Enflamasyonun lokal doku pH'sına etkisi:

Enflamasyon varlığında lokal anestetiklerin azalan etkisini açıklamak üzere çeşitli hipotezler ileri sürülmüş olmakla birlikte, bu konuda en sıklıkla bahsedilen teori, enflame dokularda düşmüş pH'ın verilen ilaçların anestetik etkilerini azaltmasıdır (Meechan 1999, Becker ve Reed 2006). Enflamasyon nedeniyle dokuda oluşan asidik ortam lokal anestetik materyalin anestetik etki göstermesi için gerekli olan RN ve RNH^+ iyonlarına ayrışmasını engelleyen bir iyon tuzağı meydana getirir. Enflamasyonun pH'ı düşüreceği ve lokal anestetik solüsyonun büyük bir bölümü için iyon tuzağı oluşturacağı görüşüne dayanarak endodontik tedavideki lokal anestezi başarısızlığının en önemli sebebinin enflamasyon olduğu söylenebilir (Jastak ve ark 1995, Malamed 2013).

Lokal anestetiklerin etki mekanizmalarında da açıklandığı üzere; lokal anestetik solüsyonlar etki gösterdikleri sitoplazmik bağlanma bölgelerine veya transmembran kanallar üzerindeki reseptör bölgelere ulaşmak için sinir kılıfından anyon formunda (RN) diffüze olarak hücre membranları içine penetre olurlar. Molekül bu formda hücre içine girdiğinde Henderson-Hasselbalch eşitliğine göre $(\text{Log}_{10} (\text{RN})/\text{RNH}^+) = (\text{pH}-\text{pKa})$ hücre içinde tekrar RN ve RNH^+ iyonik formlarına ayrışır. Ancak hücre içinde sodyum kanallarını sadece katyon form (RNH^+) bloke edeceğinden, hücre içine giren RN iyonik form ne kadar fazla olursa ortamda o kadar fazla oranda RNH^+ iyonik form olabilir (Hargreaves ve Keiser 2002a). Enflame dokularda ve doku yakınlarında laktik asit ve diğer asidik yan ürünlerin üretilmesi ve birikimi sonucunda doku pH'nın düşmesi söz konusudur. Klinik olarak kullanılan lokal anestetiklerin hemen hemen tümünün pKa değerleri 7.5' dan büyük olduğundan (Jastak ve ark 1995), bu durumda Henderson-Hasselbalch eşitliğine göre $(\text{Log}_{10} (\text{RN})/\text{RNH}^+) = (\text{pH}-\text{pKa})$, enflame dokunun neden olduğu asidik koşullar altında verilen ilacın daha yüksek oranda RN iyon molekülü içermesi gerekmektedir.

Ancak hücre dışındaki asidik ortam nedeniyle hücre içine girecek RN iyonik formun nispi oranı düşük olacağından enflamasyon varlığında lokal anesteziğin etki de azalacaktır (Ueno ve ark 2008).

Lokal anesteziğin iyon tuzağına yakalanma oranları birbirinden farklı olup; yapılan bir çalışmada doku pH'sı ve lokal anesteziğin tamponlanma kapasitesi ölçülmüş ve dokudaki asit ortam nedeniyle oluşan iyon tuzağına en çok bupivakainin yakalandığı, bunu lidokainin izlediği ve doku pH'sından en az etkilenen lokal anesteziğin mepivakain olduğu belirtilmiştir. Araştırmacılar bu sonuca dayanarak, enflamasyon dokuda mepivakain kullanmanın iyi bir tercih olabileceğini ileri sürmüşlerdir (Punna-Moorthy 1988).

1.2.5 Enflamasyonun kan akımı üzerine etkisi:

Enflamasyon, dokudaki kapiller kan akışını arttırarak lokal anesteziğin solüsyonun emilimini hızlandırır (Vandermeulen 2000). Lokal anesteziğin yapısal olarak vazodilatasyon etkisine sahiptirler. Dolayısıyla enflamasyon nedeniyle oluşan vazodilatasyon, zaten vazodilatasyon özelliği taşımakta olan lokal anesteziğin materyalin anestezi başarısını olumsuz yönde etkileyecektir. Bu nedenle, etkilerini kuvvetlendirmek için içeriklerine vazokonstriktörler ilave edilmektedir (Knoll-Kohler ve Fortsch 1992). Lokal anesteziğin yapısal özelliğinden kaynaklı vazodilatasyon özelliklerinden dolayı içlerine eklenen vazokonstriktörler sistemik toksisite riskini de azaltmaktadır (Allen 1984). Anesteziğin maddenin içine eklenen vazokonstriktör ajanlar anesteziğin maddenin emilimini geciktirerek etki süresini de uzatmaktadır (Rahn ve ark 1991, Kito ve ark 1998). Fink ve ark (1978) ile Knoll-Kohler ve Fortsch (1992) yaptıkları araştırmalarda anesteziğin solüsyon içeriğindeki vazokonstriktör miktarı arttıkça anestezi süresinin arttığını belirtmişlerdir.

Vücudun diğer dokularında olduğu gibi enflamasyon, pulpa ve periradiküler dokulardaki kan akışını da etkiler (Suda ve Ikeda 2002). Ancak bu dokulardaki enflamasyon lokalize olarak kalacağından, enflamasyonun kan akımı üzerindeki yaptığı değişikliklerin infiltrasyon anesteziği üzerinde önemli olduğu düşünülebilir, enflamasyon nedeni ile kan akımında meydana gelen değişikliklerin lokal sinir bloklarında büyük bir etkisi olmayabilir (Hargreaves ve Keiser 2002a). Vazodilatasyonun anesteziğin solüsyonun absorpsiyonunu hızlandıracağı ve bu sebeple

anestezik solüsyon içerisine daha fazla vazokonstriktör ilavesinin anestezi başarısını etkileyeceği düşüncesi ile yapılan çalışmalarda arttırılmış vazokonstriktör miktarının enflamasyon olmayan dokuda dental anestezi başarısını değiştirmedeği bulunmuştur (Buckley ve ark 1984, Knoll-Kohler ve Fortsch 1992, Dagher ve ark 1997).

1.2.6 Anestezik maddenin uygun yere enjekte edilememesi:

Anestezik maddenin etkili olacağı bölgeye depo edilememesi sorununa her bölgede aynı sıklıkla rastlanmaz. Subperiostal veya infiltratif anestezilerde yanlış yere uygulama daha nadir olarak yapılırken, İASB anestezisinin doğru yere uygulanamaması diş hekimlerinin daha sık yaptığı bir hatadır (Potocnik ve Bajrovic 1999, Madan ve ark 2002). İnferior alveolar sinire (İAS) daha yakın uygulanan anestezik solüsyonun uzak bölgeye uygulanana göre daha hızlı, daha uzun süre ve daha iyi etki edeceği belirtilmiştir (Malamed 1993). Bazı araştırmacılar hekimin anestezik solüsyonu uygun yere verememesinin etkisinin büyük olduğunu savunurken (Vinckier 2000); bazıları da az miktarda lokal anestezik solüsyonun enflamatuvar mediyatörler tarafından etkilenmemiş sinir liflerine ulaşmasının anestezi sağlanabilmesi için yeterli olacağını ileri sürmüştür (Raymond ve ark 1989). Anestezik solüsyon verilen dokunun innervasyon ve anatomisinin iyi bilinmesi bu yüzden önemlidir. Maksiller bölgede anatomik yönden zorluklar yaşanmasa da mandibular bölgede görülebilecek anatomik değişikliklerin iyi bilinmesi gerekir (Hargreaves ve Keiser 2002a).

İnsanlar arasında normal sayılan anatomi bile kişiden kişiye çok farklıdır. Bazı hastaların kafatası ve mandibulası büyük iken bazılarının küçük olabilmektedir. Mandibular foramenin yeri ve ramusun yüksekliği de kişiden kişiye değişebilir. Maksillada ise kortikal kemik kalınlığının bireysel farklılıklar göstermesi sebebi ile subperiostal anestezi başarısı etkilenebilir (Malamed 1994a).

Geleneksel olarak mandibular dişlerde pulpal anestezi elde etmek için anestezik solüsyonun pyterigomandibular boşluğa enjekte edilmesi gerekir. Klasik teknikte anestezik solüsyon lingula mandibula ve sulcus kolli mandibula arasından gönderilerek mandibular foramen civarına ulaşılır (Bremer 1952). Lingula

mandibuladaki kemik uzantısı nedeniyle iğne ucunu sulkus kolliye yerleştirmek zor olmaktadır. Doku direncine bağlı olarak iğne eğilmesini önlemek için iğnenin orta hattan yönlendirilmesi gerektiği belirtilmiştir (Davidson 1989). Ancak, ultrasonik görüntüleme yöntemleriyle mandibular kanal lokalize edilerek yapılan İASB anestezilerinde bile anestezi başarısızlığı görüldüğü belirtilmiştir (Hannan ve ark 1999). Bunun sebebinin, enjekte edilen lokal anestezi solüsyonunun hekimin kontrolü dışında doku içinde istenmeyen yerlere doğru diffüzyon ihtimali olduğu düşünülebilir (Berns ve Sadove 1962).

Mandibular dişlerden afferent duyu aldığı ileri sürülen aksesuar sinirler; lingual, bukkal ve transvers servikal sinirdir. Sinirin dalına bakılmaksızın ya bölgedeki tüm sinir kaynaklarını bloke etmek ya da intraosseöz veya intraligamenter anestezi yapmak etkili olacaktır (Dunbar ve ark 1996). Ancak intraosseöz anestezi için öncesinde İASB anestezisi ve kemik yüzeyinde bir perforasyon yapmak gerekecektir (Dunbar ve ark 1996).

Anestezi uygulanan hastaların vücut fonksiyonlarındaki bireysel farklılıklar nedeniyle de kullanılan lokal anesteziklerin etki süresi, anestezi başlama süresi ve anestezi derinliği bir miktar farklılık gösterebilmektedir. Hastaların vücutlarında anestezi maddeye karşı olan cevap değişebilmektedir. Hastaların yaklaşık %15'lik kısmı daha erken ve daha uzun süre anestezi duyarken; %15'lik kısmı daha geç ve daha kısa süreli anestezi hissedebilmektedir (Malamed 1994a).

1.2.7 Anestezi solüsyonun içeriği:

Yeni keşfedilen bir anestezi materyal olduğunda hangi materyalin daha etkili olduğuna yönelik karşılaştırmalı çalışmalar genellikle lidokainle yapılmaktadır (Potocnik ve Bajrovic 1999). Dental kullanımda lidokain sıklıkla bir vazokonstriktör ile kombine edilir. Cohen ve ark (1993) yaptıkları araştırmada %3'lük mepivakain plain ile 1:100.000 adrenalin içeren %2'lik lidokainin İASB anestezisi sağlamada istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığını bulmuşlardır. Hinkley ve ark (1991) İASB anestezi başarısı üzerine yaptıkları araştırmada 1:200.000 epinefrin içeren %4'lük prilokain, 1/20.000 levodorfin içeren %2'lik mepivakain ve 1:100.000 epinefrin içeren %2'lik lidokaini karşılaştırmışlar ve anestezi başarısında solüsyonlar arasında anlamlı bir fark bulamamışlardır. McLean ve ark (1993) her üç

solüsyonunda 1:100.000 epinefrin içerdiği %4'lük prilokain, %3'lük mepivakain ve %2'lik lidokaini İASB anestezi başarısı yönünden kıyaslamışlar ve anlamlı bir fark olmadığını ileri sürmüşlerdir. Sonuç itibariyle yapılan çalışma sonuçları çoğunlukla, anestezi başarısında farklı anesteziik solüsyon kullanımının çok etkili olmadığı yönündedir (Claffey ve ark 2004, Tortamano ve ark 2009, Kanaa ve ark 2012).

Anestezi başarısında etkili olabileceği düşünülen bir diğer durum ise kullanılan lokal anesteziik materyalin yüzdesidir. Dişhekimliğinde kullanılan lidokainin anestezi için etkili olduğu en düşük konsantrasyonun araştırıldığı bir çalışmada %2'lik lidokain solüsyonunun yeterli anestezi sağladığı gösterilmiştir (Björn ve Hultdt 1946). İASB başarısı üzerine yapılan bir çalışmada 1.8 ml 1:100.000 epinefrin içeren %2'lik lidokain; 1:200.000 epinefrin içeren 3.6 ml %2'lik lidokain ve 1:100.000 epinefrin içeren 1.8 ml %4'lük lidokain anesteziik solüsyonlarının kıyaslandığı bir çalışmada da anestezi elde etmede solüsyonlar arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır (Vreeland ve ark 1989). Lokal anesteziik maddenin konsantrasyonun artması ile birlikte nörotoksitesinin de artmakta olduğunu bildiren yayınlar mevcuttur (Haas ve Lennon 1995, Garisto ve ark 2010, Sambrook ve Goss 2011, Sambrook ve ark 2011). Kurbağalar üzerinde yapılan bir deneyde ayrıştırılmış sipinal sinir %5'lik lidokain, %1.5'lik lidokain ile 0.5'lik tetrakain ve %0.75'lik bupivakain çözeltilerinde bekletilmiş, kontrol grubu olarak ringer solüsyonu kullanılmıştır. Deney sonucunda %5'lik lidokain ve %0.5'lik tetrakain geri dönüşümsüz sinir bloğuna neden olurken %1.5'lik lidokain ve %0.75'lik bupivakain %50 oranında geri dönüşümlü sinir bloğu yapmıştır (Lambert ve ark 1994). Kingon ve ark (2011) tarafından sunulan beş ayrı vaka raporunda lokal anesteziik konsantrasyonunun artmasının lingual ve mandibular sinirde uzun süreli duyu kaybı oluşturduğu bildirilmiştir.

Anesteziik solüsyon içerisindeki vazokonstriktör miktarının anesteziik başarı üzerine etkisini araştıran çalışmalar da mevcuttur. Handler ve Albers (1987) lokal anesteziik materyal içerisindeki vazokonstriktör miktarının anestezi başarısını etkilemediğini ileri sürmüşlerdir. Dagher ve ark (1997) İASB başarısı üzerine 1:50.000, 1:80.000 ve 1:100.000 epinefrin içeren üç grup %2'lik lidokain solüsyonunu karşılaştırdıkları bir araştırmada anestezi etkinliği açısından solüsyonlar arası bir fark bulamamışlardır. Tofoli ve ark (2003)'da İASB başarısı üzerine

1:100.000 veya 1:200.000 epinefrin içeren %4'lük artikain solüsyonlarını karşılaştırdıkları bir araştırmada her iki solüsyonun da anestezi başarısı sağlamada benzer olduğunu bulmuşlardır.

1.2.8 Anestezik solüsyon miktarı:

Anestezi elde edilmek istenen bölgeye depo edilen solüsyon miktarının da anestezi başarısı üzerinde etkisi olabileceği belirtilmektedir. Tek doz 1.8 ml lokal anestezikle İASB anestezisi yapılan irreversibl pulpitisli dişlerde anestezi başarısızlığı sağlıklı dişlere göre daha yüksektir (Hargreaves ve Keiser 2002a). Aggarwal ve ark (2012) irreversibl pulpitisli mandibular molar dişlerde 1:200.000 epinefrin içeren 1.8 ml ve 3.6 ml %2'lik lidokain solüsyonlarını karşılaştırmışlar ve İASB başarısını arttırma yönünden 3.6 ml lidokainin istatistiksel olarak anlamlı derecede daha iyi olduğunu ileri sürmüşlerdir. Cohen ve ark (1993) da mandibular molar dişine irreversibl pulpitis teşhisi konulmuş hastalarda İASB anestezi amacıyla yapılan tek doz anestezinin pulpal anestezi sağlanması yönünden %30-80'inde başarısız olduğunu ve ikinci bir anesteziye ihtiyaç duyulduğunu belirtmişlerdir. Ancak, Monheim (1969) dental anestezide kullanılacak lidokain solüsyon için 2 ml'lik dozu önermiş, Kingon ve ark (2011) yeterli ve etkili doza ulaştıktan sonra daha fazla solüsyon verilmesinin anestezi başarısını etkilemediğini belirtmişlerdir. Mikesell ve ark (2008) Maksiller infiltrasyon anestezisinde 1.8 ml ve 3.6 ml %2'lik lidokain solüsyonlarını karşılaştırdıkları bir araştırmada iki solüsyonun anestezi başarısı yönünden istatistiksel olarak benzer olduğunu ancak 3.6 ml'lik solüsyonun daha uzun süre pulpal anestezi sağladığını belirtmişlerdir. Camarda ve ark (2007) tarafından yapılan bir araştırmada İASB anestezisinde iki karpül lidokain kullanılarak standart dental enjektörler ve bilgisayar kontrollü anestezi cihazı kullanımı karşılaştırılmış ve anestezi başarısı her iki grup için benzer bulunmuştur. Araştırmada ayrıca tek karpül anestezinin iki karpülden daha etkili olduğuda belirtilmiştir.

1.2.9 Akut taşiflaksi:

Farmakolojide reseptör agonist ilaçların uygulanmasında ilacın ilk kullanımında olabilmekle beraber özellikle ikinci kullanımında sıklıkla ilaca karşı

azalmış cevap oluşabildiği bilinmekte ve buna *taşiflaksi* ismi verilmektedir. Lokal anestezikler genellikle vazokonstriktör içerdiğinden anestezik madde doku içerisinde daha uzun kalmakta ve taşiflaksi oluşturabilmektedir. Bu durum özellikle tekrarlayan dozlarda artmaktadır (Vandermeulen 2000). Ancak klinik koşullarda lokal anesteziklerin taşiflaksi yaptığı kesin değildir. Kronik ağrıları tedavi etmede yıllarca yapılan anestezi çalışmalarında rapor edilen bir taşiflaksi durumu söz konusu değildir (Ang ve ark 1984, Dahm ve ark 1998). Bu sebeple taşiflaksi, İASB anestesinin başarısız olmasını açıklamada yetersiz kalmaktadır (Hargreaves ve Keiser 2002a).

1.2.10 Merkezi çekirdek teorisi :

Bazı vakalarda anestezik solüsyon tüm dişlerin anestezisini sağlayacak kadar yeterli miktarda sinir hücrelerine diffüze olamayabilir (Strichartz 1976). Merkezi çekirdek teorisine göre sinir ana dallarının orta kısımlarındaki lifler daha uzak noktaları inerve eder ve anestezik solüsyondan en son olarak etkilenir (Strichartz 1976). Radyoaktif olarak işaretlenmiş ekstrasellüler hücre markerlarının iyi miyelinize olmuş sinir hücrelerini geçemediği ve ekstrasellüler matriks içinde seyrek ve düzensiz olarak bulunduğu gözlenmiştir (Kristensson 1970). Bu sebeple lokal anestezik solüsyon akson etrafında dağınık bir şekilde bulunmaktadır. Merkezi çekirdek teorisi molar dişlerde anestezinin anterior dişlere göre neden daha çabuk başladığını açıklayabilmekte ancak İASB anestezi başarısızlığını açıklayamamaktadır (Vreeland ve ark 1989).

1.2.11 Psikolojik faktörler:

Hastanın korku ve endişeleri de lokal anestezi başarısını etkileyebilir. Kaygılı hastaların ağrı eşiği düşmüştür ve diş tedavilerini daha acı verici olarak görmektedirler (Dworkin 1967, Fiset ve ark 1989, Walton ve Torabinejad 1992, Wong ve Jacobsen 1992). İğneyi görmek veya girdiğini hissetmek, dental aletlerin seslerini duymak hastalarda anksiyete oluşmasına sebep olabilir (Gale 1972). Hastaların birçoğu kanal tedavisinden çok çekinmektedirler. Endodontik kaynaklı ağrısı olan hastaların kaygısının giderilmesinde bazı yöntemler tavsiye edilmiştir (Fiset ve ark 1989, Walton ve Torabinejad 1992). Öncelikle hekim hastaya ılımlı yaklaşmalı onunla iyi bir iletişim kurmalıdır. Aşırı korkulu hastalara davranış değişikliği eğitimi programları uygulanması uzun dönemde faydalı olmaktadır

(Johren ve ark 2000). İkinci olarak da anksiyeteyi kontrol altına almak için farmakolojik ilaçlardan faydalanılabilir. Nitröz oksit gibi inhalasyon yolu ile veya oral yolla alınan ilaçlar damar yolu ile alınanlardan daha rahat kontrol edilebilmekte ve ölüm riski taşımadıklarından dental klinikte daha kullanışlı olabilmektedirler (Dionne 1998, Haas 1999). Kaufman ve ark (1993) dental cerrahi öncesi anksiyeteli hastalarda oral triazolamın intravenöz diazepamla aynı etkiyi gösterdiğini belirtmişlerdir. Farmakolojik ve psikolojik teknikler kullanılarak hastayı sakinleştirmek İASB anestezi başarısını etkileyecektir (Hargreaves ve Keiser 2002a).

1.3. İASB Anestezisinin Başarısını Arttırmak İçin Uygulanan Farklı Yöntemler ve Oral Premedikasyon Uygulamaları

Öncelikle hekim lokal anestezi başarısını sağlayabilmek için hastayı iyi muayene etmeli; irreversibl pulpitis veya akut apikal periodontitis gibi anestezi başarısızlığı yüksek olan durumları ayırt edebilmelidir (Reader ve Nusstein 2002). Hastanın anamnezinde geçmişinde olan başarısız bir anestezi veya ağrılı bir dental işlem sorgulanmalıdır (Weinstein ve ark 1985).

Anestezi başarısını arttırmada potansiyel olarak denenen bir yöntem anestezinin tekrarlanmasıdır. Aşırı korkusu olmayan hastalarda ikinci bir anestezi yapılması olası anestezi tekniği hatasından kaynaklanan başarısızlıkları elimine edebilir (Hargreaves ve Keiser 2002a). Lokal anestezik dozunu arttırmak etkilenen İAS lifi uzunluğunu arttıracak ve blokaj alanını genişletecektir (Franz ve Perry 1974). Takeuchi ve Tasaki (1942) üç ranvier nodunun bloke edilmesi sayesinde tam anlamı ile anestezi sağlandığını belirtmişlerdir. Ayrıca doz arttırılması enflamasyonla artan TTX dirençli sodyum kanallarının daha çok sayıda bloke edilmesini sağlayabilir (Roy ve Narahashi 1992). İkinci bir anestezinin pyterigomandibular boşluğa zerk edilmesi İAS'den dal vermeden önce mylohyoid kasına giden sinirin de bloke edilmesini sağlayacaktır (Wilson ve ark 1984). Ancak bu konu üzerine yapılan bazı klinik çalışmalarda epinefrin içeren %2'lik lidokainden iki karpül (3.6 ml) enjekte edilmesinin İASB enjeksiyonunda pulpal anestezi insidansını arttırmadığı bulunmuştur (Vreeland ve ark 1989, Nusstein ve ark 2002). Bu görüşe dayanarak İASB anestezisinin başarısız olduğu durumlarda Gow-Gates veya Akinozi gibi alternatif tekniklere başvurulmasının faydalı olabileceği de belirtilmiştir (Cruz ve ark 1994).

Rucci ve ark (1995) anestezik solüsyonun basınçlı bir şekilde verilmesiyle dokulara daha iyi dağılacakını ve daha iyi anestezi sağlanacağını belirtmişlerdir. Aggarwal ve ark (2012) ise semptomatik irreversibl pulpitisli İASB anestezisi başarısı üzerine yavaş ve hızlı enjeksiyonun etkisini değerlendirdikleri bir araştırmada, başarı üzerine enjeksiyon hızının herhangi bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir.

İASB için kullanılan lokal anestezik ajanın değiştirilmesi de bir diğer seçenek olabilir. Mepivakain gibi düşük pK_a 'ya sahip bir lokal anestezik maddenin kullanılması solüsyonun iyon tuzağından etkilenmesini engelleyebilir. Böylece dokuda baz formda bulunan anestezik molekül (RN) miktarı artacak ve sinir hücrelerine giren molekül daha fazla olacağı için daha etkili bir anestezi sağlanabilecektir (Malamed 2013). Artikain güvenilir ve etkili bir lokal anestezik ajandır. Lidokain yerine artikain kullanılarak dental anestezi başarısı artırılabilir (Weaver 1999). Ancak yapılan pek çok çalışma, artikainin anestezi etkinliği yönünden lidokaine benzer olduğunu göstermiştir (Haas ve ark 1990, Malamed ve ark 2000).

Semptomsuz dişlerde yapılan farklı çalışmalarda %3'lük mepivakain, %4'lük prilokain, %2'lik mepivakain ve %4'lük artikaini %2'lik lidokain ile kıyaslanmış ve İASB anestezisinde başarı açısından bir fark bulunamamıştır (Hinkley ve ark 1991, McLean ve ark 1993, Mikesell ve ark 2005). %3'lük mepivakain kullanılması epinefrin içeren lokal anesteziklerin kontrendike olduğu hastalarda faydalı bir alternatif olabilir (Reader ve Nusstein 2002).

Mandibulaya yapılacak endodontik işlemlerde pulpal anestezi başarısını arttırmak için alternatif ve yardımcı tekniklerin kullanılması da söz konusu olabilir.

Gow-Gates tekniğinde mandibulaya gelen sinir lifleri aksesuar innervasyonlara dal vermeden önce bloke edileceğinden etkili bir pulpal anestezi sağlanabilir (Gow-Gates 1973, Cruz ve ark 1994). Dişteki enflamasyon nedeni ile artan vaskülarizasyon ve düşmüş doku pH'sı yüzünden İASB anestezisi başarılı olmayabilir. Gow-Gates tekniği gibi mandibulanın daha az vazkülerize ve sinir hücrelerinin MSS'ne daha yakın bölgesinden yapılacak bir blok anestezisi İASB

anestezisine göre daha başarılı olabilir (Montagnese ve ark 1984). Vazirani-Akinosi tekniğinin ise ağzını açmayan pedodontik hastalar veya trismus nedeni ile sınırlı ağız açıklığı olan hastalarda etkili bir yöntem olduğu ancak klasik İASB anestezisi ile benzer şekilde pulpal anestezi sağladığı belirtilmiştir (Sisk 1986, Todorovic ve ark 1986). Ancak 2008’de yapılan bir araştırmada Gow-Gates ve Akinosi tekniklerinin pulpal anestezi sağlamak açısından İASB anestezisinden daha iyi olmadığı ve istatistiksel olarak üç tekniğinde aynı olduğu gözlenmiştir (Goldberg ve ark 2008). Yardımcı anestezi olarak dişe periodontal ligament anestezisi ve intraosseöz anesteziler de yapılabilir (Smith ve Walton 1983, Jastak ve ark 1995). Periodontal ligament anestezisi tek başına yapıldığında depolanan solüsyon miktarı çok az olacak ve ayrıca periodontal aralıktan kaynaklı post-oparatif ağrı şikâyetleri de olacaktır (D'Souza ve ark 1987). İntraosseöz anestezi daha fazla anestetik solüsyonun apikal bölgeye depolanabilmesini sağlar. Dunbar ve ark (1996) endodontik ağrılı hastalarda İASB anestezisinden sonra yapılan intraosseöz anestezinin pulpal anestezi başarısını önemli ölçüde arttırdığını göstermişlerdir. Nusstein ve ark (2003) yaptıkları araştırmada irreversibl pulpitisli mandibular molarlarda, intraosseöz anestezi yapılması esnasında solüsyonun oral kaviteye sızdığını ve gerekli yere yeterince ulaşamadığını bildirmişler ancak oral kaviteye sızıntı olmayan durumlarda İASB anestezisine ek olarak yapılan intraosseöz anestezinin pulpal anestezi başarısını arttırdığını belirtmişlerdir. İntraosseöz anestezi tekniğinin uygulanabilmesi için kortikal kemik perforasyonu yapan araçlara ihtiyaç olup usta olmayan ellerde dikkatsiz kullanıldığında diş köklerinde hasara neden olabileme ihtimali de söz konusudur (Hargreaves ve Keiser 2002a).

İntrapulpal anestezi yardımcı anestezi olarak düşünülecek en son anestezidir. Bunun için pulpa perfore edilmeli veya perfore olmaya yakın olmalıdır (Jastak ve ark 1995). Bu teknikte solüsyon enflame pulpanın içine direkt verilir ancak solüsyonun geriye sızmasının önlenmesi gerekmektedir (Smith ve Smith 1983, VanGheluwe ve Walton 1997). Bu sebeple pulpa; iğnenin sıkışıp solüsyonun geri çıkmayacağı kadar küçük bir şekilde perfore edilmelidir ve anestezi basınçla verilmelidir (VanGheluwe ve Walton 1997). Ancak bu yöntemde pulpa anestezisi sağlanana kadar hastanın çok şiddetli ve ani ağrı hissetmesi söz konusudur (Hargreaves ve Keiser 2002).

Nekrotik pulpal veya periapikal patolojili dişlerde, intraosseöz ve intrapulpal anestezilerin etkili olamayacağı ve bakterileri periradiküler alana taşıyabilecekleri belirtilmiştir (Reader ve Nusstein 2002).

Aşırı korkusu olan hastalarda, anksiyetenin anestezi başarısına etkisini azaltabilmek amacıyla dil altı triazolam verilebilir veya nitroz oksit sedasyonuna başvurulabilir (Kaufman ve ark 1993, Dionne 1998). Stanley ve ark (2012) yaptıkları araştırmada semptomatik irreversibl pulpitisli hastalarda inhalasyon yolu ile verilen nitroz oksit sedasyonunun İASB anestezisi başarısı üzerine etkisini değerlendirmişler ve nitroz oksit grubunun plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede başarılı olduğunu bulmuşlardır.

Anestezik solüsyon içerisine hyaluronidaz ilave edilmesinin de lokal anestezi başarısını arttıracığı ileri sürülmüş, dişhekimliği alanında yapılan çalışmalarda anestezik solüsyon içerisine ilave edilen hyaluronidaz sayesinde İASB anestezisinin daha çabuk başladığı ve daha etkili olduğu belirtilmiştir (Kirby ve ark 1949, Looby ve Kirby 1949). Hyaluronidaz enjekte edilen dokunun vizközitesi azalır ve solüsyon daha fazla yayılarak geniş bir alanı etkiler (Wyeth 2000). Ancak Ridenour ve ark (2001) lidokain içerisine ilave edilen hyaluronidaz ve epinefrinin İASB anestezisi yapılan hastalarda pulpal anestezi başarısını arttırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığını ve ayrıca lidokain-hyaluronidaz kombinasyonunun postoperatif ağrı ve trismus istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırdığını bulmuşlardır.

Anestezi başarısını artırmak üzere denenen bir başka yöntem de anestezik solüsyon içerisine mannitol eklenmesidir. 0.5 mol mannitolün sinir hücrelerini saran zar bariyerin geçirgenliğini arttırmak sureti ile makromoleküllerin veya iyonların geçişini kolaylaştırdığı ileri sürülmüştür (Antonišević ve ark 1995). Bu bilgi ışığında Kreimer ve ark (2012) semptomatik irreversibl pulpitisli mandibular posterior dişler üzerinde yaptıkları araştırmada lidokain içerisine 0.5 mol mannitol ilave ettikleri anestezik solüsyonu İASB anestezisi başarısı yönünden incelemişler ve anestezi başarısını istatistiksel olarak anlamlı şekilde arttırdığını ancak pulpal anestezi sağlanması açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark oluşturmadığını bildirmişlerdir.

Anestezik solüsyon içerisinde karbondioksit (CO₂) ilavesinin bir başka deyişle karbonlanmış anestezik solüsyonların anestezi başarısını olumlu yönde etkileyebileceği de ileri sürülmüştür. Deneysel olarak karbonlanmış anestezik solüsyonlar, anestezik maddeyi sinir içine hapsetme özellikleri nedeniyle daha etkili solüsyonlardır. Üstelik CO₂ lokal anestezikle sinerjistik ilişkiye sahip olup, sinirler üzerine direkt baskılayıcı özellik de taşır (Chaney ve ark 1991). Ancak Chaney ve ark (1991) tarafından yapılan bir araştırmada, lidokain hidrokarbonatın İASB uygulamasında anestezi başarısı üzerine olumlu bir katkısı olmadığı da belirtilmiştir.

Kimyasal devitalize edici ajanlar günümüzde endodontistler tarafından önerilmemektedir ancak zararları fark edilene kadar birçok dişhekimisi tarafından yıllarca kullanılmış olan bir yöntemdir (Hülsmann ve ark 1993). Paraformaldehit içeren bu kimyasallar açılmış pulpa dokusuna direkt olarak uygulandıklarında ağrısız bir şekilde dokunun mumyalaşmasını sağlamaktadırlar (Cohen ve ark 1998). Günümüzde Avrupa ve Amerika Endodonti Dernekleri pulpa devitalize edici ajanların kullanımını yasaklamışlardır. Kimyasal devitalize edici ajanları yasaklamalarında ki nedenler toksisitesi yanında alerjik olması, kanserojen ve genotoksik özellikte olmalarına sebep olan formaldehit içermeleridir (Barthel ve ark 2009). Kimyasal devitalizasyon ajanları; periodontal hasar, diş kaybı, İAS hasarı, diş çevresindeki dokuların yıkımı, anaflaktik şok gibi ciddi hasarlara neden olabilmekte ve pulpa üzerine yerleştirilebilmeleri için de öncelikle diş kavite açılacak kadar anestezisi sağlanması gerekmektedir (Hülsmann ve ark 1993, Cohen ve ark 1998).

1.3.1. İASB Anestezisinde Başarıyı Arttırmaya Yönelik Olarak Oral Premedikasyon Uygulamaları

Lokal anestezisi başarısızlığının en önemli nedeni enflamasyonlu pulpa dokusudur (Rood ve Pateromichelakis 1981). Enflamasyonun neden olduğu hiperaljezi durumunda, periferik duyu sinirlerinin hassaslaşmaları veya aktive olmaları yanı sıra MSS hassasiyeti söz konusudur. Sonuç itibarıyla, hiperaljezi durumunun ortadan kaldırılmasına yönelik olarak, pulpadaki PGE₂ gibi enflamatuar mediyatörlerin azaltılması lokal anestezik maddeye karşı oluşacak direnci kıracaktır (Rood ve Pateromichelakis 1981). Buna ek olarak diğer anesteziklere özellikle de lidokaine daha dirençli olan TTX sodyum kanallarının azalması sağlanacaktır (Roy

ve Narahashi 1992, Gold ve ark 1996). Bu bilgiler ışığında hekimlerin pulpal veya periradiküler enflamasyon varlığında anestezi başarısını arttırmak için çabuk etki gösteren anti-enflamatuar ilaçları kullanması faydalı olabilir (Hargreaves ve Keiser 2002b). Nitekim İASB anestesinin başarısını arttırmak için premedikasyon uygulanması oldukça güncel bir yaklaşım olup, farklı grup ilaçlar ve/veya ilaç kombinasyonları kullanılarak yapılmış pek çok çalışma mevcuttur (Modaresi ve ark 2006, Ianiro ve ark 2007, Aggarwal ve ark 2010, Oleson ve ark 2010, Parirokh ve ark 2010, Kaviani ve ark 2011, Paul ve ark 2011, Prasanna ve ark 2011, Simpson ve ark 2011, Khademi ve ark 2012, Ramachandran ve ark 2012, Shahi ve ark 2013).

Parirokh ve ark (2010), 150 irreversibl pulpitisli hasta üzerinde yapılan ve premedikasyon olarak anesteziden bir saat önce nonsteroidal anti-enflamatuar (NSAE) ilaçların iki farklı tipi olarak 600 mg ibuprofen ve 75 mg indometazin kullanılan bir araştırmada, her iki ilacın İASB anestezi başarısı üzerine istatistiksel olarak anlamlı şekilde etkili olduğunu belirtmişlerdir.

Modaresi ve ark (2006) tarafından 60 hasta üzerinde yapılan ve premedikasyon olarak ibuprofen (400 mg) ve parasetamol (600 mg) + kodein (40 mg) kullanılan bir araştırmada, irreversibl pulpitisli hastaların endodontik tedavisi esnasında derin anestezi elde etmede lokal anesteziden 1 saat önce her iki ilaç grubunun verilmesinin de etkili olduğu ancak ibuprofenin plasebo ve parasetamol + kodein kombinasyonuna göre çok daha üstün olduğu belirtilmiştir.

İrreversibl pulpitisli 114 hasta üzerinde yapılan ve preoperatif oral medikasyon olarak lornoksikam ve diklofenak potasyum kullanılan bir başka araştırmada ise, lornoksikamın İASB anestezisi etkinliğini anlamlı derecede arttırdığı, diklofenak potasyumun plasebodan bir farkı olmadığı belirtilmiştir (Prasanna ve ark 2010).

Ianiro ve ark (2007) yaptıkları bir araştırmada, irreversibl pulpitisli 40 hastaya İASB anestezisinden 30 dk. önce parasetamol ve parasetamol+ibuprofen kombinasyonu ilaç vermiş ve İASB anestezi başarısına etkisini değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar, her iki ilaçla premedikasyonun anestezi başarısına olumlu etki etme yönünde bir eğilim oluşturduğunu ancak istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç yansıtmadığını belirtmişlerdir.

Kaviani ve ark (2011) 36 irreversibl pulpitisli hasta üzerinde yaptıkları bir klinik araştırmada, hastalara 10 mg ketamini 20 ml meyve suyuna karıştırarak vermiş ve 30 dk sonra İASB anestezisi uygulamışlardır. Anestezinin başarısız olduğu durumlarda ikinci bir karpül uygulanmış ve araştırma sonunda deney grubunda kontrol grubuna oranla istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha az sayıda anestezi karpül kullanıldığını belirtmişlerdir.

Paul ve ark (2011) tarafından yapılan klinik bir araştırmada irreversibl pulpitisli mandibular molar dişlerde anestezi başarısı üzerine İASB anestezisinden 45 dk önce verilen 100 mg asiklofenak'ın etkisi değerlendirilmiştir. Asiklofenak; fenilasetik asit derivesi analjezik ve anti-enflamatuar bir NSAİ ilaç olup araştırma sonucunda asiklofenakla yapılan premedikasyonun anestezi başarısını anlamlı derecede arttırdığı bulunmuştur.

Oleson ve ark (2010) tarafından 100 irreversibl pulpitisli hasta üzerinde yapılan bir diğer klinik araştırmada İASB anestezisinden 45 dk önce 800 mg ibuprofen verilmesinin mandibular posterior dişlerin anestezi başarısı üzerinde anlamlı bir etkiye sahip olmadığını bulunmuştur.

İrreversibl pulpitisli dişler üzerinde yapılan bir başka klinik araştırmada ise hastalara İASB anestezisinden bir saat önce 300 mg ibuprofen ve 10 mg ketorolak verilmiş ancak anestezi başarısı üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahip olmadıkları bulunmuştur (Aggarwal ve ark 2010).

Simpson ve ark (2011), 100 irreversibl pulpitisli hastaya İASB anestezisinden 45 dk önce 800 mg ibuprofen+1000 mg parasetamol kombinasyonu şeklinde uygulanan premedikasyonun mandibular posterior dişlerde anestezi başarısı üzerine anlamlı bir etkiye sahip olmadığını belirtmişlerdir.

İrreversibl pulpitisli maksiller molar dişler üzerinde yapılan ve maksiller infiltrasyon anestezisinin başarısı üzerine preoperatif olarak verilen parasetamol, ibuprofen ve asiklofenak oral medikasyonlarının etkisini araştıran bir başka araştırmada, ilaçların anestezi başarısını anlamlı şekilde arttırdığı bulunmuştur (Ramachandran ve ark 2012).

Shahi ve ark (2013), irreversibl pulpitisli mandibular molar dişlere yapılan İASB anestezisi başarısı üzerine preoperatif ibuprofen ve bir glikokortikosteroid ilaç olan deksometazonun etkisini değerlendirdikleri bir araştırmada, deksometazonla premedikasyonun başarı oranını anlamlı şekilde arttırdığını belirtmişlerdir.

Sonuç itibariyle, bu konuda yapılan araştırmalarda preoperatif oral medikasyon amacıyla kullanılan ilaçların çeşitliliği nedeniyle farklı sonuçlar elde edilmekle birlikte literatürde elde edilen klinik sonuçlar özellikle preoperatif NSAİ ilaçlarla premedikasyonun İASB anestezisinde başarı oranını arttırmada olumlu etkisi olabileceğini göstermekte olup bu sonuçları doğrulamak için daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulduğu belirtilmektedir (Li ve ark 2012).

1.4. Analjezik İlaçlar

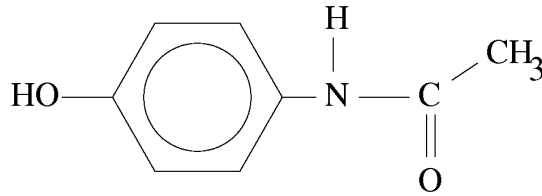
Hastalarda ağrı duyusunun yok edilmesi, tıbbi hekimliğin ve diş hekimlerinin en önemli sorunudur. Bu konuda geçmişte ağrıyı geçirdiğine inanılan otlara ve bitki özlerine sığınılmış; kimya ve tıbbın gelişmesi ile birlikte izole edilen elementler sayesinde ağrı kesici ilaçlar elde edilmiştir. Diş hekimleri ve hastalar da dental kaynaklı ağrıların önlenmesi ve/veya yok edilmesi için sıklıkla ağrı kesici ilaçlara başvurabilmektedir.

Endodontik tedavi genelde ağrılı bir tecrübe olarak düşünülür (Morse ve ark 1983). Pek çok insan kök kanal tedavisine başvurduğunda zaten ağrı mevcuttur. Şiddetli preendodontik ve postendodontik ağrı arasında anlamlı bir ilişki mevcuttur. Şiddetli preoperatif ağrısı olan hastalar, preoperatif ağrısı olmayan veya hafif ağrısı olan hastalardan daha şiddetli operatif ve postoperatif ağrı görme eğilimindedir (O'Keefe 1976). Dental ağrının kontrolünde öncelikli olan etkenin ortadan kaldırılmasıdır. İdealde kök kanal tedavisi ağrıyı elimine eden bir tedavi olmakla birlikte özellikle enflamasyon durumlarında yeterli anestezi elde etme zorluğundan dolayı tedavi esnasında veya nadiren de endodontik tedavi sonrasında hastalar ağrı hissedebilmektedir. Postoperatif ağrı beklentisi yüksek olan hastalarda ağrıyı azaltmak için analjeziklere ihtiyaç duyulmaktadır (Arslan ve ark 2011). Son zamanlarda özellikle irreversibl pulpitis ve apikal periodontitis gibi durumlarda yaşanan anestezi problemlerinin üstesinden gelebilmek için preoperatif ilaç kullanılması da endodonti de ilaç kullanılmasıyla ilgili oldukça sık çalışılan bir konu

olmuştur. Endodontide bu amaçlarla en sıklıkla kullanılan analjezikler parasetamol ve NSAİ ilaçlar ve bunların opioid türevi analjeziklerle kombinasyonlarıdır (Hargreaves ve Abbott 2005).

Mevcut araştırmada da; parasetamol ve NSAİ ilaç olarak diş hekimliği alanında üzerinde yeterli araştırma yapılmamış olan lornoksikam yanı sıra bunlara ilave olarak opioidlerin sentetik bir türevi olan tramadolle kombinasyonları kullanılmıştır. Bu nedenle aşağıda bu üç analjezikle ilgili ayrıntılı bilgi mevcuttur.

1.4.1. Parasetamol (Asetaminofen)



Şekil 1.1. Parasetamolün kimyasal yapısı (URL: <http://www.medicatheraphy.com>)

Dünya genelinde asetaminofen, Avrupa ülkelerinde de parasetamol ismiyle kullanılan ilaç; güçlü anti-enflamatuar etkilere sahip olarak düşünülmeyen, esas itibariyle analjezik ve antipiretik özelliklere sahip basit bir analjeziktir (Clissold 1986). Sınıfında tek olan parasetamol Dünya Sağlık Örgütü (World Health Organization, WHO) tarafından kanser ağrılarının tedavisinde ilk tercih edilecek analjezik olarak belirtilmektedir. İyi bir analjezik ve antipiretik olmasından dolayı geniş bir kullanım alanına sahiptir (Kotob ve Lema 2006).

Parasetamol özellikle analjezik ve antipiretik etki göstermekle birlikte anti-enflamatuar etkiye de sahiptir. Etki mekanizması tam olarak bilinmemekle beraber COX-1 ve COX-2' nin santral mekanizmasını inhibe ettiği düşünülmektedir (Botting ve Botting 2000).

Graham ve Scott (2005) parasetamolün selektif COX-2 inhibitörleri ile aynı etkiyi gösterdiğini ve dolayısıyla parasetamolün asıl hedefinin COX-2 olduğunu

belirtmiş, Kis ve ark (2005) da parasetamolün COX-2 üzerinde etkili olduğunu göstermiştir.

Parasetamolün COX-2 inhibisyon mekanizması açık olarak bulunamamıştır. COX enziminin aktif okside halini katalize ederek inaktif forma dönüştürdüğü düşünülmektedir (Ouellet ve Percival 2001, Boutaud ve ark 2002). Özellikle enflamasyonlu dokularda görülen peroksidaz konsantrasyonunun artması gibi oksidasyon oranı yüksek olan bölgelerde asetaminofenin bu etkisi düşme eğilimi içine girebilmektedir. Beyin gibi oksidasyon olmayan bölgelerde parasetamolün COX-2 inhibisyonu daha etkili olmaktadır (Smith ve Royal 2009). Bonnefont ve ark (2003) parasetamolün analjezik mekanizmasının sadece COX aktivitesini inhibe etmesine bağlı olmadığını; seratonerjik sistem yolu ile de analjezik etki gösterdiğini belirtmişlerdir. Bonnefont ve ark (2007) parasetamolün analjezik etkisinin 5-HT_{1A} reseptörlerini indirekt olarak uyarmak suretiyle spinal yola etki ederek gösterdiğini ileri sürmüşlerdir. Beyin omurilik sıvısına (BOS) uygulandığında antinosiseptif etkiyi indükler (Pelissier ve ark 1996), sistemik uygulamadan sonra enflamasyon yollu olmayan ağrı modelini inhibe eder (Hunskaar ve ark 1985). Parasetamolün kabul edilen bazı santral mekanizmaları da; azalan seratonerjik yolu aktive etmesi (Hunskaar ve ark 1985), nitrik oksit sentezini inhibe etmesi (Bujalska 2003), nitrik oksidin bir donörü olan L-Arginin nitrik oksit sistemini inhibe etmesidir (Bjorkman ve ark 1994). Parasetamolün tahmin edilen bir diğer etki mekanizması da COX üretimi için gerekli olan serbest radikallerin emilimini bloke ederek COX-1 üretimini engellemesidir (Smith ve Royal 2009). Chandrasekharan ve ark (2002) köpekler üzerinde yaptıkları bir araştırmada COX-1 yan ürünü olan COX-3 veya COX-1v olarak adlandırılan bir enflamatuvar mediyatörün de parasetamol tarafından selektif olarak inhibe edildiğini göstermişlerdir. Fakat insanlar üzerinde parasetamole duyarlı bir COX-3 varlığı henüz bildirilmemiştir (Kotob ve Lema 2006). Kis ve ark (2005) ile Lucas ve ark (2005) hücre kültürleri üzerinde yaptıkları araştırmalarda parasetamolün COX-2'ye selektif bir inhibisyonu olduğunu ancak COX-2 üzerinde etkisini hangi yolla gösterdiğinin belli olmadığını belirtmişlerdir.

Parasetamol kimyasal yapısı C₈H₉NO₂ olan beyaz kristal toz formundadır. Oral olarak alınan parasetamol ince bağırsaklardan pasif diffüzyon yoluyla hızla emilir (Smith ve Royal 2009). Maksimum plazma konsantrasyonuna 30 ile 60 dakika

civarında ulaşır. Plazma proteinlerine düşük oranda bağlanır ve plazma sıvısında daha çok bulunur, düşük moleköl ağırlığından dolayı kan-beyin bariyerini kolayca geçerek beyin omurilik sıvısındaki maksimum konsantrasyona 2-3 saatte ulaşır (Bannwarth ve ark 1992). Tedavi edici dozlarda parasetamolün biyolojik yarı ömrü sağlıklı erişkinlerde 2-3 saat, BOS’ daki yarı ömrü 3.2 saat civarındadır (Kotob ve Lema 2006). Parasetamol karaciğerde metabolize edilir ve tedavi edici dozlarının ancak on katı seviyesinde toksik durumlara ve karaciğer nekrozuna yol açabilir (Smith ve Royal 2009).

Parasetamol mide bağırsak sistemine zarar vermemekte ve trombosit aggregasyon sistemini etkilememektedir (Kotob ve Lema 2006). Hamilelerde ve emzirenlerde kullanımı güvenlidir. Parasetamol tek başına kullanılabileceği gibi aspirin, kafein, difenilhidramin, antihistaminikler ve kısa etkili opioidlerle kombine olarak da kullanılabilir (Kotob ve Lema 2006).

Parasetamol piyasada çeşitli formlarda bulunabilmektedir. Tablet, supozituar, İ.V. serum, şurup ve kapsül olmak üzere farklı formları mevcuttur. Önerilen erişkin dozu; 3 saatte bir 325 mg-500 mg, 4 saatte bir 350 mg-650 mg, 6 saatte bir 650 mg-1000 mg’dır (Smith ve Royal 2009). Günlük maksimum doz 4000 mg’ı geçmemelidir (Kotob ve Lema 2006).

1.4.2. Nonsteroidal Anti-Enflamatuar (NSAE) İlaçlar

NSAE ilaçlar kökenini tarihi antik Roma ve Yunan literatüründe bahsedilen salisilattan alır (Rainsford 2007). Söğüt ağacının kabuğundan elde edilen öz antipiretik, analjezik ve anti-enflamatuar özelliği ile bilinmektedir (Steinmayer 2000). Salisilik asitten sonra bir çok NSAE ilaç molekölü geliştirilmiş etki mekanizmaları ancak 1971 yılında anlaşılmıştır (Rainsford 2007). Aynı yıl içerisinde NSAE ilaçlar tarafından enzimatik prostoglandin sentezinin inhibe edildiği gösterilmiştir (Vane 1971). NSAE ilaçlar günümüzde en çok kullanılan ilaçlardan biri olup, 65 yaş üstü bireylerin %70’i haftada en az bir kere bu ilaçlardan kullanmaktadır (Talley ve ark 1995). Günümüzde kullanımda olan NSAE ilaçların sınıflandırılması Tablo 1.4.’de görülmektedir.

Tablo 1.4. NSAE ilaçların sınıflandırılması (McEvoy 2004, Rainsford 2007, Choi ve ark 2009)

Sınıf	İlaç
Salisilatlar	Aspirin, Salsalate, Diflunisal
Non-asetil salisilatlar	Magnezyum salisilat, Kolin magnezyum salisilat
Propionik asit türleri	İbuprofen, Ketaprofen, Naproksen, Fenoprofen
Fenamatlar	Mefanemik asit, İndometazin, Sulindak
İndoles	İndometazin, Sulindac
Oksikamlar	Lornoksikam, Piroksikam, Meloksikam
Fentilasetik asitler	Diklofenak sodyum, Diklofenak potasyum
Pirazol türleri	Fenilbutazon
Pyrrolo-Pyrrole	Ketorolak
Pyranokarboksil asit	Etodolak

İnsan vücudunda prostoglandinlerin varlığı 1933 yılından bu yana bilinmektedir. İlk defa prostat bezi tarafından salındığı bulunmuştur (Goldblatt 1933). Daha sonra vücutta bir çok hücre tarafından prostoglandin sentezlendiği keşfedilmiştir (Steinmeyer 2000). Prostoglandinlerin etkisi karmaşıktır ve hedef hücreye göre değişmektedir. Her bir prostoglandin çeşidinin kesin etkisi bilinmemekle beraber hedef hücrelerde değişik veya zıt etkiler yapabilmektedir (Steinmeyer 2000).

Prostoglandin sentezi sürecinde, araşidonik asitlerin prostoglandin endoperoksidaz, prostoglandin G_2 (PGG_2), ve prostoglandin H_2 (PGH_2)'ye dönüşümünü siklooksijenaz (COX) kataliz eder. PGH_2 ise biyolojik olarak aktif diğer prostoglandin ve tromboksanların öncü molekülüdür (McAdam ve ark 1999, Warner ve Mitchell 2004).

COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki çeşit COX enzimi mevcuttur (Vane ve ark 1998). Bu iki proteinin DNA'ları %60 homolojiktir, molekül ağırlıkları aynıdır ancak yapısal olarak farklıdır. Asıl farkları substrat bağlayan bölgeleriyle ilgilidir. COX-1 bağlanma bölgesi COX-2' den daha küçüktür (Vonkeman ve van de Laar 2010). COX'un aktif sahası dar bir hidrofilik tünel içinde şekillenmiştir ve üç alfa heliks tarafından sarılmış bir kılıfla korunur. NSAE ilaçlar bu α heliks yapısına tutunarak iç alana araşidonik asit geçişini önler ve prostoglandin metabolizmasının aktifleşmesini geçici olarak önler (Garavito ve DeWitt 1999).

COX-1 normal şartlarda gastrik mukozada, böbreklerde amniyotik ve fetal hücrelerde bulunur ve olağan fizyolojik işlemlerden sorumludur (Trautman ve ark 1996, Whelton 1999). Diğer taraftan COX-2'nin enflamasyonda ve proenflamatuar sitokin ve mitojenler varlığında ortaya çıktığı kabul edilir (Vane ve Botting 1998). COX-1 üzerinde oluşturulacak inhibisyon regülatör ve koruyucu mekanizmalar üzerinde istenmeyen etkiler yapabilmektedir. NSAİ ilaçların anti-enflamatuar etkisinin COX-2 üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (Vane ve Botting 1998, Van Ryn ve Pairet 1999). Son yıllarda yapılan birkaç çalışmada ise COX-2'nin beyin, böbrek, uterus ve prostat gibi dokularda normal koşullarda da bulunduğu ve COX-1'inde enflamasyonun indüklenmesinde rol aldığı gösterilmiştir (Crofford ve ark 2000, Choi ve ark 2009, Teeling ve ark 2010).

NSAİ ilaçlar prostoglandin inhibisyonu yanı sıra enflamasyon işlemi üzerinde etkilidirler ve nötrofillerdeki hücre membranında nikotinamid adenin dinükleotid fosfat oksidasyonunu önlerler. Bu durum nötrofil fonksiyonlarını inhibe eder (Green 2001). Yüksek doz NSAİ ilaç kullanımı proteoglikan sentezini, hücreler arası bağlanmayı, hücre zarından iyon akışını baskılar ve ayrıca T hücrelerinin baskılanmasını da önleyerek romatoid faktörün azalmasını sağlar (Green 2001).

NSAİ ilaçlar COX-2 selektivitelerine göre sıralandıklarında en yüksek COX-2 inhibisyonunu refokoksib, selokoksib ve meloksikamın yaptığı, onları ibuprofen, diklofenak ve piroksikamın izlediği belirtilmektedir (Brooks ve ark 1999, Warner ve ark 1999). En düşük oranda COX-2 selektif olanlar ise aspirin, indometazin ve ketorolaktır (Brooks ve ark 1999, Warner ve ark 1999).

Geniş bir kullanım alanına sahip olan NSAİ ilaçlar özellikle ağrı ve enflamasyon olan durumlarında kullanılmaktadır (Pountos ve ark 2011). Etkileri günlük kullanımla kanıtlanmış olup analjezik etkinlikleri iyidir ve yan etkileri diğer ajanlardan daha azdır (Gajraj 2003, Beck ve ark 2005). NSAİ ilaçlar akut veya postoperatif orta ve şiddetli ağrılarda sıklıkla önerilir (Ebell 2004). Hatta orta ve şiddetli ağrının tedavisinde ilk olarak NSAİ ilaçların tercih edilmesi, eğer bunların analjezik etkinliği yeterli olmazsa opioidler ile kombine edilerek kullanılması gerektiği belirtilmektedir (Ebell 2004). Hangi grup NSAİ ilacın diğerlerinden daha etkili olduğuna yönelik bilgi henüz yetersizdir (Ebell 2004). NSAİ ilaçları opioidlerle karşılaştıran bazı çalışmalarda NSAİ ilaçların opioidler kadar etkili

analjezik olduğu ve büyük oranlarda ağrı kesici özelliklerinin olduğu bildirilmektedir (Kantor ve ark 1984, Holdgate ve Pollock 2004).

Preoperatif olarak verilen NSAİ ilaçların büyük ortopedik cerrahi ameliyatları sonrasında ağrı seviyelerini düşürdüğü, postoperatif narkotik analjezik gereksinimini azalttığı, iyileşme sürecini hızlandırdığı ve hastanede kalma süresini kısalttığı yönünde bulgular mevcuttur (Hebl ve ark 2008, Duellman ve ark 2009).

NSAİ ilaçlardan aspirinin trombosit agregasyonunu inhibe etmesi özelliğinden yaralanılarak tromboembolik ve damarsal hastalıklı bireyler tedavi edilmektedir. Aspirin bu etkisini COX inhibisyonu yolu ile trombosit tromboksan A₂ (TXA₂) biyosentezini inhibe ederek yapmaktadır (O'Brien 1968, Gollapudi ve ark 2004).

NSAİ ilaçların tedavi edici ve toksik dozları arasında iyi bir denge vardır. NSAİ ilaçların yan etkileri çoğunlukla; daha önce var olan gastrointestinal komplikasyonlar, ileri yaş, antikoagülan terapi alımı ile birlikte kullanım ve çeşitli NSAİ ilaçların birlikte alınması ile ortaya çıkmaktadır (Green 2001, Laine 2001, Laine 2003, Vonkeman ve Van de Laar 2010). En sık rastlanan yan etkisi gastrointestinal sistem (GİS) üzerinedir. Mide bulantısı, kusma, abdominal ağrı ve mide yanması şikayetleri olabilir (Larkai 1989, Laine 2001). NSAİ ilaç kullanımı sonrası gastrik mukoza erozyonları ve semptomsuz veya kanamalı mide ülserleri gelişebilir (Garcia Rodriguez ve Jick 1994, Steinmeyer 2000).

NSAİ ilaçların böbrekler üzerinde de istemeyen etkileri mevcuttur. Böbrekteki fizyolojik prostoglandinler böbrek kan akışını ve filtrasyonunu düzenlerler. NSAİ ilaçlar prostoglandinleri etkilediğinden böbrek filtrasyon düzeyini etkileyebilir veya böbrek hasarına neden olabilirler (Griffin ve ark 2000, Winkelmayr ve ark 2008).

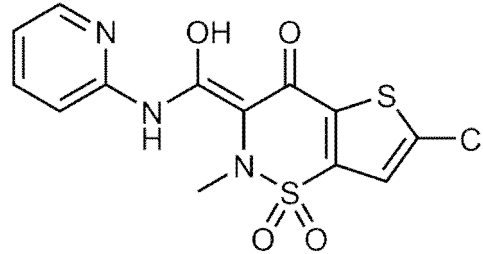
Özellikle COX-2 inhibitörleri olmak üzere NSAİ ilaçların kardiyovasküler etkileri araştırılmaktadır. NSAİ ilaçlar trombosit fonksiyonlarını etkileyebilmektedir (Nussmeier ve ark 2005, Solomon ve ark 2005). NSAİ ilaç kullanan hastaların miyokard infarktüsü geçirme riskinin arttığı, felç ve kalp durması gibi durumların geliştiği bildirilmiştir (Bresalier ve ark 2005, Graham ve ark 2005, Solomon ve ark 2005).

Aspirin dışındaki NSAİ ilaçlar karaciğerde metabolize edildiğinden karaciğer enzimlerinde yükselmeye neden olabilirler. Kronik karaciğer yetmezliği olanlarda dikkatli kullanılmalıdırlar, ancak NSAİ ilaçlar nadiren karaciğer hasarı meydana getirmektedirler (Risser ve ark 2009). Aspirin ve diğer NSAİ ilaçlar astım krizini tetikleyebilirler (Szczeklik 2010).

Lornoksikam

Oksikam grubuna dahil bir NSAİ ilaç olan lornoksikam güçlü bir analjezik ve anti-enflamatuar etkiye sahiptir (Byrav ve ark 2009). Lornoksikam, yüksek tedavi edici etki özelliği ve düşük gastro-intestinal toksisite etkisini birlikte gösterir. Romatoid artrit veya postoperatif ağrı gibi enflamasyonu da içinde barındıran klinik durumlarda anti-enflamatuar özelliği güçlü olan potansiyel bir ağrı kesici olduğu ispatlanmıştır (Julia ve ark 1996, Welte ve Rabbeseda 2000).

Tüm NSAİ ilaçlarda olduğu gibi lornoksikam araşidonik asit sentezinin önlenmesini COX inhibisyonu sayesinde yapmaktadır. COX-1 ve COX-2'ye eşit şekilde etki gösterir (Towart ve ark 1998, Berg ve ark 1999). Lornoksikamın kimyasal yapısı Şekil 1.3.'de gösterilmektedir.



Şekil 1.3. Lornoksikamın kimyasal yapısı (URL: <http://en.wikipedia.org>)

Diğer oksikamların aksine lornoksikam nispeten kısa yarılanma ömrüne sahiptir ve bu özelliği mide ve bağırsaklar için koruyucu etkisi olan COX-1 seviyesinde sürekli bir azalmaya neden olmamakta ve bu sayede diğer oksikamlara nazaran mide bağırsak sisteminde tolere edilebilirliği artmaktadır (Atzpodien ve ark 1997, Pohlmeyer-Esch ve ark 1997). Sağlıklı bireylerde yapılan bir çalışmada gastro-intestinal sistem ve renal fonksiyonlar üzerinde etkisinin çok az olduğu ve nefrotoksisite yapmadığı gösterilmiştir (Cooper ve ark 1996). Lornoksikam karaciğerde, etkin olmayan 5' hidroksi-lornoksikam metabolitine yüksek oranda

metabolize olur (Hitzenberger ve ark 1990). Lornoksikam, diğer oksikam grubu NSAİ ilaçlar gibi plazma proteinlerine %99'un üzerinde bağlanır (Atzpodien ve ark 1997, Pohlmeyer-Esch ve ark 1997). Lornoksikamın farmakokinetik özelliklerinin ileri yaş veya böbrek fonksiyon bozukluğu nedeniyle önemli ölçüde değişmeyeceği düşünülmektedir (Zhang ve Huang 2012). Lornoksikamın ilaç etkileşimleri, diğer NSAİ ilaçlarla görülenlere benzerdir. Birçok açıdan, lornoksikamın farmakokinetik özellikleri tenoksikam, piroksikam ve meloksikam gibi diğer oksikamların farmakokinetik özelliklerine benzerdir. Plazma proteinlerine yüksek bağlanma oranı, açık dağılım hacminin düşük olmasına sebep olma, yüksek oral biyo-yararlanım ve ilacın neredeyse tamamen metabolize olmuş bir şekilde dışarı atılması bu bileşik sınıfının ortak özellikleridir. Klinik deneylerden elde edilen veriler, lornoksikamın romatoid artrit, osteoartrit, ankilozan spondilit ve postoperatif dental ağrı da dahil olmak üzere orta ve şiddetli ağrı yönetiminde iyi tolere edilen bir alternatif olma veya opioid analjeziklerle birlikte kullanılabilme potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir (Norholt ve ark 1995, Radhofer-Welte ve Rabbseda 2000).

Lornoksikam orta ve şiddetli ağrıların giderilmesinde etkili bir tercih olup yan etkileri de plasebodan farklı değildir (Hall ve ark 2009).

1.4.3. Opioid Analjezikler

Opioid analjezikler; yaralanma, travma, diş ağrıları gibi akut ağrıların tedavisinin yanı sıra kanser ağrıları gibi kronik ağrıların tedavisinde de kullanılabilen eskiden narkotik ilaçlar da denilen analjeziklerdir (Jaffe ve Martin 1990).

Sentetik olmayan opioidler; “papaver somniferum” bitkisinin tam olgunlaşmamış tohum kapsüllerinin çizilmesi ile çıkan beyaz sıvının hava ile teması sonucu kararması ve sakız kıvamına gelmesi ile elde edilir (Erdine 2000).

Morfin ve bir çok yarı-sentetik opioidin analjezik etkisi yıllardır bilinmesine rağmen bu etkiyi oluşturdıkları mekanizmanın anlaşılması opioid reseptörlerinin ve endojenöz opioid benzeri peptitlerin keşfi ile gerçekleşmiştir (Aronson 1997). Günümüzde, mü (μ), kappa (κ), delta (δ) ve sigma (Σ) olmak üzere dört çeşit opioid reseptörü bilinmektedir (Jaffe ve Martin 1990). Bu reseptörler vücutta bulunurlar ve beyin, orta beyin ve spinal kordda önemli fizyolojik rol oynarlar. Analjezik etki

öncelikle beyindeki mü (μ) ve spinal korddaki kappa (κ) reseptörlerine etki eder. Opioidler duyuşal refleksleri inhibe ederek analjezi sağlarlar (Jaffe ve Martin 1990).

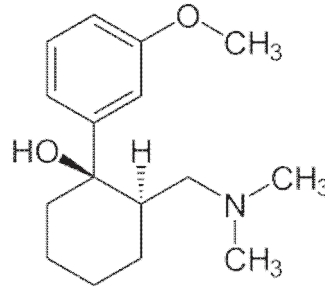
Opioidler morfin benzeri saf opioid agonistleri, opioid antagonistleri ve agonist-antagonist her iki etkiyi de gösteren opioidler olmak üzere üç kategoriye ayrılabilir (Jaffe ve Martin 1990).

Morfin dışında kullanılan opioidlerin hepsinin iyonize olmayan şekilleri lipofiliktir. Morfin ise hidrofilitir ve biyolojik membranlardan geçişi yavaştır (Vickers ve ark 1992). Bir opioid ne kadar lipofilikse etkisi o kadar çabuk başlar ve kısa sürer (Yegül 1993). Lipofilik özelliği az olan opioidler doku ve reseptör tarafından az tutulur, böylece BOS içinde serbest kalarak kolayca yükselir ve solunum depresyonu yapma olasılığı artar. Etkileri, yapı aktivite ilişkisi, özel opioid reseptörlerine bağlanma ve endojen opioidlerle etkileşmeleri sonucu ortaya çıkmaktadır (Yegül 1993, Kayhan 1997). Opioid reseptörleri; beyin, medulla spinalis ve vücudun çeşitli bölgelerinde bulunmaktadır. Bu reseptörler opioidlerin analjezi dışındaki etkilerinden de sorumludur.

Opioidler ağrılı uyaranların neden olduğu endokrin ve somatik yanıtları her zaman yeteri kadar baskılayamamaktadır. Bu olumsuz etkisi; yanıtları kontrol edecek ilaç kombinasyonları ile ortadan kaldırılabilir. Çoğu hızlı etkilidir ama maksimum etkiye ulaşma süreleri birbirinden farklıdır (Kayhan 1997). Tüm opioidler emilimini takiben dolaşımı iyi olan dokulara dağılırlar. Bu dokulardan ilki beyindir. Daha sonra sırasıyla daha az perfüze olan dokulara dağılırlar. Bu ajanlar yağda eriyebilirlikleri ile orantılı olarak yağ dokusu gibi çok az kanlanan dokularda da dağılırlar. Metabolizmalarındaki esas organ karaciğerdir. Metabolitleri böbrek yoluyla atılır. Selektif μ opioid reseptör agonist etkili remifentanil nonspesifik esterazlarla diğer opioidlerden farklı bir farmatokinetiğe sahiptir (Dershwitz ve ark 1995). Opioidlerin genel sistemik yan etkileri (bulantı, kusma, mide boşalmasında gecikme, histamin salınması, idrar retansiyonu) yanında en önemli sakıncaları; solunum depresyonu, bağımlılık ve tolerans gelişimidir (Bellville ve ark 1968, Wright ve ark 1975). İntravenöz (İ.V.), intramuskuler (İ.M.), oral, rektal, intranazal, sublingual, dermal, intraplevral, intratekal ve epidural olarak kullanılabilir.

Tramadol HCL

Tramadol HCL hastane ve hastane dışı ortamlarda kullanılabilen, uzun veya kısa etkili kullanım sahası olan faydalı bir opioid analjezik ajandır. Farmakolojik açılımı: 1 - (m - metoksifenil) 2 - (dimetilaminometil) - sikloheksan - 1 - ol' dür (Lewis ve Han 1997).



Şekil 1.5. Tramadolün kimyasal yapısı (URL: <http://en.wikipedia.org>)

Tramadol, kodeinin sentetik bir analogu olan μ reseptörlerine zayıf afinite gösteren bir analjeziktir (Grond ve Sablotzki 2004). Solunum depresyonu yapıcı etkisi, kötüye kullanımı ve psikolojik bağımlılık yapıcı etkisi çok düşüktür. Tramadol rasemik bir karışım olarak hazırlanmıştır ve hem opioid hem de adrenerjik etkisinin olduğu bilinmektedir (Raffa ve ark 1992). İki enantiomeri vardır. (+) Enantiomeri esas olarak opioid reseptörlerinin orta derecede aktivasyonu ve 5-hidroksitriptaminin (5-HT) sinapslardan geri alımının inhibisyonu yolu ile etki gösterir. (-) Enantiomer noradrenalin modülasyonu ile ilişkilidir (Grond ve Sablotzki 2004).

Tramadol HCL analjezik etkisini santral aktivite yolu ile norepinefrin ve serotonin geri emilimini inhibe ederek gösterir. Tramadol diğer opioid analjeziklere göre daha az solunum depresyonu yapmaktadır (Grond ve Sablotzki 2004).

Avrupa ülkelerinde 1970'den beri kullanılan Tramadolün intravenöz, rektal ve oral formları mevcuttur (Kotob ve Lema 2006). Hızlı emilim gösteren Tramadolün absorpsiyonu %95–100, biyoyararlanımı %70 dolayındadır. Oral olarak alınmasından 15-45 dk sonra serumda tramadol molekülleri görülür. Analjezik etkisini bir saatte gösterir ve serum plazma konsantrasyonu 2 saatte maksimum düzeye ulaşır. Analjezik etkisi altı saat sürer (Grond ve Sablotzki 2004). Yapılan bir araştırmada tramadolün dental kaynaklı ağrıları gidermede kodein kadar etkili olduğu

ancak kodeinin parasetamol veya aspirinle kombinasyonundan daha az analjezik etkisinin olduğu bulunmuştur (Moore 1999). Diyabetik nöropatili hastalar üzerinde yapılan çift kör bir araştırmada günlük ortalama 210 mg dozunda tramadolün analjezik etkisinin plasebodan daha iyi olduğu ve uyku üzerine önemli bir etkisinin olmadığı bildirilmiştir (Harati ve ark 1998). Tramadolün günlük dozu 400 mg'ı geçmemelidir (Lewis ve Han 1997).

Tramadolün analjezik etkisi morfin ile kodein arasındadır. Analjezik olarak etki gücü morfenden 10 kat daha düşüktür (Lewis ve Han 1997). İnsanda öforojenik etkinliği ve bağımlılık yapma potansiyeli düşüktür. Antitussif etkinlik de gösterir ve bu etkinliği analjezik dozun altındaki dozlarda meydana gelir. Tramadolün kalp hızı, kan basıncı ve solunum üzerinde çok az etkisi vardır ve kötü kullanım potansiyeli çok düşüktür (Rafa 1995). En sık görülen yan etkisi sedasyondur fakat tramadol solunum depresyonu ve kardiyovasküler sistemde bir değişiklik yapmamaktadır (Kayaalp 1998). Plazma proteinlerine %20 dolayında bağlanma gösterir. Plasentayı geçebilir. Emziren annelerde %0.1 dolayında anne sütüne karışır (Grond ve Sablotzki 2004). Tramadol diğer opioidlere oranla daha az solunum depresyonu yapmakla beraber baş dönmesi, bulantı ve sedasyon yapabilir. Tramadolün yaklaşık %90'lık kısmı böbreklerde metabolize edilir (Vickers ve ark 1992, Harati ve ark 1998).

İrreversibl pulpitisli dişlerdeki anestezi başarısızlığı endodontide önemli bir klinik problem olmaya devam etmekte olup, sorunun çözümüne yönelik olarak farklı uygulama yöntemleri ve materyallerle araştırmalara devam edilmektedir. Bu konuda yapılan en güncel yaklaşımlardan birisi de bu tür hastalarda endodontik işlemlerden önce farklı grup ilaçlarla oral premedikasyon yapmanın anestezi başarısına etkisini değerlendirmektir. Şimdiye kadar yapılan araştırmalarda oral premedikasyon amacıyla kullanılan ilaçların çeşitliliği nedeniyle farklı sonuçlar elde edildiğinden evrensel olarak kabul edilebilecek ortak bir sonuç çıkarmak veya önermek için bu konuda yapılacak çok fazla sayıda araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu çift kör plasebo kontrollü klinik araştırmanın amacı; irreversible pulpitisli mandibular molar dişlerde, anesteziden önce kullanılan parasetamol, yakın zamanda geliştirilen bir (NSAE) olan lornoksikam ile bu ilaçların bu tür çalışmalarda henüz kullanılmamış opioid türevi bir ilaç olan tramadolle kombinasyonlarının standart İASB anestezi başarısı üzerine herhangi bir etkisi olup olmadığını araştırmaktır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Mevcut klinik araştırma, mandibular 1. veya 2. molar dişine irreversibl pulpitis teşhisi konulmuş sağlıklı ve gönüllü bireylerde preoperatif farklı grup analjezik ilaç ve ilaç kombinasyonları kullanımının İASB anestezi başarısı üzerine herhangi bir etkisi olup olmadığının belirlenmesi amacıyla planlandı.

Araştırma için öncelikle T.C. Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 25.07.2008 tarih ve 2008/194 sayılı resmi yazı ile onay alındı (Ek-1).

2.1. Gönüllü Bireylerin Seçimi

Araştırma mandibular 1. veya 2. molar dişine semptomatik irreversibl pulpitis teşhisi konulmuş toplam 150 gönüllü bireyden oluştu. Araştırmaya dahil edilen hastaların tümü T.C. Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Endodonti Ana Bilim Dalı'na acil tedavi için başvuran hastalar arasından seçildi.

Hastaların araştırmaya dahil edilmelerinde aşağıda belirtilen kriterler göz önünde tutuldu:

1. 18 yaşından büyük olması;
2. Gönüllü onam formu onayı için okur-yazar olması ve ağrı skalası kullanımını anlayabilecek yeterlilikte olması;
3. Hastalardan alınan sözlü tıbbi anamnezde sağlıklı olması (ASA I veya II);
4. Araştırmada kullanılacak ilaçlardan herhangi birisine veya lokal anesteziyelere alerjisi olmaması veya sistemik açıdan bu ilaçları almaya herhangi bir engeli olmaması;
4. Hamilelik durumu veya şüphesi olmaması, laktasyon döneminde olmaması;
5. Ağrı algılamasını değiştireceği için son 12 saatte herhangi bir ağrı kesici, antidepresan, antibiyotik veya sedatif ilaç kullanmamış olması;
6. Peptik ülser veya gastrointestinal probleminin olmaması;

Hastaların araştırmaya dahil edilmeme kriterleri ise;

1. Mandibulada birden fazla dişinde akut ağrı olması ;
2. İlgili dişe yapılan soğuk testine ve elektrikli pulpa testine cevap alınamaması;
3. Kanama süresi problemi olması veya antikoagülan ilaç kullanması;

4. Dişten alınan periapikal radyografıta radyolusent bir lezyon belirlenmesi şeklinde uygulandı.

Yukarıda belirtilen kriterlere göre araştırmaya dahil edilmesi planlanan her bir hastaya, öncelikle yapılacak tedaviyi ayrıntılı olarak belirten bilgilendirilmiş gönüllü onam formu verilip, imzalı onayları alındı (Ek.2).

2.2. Klinik uygulama

Araştırmaya dahil edilen her bir hastanın; aktif olarak ağrılı, Green Endo-Ice (1,1,1,2 tetrafluoroethane; Hygenic Corp. Akron, OH, ABD) soğuk testine uzun süreli (45 sn den daha uzun süreli) ağrılı cevap veren, vital mandibular 1. veya 2. molar bir dişe sahip olmasına dikkat edildi. Soğuk testi uygulandığında soğukla ağrısı azalan veya soğuk testine yanıt vermeyen bireyler araştırmaya dahil edilmedi. Araştırmaya dahil edilen hastaların aktif olarak ağrılı durumdaki dişlerinden teşhis periapikal filmleri alındı. Periapikal teşhis filmi üzerinde periapikal radyolusensi (genişlemiş periodontal ligament hariç) izlenen veya giriş kavitesi açılması esnasında vital koronal pulpa dokusu görülmeyen hastalar araştırmadan çıkarıldı. İlgili diş, periodontal açıdan da muayene edilerek; ileri periodontal harabiyet, normal sınırları aşan periodontal cep varlığı, aşırı mobilité, sökilemeyen kron ve/veya köprüsü olan hastalarla, aşırı derecede büyük restorasyonu olan hastalar araştırmaya dahil edilmedi.

Araştırma boyunca tüm anestezi ve tedavi uygulamaları aynı kişi tarafından (Dt. A.T.) yapıldı.

Hastalara preoperatif oral medikasyon yapılmadan önce, her bir hastanın ilk ağrı oranını tespit etmek üzere, Heft-Parker visual analog skala (HPVAS) üzerinde o anda hissettikleri ağrı seviyesini işaretlemeleri istendi ve bu değér HPVAS-1 olarak kayıt edildi (Ek-3).

Heft-Parker VAS endodontide ağrı araştırmalarında sıklıkla kullanılan (Claffey ve ark 2004, Aggarwal ve ark 2009, Aggarwal ve ark 2010, Parirokh ve ark 2010, Simpson ve ark 2011, Kreimer ve ark 2012, Stanley ve ark 2012) ve hastanın ağrı seviyesini çeşitli kategorilerde tarif etmesini kolaylaştıran 170 mm uzunluğunda,

üzerinde milimetrik işaretler bulunan bir VAS skalasıdır. Hastalar tarafından işaretlenen skalada işaretleme esnasında daha objektif değerler elde etmek amacıyla milimetrik işaretler yoktur (Şekil 2.1.).

Şekil 2.1. Araştırmada hastaların hissettikleri ağrıyı ifade etmelerini sağlamak amacıyla kullanılan ve üzerinde milimetrik işaretler bulunmayan Heft-Parker VAS skalası (Heft ve Parker 1984).



Heft-Parker VAS skalası, değerlendirme aşamasında 4 kategoriye ayrılarak değerlendirilir (Şekil 2.2.). Bu kategoriler:

1. Ağrı yok, 0 mm
2. Hafif ağrı, 0 mm < ve ≤ 54 mm arasında
3. Orta şiddette ağrı, 54 < ve < 114 mm arasında
4. Şiddetli ağrı, 114 mm ≥ den büyük şeklindedir (Heft ve Parker 1984).

Şekil 2.2. Heft-Parker VAS skalasında belirtilen hafif, orta ve şiddetli ağrı bölgeleri (Heft ve Parker 1984)



Araştırmaya dahil edilen hastalara preoperatif olarak verilecek ilaçlar, bir grubu plasebo diğerleri farklı gruplardan analjezik ilaç ve ilaç kombinasyonları olmak üzere toplam 5 grup oluşturulacak şekilde verildi. Araştırmada hastalara verilecek ilaç ve ilaç kombinasyonları;

Grup 1. Plasebo

Grup 2. Parasetamol 1000 mg (Parol 500 mg tablet, Atabay İlaç Fab. A.Ş., İstanbul, Türkiye)

Grup 3. Lornoksikam 8 mg (Xeforapid 8 mg tablet, Nycomed Pharma Kft, Danimarka)

Grup 4. Parasetamol 1000 mg + Tramadol HCl 50 mg (Contramal 50 mg kapsül, Abdi İbrahim İlaç San. Tic. A.Ş. , İstanbul, Türkiye)

Grup 5. Lornoksikam 8 mg + Tramadol HCl 50 mg

olarak belirlendi.

Piyasada parasetamol ve lornoksikam tablet, tramadol kapsül formunda bulunmaktadır. Araştırma çift kör olarak dizayn edildiği için tüm ilaçlar bir eczacı tarafından aynı formda kapsül olacak şekilde hazırlandı (Resim 1).

Resim 1: Araştırmada kullanılan ilaçların mevcut piyasa formları



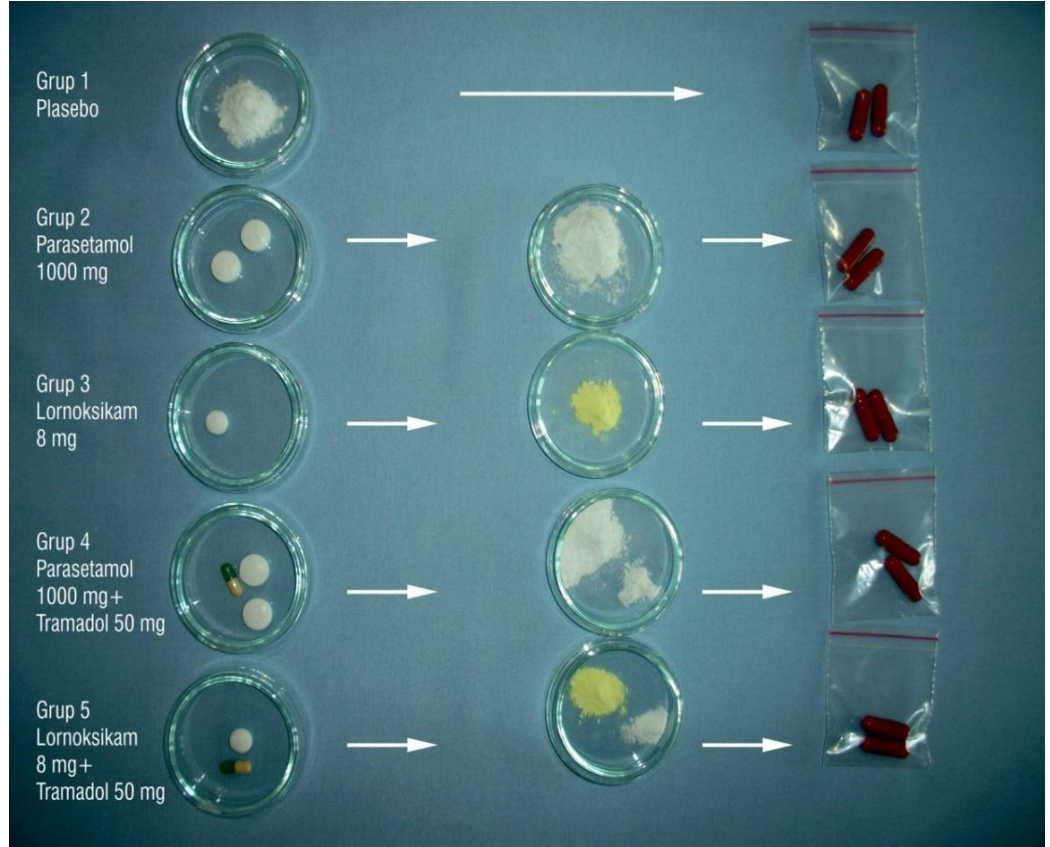
Plasebo grubu ise boş ilaç kapsüllerine pudra şekeri konulmak suretiyle hazırlandı (Resim 2).

Resim 2: Araştırmada plasebo ve ilaç gruplarının hazırlanması için kullanılan boş ilaç kapsülleri.



Kombine ilaç gruplarında, ilaçların toz formlarının tek bir kapsül hacmini aşması nedeniyle içerik eşit olarak iki kapsüle yerleştirildi. Tüm gruplarda hastalara eşit sayıda kapsül verilmesini sağlamak amacıyla ilaçlar plasebo da dahil olmak üzere diğer gruplarda da ikişer kapsül içerisine yerleştirilerek, her bir hastaya ikişer kapsül ilaç verilmesi sağlandı (Resim 3).

Resim 3: Araştırmada kullanılan plasebo ve ilaç gruplarının hazırlanması.



Tüm ilaçlar içi görünmeyen opak kavanozlar içerisine konularak yukarıda verilen grup numaralarıyla numaralandırıldı (Resim 4). Araştırma çift kör olarak dizayn edildiğinden, ilaçlar hastalara klinikteki yardımcı personel tarafından verildi ve aynı kişi tarafından kaydedildi.

Resim 4: Hazırlanan kapsüllerin saklanması için kullanılan opak kavanozlar.



Oral olarak verilen ilaçlar kabul edilebilir plazma konsantrasyonlarına ulaşması için hastalara anesteziden bir saat önce verildi. Bu sürenin sonunda hastalar tarafından hissedilen ağrı seviyesini tespit etmek üzere her bir hastadan Heft-Parker VAS skalası üzerinde ikinci bir işaretleme yapması istendi ve bu değer HPVAS-2 olarak kaydedildi (Ek-3).

Daha sonra her bir hastada ilgili dişin bulunduğu bölgeye 1.8 ml 1:80.000 epinefrin içeren %2'lik lidokain (New Stetic S.A, Medellin, Kolombiya) solüsyonu kullanılarak geleneksel dental enjektörler (Septodont, Saint-Maur-des-Fosses Cedex, Fransa) aracılığı ile İASB anestezisi uygulandı. Anestezi, iğne hedef bölgeye ulaşır aspirasyon gerçekleştirildikten sonra 1 ml/dk'lık hızla uygulandı. Lokal anestezi uygulamasından 15 dakika sonra dudak hissizliği sağlanan hastalarda rubber-dam uygulanarak endodontik giriş kavitesi açılması işlemlerine başlandı. Hastalara işlem sırasında ağrı hissettikleri anda ellerini kaldırarak uyarımları istendi. Ağrı hisseden hastalarda hasta elini kaldırdığı anda işlem durduruldu ve hissettiği ağrı seviyesini üçüncü Heft-Parker VAS skalasına işaretlemesi istendi ve değer HPVAS-3 olarak kaydedildi (Ek-3). Kavite açma ve kanal preperasyonu işlemi sırasında ağrı sebebiyle hastanın uyarısı sonucu işlemin durdurulduğu yer; dentinde, pulpa boşluğu içinde veya kanal preperasyonu sırasında olmak üzere kaydedildi. Giriş kavitesi açılması veya kanal preperasyonu esnasında hissedilen ağrı seviyesinin orta ($54 < \text{HPVAS} < 114$) veya şiddetli ($114 \leq \text{HPVAS} < 170$) olması durumunda anestezi “başarısız” olarak kabul edilirken, herhangi bir ağrı hissetmeyen ($\text{HPVAS} = 0$) veya hafif şiddette ağrı ($\text{HPVAS} \leq 54$) hisseden hastalarda işlem “başarılı” olarak kabul edildi.

Anestezinin başarısız kabul edildiği hastalarda PDL ve/veya intrapulpal yardımcı anestezi tekniklerinden faydalanılarak işlemlere devam edildi.

Giriş kavitesi açıldıktan sonra kron veya kök pulpası devital olduğu görülen hastalar araştırmadan çıkarıldı.

Hastaların ilgili dişlerinde giriş kaviteleri açıldıktan sonra çalışma boyları elektronik apeks bulucu (Root ZX Mini, Morita, Osaka, Japonya) ile tespit edildi. Ardından da kanal aletleri kök kanalları içindeyken alınan radyografla çalışma boyu doğrulandı ve kök kanalları ProTaper (Dentsply Maillefer, Ballaigues, İsviçre) döner alet sistemi ile şekillendirildi. Preperasyon sırasında %5.25' lik sodyum hipoklorit (Çağlayan Kimya İnş. San. Tic. A.Ş., İstanbul, Türkiye), %17'lik EDTA (Emir Kimya, Ankara, Türkiye) ve %2'lik klorheksidin diglukonat (Drogsan İlaç, Ankara, Türkiye) solüsyonları irrigasyon amacı ile kullanıldı. Pulpa kalıntıları tamamen uzaklaştırılıp kanal genişletme ve şekillendirme işlemleri tamamlandıktan sonra giriş kavitesine geçici dolgu maddesi (Cavit, 3M ESPE, Minnesota, ABD) yerleştirilip hasta kök kanal dolgusu için ikinci bir randevuya çağırıldı.

Araştırma sonunda elde edilen veriler Microsoft Excel programı (Microsoft Corp., Redmond, ABD) kullanılarak kaydedildi.

2.3. İstatistiksel Değerlendirme

Verilerin istatistiksel analizi SPSS 16.0 (IBM, Somers, New York, ABD) bilgisayar programı kullanılarak yapıldı.

Gruplar arasındaki yaş dağılımı açısından fark olup olmadığı one-way Anova testi ve tanımlayıcı istatistik ile değerlendirildi.

Gruplar arasında cinsiyet ve 1. molar - 2.molar dişlerin dağılımı açısından fark olup olmadığının değerlendirilmesi için X^2 testi kullanıldı.

Analjezik ilaç grupları içindeki HPVAS değerlerinin normal dağılıma uyup uymadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi.

Gruplar arasında hastaların ilk başvurdıklarında bildirdikleri ağrı değerlerinin (HPVAS-1) farklı olup olmadığının değerlendirilmesi için One-way Anova testi kullanıldı.

Analjezik ilaçların alınmasından bir saat sonra ağrıyı azaltma etkinliklerinin birbirlerine göre karşılaştırması (HPVAS-2) One-way Anova testi ile yapıldı.

Her bir grup için başlangıç ağrı verileri (HPVAS-1) ve ilaçlar kullanıldıktan bir saat sonraki ağrı (HPVAS-2) verilerini karşılaştırmak için Paired T-testi kullanıldı.

Gruplar arasında anestezi uygulamasından sonra endodontik giriş kavitesi ve kanal preperasyonu sırasında hastaların belirttiği ağrı skorları (HPVAS-3) değerlendirmesi One-way Anova testi ile yapıldı.

Her bir grup için başlangıç ağrı verileri (HPVAS-1) ve gruplarda anesteziden sonra endodontik tedavi esnasındaki ağrı (HPVAS-3) verilerini karşılaştırmak için Paired T-testi kullanıldı.

Endodontik tedavi esnasında meydana gelen ağrının lokalizasyona göre sınıflandırılması tanımlayıcı istatistikle yapıldı.

Gruplar arasında HPVAS-1 ve HPVAS-2 arasındaki farkın HPVAS-1'e göre yüzde olarak değişimi One-way Anova testi ile değerlendirildi.

Gruplar arasında HPVAS-1 ve HPVAS-3 arasındaki farkın HPVAS-1'e göre yüzde olarak değişimi One-way Anova testi ile değerlendirildi.

Tüm analizler için anlamlılık derecesi $p < 0.05$ olarak belirlendi.

3. BULGULAR

Araştırma; yaşları 18 ila 79 arasında değişen 70 erkek ve 80 kadın hasta olmak üzere toplam 150 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Toplamda hastaların yaş ortalaması 31.9'du. 150 hasta, plasebo da dahil olmak üzere her bir grupta 30 hasta olmak üzere rastgele dağıtıldı. Araştırmaya dahil edilen hastaların tümünde İASB anestezi uygulamasından sonra dudak uyuşukluğu sağlandı.

İASB öncesinde plasebo veya farklı analjezik ilaçlarla preoperatif oral medikasyon yapılan hastaların gruplara göre yaş, cinsiyet dağılımı, HPVAS-1 (analjezik verilmeden önce Heft Parker VAS ağrı skorları) ortalamaları ve diş numaraları Çizelge 3.1.'de görülmektedir.

Çizelge 3.1. Gruplara göre hastaların yaşları, cinsiyet dağılımı, ilk ağrı skorları ve diş numaraları (n=30)

		Plasebo	Para	Lorn	Para +Tram	Lorn +Tram	P
Yaş* (Ort±SS)		34.7±15	30.9±12	31.9±9	31.4±11	30.7±10	0.714 [¥]
Cinsiyet* n (%)	Erkek	13 (43.3)	12 (40)	14 (46.6)	14 (46.6)	15 (50)	0.855 ^β
	Kadın	17 (56.6)	18 (60)	16 (53.4)	16 (53.4)	15 (50)	
İlk ağrı (HPVAS-1)*, mm (Ort±SS)		123.07 ±32	127.13 ±31	121.7 ±38	129 ±33	124.3 ±32	0.919 [¥]
Diş* n (%)	1.molar	17(%56.6)	16(%53.4)	15(%50)	16(%53.4)	17(%56.6)	0.984 ^β
	2.molar	13(%43.3)	14(%46.6)	15(%50)	14(%46.6)	13(%43.3)	

Para: Parasetamol, Lorn: Lornoksikam, Tram: Tramadol, HPVAS-1: Hastaların kliniğe ilk başvurdıklarında işaretledikleri ağrı skorları.

[¥] One way Anova sonuçları

^β x² sonuçları

*İstatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p> 0.05).

Hastaların yaş ortalamaları açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p>0.05). Her bir grupta hastalar benzer yaş dağılımı göstermektedir.

Hastaların cinsiyetleri açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p>0.05). Her bir grupta benzer sayıda kadın ve erkek hasta vardır.

Grupların tümünde hastaların orta ve şiddetli ağrıya sahip (orta: $54 < \text{ve} < 114$ mm ve şiddetli: $114 \text{ mm} \leq \text{ve} < 170$) oldukları ve HPVAS-1 değerleri yönünden gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur ($p>0.05$).

Toplamda 150 hastadan 81 hasta alt birinci molar dişindeki ağrı sebebi ile kliniğimize başvururken 69 hasta alt ikinci molar diş sebebi ile kliniğimize başvurmuştur. Gruplar için birinci ve ikinci molar diş sayıları Çizelge 3.1' de görülmektedir. Gruplar arasında birinci ve ikinci molar diş sayıları yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$).

Plasebo da dahil olmak üzere tüm gruplarda hem HPVAS-1 hem de HPVAS-2 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$). (Çizelge 3.2).

Çizelge 3.2. Gruplarda HPVAS-1 ve HPVAS-2 değerleri ortalamaları ve standart sapmaları ve gruplar arasında One way Anova sonuçları

Gruplar	HPVAS-1 (Ort $\pm$ SS)	HPVAS-2 (Ort $\pm$ SS)
Plasebo	123.07 $\pm$ 32	107.23 $\pm$ 41
Para	127.13 $\pm$ 31	105.5 $\pm$ 44
Lorn	121.70 $\pm$ 38	99.87 $\pm$ 40
Para + Tram	129 $\pm$ 33	100.77 $\pm$ 39
Lorn + Tram	124.3 $\pm$ 32	96.6 $\pm$ 39
P *	0.919	0.856

Para: Parasetamol, Lorn: Lornoksikam, Tram: Tramadol

(HPVAS: Heft-Parker Visual Analog Scale, HPVAS-1: Hastaların kliniğe ilk başvurdıklarında işaretledikleri ağrı skorları, HPVAS-2: Hastaların ilaç alımından bir saat sonra işaretlediği ağrı skorları)

*Gruplar arasında hem HPVAS-1 hem de HPVAS-2 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p>0.05$).

Gruplara göre hastaların ilk ağrı skorları (HPVAS-1) ile plasebo da dahil olmak üzere ilaç alımından bir saat sonraki ağrı skorları (HPVAS-2) arasındaki değişim incelendiğinde her bir gruptaki ilaçların ağrıyı istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalttığı bulunmuştur ($p<0.05$). (Çizelge 3.3.)

Çizelge 3.3. Her bir grup için HPVAS-1 ve HPVAS-2 arasında meydana gelen değişimin Paired T test ile karşılaştırılması

Gruplar		P *
Plasebo	HPVAS-1 & HPVAS-2	0.003
Para	HPVAS-1 & HPVAS-2	0.005
Lorn	HPVAS-1 & HPVAS-2	0.001
Para + Tram	HPVAS-1 & HPVAS-2	0.000
Lorn + Tram	HPVAS-1 & HPVAS-2	0.000

Para: Parasetamol, Lorn: Lornoksikam, Tram: Tramadol

*Her bir grupta HPVAS-1 ve HPVAS-2 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p < 0.05$).

Plasebo da dahil olmak üzere tüm gruplarda HPVAS-3 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p > 0.05$). (Çizelge 3.4.).

Çizelge 3.4. Gruplarda HPVAS-1 ve HPVAS-3 değerleri ortalamaları ve standart sapmaları ve gruplar arasında One way Anova sonuçları

Gruplar	HPVAS-1 (Ort ± SS)	HPVAS-3 (Ort ± SS)
Plasebo	123.07 ± 32	56.53 ± 47
Para	127.13 ± 31	49.27 ± 49
Lorn	121.70 ± 38	58.83 ± 51
Para + Tram	129 ± 33	66.27 ± 58
Lorn + Tram	124.3 ± 32	52.67 ± 46
P *	0.919	0.748

Para: Parasetamol, Lorn: Lornoksikam, Tram: Tramadol

(HPVAS: Heft-Parker Visual Analog Scale, HPVAS-1: Hastaların kliniğe ilk başvurdıklarında işaretledikleri ağrı skorları, HPVAS-3: Endodontik işlem sırasında hissedilen ağrı skorları)

*Gruplar arasında HPVAS-1 ve HPVAS-3 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p > 0.05$).

Gruplara göre hastaların ilk ağrı skorları (HPVAS-1) ile plasebo da dahil olmak üzere anestezi den sonra tedavi esnasındaki ağrı skorları (HPVAS-3) arasındaki değişim incelendiğinde HPVAS verilerinin her bir grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı bulunmuştur ($p < 0.05$). (Çizelge 3.5.)

Çizelge 3.5. Her bir grup için HPVAS-1 ve HPVAS-3 arasında meydana gelen değişimin Paired T test ile karşılaştırılması

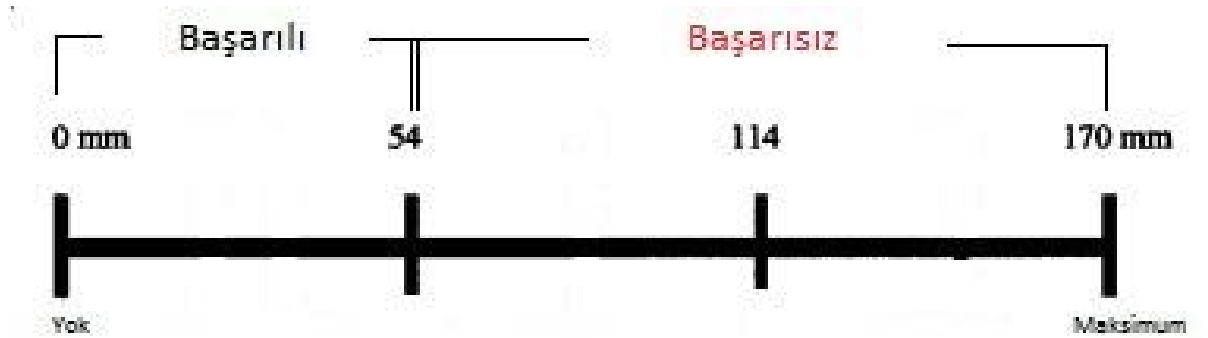
Gruplar		P*
Plasebo	HPVAS-1 & HPVAS-3	0.000
Para	HPVAS-1 & HPVAS-3	0.000
Lorn	HPVAS-1 & HPVAS-3	0.000
Para + Tram	HPVAS-1 & HPVAS-3	0.000
Lorn + Tram	HPVAS-1 & HPVAS-3	0.000

Para: Parasetamol, Lorn: Lornoksikam, Tram: Tramadol

*Her bir grupta HPVAS-1 ve HPVAS-3 skorları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p < 0.05$).

Şekil 3.1.'de gösterildiği üzere lokal anestezi sonrasında kavite preperasyonu ve kanal genişletmesi işlemleri esnasında hastaların hissettikleri ağrının HPVAS skalasında işaretlenen değeri 54 mm veya 54 mm'den küçük ise anestezi başarılı; 55 mm ve 170 mm arasında ise anestezi başarısız kabul edilerek yapılan değerlendirme sonucunda elde edilen bulgular Çizelge 3.6.'da gösterilmiştir.

Şekil 3.1. Heft-Parker VAS üzerinde başarılı ve başarısız olarak değerlendirilen skorlar (Heft ve Parker 1984)



Çizelge 3.6. Tüm gruplar için İASB anestezisi başarılı ve başarısız olan hastaların sayı ve yüzdeleri (n=30)

Grup	Başarılı* (HPVAS-3 ≤ 54mm)	Başarısız* (HPVAS-3 > 54mm)
Plasebo	18 (%60)	12 (%40)
Para	20 (%66)	10 (%34)
Lorn	16 (%54)	14 (%46)
Para + Tram	15 (%50)	15 (%50)
Lorn +Tram	16 (%54)	14 (%46)
Toplam	85 (%56)	65 (%44)

Para: Parasetamol, Lorn: Lornoksikam, Tram: Tramadol, HPVAS-3: Endodontik işlemler sırasında hissedilen ağrı skorları

*Gruplar arasında anestezi başarısı ve başarısızlığı yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur (p>0.05).

Buradan elde edilen sonuçlara göre; plasebo veya ilaç kullanımı ile beraber anestezi uygulaması sonucunda %56 başarı (%50-66); %44 (%34-50) başarısızlık olduğu bulunmuştur. İASB anestezisinde başarıyı arttırmaya yönelik olarak endodontik işlemlerden 1 saat önce 1000 mg parasetamol, 8 mg lornoksikam ile 1000 mg parasetamol+50 mg tramadol veya 8 mg lornoksikam+50 mg tramadol kombinasyonlarıyla oral premedikasyon yapılmasının plasebo kontrol grubuna göre İASB anestezisi başarısı üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahip olmadığı bulunmuştur (p>0.05).

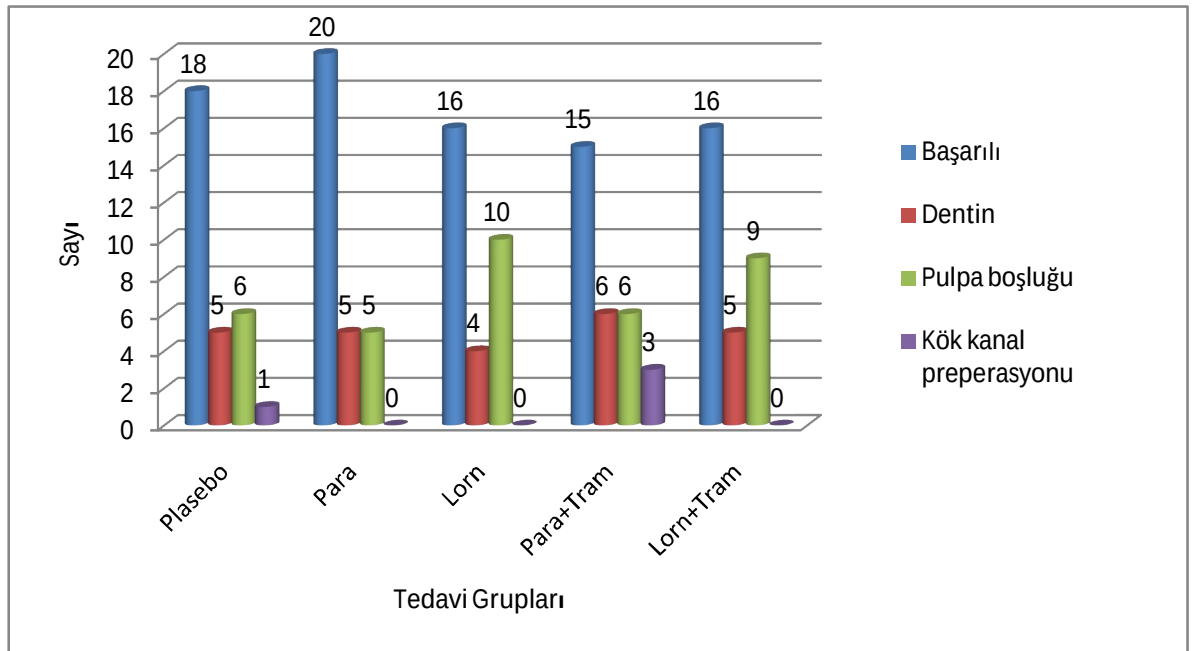
Dudak uyuşukluğu gerçekleşen hastalarda anesteziyi takiben 15 dakika bekleme sonrasında hastaya ağrı hissettiği anda elini kaldırması söylenerek kök kanal tedavisi işlemlerine başlanmış ve ağrı hisseden hastalarda hasta elini kaldırdığı anda işlem aşaması yer olarak (dentin, pulpa boşluğu veya kök kanal preperasyonu) kaydedilmiş ve aynı anda HPVAS skorlaması yapılmıştır. Elde edilen veriler Çizelge 3.7 ve Grafik 3.1’de gösterilmektedir. Buna göre anestezi sonrasında dudak uyuşukluğu sağlanan irreversibl pulpitisli hastaların anestezi başarısızlığı olanların en çok pulpa boşluğunda en az da kök kanal preperasyonu esnasında ağrı duydukları görülmüştür.

Çizelge 3.7. Endodontik tedavi işlemi sırasında hastaların ağrı duyduğu nokta ve başarı sayıları (n=30)

	Hasta sayısı	Başarılı	Dentinde	Pulpa boşluğunda	Kök kanal preperasyonu esnasında
Plasebo	30	18	5	6	1
Para	30	20	5	5	0
Lorn	30	16	4	10	0
Para+Tram	30	15	6	6	3
Lorn+Tram	30	16	5	9	0
Toplam	150	85	25	36	4

Para: Parasetamol, Lorn: Lornoksikam, Tram: Tramadol

Grafik 3.1. Her bir grup için endodontik kavite preperasyonu esnasında hastaların ağrı hissettiği yer ve başarı sayıları grafiği



Para: Parasetamol, Lorn: Lornoksikam, Tram: Tramadol

Hastalar arasında olası ağrı algılaması farklılıklarından kaynaklanabilecek ve elde edilen sonuçları etkilemesi muhtemel durumu ortadan kaldırmak amacı ile gruplar arasında HPVAS-1 ve HPVAS-2 arasındaki % değişim oranı $[(HPVAS-1 - HPVAS-2) / HPVAS-1 * 100]$ ile HPVAS-1 ve HPVAS-3 arasındaki % değişim oranlarının $[(HPVAS-1 - HPVAS-3) / HPVAS-1 * 100]$ karşılaştırılması yapılmıştır. Bu

hesaplama ile elde edilen verilerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur ($p \geq 0.05$) (Çizelge 3.8).

Çizelge 3.8. Gruplar arasında HPVAS-2 ve HPVAS-3 skorlarının HPVAS-1'e göre ağrı değişimi yüzdelerinin One-way Anova testi ile değerlendirilmesi ile elde edilen sonuçlar

Gruplar	% DEĞİŞİM (Ort±SS) [(HPVAS-1-HPVAS-2)/ HPVAS-1*100]	% DEĞİŞİM (Ort±SS) [(HPVAS-1-HPVAS-3)/ HPVAS-1*100]
Plasebo	9.9 ± 36.7	46.8 ± 52.8
Para	16.8 ± 32	56.7 ± 47.2
Lorn	15.6 ± 34.1	50.1 ± 49.5
Para + Tram	21.6 ± 27.3	51.2 ± 40.1
Lorn + Tram	22.9 ± 23.9	55 ± 40.3
P[¥]	0.506	0.908

Para: Parasetamol, Lorn: Lornoksikam, Tram: Tramadol

HPVAS-1: Hastaların kliniğe ilk başvurdıklarında işaretledikleri ağrı skorları, HPVAS-2: Hastaların ilaç alınımından bir saat sonra işaretlediği ağrı skorları, HPVAS-3: Endodontik işlemler sırasında hissedilen ağrı skorları

¥ One-way Anova sonuçlarına göre gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur ($p \geq 0.05$).

4. TARTIŞMA

İrreversibl pulpitisli hastalarda preoperatif anestezi başarısızlığının üstesinden gelebilmek amacıyla önerilen nispeten yeni bir yaklaşım, bu hastalara anestezi öncesinde preoperatif analjezik ilaç uygulanmasıdır. Bu klinik araştırma da, mandibular 1. veya 2. molar dişine irreversible pulpitis teşhisi konulmuş sağlıklı ve gönüllü bireylerde preoperatif farklı grup analjezik ilaç ve ilaç kombinasyonları kullanımının İASB anestezisi başarısı üzerine herhangi bir etkisi olup olmadığının belirlenmesi amacıyla planlanmıştır.

Mevcut araştırma koşulları içerisinde sonuç itibarıyla; semptomatik irreversible pulpitisli hastalarda preoperatif oral medikasyon olarak parasetamol, lornoksikam, parasetamol+tramadol ve lornoksikam+tramadol kullanılmasının plasebo kontrole göre İASB anestezisi başarısı üzerine istatistiksel olarak anlamlı bir etkiye sahip olmadığı bulunmuştur ($p>0.05$).

Parasetamol klinik olarak uzun yıllardır kullanılmakta olan; etkinliği ve vücut tarafından iyi tolere edilebilmesi nedenleriyle popüleritesi artmış, orta ve şiddetli ağrılarda sıklıkla ilk tercih edilen analjeziktir (Macleod ve ark 2002). Moore ve ark (1992) üçüncü molar diş cerrahisi sonrasında aspirin ve parasetamolu lokal olarak uygulamışlar ve parasetamolün ağrıyı anlamlı derecede azalttığını göstermişlerdir. Bjornsson ve ark (2003b) ise üçüncü molar cerrahisinden sonra verilen 1000 mg parasetamolün, 500 mg naproksen sodyuma göre ağrıyı önemli ölçüde azalttığını gözlemlemişlerdir. Mehlisch (2002)' de orta dereceli dental ağrılarda parasetamolün uygun bir çözüm olduğunu ileri sürmüştür.

Mevcut araştırmamızda da, parasetamol benzer konuda yapılmış çalışmalarda sıklıkla kullanılan ve temel alınan bir analjezik ilaç olması (Modaresi ve ark 2006, Ianiro ve ark 2007, Simpson ve ark 2011, Ramachandran ve ark 2012), araştırma sonuçlarının karşılaştırılabilmesi ve ayrıca opioid türevi bir ilaç olan tramadolla kombinasyonunun uygunluğu nedenleriyle tercih edilmiştir. Modaresi ve ark (2006) tarafından yapılan ve premedikasyon olarak ibuprofen ve parasetamol+kodein kullanılan bir araştırmada, irreversible pulpitisli hastaların endodontik tedavisi esnasında derin anestezi elde etmede anesteziden önce her iki ilaç grubunun verilmesinin de etkili olduğu ancak ibuprofenin, plasebo ve parasetamol+kodein

kombinasyonuna göre çok daha üstün olduğu belirtilmiştir. Ianiro ve ark (2007) irreversibl pulpitisli 40 hastaya İASB anestezişinden önce parasetamol ve parasetamol+ibuprofen kombinasyonu ilaç vermiş ve İASB anestezi başarısına etkisini değerlendirmişlerdir. Araştırmacılar, her iki ilaçla premedikasyonun anestezi başarısına olumlu etki etme yönünde bir eğilim oluşturduğunu ancak istatistiksel olarak anlamlı bir sonuç yansıtmadığını belirtmişlerdir. Araştırmacılar parasetamölü seçme sebebi olarak güvenli ve hızlı etkili olması yanı sıra enflamasyonu kontrol altına almasını göstermişlerdir. Simpson ve ark (2011), İASB anestezişinden önce ibuprofen+parasetamol kombinasyonu şeklinde uygulanan premedikasyonun mandibular posterior dişlerde anestezi başarısı üzerine anlamlı bir etkiye sahip olmadığını belirtmişlerdir. İrreversibl pulpitisli maksiller molar dişler üzerinde yapılan ve maksiller infiltrasyon anestezişinin başarısı üzerine preoperatif olarak verilen parasetamol, ibuprofen ve aseklofenak oral medikasyonlarının etkisini araştıran bir başka araştırmada ise ilaçların anestezi başarısını anlamlı şekilde arttırdığı bulunmuştur (Ramachandran ve ark 2012).

Mevcut araştırma sonucunda parasetamolün preoperatif olarak tek başına veya tramadolle kombine şekilde kullanılmasının plasebo kontrolle karşılaştırıldığında İASB anestezi başarısını arttırmada anlamlı bir fark oluşturmadığı ($p>0.05$) bulunmuştur. Hem periferik hem de merkezi sinir sistemi üzerine etkili olan parasetamol COX enziminin her iki izoformunu da inhibe eder (Oscier ve Milner 2009). Yakın zamanda yapılan araştırma bulgularına göre parasetamol; COX-2'yi daha selektif olarak inhibe etmektedir (Hinz ve ark 2008). COX enzimi sadece iyi okside olabildiğinde aşırı derece etki gösterebilmektedir (Harvison ve ark 1986). Parasetamol, COX'un dinlenme formundan okside formuna geçişini engellemek suretiyle proenflamatuar mediyatörlere dönüşmesini önler (Aronoff 2002). Periferik bölgedeki enflamasyon sahalarında peroksit konsantrasyonunun yüksek olması sonucu COX oksidasyonu oranı fazladır ve bu sebeple parasetamolün COX üzerine etkisi nispeten azalmaktadır (Graham ve Scott 2005). Mevcut araştırmada parasetamolle ilgili olarak elde edilen sonucun olası nedeni de, irreversibl pulpitis gibi aktif ağrılı ve enflamasyonlu diş pulpasında oksidasyonun fazla olması ve parasetamolün COX enzimi üzerindeki azalan etkinliği olabilir.

NSAE ilaçlar analjezik ve anti-enflamatuar özellikleri nedeniyle sıklıkla kullanılan bir ilaç grubudur. Endodontide, semptomatik irreversibl pulpisteki hiperaljezi patogenezinin ve lokal anestezi başarısızlığının önemli bir komponenti enflamasyon olarak belirlenmiştir (Dray 1995, Chaudhary ve ark 2001, Hargreaves ve Keiser 2002a, Paul ve ark 2011). NSAE ilaçların, COX enzimini bloke etmek suretiyle enflamatuar olayları azaltabildiği ve ayrıca enflamasyonu teşvik eden prostoglandinlerin üretimini engelleyerek enflamasyonun artmasını engellediği düşünülür (Dionne 1986) ve NSAE ilaçların genel olarak bu özellikleriyle ağrı üzerine önemli etkilere sahip olduğuna inanılır (Garcia ve ark 2010, Patel ve ark 2011). NSAE ilaçların preoperatif oral medikasyon amacıyla kullanımının diş çekimi ve diğer dental tedaviler sonrasında etkili olduğu da ispatlanmıştır (Chiu ve Cheung 2005, Ong ve ark 2005, Modaresi ve ark 2006, Parirokh ve ark 2010, Paul ve ark 2011, Ramachandran ve ark 2012). NSAE ilaçların dental ağrı kontrolü üzerine etkisi olduğundan, irreversibl pulpitisli hastalarda lokal anestezi başarı oranının etkileyebileceği varsayılarak (Dray 1995) endodontide irreversibl pulpitis tedavisinde operasyon öncesinde NSAE ilaç almanın İASB anestezisinin başarısını arttırabileceği hipotezi ileri sürülmüş ve bu konuda randomize kontrollü klinik araştırmalar yapılmıştır (Modaresi ve ark 2006, Paul ve ark 2011, Simpson ve ark 2011, Shahi ve ark 2013). Li ve ark (2012) tarafından bu konu üzerine yapılmış ve 2006-2012 yıllarında yayımlanmış benzer yedi araştırmayı (Modaresi ve ark 2006, Ianiro ve ark 2007, Aggarwal ve ark 2010, Oleson ve ark 2010, Parirokh ve ark 2010, Prasanna ve ark 2010, Simpson ve ark 2011) kapsayan sistematik bir incelemede; NSAE ilaçların çoğunun (ibuprofen, lornoksikam, diklofenak potasyum ve indometazin gibi) plaseboya üstün olduğu, İASB anestezi başarısını arttırmak için preoperatif NSAE ilaç kullanımının iyi ve güvenli bir etkiye sahip olabileceği belirtilmiştir. Ancak bu incelemeye dahil edilmeyen ve aynı konu üzerinde daha sonra yapılan araştırmalar da dikkate alındığında elde edilen sonuçlar farklı bulgular da ortaya koymuş olduğundan (Aggarwal ve ark 2011, Kaviani ve ark 2011, Paul ve ark 2011, Khademi ve ark 2012, Ramachandran ve ark 2012, Shahi ve ark 2013), NSAE ilaçların irreversibl pulpitisli hastalar için dental işlemler esnasında ağrı kontrolü üzerine etkisi olup olmadığı konusunun hala tam anlamıyla netlik kazanmadığı görülmektedir.

Lornoksikam, oral ve parenteral formülasyonları bulunan güçlü analjezik ve anti-enflamatuar aktiviteye sahip yeni oksikam grubu bir NSAİ ilaçtır (Balfour ve ark 1996). Norholt ve ark (1995) gömülü üçüncü molar diş cerrahisi işleminden sonra postoperatif ağrı üzerine 4 mg, 8 mg, 16 mg ve 32 mg lornoksikam ile 10 mg ketorolak ve plasebo grubunu karşılaştırmış, 8 mg lornoksikamın 10 mg ketorolak ile benzer etki gösterdiğini bulmuşlardır. Buna ilave olarak 16 mg ve 32 mg lornoksikamın 4 mg lornoksikamdan istatistiksel olarak önemli derecede daha etkili olduğunu göstermiş, lornoksikamın etkisinin doz ile birlikte arttığını bildirmişlerdir. Norholt ve ark (1996) plasebo kontrollü bir başka araştırmada gömülü üçüncü molar diş cerrahisi sonucu oluşan postoperatif ağrıyı gidermede İ.M. olarak verilen 10 mg veya 20 mg morfin ile İ.M. 4 mg, 8 mg, 16 mg veya 20 mg lornoksikamı karşılaştırmış ve tüm grupları plasebodan iyi bulmuşlardır. Ayrıca 8 mg lornoksikam ile 20 mg morfinin analjezik olarak benzer etki gösterdiğini, lornoksikamın dozu arttıkça etkisinin arttığını ve yan etkisinin morfinden daha az olduğunu bildirmişlerdir. Patel ve ark (1991) plasebo kontrollü bir araştırmada üçüncü molar diş cerrahisi sonrası postoperatif ağrı üzerine tek doz 650 mg aspirin ile tek doz 2 mg, 4 mg ve 8 mg lornoksikamı karşılaştırmışlar ve 8 mg lornoksikamın analjezik etkisinin plasebodan istatistiksel olarak anlamlı derecede iyi olduğunu; 650 mg aspirin, 2 mg ve 4 mg lornoksikamı ise plasebo ve 8 mg lornoksikamın arasında bir derecede etkili olduğunu belirtmişlerdir. Lustenberger ve ark (2011) gömülü üçüncü molar diş ameliyatı sonrası ağrıyı gidermede 400 mg ibuprofen ve 8 mg lornoksikamı karşılaştırmış ve aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulamamışlardır.

Mevcut araştırmamızda bu konu üzerinde yapılan benzer araştırmalarda daha yeni bir NSAİ ilaç olması nedeniyle lornoksikam kullanılmıştır. Endodonti ile ilgili literatürde preoperatif analjezik ilaçların İASB başarısını artırmadaki etkisi üzerine yapılan araştırmalarda lornoksikam ile ilgili günümüze kadar yalnızca bir tane araştırma mevcuttur. 2011 yılında Prasanna ve ark (2011) tarafından yapılan bir araştırmada da lornoksikam kullanılmış, irreversibl pulpitisli hastalarda preoperatif lornoksikam kullanılmasının plaseboyla karşılaştırıldığında İASB anestezi başarısını anlamlı şekilde arttırdığı belirtilmiştir. Lornoksikamın etkinliği için ileri sürülen mekanizma, lokal anesteziye A delta liflerinden daha dirençli olan C liflerinin uyarılmasını inhibe etmesi (Sen ve ark 2006) ve ayrıca diğer NSAİ ilaçlara benzer

şekilde primer afferent duyu sinirlerinin uç kısımlarında lokalize K^+ kanallarının açılmasını sağlamak suretiyle duyu algılanmasını azaltarak periferik analjezik etki göstermesi şeklindedir. Prasanna ve ark (2011)'na göre lornoksikamın da bu mekanizmalarla periferik analjezik etki sağlaması ve bu suretle İASB başarısını arttırmış olması muhtemeldir. Ancak mevcut araştırmamızda, Prasanna ve ark' nın sonuçlarından farklı olarak, lornoksikamın plasebo kontrole göre İASB başarısı üzerine anlamlı bir etkiye sahip olmadığı bulunmuştur. İki araştırmada lornoksikamla ilgili elde edilen farklı sonuç nedeniyle net bir fikir ileri sürmek için aynı konu üzerine yapılacak daha fazla araştırmaya ihtiyaç olduğu söylenebilir. Sağlıklı pulpaya sahip dişlerle enflamasyonlu diş pulpalarının moleküler olarak kıyaslandığı bir çalışmada enflamasyonlu dişlerde prostoglandin seviyesi önemli derecede yüksek bulunmuştur (Nakanishi ve ark 1995). Prostoglandin enflamasyon durumunda ortaya çıkan TTX-dirençli Na^+ kanallarının bulunduğu sinir hücre reseptörlerine bağlanarak sinir hücrelerinin lokal anestezi ajanlara karşı cevabını azaltabilir (Hargreaves ve ark 2006, Henry ve Hargreaves 2007). NSAİ ilaçlar prostoglandin sentezini inhibe etmektedir. Fakat mevcut araştırmada olduğu gibi semptomatik irreversibl pulpitis gibi, aktif spontan ağrı ile başvuran hastalarda pulpada enflamasyona neden olan prostoglandinler önemli seviyelere ulaşmış olup TTX-dirençli Na^+ kanalları da çok önceden şekillenmiş ve sayıca artmış olduğu düşünülür. Bunun sonucunda preoperatif olarak verilen analjeziklerin enflamasyonu gidermedeki etkisi yeterli olmayabilir. Bir başka deyişle preoperatif olarak tek doz verilen analjezikler zaten aktive durumdaki nöreseptörlerin neden olduğu nöroenflamatuar ağrı üzerine etkili olamamış olabilir (Henry ve Hargreaves 2007, Ianiro ve ark 2007, Aggarwal ve ark 2010, Oleson ve ark 2010, Parirokh ve ark 2010). Ayrıca preoperatif olarak verilen analjezikler tek seferde ve tek dozda kullanıldıklarından mevcut enflamasyon üzerinde yeterli etki gösterememiş de olabilirler (Li ve ark 2012). Prostoglandinler enflamasyonda önemli rol oynarlar, ancak prostoglandinler dışında birçok enflamatuar mediyatör daha vardır ve NSAİ ilaçların bu mediyatörlere karşı etkisi de tek başına yeterli olmayabilir (Oleson ve ark 2010).

Ryan ve ark (2008) orta-şiddetli dental ağrısı olan hastalarda tek başına NSAİ ilaç kullanımının yeterli olmayabileceğini belirtmişlerdir. Uzun süre hasarlı durumda olan pulpa ve periradiküler dokular sebebiyle salınan enflamatuar mediyatörler MSS'nin de ağrılı uyaranlara daha hassas olması sonucunu

doğurabilirler (Hargreaves ve Keiser 2002b). Bu gibi durumlarda MSS üzerine etkili olan opioid analjeziklerden yararlanıp, opioid grubu ilaçları NSAE ilaçlar veya parasetamol ile kombine etmenin ağrı kontrolünde daha yararlı olabileceği belirtilmiştir (Hargreaves 1997, Doroschak ve ark 1999). Hargreaves ve Hutter (2002)’a göre endodontik ağrılı hastalarda etkili tedavi süreci “3D” (Diagnosis, Definitive dental treatment and Drugs) ile başlar ve ilaçlar konusunda hem postoperatif ağrıyı hem de ilaçların yan etkilerini minimize etmede “esnek bir reçete planı” yapmak gerekir. Bu reçete planında ilk strateji non-narkotik analjeziklerin (NSAE ilaç veya NSAE ilaç alamayan hastalar için parasetamol) maksimum olarak etkili dozuna ulaşmak, ikinci strateji ise bu ilaçlara rağmen hala orta-şiddetli ağrı duyan hastalarda NSAE ilaçlarla sağlanan analjeziyi arttıracak ilave ilaçlar kullanmaktır. Bu durumda preoperatif hiperaleji NSAE ilaçlarla kombine ilaç kullanımını gerektiren daha yoğun farmakoterapi için bir endikasyon olarak kabul edilebilir (Hargreaves ve Hutter 2002). Mevcut araştırmaya dahil edilen ve irreversibl pulpitis teşhisi konulan hastaların HPVAS-1 skorları da orta-şiddetli ağrı derecesinde olup, kombine ilaç kullanımı endikasyonu söz konusu olduğundan araştırma gruplarına kombine ilaçlar da dahil edilmiştir. Fleksibl reçete planına göre, orta-şiddetli ağrı durumları için NSAE ilaçları bir opioidle kombine etmenin iki genel metodu vardır. İlkinde, NSAE bir ilaç verilmesini takiben parasetamol+opioid kombinasyonu verilmek suretiyle hem NSAE ilaçların hem de opioid ilaçların analjezik etkisinden maksimum seviyede faydalanmak amaçlanır. İkinci metotta ise, yine aynı amaçla NSAE+opioid kombinasyonu direkt olarak verilir (Hargreaves ve Hutter 2002). Mevcut araştırmada preoperatif tek doz ilaç kullanımı söz konusu olduğu için birinci metod yerine ikinci metodun uygulanması uygun bulunmuş ve hastalara kombine ilaç olarak parasetamol+tramadol ve lornoksikam+tramadol verilmiştir.

Tramadol, orta ve şiddetli ağrıyı tedavi etmede klinik olarak etkinliği ispatlanmış düşük bağımlılık potansiyeline sahip opioid türevi bir analjeziktir. Sıklıkla cerrahi sonrası ağrıyı da içeren çok yönlü akut ağrı durumlarına karşı kullanılır. Opioid reseptörleri üzerine etki gösterir, monoaminlerin yeniden salınımını inhibe etmek suretiyle ağrı iletimini modifiye ettiği düşünülür (Scott ve Perry 2000).

Orta ve şiddetli ağrı durumlarında parasetamol ve opioid kombinasyonları sıklıkla kullanılmaktadır (Rafa 1995, Medve ve ark 2001). Tramadol ve parasetamol analjezik etki mekanizmalarını farklı şekilde gerçekleştirmektedir. Klinik öncesi deneylerde her iki ilacın etkisinin birbirine sinerjistik olduğu gösterilmiş ve kombine kullanılabileceği belirtilmiştir (McQuay ve Edwards 2003, Jung ve ark 2004). Avustralya’da 8-30 mg arasında değişen dozlarda kodeinin parasetamolle kombine edildiği ürünler kullanılmaktadır (Mcleod ve ark 2002). Schnitzer (2003) 75 mg tramadol ve 650 mg parasetamol kombinasyonunun orta ve şiddetli, hem akut hem kronik ağrıların giderilmesinde tek başına parasetamol veya tek başına tramadolden daha etkili bir ajan olduğunu ve parasetamolün hızlı başlayan etkisi ile tramadolün uzun süreli etkisinin bir arada olabilmesi sayesinde daha başarılı olduğunu ileri sürmüştür. Schnitzer (2003) ayrıca bu kombinasyonun analjezik etkisinin daha başarılı olduğunu ve istenmeyen etkilerinin de tek başına kullanılan tramadol veya parasetamolden farklı olmadığını da bildirmiştir.

Medve ve ark (2001) 75 mg tramadol+650 mg parasetamol, 75 mg tramadol, 650 mg parasetamol, 400 mg ibuprofen ve plasebo gruplarını gömülü yirmi yaş cerrahisi sonrasında ağrı azaltma etkinlikleri yönünden karşılaştırmış ve tüm ilaçları plasebodan daha etkili bulmuşlardır. Ayrıca tramadol+parasetamol kombinasyonun tek başına tramadol veya tek başına parasetamolden daha etkili olduğunu ve bu kombinasyonun etkisinin hızlı başlayıp uzun süre devam ettiğini de belirtmişlerdir. Mevcut araştırmamızda da tramadol; diğer opioidlere göre yan etkilerinin daha az olması, ağrının MSS komponenti üzerine etkili olması, parasetamol ve NSAİİ ilaçlarla kombine kullanılabilmesi nedenleriyle tercih edilmiştir.

Dental cerrahi işlemler sonrasında tramadol tek başına kodein kullanılmasından daha etkili bir analjezi sağlarken kodeinin aspirin veya parasetamolle kombinasyonundan daha zayıf etkili olduğu gösterilmiştir (Moore 1999). Yapılan bir araştırmada gömülü diş çekimi sonrasında kullanılan 50 veya 100 mg olmak üzere iki farklı dozda tramadolün postoperatif ağrıyı elimine etmede plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha başarılı olduğu, her iki dozda da belirgin bir yan etkisinin olmadığı ve ayrıca dozlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlemlenmiştir (Collins ve ark 1997). Ayrıca peptik ülser, kanama problemi, alerji hikayesi olan, antikoagülan veya kortikosteroid

kullanan, NSAİ ilaçları ve aspirini tolere edemeyen hastalarda tramadol kullanılması daha güvenli olduğu da belirtilmiştir (Collins ve ark 1997). Doroschak ve ark (1999) tarafından yapılan bir başka araştırmada ise endodontik kaynaklı ağrının azaltılmasında flurbiprofen+tramadol kombinasyonun tek başına flurbiprofen veya tramadolden daha iyi olduğu bulunmuştur. Macleod ve ark (2002) 1000 mg parasetamol + 30 mg kodein kombinasyonu ile tek başına 1000 mg parasetamolu post-operatif dental ağrı azaltılması bakımından karşılaştırmışlar ve kombinasyon grubunun daha iyi olduğu sonucuna ulaşmışlardır. Araştırmacılar ayrıca kombine ilaç kullanımının yan etkilerinin tek ilaç kullanımından farklı olmadığını da belirtmişlerdir. Endodontide anestezi başarısı üzerine preoperatif oral medikasyonun etkisinin araştırıldığı çalışmalarda ise, opioid türevi ilaçların kullanıldığı sadece bir araştırma mevcuttur. Modaresi ve ark (2006) tarafından 60 hasta üzerinde yapılan bu araştırmada, İASB anestezisi öncesi premedikasyon olarak ibuprofen (400 mg) ve parasetamol (600 mg) + kodein (40 mg) kullanılmış, irreversibl pulpitisli mandibular dişlerin endodontik tedavisi esnasında derin anestezi elde etmede lokal anesteziden 1 saat önce her iki ilaç grubunun verilmesinin de etkili olduğu ancak ibuprofenin, plasebo ve parasetamol+kodein kombinasyonuna göre çok daha üstün olduğu belirtilmiştir. Jung ve ark (2004) gömülü yirmi yaş çekiminden sonra oluşan ağrının giderilmesinde tramadol+parasetamol ve kodein+parasetamol+ibuprofen ilaç kombinasyonlarını analjezik etkinliğin başlama süresi açısından karşılaştırmış ve tramadol+parasetamol kombinasyonunun kodein+parasetamol+ibuprofen kadar hızlı ve etkili bir analjezi sağladığını bildirmişlerdir. McQuay ve Edwards (2003) orta-şiddetli derecede akut dental, ortopedik veya jinekolojik ağrıları olan bireylerde tramadol+parasetamol kombinasyonunun tek başına asetaminofen veya tramadole göre etkinliğini karşılaştırmış ve kombine grubun her iki ilacın ayrı ayrı kullanımından daha etkili olduğunu ve yan etkilerinin değişmediğini belirtmişlerdir.

Mevcut araştırmada opioid türevi bir ilaç olan tramadol tek başına değil, lornoksikam ve parasetamolle kombine edilerek kullanılmıştır. Araştırma sonucunda İASB anestezisi başarısını arttırmak için preoperatif oral medikasyon amacıyla parasetamol+tramadol veya lornoksikam+tramadol kombinasyonları kullanılmasıyla plasebo kontrol arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunamamıştır ($p>0.05$). Bunun olası nedeni, irreversibl pulpitis durumunda enflamatuvar

mediyatörlerin neden olduğu hiperaljezi nedeniyle MSS hassaslaşması söz konusu olup, bu durumda ilaçların hiperaljezi durumu oluştuktan sonra verilmesi olabilir.

Dişhekimliğinde akut diş ağrısı olan hastalarda kullanılacak ideal analjezik ilaç dozu konusunda tam bir fikir birliği yoktur. Bir postoperatif ağrı çalışması piyasada tek tablet olarak bulunan bir NSAE ilaç (200 mg ibuprofen) + opioid ilaç (7.5 mg hidroksidon) kombinasyonunun yan etki insidansları aynı olmak üzere tek başına 200 mg ibuprofenden yaklaşık %80 oranında daha fazla analjezi sağladığını göstermiştir (Sunshine ve ark 1997). İlaç dozlarının iki katına çıkarılması (400 mg ibuprofen + 15 mg hidroksidon) daha yüksek seviyede analjezi sağlamakla birlikte yan etkilerde de önemli artmalara neden olmuştur (Sunshine ve ark 1997, Wideman ve ark 1999).

Bjornsson ve ark (2003a) 600 mg ibuprofen ve 1000 mg parasetamolün üçüncü molar diş cerrahisinden sonra oluşan ağrıyı azaltmada eşit derecede etkili olduğunu bulmuşlardır. Menhinick ve ark (2004) endodontik tedavi sonrası dental ağrıyı gidermede 1000 mg parasetamol+600 mg ibuprofen kombinasyonun tek başına 600 mg ibuprofenden ve plasebo grubundan daha etkili olduğunu belirtmişlerdir. Skoglund ve ark (1991) üçüncü molar diş cerrahisi sonrasında oluşan ağrıyı gidermek için 1000 mg parasetamol, 2000 mg parasetamol ve 1000 mg parasetamol+60 mg kodeini analjezik etki bakımından kıyaslamışlar ve kombinasyon grubunun istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha iyi olduğunu, 1000 mg parasetamol ve 2000 mg parasetamol grubu arasında anlamlı bir fark olmadığını bildirmişlerdir. Araştırmacılar ayrıca dental analjezi sağlamada parasetamol için 1000 mg dozun yeterli olduğunu da belirtmişlerdir. Opioidler için analjezi sağlayan en az doz henüz tam net değildir. Avustralya’ da parasetamol ve çeşitli dozlardaki kodein kombinasyonları piyasada rutin olarak kullanılmaktadır (Macleod ve ark 2002). Collins ve ark (1997) 452 hasta üzerinde dentoalveoler cerrahi sonrası oluşan ağrıyı giderme açısından tramadolün 50 veya 100 mg dozlarının kıyaslandıkları çalışmalarında her iki doz tramadolünde ağrı dindirmede istatistiksel olarak anlamlı derecede başarılı olduğunu ve dozlar arasında anlamlı bir fark olmadığını bulmuşlardır.

Yukarıda belirtilen mevcut bilgiler ışığında; parasetamolün dental ağrı modelinde en etkili analjezi sağlayan maksimum dozunun 1000 mg olarak tespit edilmesi (Skoglund ve ark 1991), tramadolün üretici firma tarafından önerilen

dozunun 50 mg olması ve tramadolün 50 mg dozu ile 100 mg dozu arasında bir fark bulunamaması (Collins ve ark 1997); lornoksikamın üretici firma tarafından tek sefer için önerilen dozunun 8 mg olması ve yapılan bir araştırmada 8 mg dozunun kullanılması (Prasanna ve ark 2011) nedenlerinden dolayı mevcut araştırma da parasetamol 1000 mg, lornoksikam 8 mg ve tramadol 50 mg dozlarda kullanılmıştır.

Parirokh ve ark (2010); soğuk testi ile uzamış ağrısı olan ancak spontan ağrısı olmayan asemptomatik irreversibl pulpitisli hastalarda preoperatif analjezik olarak 600 mg ibuprofen, 75 mg indometazin ve plasebo uygulaması yaptıkları araştırmalarında, her iki ilacın da İASB anestezi başarı oranını plasebo kontrole göre anlamlı şekilde arttırdığını belirtmişlerdir. Parirokh ve ark' nın araştırmalarına dahil edilen hastaların hiçbirisinde spontan ağrı yoktur. Mevcut araştırmamızda ise, araştırmaya dahil edilen hastaların tümü semptomatik irreversibl pulpitis teşhisi konulan yani aktif ağrıya sahip olan hastalardan seçilmiştir. Dolayısıyla araştırma sonucunun yapmış olduğumuz araştırma sonuçlarıyla karşılaştırılması yanıltıcı olacaktır. Çünkü, pulpadaki enflamasyonun süresi ve yoğunluğu da preoperatif analjezik verilen hastaların ağrı derecelendirmesinde etkili ve önemli faktör olup (Modaresi ve ark 2006, Oleson ve ark 2010) yapılan bir hayvan deneyinde elde edilen sonuçlara göre sağlıklı pulpaya göre enflame dental pulpadaki sinir hücrelerinin lokal anesteziye direnç gösterdiği belirtilmiştir (Modaresi ve ark 2008).

Hastaların premedikasyonda kullanılan ilaçların içeriğini bilmesi durumunda HPVAS skalası üzerinde işaretleyecekleri verilerde objektif olamayacakları ve ayrıca araştırmacının kullanılan ilacı bilmesi durumunda hastayı yönlendirme ihtimalleri söz konusu olabileceğinden (Mehlisch ve ark 1984); mevcut araştırma çift kör ve plasebo kontrollü olarak dizayn edilmiştir. Analjezik ilaçların etkinliğinin araştırılmasında plasebo ilaç grubu kullanılarak yapılan çalışmalar daha güvenilir bulunmaktadır (Zajicek 1995). Kontrol grubu olarak plasebo kullanılması sayesinde ilaç kullanan ve ilaç kullandığını düşünen hastalar arasındaki olası psikolojik etkinin de bertaraf edilmesi sağlanmıştır.

İrreversibl pulpitisli mandibular molar dişlerde anestezi başarısı üzerine preoperatif olarak farklı analjeziklerin etkisinin değerlendirildiği araştırmalarda plasebo olarak kullanılmak üzere boş ilaç kapsülleri içerisine pudra şekeri (Ianiro ve ark 2007), nişasta tozu (Modaresi ve ark 2006, Aggarwal ve ark 2010, Prasanna ve

ark 2011, Khademi ve ark 2012, Ramachandran ve ark 2012); mikrokristalin sellüloz tozu (Oleson ve ark 2010, Simson ve ark 2011) ve laktoz tozu (Parirokh ve ark 2010, Shahi ve ark 2013) konulduğu belirtilmektedir. Kaviani ve ark (2011) da analjezik ilaçları vişne suyu içerisinde eritmiş ve plasebo grubu olarak da içerisinde ilaç olmayan vişne suyu kullanmışlardır. Mevcut araştırmada plasebo grubu boş ilaç kapsülleri içerisine pudra şekeri konularak hazırlanmıştır.

İlaçların enteral yolla temel olarak verilme yolu oral yoldur. Oral yol en sık tercih edilen, en kullanışlı, en az maliyetli seçenektir. Oral yolla verilen ilaçlar tablet, kapsül, draje ve sıvı formlarda olabilir (Alpaslan 2006). Oral yolla verilen ilaçlar için absorpsiyon yeri özellikle incebağırsaklar, daha az miktarda mide ve kalınbağırsaklardır (Kayaalp 1998). Mevcut araştırmada kullanılan analjeziklerden parasetamol ve lornoksikam tablet, tramadol ise kapsül formundadır. Mevcut araştırma çift kör olarak dizayn edildiğinden, hastalara verilecek ilaçların aynı formda olmasını sağlamak amacıyla tüm ilaçlar bir eczacı tarafından kapsül formunda olacak şekilde hazırlanmıştır. Sonuç itibarıyla kullanılan ilaçların içeriğinde herhangi bir değişim olmaksızın sadece farmasötik ilaç şekilleri değiştirilmiş, ilaç emilim süresinin uzama ihtimali nedeniyle oluşabilecek oral biyoyararlanım (absorpsiyon hızı ve absorpsiyon derecesi) değişikliklerini bertaraf etmek amacıyla da tüm ilaçlar hastalara anestezi işlemlerine başlamadan 1 saat önce verilmiştir.

Mevcut araştırmamızda, araştırmaya dahil edilen hastaların yaş, cinsiyet, ilk baştaki ağrı skorları (HPVAS-1) ve diş tipi (alt 1. veya 2. molar) arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur ($p>0.05$) (Çizelge 3.1). Bu da, preoperatif olarak analjezik verilmesiyle elde edilen sonuçların direkt olarak karşılaştırılabilir olduğunu bir başka deyişle elde edilen sonuçlarda bu değişkenlerin anlamlı bir etkisinin söz konusu olmadığını göstermektedir.

Lidokain dişhekimleri ve endodontistler tarafından sıklıkla kullanılan ve kolay elde edilen bir anestezi solüsyondur (Modaresi ve ark 2006). Anestezi etkinlik üzerine yapılan birçok araştırmada lidokain anestezi solüsyon olarak karşılaştırma amaçlı olarak kullanılmıştır (Hinkley ve ark 1991, McLean ve ark 1993, Mikesell ve ark 2005, Evans ve ark 2008, Berberich ve ark 2009, Tortamano ve ark 2009, Kanaa ve ark 2012). Lidokaini artikain de dahil olmak üzere diğer

anestezik solüsyonlarla karşılaştıran çalışmalar pulpal anestezi başarısında ya çok az fark olduğunu ya da anlamlı bir fark olmadığını göstermektedir (Hinkley ve ark 1991, Evans ve ark 2008, Berberich ve ark 2009, Prasanna ve ark 2011, Kanaa ve ark 2012). Mikesell ve ark (2005) tarafından yapılan bir araştırmada İASB anestezisi sağlanmasında 1:100.000 epinefrin içeren %4'lük artikain ile 1:100.000 epinefrin içeren %2'lik lidokain arasında anlamlı bir fark olmadığı bulunmuştur. Sampaio ve ark (2012) irreversibl pulpitisli mandibular molar dişler üzerinde yaptıkları bir araştırmada 1:200.000 epinefrinli %0.5'lik bupivakain ile 1:100.000 epinefrinli %2'lik lidokaini anestezik etkinlik yönünden karşılaştırmışlar ve pulpal anestezi başarısını elektrikli pulpa testiyle değerlendirdiklerinde lidokainin bupivakainden istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha başarılı olduğunu belirtmişlerdir. Bir başka araştırmada ise irreversibl pulpitisli hastalarda yapılan İASB anestezisinde başarı oranı artikainde %24 bulunurken lidokainde %23 bulunmuştur (Claffey ve ark 2004). Ayrıca irreversibl pulpitisli dişlerde anestezi başarısı üzerine preoperatif ilaç kullanımı konusunda geçmişte yapılan araştırmaların tümünde anestezik solüsyon olarak lidokain kullanılmıştır (Modaresi ve ark 2006, Ianiro ve ark 2007, Aggarwal ve ark 2010, Oleson ve ark 2010, Parirokh ve ark 2010, Paul ve ark 2011, Simpson ve ark 2011, Khademi ve ark 2012, Ramachandran ve ark 2012, Shahi ve ark 2013). Mevcut araştırmamızda da, elde edilen sonuçların bu araştırma sonuçlarıyla karşılaştırılabilmesini sağlayabilmek amacıyla anestezik solüsyon olarak 1:80.000 epinefrin içeren %2'lik lidokain HCL kullanılmıştır.

Ancak mevcut tez konusuyla ilgili olarak geçmişte yapılan araştırmalarda hastalara uygulanan lidokain dozu konusunda farklılıklar olduğu dikkat çekmektedir. Bazı araştırmalarda 1 karpül (Modaresi ve ark 2006, Aggarwal ve ark 2010, Parirokh ve ark 2010, Prasanna ve ark 2011, Khademi ve ark 2012), bazılarında ise 2 karpül (Ianiro ve ark 2007, Oleson ve ark 2010, Simpson ve ark 2010, Kaviani ve ark 2011, Paul ve ark 2011, Stanley ve ark 2012) lidokain kullanıldığı belirtilmektedir. Araştırmalarda kullanılan solüsyonun neden 1 veya 2 karpül olduğuyla ilgili herhangi bir açıklamanın yapılmadığı bu durum, gerçekte aynı konuda yapılan araştırmalar arasında standardizasyon sağlanması konusunda bir problem oluşturmakta ve araştırma sonuçları arasında karşılaştırma yapılabilmesini zorlaştırmaktadır.

Mikesell ve ark (2008) tarafından yapılan bir araştırmada 1.8 ml lidokain ile 3.6 ml lidokain arasında pulpal anestezi açısından fark olup olmadığına bakılmış; araştırma sonucunda, uygulanan anesteziik solüsyon miktarları arasında anlamlı bir fark olmadığı ancak 3.6 ml uygulandığında anestezi süresinin uzadığı belirtilmiştir. Aggarwal ve ark (2012) ise; irreversibl pulpitisli mandibular molar dişlerde 1:200.000 epinefrinli lidokainin 1.8 ml veya 3.6 ml kullanılmasının pulpal anestezi başarısını arttırıp arttırmayacağını belirlemek üzere yaptıkları bir araştırmada, anesteziik solüsyon hacmini arttırmanın başarı oranını istatistiksel olarak anlamlı derecede arttırdığını belirtmişlerdir. Mevcut araştırmada da, esas araştırma konusu irreversibl pulpitisli hastalarda preoperatif analjezik kullanımının “standart” İASB uygulamaları için anestezi başarısını arttırıp arttırmadığının belirlenmesi olduğundan ve anesteziik solüsyon hacmini arttırmanın anestezi başarısı üzerine etkileri olabileceğinden araştırmaya dahil edilen her bir hastaya standart 1 karpül (1.8 ml) lidokain uygulanmıştır.

İrreversibl pulpitisli dişlerde anestezi başarısı üzerine preoperatif ilaç kullanımı konusunda geçmişte yapılan araştırmalarda uygulanan lidokainin epinefrin içeriğinde de farklılıklar söz konudur. Bazılarında 1:100.000 (Ianiro ve ark 2007, Oleson ve ark 2010, Paul ve ark 2011, Simpson ve ark 2011, Khademi ve ark 2012), bazılarında 1:200.000 (Aggarwal ve ark 2010, Prasanna ve ark 2011, Ramachandran ve ark 2012) ve bazılarında da 1:80.000 (Modaresi ve ark 2006, Parirokh ve ark 2010, Shahi ve ark 2013) epinefrin içeren %2’lik lidokain kullanılmıştır. Wali ve ark (2010) 1.8 ml 1:100.000 epinefrin içeren %2’lik lidokain, 1.8 ml 1:50.000 epinefrin içeren %2’lik lidokain ve 3.6 ml 1:50.000 epinefrin içeren %2’lik lidokain solüsyonlarının İASB anestezi başarısı üzerine etkisi olup olmadığını değerlendirmişler ve üç solüsyon arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını belirtmişlerdir. Dagher ve ark (1997) da 1:50.000, 1:80.000 ve 1:100.000 epinefrin içeren 1.8 ml %2’lik lidokain solüsyonlarının İASB anestezisinde başarı üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etkisi olmadığını bildirmişlerdir. Anesteziik solüsyon içerisindeki 1:100.000 epinefrin konsantrasyonunun dental işlemler için yeterli vazokonstriksiyon sağlamasından dolayı daha yüksek konsantrasyon kullanılmasından kaçınılmalıdır (Kim ve Trowbridge 1994). Sonuç itibariyle anesteziik solüsyondaki epinefrin konsantrasyonu artışıının anesteziik başarıdan çok

anestezi süresi üzerinde etkili olabileceği göz önüne alınarak (Mason ve ark 2009) mevcut araştırmada 1:80.000 epinefrin içerikli %2'lik lidokain kullanılmıştır.

Aynı konu üzerine yapılan önceki araştırmalarda hastalara premedikasyon uygulama ve anestezi işlemlerine başlama arasındaki süre bazılarında 30 dakika (Ianaro ve ark 2007, Kaviani ve ark 2011), bazılarında 45 dakika (Oleson ve ark 2010, Paul ve ark 2011, Simpson ve ark 2011, Khademi ve ark 2012), bazılarında ise 1 saattir (Modaresi ve ark 2006, Aggarwal ve ark 2010, Parirokh ve ark 2010, Prasanna ve ark 2011, Shahi ve ark 2013). Parasetamolün analjezik etkisi 30 dakikada başlar maksimum serum konsantrasyonuna (C_{max}) 1-3 saat arasında varır ve etkisi 3-4 saat sürer (Seymour ve ark 1999, Moller 2005, Smith ve Royal 2009). Lornoksikam oral olarak alındıktan sonra hızla emilir etkisi 30 dakikada başlar, C_{max} 'a 2.5 satte erişir ve etkisi 3-4 saat sürer (Byrav ve ark 2009). Tramadolün tamamına yakını oral olarak alındıktan sonra emilir, analjezik etkisi 60 dakikada kendini gösterir ve C_{max} 'a 2.2 saatte erişir (Rafa 1995, Kotob ve Lema 2006). Ortalama olarak etkisi 6 saat sürer (Rafa 1995). Bu bilgiler ışığında mevcut araştırmada hastalara premedikasyon amacıyla verilen ilaçların memnun edici plazma konsantrasyonuna ulaştığından emin olmak için, hastalara ilaçların verilmesinden 1 saat sonra anestezi işlemlerine geçilmiştir.

İrreversibl pulpsitli dişler için İASB anestezisi öncesinde premedikasyon amacıyla hastalara parasetamol ve parasetamol+ibuprofen veren Ianaro ve ark (2007), HPVAS testi sonucunda medikasyon nedeniyle ağrıda çok düşük seviyede bir azalma olduğunu belirtmişlerdir. Ancak araştırmacılar ikinci VAS'ta, ilk VAS skorlarından 2 veya daha fazla kademe ağrı azalması rapor eden hastaları çalışmadan çıkardıklarını da belirtmişlerdir. Bununla ilgili herhangi bir açıklamanın yapılmadığı araştırma sonucunda klinisyenin hastalar tarafından rapor edilen ağrı azalmasını göremeyebileceği ancak herşeye rağmen araştırma sonucunda anestezi başarı artışı yönünde eğilim olduğunu ifade etmişlerdir. Mevcut araştırmada ise plasebo da dahil olmak üzere tüm gruplarda HPVAS-2 skorlarının (ilaçların verilmesinden 1 saat sonraki HPVAS ağrı skorları) HPVAS-1 skorları (hastalardan teşhis aşamasında elde edilen HPVAS ağrı skorları) ile karşılaştırması, medikasyon nedeniyle ağrı seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı azalma olduğunu göstermiştir. İki araştırma arasında bu konudaki farklılığın nedenleri; Ianaro ve ark'nın ağrı skorlaması için Heft

Parker VAS yerine 10 seviyeli VAS kullanmaları, ikinci ağrı skorlarına premedikasyondan 30 dak sonra bakmaları ve ağrı skorlarında azalma belirten hastaları araştırmaya dahil etmemeleri olabilir. Ianiro ve ark (2007)' dan farklı olarak mevcut araştırmada ağrı skorları HPVAS' la değerlendirilmiş, ilaçların maksimum plazma konsantrasyon seviyelerine ulaşma süreleri gözönüne alınarak hastalara verildikten 1 saat sonra ağrı skorlaması yapılmış ve ağrı seviyesi skorları nedeniyle hiçbir hasta araştırmadan çıkarılmamıştır.

Ağrı fizyolojik komponentler yanısıra psikolojik komponentler de içeren oldukça kompleks bir duyudur (Merskey 1979, Cohen ve Brown 2002). Ağrı ve anksiyete arasında pozitif ilişki olduğu ve ağrılı durumlarda, artan anksiyete sebebi ile hastaların ağrı eşiğinin düştüğü bildirilmiştir (Sokol ve ark 1985, Gatchel 1992). Bu konuda yapılan 200'den fazla araştırma bulguları da cerrahi öncesi ve sonrası hasta korkularının giderilmesi ile postoperatif ağrı ve analjezik ihtiyacının azaldığını; kardiyovasküler ve solunum problemlerinin düzeldiğini ve iyileşme sürecinin hızlandığını göstermiştir (Kiecolt-Glaser ve ark 1998, Rosenberg 2002). Kök kanal tedavisi en fazla anksiyete sebebi olan dental işlemlerden biridir (Eli ve ark 1997). Yapılan bir araştırmada anksiyete seviyesi artan hastalarda elektrikli pulpa testinde düşük ağrı eşiği olduğu bulunmuştur (Lautch 1971). Ayrıca aşırı anksiyeteli hastalarda dental işlemler esnasında kontrol grubuna göre daha yüksek ağrı değerleri olduğu bildirilmiştir (Torabinejad ve ark 1994). Endodontik tedavi esnasında fazla ağrı ve korku hisseden hastalarda postoperatif ağrı ve korkunun arttığı da belirtilmiştir (Torabinejad ve ark 1988, Nakai ve ark 2000). Ağrı ve anksiyete aynı zamanda lokal anestezinin başarısız olmasına sebep olabilir (Kaufman ve ark 1984, Hargreaves ve Keiser 2002b). Ağrı ve anksiyetenin kontrol altına alınabilmesi için farmakolojik ajanlar kullanılabilir (Meechan 2005). Stanley ve ark (2012) semptomatik irreversibl pulpitisli hastalarda inhalasyon yolu ile verilen nitroz oksit sedasyonunun İASB anestezisi başarısı üzerine etkisini değerlendirmiş ve nitroz oksit grubunun plasebo grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha başarılı olduğunu belirtmişlerdir. Mevcut araştırma sonucunda deneysel gruplara benzer şekilde plasebo grubunda da ağrı seviyesinde istatistiksel olarak anlamlı bir azalma bulunması, ağrı duyusunun yukarıda bahsedildiği şekilde multifaktöryel bir olgu olmasıyla ilişkili olabilir. Ağrı nedeniyle kliniğe başvuran hastalarda hekimin onlarla ilgilenip ilaç vermesi ve 1 saat içinde tedaviye alınacağını belirtmesi hasta

psikolojisi üzerinde olumlu etkiye sahip olarak hissedilen ağrı seviyesinin azalmasında analjezik verilen hastalar kadar etkili olmuş olabilir.

İrreversibl pulpitisli alt molar dişlerde İASB anestezi başarısı üzerine premedikasyonun etkisini araştıran çalışmaların bazılarında araştırmaya tüm molar dişler dahil edilirken (Modaresi ve ark 2006, Ianaro ve ark 2007, Oleson ve ark 2010, Simpson ve ark 2011), bazılarında üçüncü molar dişler dahil edilmemiştir (Aggarwal ve ark 2010, Parirokh ve ark 2010, Prasanna ve ark 2010, Paul ve ark 2011, Khademi ve ark 2012, Shahi ve ark 2013). Mevcut araştırmada da kliniğe başvuran ve irreversible pulpitis teşhisi konulan hastalarda diş grupları arasında ağrı algılama, anatomik varyasyonlar gibi birtakım farklılıkların anestezi başarısızlığına etki olasılığı göz önüne alınarak, üçüncü molar dişler için kök kanal tedavi endikasyonunun nispeten daha az sayıda olması nedeniyle bu dişler araştırmaya dahil edilmemiştir.

Polycarpou ve ark (2005) kanal tedavisi uygulanan hastaların %12'sinde postoperatif ağrı oluştuğunu belirtmiş ve bu ağrıda şiddetli preoperatif ağrının, hastaya daha önce ağrılı bir dental işlem yapılmış olmasının ve hastanın bayan olmasının yani cinsiyetin önemli faktörler olduğunu bildirmişlerdir. Endodonti alanında yapılan diğer bazı çalışmalarda da cinsiyetin ağrı kıyaslamasında fark gösterdiği, kadınların erkeklere göre daha yüksek seviyede ağrı bildirdiği belirtilmiştir (Torabinejad ve ark 1988, Walton ve Fouad 1992). Gear ve ark (1996) yaptıkları bir araştırmada oral cerrahi işlemler sonrasında intravenöz olarak verilen pentazokainin kadınlarda erkeklere göre üç saat daha uzun süre analjezi sağladığını bulmuşlardır. Ryan ve ark (2008) tarafından yapılan bir araştırmada ise endodontik kaynaklı postoperatif ağrının giderilmesi için verilen analjezik ilaçların etkisinde cinsiyetlere göre istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını bulmuşlar, ancak erkeklerde kadınlara göre VAS değerleri ortalamasında daha yüksek değerler elde edildiğini belirtmişlerdir. Mevcut araştırma sonucunda plasebo da dahil olmak üzere tüm gruplara kadın-erkek dağılımları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir olmadığı ($p>0.05$) bulunduğundan, elde edilen sonuçlar üzerinde cinsiyetin olası etkisinin söz konusu olmadığı söylenebilir.

Modaresi ve ark (2006) irreversible pulpitisli hastalarda derin anestezi elde etmek için ibuprofen ve parasetamol+kodein kombinasyonu ile oral premedikasyonu

tavsiye etmişlerdir. Araştırmacılar anestezi derinliğini elektrikli pulpa testiyle (EPT) değerlendirmiş, kök kanal tedavi işlemleri esnasında hissedilen ağrıyı başarı-başarısızlık değerlendirmesine dahil etmemişlerdir. Ancak endodontide anestezi teknikleri ve farklı anesteziik solüsyonların etkinliklerini değerlendiren araştırmaların çoğunda hastalardaki ağrı değerlendirmelerinin HPVAS kullanılarak yapıldığı ve başarı-başarısızlık değerlendirmelerinin endodontik işlemler esnasında hissedilen ağrı skorlarına dayanılarak yapıldığı görülmektedir (Claffey ve ark 2004, Mikesell ve ark 2005, Bigby ve ark 2007, McCartney ve ark 2007, Aggarwal ve ark 2010, Oleson ve ark 2010, Parirokh ve ark 2010, Simpson 2010). Bu nedenle mevcut araştırmada elde edilen sonuçların diğer araştırma sonuçlarıyla karşılaştırılıp yorumlanmasını kolaylaştırmak amacıyla, farklı analjeziklerle premedikasyonun anesteziik başarı üzerine etkisi hastaların HPVAS üzerinde yaptıkları ağrı skorlaması verilerine dayanılarak değerlendirilmiştir.

İrreversibl pulpitisli dişlere soğuk uygulandığında ani ve bir süre devam eden orta-şiddetli bir ağrı meydana gelmesi önemli bir teşhis kriteridir (Ianiro ve ark 2007). Endodontide diş vitalitesini değerlendirmede soğuk testi sıklıkla önerilir (Hsiao-Wu ve ark 2007, Weisleder ve ark 2009). Petersson ve ark (1999); pulpa vitalitesini belirlemede soğuk testini %90, sıcak testini %83 ve elektrikli pulpa testini ise %84 oranında başarılı bulmuşlardır. Fuss ve ark (1986) da tetrafluoroetan içerikli soğuk testinin etil klorür ve buzdan daha güvenilir olduğunu göstermişlerdir. Bu nedenle mevcut araştırmada irreversible pulpitis teşhisi Green Endo-Ice (1,1,1,2 tetrafluoroethane; Hygenic Corp. Akron, OH, ABD) kullanılarak doğrulanmış, spontan ağrısı olan ancak soğuk testine duyarlılık göstermeyen hastalar araştırmaya dahil edilmemiştir.

İrreversibl pulpitisli dişlerde İASB anesteziinde başarı elde etmeye yönelik olarak hastalara preoperatif oral medikasyon amacıyla farklı analjezik ilaç verilen araştırmaların çoğunda, anestezi sonrasında endodontik tedavi yapılmasına izin vermeyecek kadar hassas dişlerde yani anestezinin başarısız olduğu dişlerde PDL, intraosseöz veya intrapulpal yardımcı anestezi teknikleri uygulamak suretiyle işlemlerin tamamlandığı belirtilmiştir (Ianiro ve ark 2007, Parirokh ve ark 2010, Kaviani ve ark 2011, Paul ve ark 2011, Prasanna 2011, Simpson ve ark 2011, Stanley ve ark 2012,). Benzer şekilde mevcut araştırmada da İASB anestezi başarısızlığı

nedeniyle işlemlere devam edilememesi durumunda tedaviler hastalara PDL veya intrapulpal yardımcı anestezi teknikleri uygulanmak suretiyle tamamlanmıştır.

.

5. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Mevcut araştırmada İASB anestezi başarısı üzerine preoperatif oral medikasyon amacıyla verilen analjezik ilaçlar (1000 mg parasetamol, 8 mg lornoksikam) ve ilaç kombinasyonlarının (1000 mg parasetamol+50 mg tramadol, 8 mg lornoksikam+50 mg tramadol) etkisi plasebo kontrollü olarak değerlendirilmiştir. Araştırma sonucunda İASB anestezi başarısı yönünden plasebo da dahil olmak üzere gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır. Araştırma limitasyonları da göz önünde tutulmak şartıyla sonuç olarak; irreversibl pulpitisli molar dişe sahip hastalarda standart İASB anestezi başarı oranını arttırmak üzere preoperatif analjezik uygulamanın anestezi başarısını arttırmada tavsiye edilebilmesi için farklı analjezik ve/veya analjezik kombinasyonlarıyla veya farklı doz ve uygulama şekilleri kullanılarak yapılacak daha fazla sayıda araştırmaya ihtiyaç olduğu söylenebilir.

2. Araştırmada plasebo grubu da dahil olmak üzere tüm gruplarda HPVAS-1 ile HPVAS-2 skorları arasında azalma yönünde bir eğilim gözlenmiştir. Bu sonuca göre ağrı duyusu algılanmasında psikolojik komponentlerin fizyolojik komponentler kadar önemli olabileceği, bir başka deyişle tedavi sürecinde psikolojik faktörlerin analjezikler kadar etkili bir faktör olabileceği göz önüne alınmalıdır.

3. Mevcut araştırma sonucunda irreversibl pulpitisli molar dişlerde oral premedikasyona rağmen standart İASB anestezi başarısızlık oranı %44 olarak bulunduğundan bu tür dişlerde uygulanacak standart İASB anestezisi için başarıyı arttırma yönünde; klinik olarak etkili ve uluslararası kabul edilmiş bir uygulama tavsiye edilinceye kadar PDL, intraosseoz veya intrapulpal yardımcı anestezi tekniklerinden faydalanılacak gibi görünmektedir. Dolayısıyla dişhekimlerinin bu anestezi tekniklerini de avantaj ve dezavantajları da dahil olmak üzere tüm yönleriyle bilmeleri ve uygulamak için gerekli ekipmanlara sahip olmaları tavsiye edilebilir.

6. ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

İrreversibl Pulpitisli Mandibular Molar Dişlerde Anestezi Başarısı Üzerine Preoperatif Analjezik İlaçların Etkisi

“Arslan TERLEMEZ”

Endodonti Anabilim Dalı

DOKTORA TEZİ / KONYA-2013

İrreversibl pulpitisli hastalarda inferior alveolar sinir blok (İASB) anestezisinin başarısı azalmaktadır. Bu araştırmanın amacı irreversible pulpitisli hastalarda preoperatif olarak verilen farklı analjezik ilaçların İASB anestezisi başarısı üzerine etkisinin araştırılmasıdır.

Plasebo kontrollü ve çift kör dizayn edilen klinik çalışmada, mandibular molar dişine irreversible pulpitis teşhisi konulan, 150 hasta rastgele 5 gruba ayrıldı (her bir grupta 30 hasta). Lokal anestezi uygulanmasından bir saat önce her bir hastaya rastgele olacak şekilde; plasebo, 1000 mg parasetamol, 8 mg lornoksikam, 1000 mg parasetamol + 50 mg tramadol ve 8 mg lornoksikam + 50 mg tramadol ilaç gruplarından biri verildi. Hastaların tümünde 1.8 ml, 1:80.000 epinefrin içeren %2'lik lidokain ile standart İASB anestezisi yapıldı. Hastaların ilaç verilmeden önce hissettikleri ağrı, ilaç alınmasından 1 saat sonra hissettikleri ağrı ile anestezi yapıldıktan 15 dakika sonra kavite açarken ve kanal preperasyonu yaparken hissettikleri ağrı skorları Heft-Parker Visual Analog Skala üzerine kaydedildi. Elde edilen veriler tek yönlü varyans ve paired T-testleri ile istatistiksel olarak değerlendirildi. Plasebo, parasetamol, lornoksikam, parasetamol+tramadol, lornoksikam+tramadol grupları için anestezi başarı oranları sırasıyla %60, %66, %54, %50 and %54 idi. Gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0.05$).

Mevcut araştırma limitasyonları içerisinde, irreversible pulpitisli alt molar dişler için İASB anestezisi başarısı üzerine preoperatif olarak verilen parasetamol ve lornoksikam ile parasetamol+tramadol ve lornoksikam+tramadol ilaç kombinasyonları anlamlı bir etkiye sahip değildir.

Anahtar kelimeler: İrreversibl pulpitis, inferior alveolar sinir blok, analjezik ilaç

7. SUMMARY

The Effect of Preoperative Analgesic Drugs on the Success of the Local Anesthesia for Mandibular Molar Teeth with Irreversible Pulpitis

Anesthetic efficacy of inferior alveolar nerve block (IANB) decreases in patients with irreversible pulpitis. The purpose of this study was to evaluate the effect of the administration of different preoperative analgesic drugs on the success of IANB in mandibular molars with irreversible pulpitis.

In a double-blind, placebo controlled clinical trial, 150 patients (30 per group) with irreversible pulpitis were given placebo, 1000 mg paracetamol, 8 mg lornoxicam, 1000 mg paracetamol + 50 mg tramadol and, 8 mg lornoxicam + 50 mg tramadol 1 hour before IANB anesthesia. All patients received standard IANB of 1.8 ml 2% lidocaine with 1:80.000 epinephrine. Each patient recorded their pain score on a Heft-Parker visual analog scale before taking medication, 1 hour after drug, 15 minutes after anesthesia during access cavity preperation and during root canal instrumentation. Data were statistically analyzed by the one-way ANOVA and Paired T-tests. Overall success rates for placebo, paracetamol, lornoxicam, paracetamol+tramadol and lornoxicam+tramadol were 60%, 66%, 54%, 50% and 54%, respectively. There was no statistically significant difference between the groups ($p>0.05$).

Within the limitations of the current study, preoperative administration of paracetamol, lornoxicam, paracetamol+tramadol or lornoxicam+tramadol have no significant effect on the success rates of IANB for mandibular molars with irreversible pulpitis.

Key words: Irreversible pulpitis, inferior alveolar nerve block, analgesic drugs

8. KAYNAKLAR

1. Aggarwal V, Singla M, Kabi D. Comparative evaluation of effect of preoperative oral medication of ibuprofen and ketorolac on anesthetic efficacy of inferior alveolar nerve block with lidocaine in patients with irreversible pulpitis: a prospective, double-blind, randomized clinical trial. *J Endod.* 2010;36:375-8.
2. Aggarwal V, Singla M, Rizvi A, Miglani S. Comparative evaluation of local infiltration of articaine, articaine plus ketorolac, and dexamethasone on anesthetic efficacy of inferior alveolar nerve block with lidocaine in patients with irreversible pulpitis. *J Endod.* 2011;37:445-9.
3. Aggarwal V, Singla M, Miglani S, Kohli S, Singh S. Comparative Evaluation of 1.8 mL and 3.6 mL of 2% Lidocaine with 1:200,000 Epinephrine for Inferior Alveolar Nerve Block in Patients with Irreversible Pulpitis: A Prospective, Randomized Single-blind Study. *J Endod.* 2012;38:753-6.
4. Aitken AE, Richardson TA, Morgan ET. Regulation of drug-metabolizing enzymes and transporters in inflammation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2006;46:123-49.
5. Akinosi JO. A new approach to the mandibular nerve block. *Br J Oral Surg.* 1977;15:83-7.
6. Allen GD. Dental anesthesia and analgesia. Baltimore, Williams&Wilkins. 1984.1-432
7. Alpaslan C. Dişhekimliğinde sık kullanılan ilaçlar, Ankara, Atlas Kitapçılık, 2006; 1-50
8. Ang ET, Lassale B, Goldfarb G. Continuous axillary brachial plexus block--a clinical and anatomical study. *Anesth Analg.* 1984;63:680-4.
9. Antonijevic I, Mousa SA, Schafer M, Stein C. Perineurial defect and peripheral opioid analgesia in inflammation. *J Neurosci.* 1995;15:165-72.
10. Arbuckle JB, Docherty RJ. Expression of tetrodotoxin-resistant sodium channels in capsaicin-sensitive dorsal root ganglion neurons of adult rats. *Neurosci Lett.* 1995;185:70-3.
11. Armstrong D, Dry RM, Keele CA, Markham JW. Observations on chemical excitants of cutaneous pain in man. *J Physiol.* 1953;120:326-51.
12. Aronoff DM. Aspirin and Reye's syndrome: discovery of aspirin and paracetamol. *Drug Saf.* 2002;25:751.
13. Aronson MD. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, traditional opioids, and tramadol: contrasting therapies for the treatment of chronic pain. *Clin Ther.* 1997;19:420-32; discussion 367-8.
14. Arslan H, Topcuoglu HS, Aladag H. Effectiveness of tenoxicam and ibuprofen for pain prevention following endodontic therapy in comparison to placebo: a randomized double-blind clinical trial. *J Oral Sci.* 2011;53:157-61.
15. Atzpodiën E, Mehdi N, Clarke D, Radhofer-Welte S. Subacute and chronic oral toxicity of lornoxicam in cynomolgus monkeys. *Food Chem Toxicol.* 1997;35:465-74.
16. Balfour JA, Fitton A, Barradell LB. Lornoxicam. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of painful and inflammatory conditions. *Drugs.* 1996;51:639-57.
17. Bannwarth B, Netter P, Lapicque F, Gillet P, Pere P, Boccard E ve ark. Plasma and cerebrospinal fluid concentrations of paracetamol after a single intravenous dose of propacetamol. *Br J Clin Pharmacol.* 1992;34:79-81.
18. Barthel CR, Hülsmann M, Schafer E, Eds. Problems in dental anesthesia. In M. Hülsmann and E. Schafer. Problems in endodontics. London, Quintessence.2009. 115-26.
19. Beck A, Salem K, Krischak G, Kinzl L, Bischoff M, Schmelz A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAEDs) in the perioperative phase in traumatology and orthopedics effects on bone healing. *Oper Orthop Traumatol.* 2005;17:569-78.
20. Becker DE, Reed KL. Essentials of local anesthetic pharmacology. *Anesth Prog.* 2006;53:98-108; quiz 09-10.
21. Bellville JW, Escarraga LA, Wallenstein SL, Houde RW. The respiratory effects of codeine and morphine in man. *Clin Pharmacol Ther.* 1968;9:435-41.
22. Berberich G, Reader A, Drum M, Nusstein J, Beck M. A prospective, randomized, double-blind comparison of the anesthetic efficacy of two percent lidocaine with 1:100,000 and 1:50,000 epinephrine and three percent mepivacaine in the intraoral, infraorbital nerve block. *J Endod.* 2009;35:1498-504.
23. Berg J, Fellier H, Christoph T, Grarup J, Stimmeder D. The analgesic NSAED lornoxicam inhibits cyclooxygenase (COX)-1/-2, inducible nitric oxide synthase (iNOS), and the formation of interleukin (IL)-6 in vitro. *İnflamm Res.* 1999;48:369-79.

24. Berns JM, Sadove MS. Mandibular block injection: a method of study using an injected radiopaque material. *J Am Dent Assoc.* 1962;65:735-45.
25. Bigby J, Reader A, Nusstein J, Beck M. Anesthetic efficacy of lidocaine/meperidine for inferior alveolar nerve blocks in patients with irreversible pulpitis. *J Endod.* 2007;33:7-10.
26. Birchfield J, Rosenberg PA. Role of the anesthetic solution in intrapulpal anesthesia. *J Endod.* 1975;1:26-7.
27. Bjorkman R, Hallman KM, Hedner J, Hedner T, Henning M. Acetaminophen blocks spinal hyperalgesia induced by NMDA and substance P. *Pain.* 1994;57:259-64.
28. Bjornsson GA, Haanaes HR, Skoglund LA. A randomized, double-blind crossover trial of paracetamol 1000 mg four times daily vs ibuprofen 600 mg: effect on swelling and other postoperative events after third molar surgery. *Br J Clin Pharmacol.* 2003a;55:405-12.
29. Bjornsson GA, Haanaes HR, Skoglund LA. Naproxen 500 mg bid versus acetaminophen 1000 mg qid: effect on swelling and other acute postoperative events after bilateral third molar surgery. *J Clin Pharmacol.* 2003b;43:849-58.
30. Björn H, Huldt S. Electrical excitation of teeth. *Swed Dent J Suppl.* 1946;39:6-100.
31. Bley KR, Hunter JC, Eglen RM, Smith JA. The role of IP prostanoid receptors in inflammatory pain. *Trends Pharmacol Sci.* 1998;19:141-7.
32. Bonnefont J, Alloui A, Chapuy E, Clottes E, Eschalier A. Orally administered paracetamol does not act locally in the rat formalin test: evidence for a supraspinal, serotonin-dependent antinociceptive mechanism. *Anesthesiology.* 2003;99:976-81.
33. Bonnefont J, Daulhac L, Etienne M, Chapuy E, Mallet C, Ouchchane L ve ark. Acetaminophen recruits spinal p42/p44 MAPKs and GH/IGF-1 receptors to produce analgesia via the serotonergic system. *Mol Pharmacol.* 2007;71:407-15.
34. Botting RM, Botting JH. *Clinical Drug Investigation*, Adis International Limited. 2000
35. Boutaud O, Aronoff DM, Richardson JH, Marnett LJ, Oates JA. Determinants of the cellular specificity of acetaminophen as an inhibitor of prostaglandin H(2) synthases. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2002;99:7130-5.
36. Bremer G. Measurements of special significance in connection with anesthesia of the inferior alveolar nerve. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1952;5:966-88.
37. Bresalier RS, Sandler RS, Quan H, Bolognese JA, Oxenius B, Horgan K ve ark. Cardiovascular events associated with rofecoxib in a colorectal adenoma chemoprevention trial. *N Engl J Med.* 2005;352:1092-102.
38. Brooks P, Emery P, Evans JF, Fenner H, Hawkey CJ, Patrono C ve ark. Interpreting the clinical significance of the differential inhibition of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2. *Rheumatology (Oxford).* 1999;38:779-88.
39. Brown RS. Local anesthetics. *Dent Clin North Am.* 1994;38:619-32.
40. Buckley JA, Ciancio SG, McMullen JA. Efficacy of epinephrine concentration in local anesthesia during periodontal surgery. *J Periodontol.* 1984;55:653-7.
41. Bujalska M. Effect of cyclooxygenase and NO synthase inhibitors administered centrally on antinociceptive action of acetaminophen (Part II). *Pol J Pharmacol.* 2003;55:1001-11.
42. Bunczak-Reeh MA, Hargreaves KM. Effect of inflammation on the delivery of drugs to dental pulp. *J Endod.* 1998;24:822-5.
43. Byers MR, Taylor PE, Khayat BG, Kimberly CL. Effects of injury and inflammation on pulpal and periapical nerves. *J Endod.* 1990;16:78-84.
44. Byers MR, Narhi MV. Dental injury models: experimental tools for understanding neuroinflammatory interactions and polymodal nociceptor functions. *Crit Rev Oral Biol Med.* 1999;10:4-39.
45. Byers MR, Narhi M. *Nerve Supply of the Pulpodentin Complex and Responses to Injury*. Chicago, Quintessence. 2002
46. Byrav P, Medhi A, Prakash A, Patyar S, Wadhwa S. Lornoxicam: a newer NSAED. *Int. Journal of Postgraduate Institute of Medical Education and Research.* 2009;20:27-31.
47. Camarda AJ, Hochman MN, Franco L, Naseri L. A prospective clinical patient study evaluating the effect of increasing anesthetic volume on inferior alveolar nerve block success rate. *Quintessence Int.* 2007;38:e521-6.
48. Camejo G, Villegas GM, Barnola FV, Villegas R. Characterization of two different membrane fractions isolated from the first stellar nerves of the squid *Dosidicus gigas*. *Biochim Biophys Acta.* 1969;193:247-59.
49. Cannell H, Cannon PD. Intraosseous injections of lignocaine local anaesthetics. *Br Dent J.* 1976;141:48-50.

50. Catterall WA. From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron*. 2000;26:13-25.
51. Chandrasekharan NV, Dai H, Roos KL, Evanson NK, Tomsik J, Elton TS ve ark. COX-3, a cyclooxygenase-1 variant inhibited by acetaminophen and other analgesic/antipyretic drugs: cloning, structure, and expression. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2002;99:13926-31.
52. Chaney MA, Kerby R, Reader A, Beck FM, Meyers WJ, Weaver J. An evaluation of lidocaine hydrocarbonate compared with lidocaine hydrochloride for inferior alveolar nerve block. *Anesth Prog*. 1991;38:212-6.
53. Chaudhary P, Martenson ME, Baumann TK. Vanilloid receptor expression and capsaicin excitation of rat dental primary afferent neurons. *J Dent Res*. 2001;80:1518-23.
54. Chiu WK, Cheung LK. Efficacy of preoperative oral rofecoxib in pain control for third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;99:e47-53.
55. Choi BD, Jeong SJ, Wang G, Kim HJ, Kim BO, Hwang HK ve ark. Temporal induction of secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI) in odontoblasts by lipopolysaccharide and wound infection. *J Endod*. 2009;35:997-1002.
56. Claffey E, Reader A, Nusstein J, Beck M, Weaver J. Anesthetic efficacy of articaine for inferior alveolar nerve blocks in patients with irreversible pulpitis. *J Endod*. 2004;30:568-71.
57. Clark K, Reader A, Beck M, Meyers WJ. Anesthetic efficacy of an infiltration in mandibular anterior teeth following an inferior alveolar nerve block. *Anesth Prog*. 2002;49:49-55.
58. Clissold SP. Paracetamol and phenacetin. *Drugs*. 1986;32 Suppl 4:46-59.
59. Cohen BI, Pagnillo MK, Musikant BL, Deutsch AS. Formaldehyde evaluation from endodontic materials. *Oral Health*. 1998;88:37-9.
60. Cohen HP, Cha BY, Spangberg LS. Endodontic anesthesia in mandibular molars: a clinical study. *J Endod*. 1993;19:370-3.
61. Cohen JS, Reader A, Fertel R, Beck M, Meyers WJ. A radioimmunoassay determination of the concentrations of prostaglandins E2 and F2alpha in painful and asymptomatic human dental pulps. *J Endod*. 1985;11:330-5.
62. Cohen S, Brown DC, Eds. Orofacial pain emergencies: Endodontic diagnoses and management. In S. Cohen and R. C. Burns. *Pathways of the pulp*. St. Louis, Mosby. 2002. 32-77.
63. Collins M, Young I, Sweeney P, Fenn GC, Stratford ME, Wilson A ve ark. The effect of tramadol on dento-alveolar surgical pain. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1997;35:54-8.
64. Cooper S, Hersh EV, Smith B. Lornoxicam: Analgesic efficacy and safety of a new oxicam derivate. *Advances in therapy*. 1996;13:67-77.
65. Covino BG. Comparative clinical pharmacology of local anesthetic agents. *Anesthesiology*. 1971;35:158-67.
66. Covino BG. Pharmacology of local anesthetic agents. *Ration Drug Ther*. 1987;21:1-9.
67. Coward K, Plumpton C, Facer P, Birch R, Carlstedt T, Tate S ve ark. Immunolocalization of SNS/PN3 and NaN/SNS2 sodium channels in human pain states. *Pain*. 2000;85:41-50.
68. Crofford LJ, Lipsky PE, Brooks P, Abramson SB, Simon LS, van de Putte LB. Basic biology and clinical application of specific cyclooxygenase-2 inhibitors. *Arthritis Rheum*. 2000;43:4-13.
69. Cruz EV, Quengua JB, Gutierrez IL, Abreu MA, Uy HG. A comparative study: classical, Akinosi, and Gow-Gates techniques of mandibular nerve block. *J Philipp Dent Assoc*. 1994;46:13-9.
70. D'Souza JE, Walton RE, Peterson LC. Periodontal ligament injection: an evaluation of the extent of anesthesia and postinjection discomfort. *J Am Dent Assoc*. 1987;114:341-4.
71. Dagher FB, Yared GM, Machtou P. An evaluation of 2% lidocaine with different concentrations of epinephrine for inferior alveolar nerve block. *J Endod*. 1997;23:178-80.
72. Dahm P, Nitescu P, Appelgren L, Curelaru I. Efficacy and technical complications of long-term continuous intraspinal infusions of opioid and/or bupivacaine in refractory nonmalignant pain: a comparison between the epidural and the intrathecal approach with externalized or implanted catheters and infusion pumps. *Clin J Pain*. 1998;14:4-16.
73. Davidson MJ. Bevel-oriented mandibular injections: needle deflection can be beneficial. *Gen Dent*. 1989;37:410-2.
74. Dershwitz M, Randel GI, Rosow CE, Fragen RJ, Connors PM, Librojo ES ve ark. Initial clinical experience with remifentanyl, a new opioid metabolized by esterases. *Anesth Analg*. 1995;81:619-23.
75. Dionne R. Oral sedation. *Compend Contin Educ Dent*. 1998;19:868-70, 72, 74 passim.
76. Dionne RA. Suppression of dental pain by the preoperative administration of flurbiprofen. *Am J Med*. 1986;80:41-9.

77. Doroschak AM, Bowles WR, Hargreaves KM. Evaluation of the combination of flurbiprofen and tramadol for management of endodontic pain. *J Endod.* 1999;25:660-3.
78. Dray A. Inflammatory mediators of pain. *Br J Anaesth.* 1995;75:125-31.
79. Dubner R. Hyperalgesia and expanded receptive fields. *Pain.* 1992;48:3-4.
80. Duellman TJ, Gaffigan C, Milbrandt JC, Allan DG. Multi-modal, pre-emptive analgesia decreases the length of hospital stay following total joint arthroplasty. *Orthopedics.* 2009;32:167.
81. Dunbar D, Reader A, Nist R, Beck M, Meyers WJ. Anesthetic efficacy of the intraosseous injection after an inferior alveolar nerve block. *J Endod.* 1996;22:481-6.
82. Dural E. Farmakoloji. İstanbul, Nobel Kitabevleri Ltd.Şti. 2002.143-53,202-29
83. Dworkin SF. Anxiety and performance in the dental environment: An experimental investigation. *J Am Soc Psychosom Dent Med.* 1967;14:88-103.
84. Ebell MH. NSAEDs vs. opiates for pain in acute renal colic. *Am Fam Physician.* 2004;70:1682.
85. Eli I, Bar-Tal Y, Fuss Z, Silberg A. Effect of intended treatment on anxiety and on reaction to electric pulp stimulation in dental patients. *J Endod.* 1997;23:694-7.
86. Erdine S. Opioid Analjezikler. Türkiye, Nobel matbaacılık. 2000.494-509
87. Evans G, Nusstein J, Drum M, Reader A, Beck M. A prospective, randomized, double-blind comparison of articaine and lidocaine for maksillary infiltrations. *J Endod.* 2008;34:389-93.
88. Fernandez C, Reader A, Beck M, Nusstein J. A prospective, randomized, double-blind comparison of bupivacaine and lidocaine for inferior alveolar nerve blocks. *J Endod.* 2005;31:499-503.
89. Ferreira SH, Moncada S, Parsons M, Vane JR. Proceedings: the concomitant release of bradykinin and prostaglandin in the inflammatory response to carrageenin. *Br J Pharmacol.* 1974;52:108P-09P.
90. Fields H. Pain. NewYork, MCGraw-Hill. 1987.32.s.
91. Fink BR, Aasheim GM, Levy BA. Neural pharmacokinetics of epinephrine. *Anesthesiology.* 1978;48:263-6.
92. Fiset L, Getz T, Milgrom P, Weinstein P. Local anesthetic failure: diagnosis and management strategies. *Gen Dent.* 1989;37:414-7.
93. Fragouli E, Dechouniotis G, Georgopoulou M. Anesthesia in endodontics. *Endo (Lond Engl)* 2008;2:171-84.
94. Franz DN, Perry RS. Mechanisms for differential block among single myelinated and non-myelinated axons by procaine. *J Physiol.* 1974;236:193-210.
95. Fuss Z, Trowbridge H, Bender IB, Rickoff B, Sorin S. Assessment of reliability of electrical and thermal pulp testing agents. *J Endod.* 1986;12:301-5.
96. Gajraj NM. The effect of cyclooxygenase-2 inhibitors on bone healing. *Reg Anesth Pain Med.* 2003;28:456-65.
97. Gale EN. Fears of the dental situation. *J Dent Res.* 1972;51:964-6.
98. Garavito RM, DeWitt DL. The cyclooxygenase isoforms: structural insights into the conversion of arachidonic acid to prostaglandins. *Biochim Biophys Acta.* 1999;1441:278-87.
99. Garcia Rodriguez LA, Jick H. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet.* 1994;343:769-72.
100. Garcia VG, Takano RY, Fernandes LA, de Almeida JM, Theodoro LH. Treatment of experimental periodontal disease by a selective inhibitor of cyclooxygenase-2 with scaling and root planing (SRP). *İnflammopharmacology.* 2010;18:293-301.
101. Garisto GA, Gaffen AS, Lawrence HP, Tenenbaum HC, Haas DA. Occurrence of paresthesia after dental local anesthetic administration in the United States. *J Am Dent Assoc.* 2010;141:836-44.
102. Gatchel RJ. Managing anxiety and pain during dental treatment. *J Am Dent Assoc.* 1992;123:37-41.
103. Gear RW, Gordon NC, Heller PH, Paul S, Miaskowski C, Levine JD. Gender difference in analgesic response to the kappa-opioid pentazocine. *Neurosci Lett.* 1996;205:207-9.
104. Gold MS, Reichling DB, Shuster MJ, Levine JD. Hyperalgesic agents increase a tetrodotoxin-resistant Na⁺ current in nociceptors. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1996;93:1108-12.
105. Gold MS. Tetrodotoxin-resistant Na⁺ currents and inflammatory hyperalgesia. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96:7645-9.
106. Goldberg S, Reader A, Drum M, Nusstein J, Beck M. Comparison of the anesthetic efficacy of the conventional inferior alveolar, Gow-Gates, and Vazirani-Akinosi techniques. *J Endod.* 2008;34:1306-11.
107. Goldblatt WM. A depressor substance in seminal fluid. *J Soc Chem Ind.* 1933;52:1056-57.

108. Gollapudi RR, Teirstein PS, Stevenson DD, Simon RA. Aspirin sensitivity: implications for patients with coronary artery disease. *JAMA*. 2004;292:3017-23.
109. Gow-Gates GA. Mandibular conduction anesthesia: a new technique using extraoral landmarks. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1973;36:321-8.
110. Graham GG, Scott KF. Mechanism of action of paracetamol. *Am J Ther*. 2005;12:46-55.
111. Green GA. Understanding NSAEDs: from aspirin to COX-2. *Clin Cornerstone*. 2001;3:50-60.
112. Griffin MR, Yared A, Ray WA. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and acute renal failure in elderly persons. *Am J Epidemiol*. 2000;151:488-96.
113. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet*. 2004;43:879-923.
114. Haas DA, Harper DG, Saso MA, Young ER. Comparison of articaine and prilocaine anesthesia by infiltration in maksillary and mandibular arches. *Anesth Prog*. 1990;37:230-7.
115. Haas DA, Lennon D. A 21 year retrospective study of reports of paresthesia following local anesthetic administration. *J Can Dent Assoc*. 1995;61:319-20, 23-6, 29-30.
116. Haas DA. Oral and inhalation conscious sedation. *Dent Clin North Am*. 1999;43:341-59.
117. Hall PE, Derry S, Moore RA, McQuay HJ. Single dose oral lornoxicam for acute postoperative pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;CD007441.
118. Handler LE, Albers DD. The effects of the vasoconstrictor epinephrine on the duration of pulpal anesthesia using the intraligamentary injection. *J Am Dent Assoc*. 1987;114:807-9.
119. Hannan L, Reader A, Nist R, Beck M, Meyers WJ. The use of ultrasound for guiding needle placement for inferior alveolar nerve blocks. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999;87:658-65.
120. Harati Y, Gooch C, Swenson M, Edelman S, Greene D, Raskin P ve ark. Double-blind randomized trial of tramadol for the treatment of the pain of diabetic neuropathy. *Neurology*. 1998;50:1842-6.
121. Hardy JD, Wolff HG, Goodell H. Pain reaction and sensations. NewYork, Hafner. 1967
122. Hargreaves K, Dryden JA, Schwarze M, Gracia N, Martin W, Flores C. Development of a Model to Evolute Phenotypic Plasticity in Human Nociceptors. *Neurosci Lett*. 2000;
123. Hargreaves K. Pain Mechanisms of Pulpodentin Complex. Chicago, Quintessence Publications. 2002
124. Hargreaves K, Keiser K. Local Anesthetic Failure in Endodontics: Mechanisms and Management. *Endodontic Topics*. 2002a;1:26-39.
125. Hargreaves K, Abbott PV. Drugs for pain management in dentistry. *Aust Dent J*. 2005;50:S14-22.
126. Hargreaves K, Keiser K, Byrne BE. Analgesic in Endodontics. St. Louis, Mosby. 2006
127. Hargreaves KM, Swift JQ, Roszkowski MT, Bowles W, Garry MG, Jackson DL. Pharmacology of peripheral neuropeptide and inflammatory mediator release. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1994;78:503-10.
128. Hargreaves KM. Management of pain in endodontic patients. *Tex Dent J*. 1997;114:27-31.
129. Hargreaves KM, Hutter JW, Eds. Endodontic Pharmacology. In S. Cohen and R. C. Burns. Pathways of the Pulp. St. Louis, Mosby. 2002. 665-82.
130. Hargreaves KM, Keiser K. Development of new pain management strategies. *J Dent Educ*. 2002b;66:113-21.
131. Harvison PJ, Egan RW, Gale PH, Nelson SD. Acetaminophen as a cosubstrate and inhibitor of prostaglandin H synthase. *Adv Exp Med Biol*. 1986;197:739-47.
132. Hebl JR, Dilger JA, Byer DE, Kopp SL, Stevens SR, Pagnano MW ve ark. A pre-emptive multimodal pathway featuring peripheral nerve block improves perioperative outcomes after major orthopedic surgery. *Reg Anesth Pain Med*. 2008;33:510-7.
133. Heft MW, Parker SR. An experimental basis for revising the graphic rating scale for pain. *Pain*. 1984;19:153-61.
134. Henry MA, Hargreaves KM. Peripheral mechanisms of odontogenic pain. *Dent Clin North Am*. 2007;51:19-44, v.
135. Hille B. Ionic Channels of Excitable Membranes. Sunderland, Sinauer Assoc. 1984
136. Hinkley SA, Reader A, Beck M, Meyers WJ. An evaluation of 4% prilocaine with 1:200,000 epinephrine and 2% mepivacaine with 1:20,000 levonordefrin compared with 2% lidocaine with:100,000 epinephrine for inferior alveolar nerve block. *Anesth Prog*. 1991;38:84-9.
137. Hinz B, Cheremina O, Brune K. Acetaminophen (paracetamol) is a selective cyclooxygenase-2 inhibitor in man. *FASEB J*. 2008;22:383-90.
138. Hitzenger G, Radhofer-Welte S, Takacs F, Rosenow D. Pharmacokinetics of lornoxicam in man. *Postgrad Med J*. 1990;66 Suppl 4:S22-7.

139. Holdgate A, Pollock T. Systematic review of the relative efficacy of non-steroidal anti-inflammatory drugs and opioids in the treatment of acute renal colic. *BMJ*. 2004;328:1401.
140. Hsiao-Wu GW, Susarla SM, White RR. Use of the cold test as a measure of pulpal anesthesia during endodontic therapy: a randomized, blinded, placebo-controlled clinical trial. *J Endod*. 2007;33:406-10.
141. Huang GT, Potente AP, Kim JW, Chugal N, Zhang X. Increased interleukin-8 expression in inflamed human dental pulps. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999;88:214-20.
142. Hunskaar S, Fasmer OB, Hole K. Acetylsalicylic acid, paracetamol and morphine inhibit behavioral responses to intrathecally administered substance P or capsaicin. *Life Sci*. 1985;37:1835-41.
143. Hülsmann M, Hornecker E, Redeker M. Periodontal destruction and tooth loss following pulp devitalization with toxavit. *Endod Dent Traumatol*. 1993;9:216-21.
144. Ianiro SR, Jeansonne BG, McNeal SF, Eleazer PD. The effect of preoperative acetaminophen or a combination of acetaminophen and ibuprofen on the success of inferior alveolar nerve block for teeth with irreversible pulpitis. *J Endod*. 2007;33:11-4.
145. Ingle J, Walton R, Malamed S, Coil J, Khademi A, Kahn F, Eds. Preparation for endodontic treatment. In J. Ingle and L. Bakland. *Endodontics*. Canada, BC Decker Inc. 2002. 357-404.
146. Jaffe J, Martin J, Eds. Opioid analgesics and antagonists. In A. Gilman, T. W. Rall, A. S. Nies and P. Taylor. *Goodman and Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York, Pergamon Press. 1990. 485-521.
147. Janig W, Kollmann W. The involvement of the sympathetic nervous system in pain. Possible neuronal mechanisms. *Arzneimittelforschung*. 1984;34:1066-73.
148. Jastak JT, Yagiela JA, Donaldson D. *Local Anesthesia of the Oral Cavity*. Philadelphia, Saunders. 1995. 1-339
149. Jhren P, Jackowski J, Gangler P, Sartory G, Thom A. Fear reduction in patients with dental treatment phobia. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 2000;38:612-16.
150. Julia A, Balfour AF, Barradell LB. Lornoxicam: A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of painful and inflammatory conditions. *Drugs*. 1996;51:639-57.
151. Jung YS, Kim DK, Kim MK, Kim HJ, Cha IH, Lee EW. Onset of analgesia and analgesic efficacy of tramadol/acetaminophen and codeine/acetaminophen/ibuprofen in acute postoperative pain: a single-center, single-dose, randomized, active-controlled, parallel-group study in a dental surgery pain model. *Clin Ther*. 2004;26:1037-45.
152. Kanaa MD, Whitworth JM, Meehan JG. A comparison of the efficacy of 4% articaine with 1:100,000 epinephrine and 2% lidocaine with 1:80,000 epinephrine in achieving pulpal anesthesia in maxillary teeth with irreversible pulpitis. *J Endod*. 2012;38:279-82.
153. Kantor T, Cavaliere MB, Hopper M, Roepke S. A double-blind parallel comparison of ketoprofen, codeine, and placebo in patients with moderate to severe postpartum pain. *J Clin Pharmacol*. 1984;24:228-34.
154. Kaufman E, Weinstein P, Milgrom P. Difficulties in achieving local anesthesia. *J Am Dent Assoc*. 1984;108:205-8.
155. Kaufman E, Hargreaves KM, Dionne RA. Comparison of oral triazolam and nitrous oxide with placebo and intravenous diazepam for outpatient premedication. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol*. 1993;75:156-64.
156. Kaviani N, Khademi A, Ebtehaj I, Mohammadi Z. The effect of orally administered ketamine on requirement for anesthetics and postoperative pain in mandibular molar teeth with irreversible pulpitis. *J Oral Sci*. 2011;53:461-5.
157. Kayaalp O. *Tıbbi Farmakoloji*. Ankara, Hacettepe Taş. Kitapçılık Ltd. Şti. 1998. 996-97
158. Kayhan Z. *Klinik Anestezi*. Ankara, Logos Yayıncılık. 1997
159. Kennedy M, Reader A, Beck M, Weaver J. Anesthetic efficacy of ropivacaine in maxillary anterior infiltration. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2001;91:406-12.
160. Kennedy S, Reader A, Nusstein J, Beck M, Weaver J. The significance of needle deflection in success of the inferior alveolar nerve block in patients with irreversible pulpitis. *J Endod*. 2003;29:630-3.
161. Khademi AA, Saatchi M, Minaian M, Rostamizadeh N, Sharafi F. Effect of preoperative alprazolam on the success of inferior alveolar nerve block for teeth with irreversible pulpitis. *J Endod*. 2012;38:1337-9.

162. Kiecolt-Glaser JK, Page GG, Marucha PT, MacCallum RC, Glaser R. Psychological influences on surgical recovery. Perspectives from psychoneuroimmunology. *Am Psychol.* 1998;53:1209-18.
163. Kim S, Trowbridge H, Eds. Pulpal Reaction to Caries and Dental Procedures. In S. Cohen and R. C. Burns. *Pathways of the pulp.* Saunders, Mosby. 1994. 414-36.
164. Kingon A, Sambrook P, Goss A. Higher concentration local anaesthetics causing prolonged anaesthesia. Do they? A literature review and case reports. *Aust Dent J.* 2011;56:348-51.
165. Kirby CK, Eckenhoff JE, Looby JP. The use of hyaluronidase with local anesthetic agents in nerve block and infiltration anesthesia. *Surgery.* 1949;25:101-4.
166. Kis B, Snipes JA, Busija DW. Acetaminophen and the cyclooxygenase-3 puzzle: sorting out facts, fictions, and uncertainties. *J Pharmacol Exp Ther.* 2005;315:1-7.
167. Kito K, Kato H, Shibata M, Adachi T, Nakao S, Mori K. The effect of varied doses of epinephrine on duration of lidocaine spinal anesthesia in the thoracic and lumbosacral dermatomes. *Anesth Analg.* 1998;86:1018-22.
168. Knoll-Kohler E, Fortsch G. Pulpal anesthesia dependent on epinephrine dose in 2% lidocaine. A randomized controlled double-blind crossover study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992;73:537-40.
169. Kotob F, Lema JM. Nonopioid analgesics. In: O. A. De-Leon. *Cancer Pain. Pharmacologic, Interventional, and Palliative Approaches.* 1st ed. St. Louis: Mosby Saunders. 2006: 253-303.
170. Kreimer T, Kiser R, 2nd, Reader A, Nusstein J, Drum M, Beck M. Anesthetic Efficacy of Combinations of 0.5 mol/L Mannitol and Lidocaine with Epinephrine for Inferior Alveolar Nerve Blocks in Patients with Symptomatic Irreversible Pulpitis. *J Endod.* 2012;38:598-603.
171. Kristensson K. Transport of fluorescent protein tracer in peripheral nerves. *Acta Neuropathol.* 1970;16:293-300.
172. Kumazawa T, Mizumura K. Thin-fibre receptors responding to mechanical, chemical, and thermal stimulation in the skeletal muscle of the dog. *J Physiol.* 1977;273:179-94.
173. Kumbasar H, Çelikel FÇ, Eds. Ağrıda psikiyatrik yaklaşım. In R. Kişnişçi, Ö. E. Bulut and T. Bebek. *Dişhekimliğinde ağrı.* Ankara, Ajans Ege. 2002. 73-83.
174. Küçükyavuz Z. Lokal Anestezik ilaçlar. In: R. Kişnişçi, Ö. E. Bulut and T. Bebek. *Dişhekimliğinde ağrı* ed. Ankara: Egem matbaacılık. 2002: 59-72.
175. Lafargue R. [Intraligamentary anesthesia. Possibilities of a new method]. *Actual Odontostomatol (Paris).* 1973;27:551-73.
176. Lai TN, Lin CP, Kok SH, Yang PJ, Kuo YS, Lan WH ve ark. Evaluation of mandibular block using a standardized method. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102:462-8.
177. Laine L. Approaches to nonsteroidal anti-inflammatory drug use in the high-risk patient. *Gastroenterology.* 2001;120:594-606.
178. Laine L. The role of proton pump inhibitors in NSAED-associated gastropathy and upper gastrointestinal symptoms. *Rev Gastroenterol Disord.* 2003;3 Suppl 4:S30-9.
179. Laing FE. Intraosseous injection; an immediate profound anesthesia for oral surgery and operative dentistry. *Dent Items Interest.* 1951;73:513-7.
180. Lambert LA, Lambert DH, Strichartz GR. Irreversible conduction block in isolated nerve by high concentrations of local anesthetics. *Anesthesiology.* 1994;80:1082-93.
181. Larkai EN, Smith JL, Lidsky MD, Sessoms SL, Graham DY. Dyspepsia in NSAED users: the size of the problem. *J Clin Gastroenterol.* 1989;11:158-62.
182. Lauth H. Dental phobia. *Br J Psychiatry.* 1971;119:151-8.
183. Leonard M. The Stabident System of intraosseous anesthesia. *Dent Econ.* 1997;87:51-60.
184. Levine JD, Moskowitz MA, Basbaum AI. The contribution of neurogenic inflammation in experimental arthritis. *J Immunol.* 1985;135:843s-47s.
185. Lewis KS, Han NH. Tramadol: a new centrally acting analgesic. *Am J Health Syst Pharm.* 1997;54:643-52.
186. Li C, Yang X, Ma X, Li L, Shi Z. Preoperative oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the success of the inferior alveolar nerve block in irreversible pulpitis treatment: a systematic review and meta-analysis based on randomized controlled trials. *Quintessence Int.* 2012;43:209-19.
187. Lindemann M, Reader A, Nusstein J, Drum M, Beck M. Effect of sublingual triazolam on the success of inferior alveolar nerve block in patients with irreversible pulpitis. *J Endod.* 2008;34:1167-70.
188. Looby JP, Kirby CK. Use of hyaluronidase with local anesthetic agents in dentistry. *J Am Dent Assoc.* 1949;38:1-4.

189. Lucas R, Warner TD, Vojnovic I, Mitchell JA. Cellular mechanisms of acetaminophen: role of cyclo-oxygenase. *FASEB J*. 2005;19:635-7.
190. Lustenberger FD, Gratz KW, Mutzbauer TS. Efficacy of ibuprofen versus lornoxicam after third molar surgery: a randomized, double-blind, crossover pilot study. *Oral Maxillofac Surg*. 2011;15:57-62.
191. Macleod AG, Ashford B, Voltz M, Williams B, Cramond T, Gorta L ve ark. Paracetamol versus paracetamol-codeine in the treatment of post-operative dental pain: a randomized, double-blind, prospective trial. *Aust Dent J*. 2002;47:147-51.
192. Madan GA, Madan SG, Madan AD. Failure of inferior alveolar nerve block: exploring the alternatives. *J Am Dent Assoc*. 2002;133:843-6.
193. Malamed S, Ed. The Management of Pain and Anxiety. In S. Cohen and R. Burns. Pathways of the Pulp. St. Louis, Mosby. 1994a.
194. Malamed S. Handbook of Local Anesthesia. St. Louis, Mosby. 2013.1-332
195. Malamed SF. Pain and anxiety control in dentistry. *J Calif Dent Assoc*. 1993;21:35-8, 40-1.
196. Malamed SF. Local anesthetics: dentistry's most important drugs. *J Am Dent Assoc*. 1994b;125:1571-6.
197. Malamed SF. Local anesthesia. *J Calif Dent Assoc*. 1998;26:657, 60.
198. Malamed SF, Gagnon S, Leblanc D. Efficacy of articaine: a new amide local anesthetic. *J Am Dent Assoc*. 2000;131:635-42.
199. Martin HA, Basbaum AI, Kwiat GC, Goetzl EJ, Levine JD. Leukotriene and prostaglandin sensitization of cutaneous high-threshold C- and A-delta mechanonociceptors in the hairy skin of rat hindlimbs. *Neuroscience*. 1987;22:651-9.
200. Mason R, Drum M, Reader A, Nusstein J, Beck M. A prospective, randomized, double-blind comparison of 2% lidocaine with 1:100,000 and 1:50,000 epinephrine and 3% mepivacaine for maksillary infiltrations. *J Endod*. 2009;35:1173-7.
201. Matthews R, Drum M, Reader A, Nusstein J, Beck M. Articaine for supplemental buccal mandibular infiltration anesthesia in patients with irreversible pulpitis when the inferior alveolar nerve block fails. *J Endod*. 2009;35:343-6.
202. McAdam BF, Catella-Lawson F, Mardini IA, Kapoor S, Lawson JA, FitzGerald GA. Systemic biosynthesis of prostacyclin by cyclooxygenase (COX)-2: the human pharmacology of a selective inhibitor of COX-2. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96:272-7.
203. McCartney M, Reader A, Beck M. Injection pain of the inferior alveolar nerve block in patients with irreversible pulpitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2007;104:571-5.
204. McEvoy G. AHFS Drug Information. Bethesda(MD), American Society of Health-System Pharmacists. 2004.534-720
205. McLean C, Reader A, Beck M, Meryers WJ. An evaluation of 4% prilocaine and 3% mepivacaine compared with 2% lidocaine (1:100,000 epinephrine) for inferior alveolar nerve block. *J Endod*. 1993;19:146-50.
206. McQuay H, Edwards J. Meta-analysis of single dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain. *Eur J Anaesthesiol Suppl*. 2003;28:19-22.
207. Medve RA, Wang J, Karim R. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. *Anesth Prog*. 2001;48:79-81.
208. Meechan JG. How to overcome failed local anaesthesia. *Br Dent J*. 1999;186:15-20.
209. Mehlich D, Frakes L, Cavaliere MB, Gelman M. Double-blind parallel comparison of single oral doses of ketoprofen, codeine, and placebo in patients with moderate to severe dental pain. *J Clin Pharmacol*. 1984;24:486-92.
210. Mehlich DR. The efficacy of combination analgesic therapy in relieving dental pain. *J Am Dent Assoc*. 2002;133:861-71.
211. Menhinick KA, Gutmann JL, Regan JD, Taylor SE, Buschang PH. The efficacy of pain control following nonsurgical root canal treatment using ibuprofen or a combination of ibuprofen and acetaminophen in a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Int Endod J*. 2004;37:531-41.
212. Merskey H. Pain terms: a list with definitions and notes on usage, recommended by the IASP subcommittee on taxonomy. *Pain*. 1979;6:249.
213. Meyer RA, Campbell JN. Myelinated nociceptive afferents account for the hyperalgesia that follows a burn to the hand. *Science*. 1981;213:1527-9.
214. Mikesell A, Drum M, Reader A, Beck M. Anesthetic efficacy of 1.8 mL and 3.6 mL of 2% lidocaine with 1:100,000 epinephrine for maksillary infiltrations. *J Endod*. 2008;34:121-5.

215. Mikesell P, Nusstein J, Reader A, Beck M, Weaver J. A comparison of articaine and lidocaine for inferior alveolar nerve blocks. *J Endod.* 2005;31:265-70.
216. Modaresi J, Dianat O, Mozayani MA. The efficacy comparison of ibuprofen, acetaminophen-codeine, and placebo premedication therapy on the depth of anesthesia during treatment of inflamed teeth. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2006;102:399-403.
217. Modaresi J, Dianat O, Soluti A. Effect of pulp inflammation on nerve impulse quality with or without anesthesia. *J Endod.* 2008;34:438-41.
218. Moller PL, Sindet-Pedersen S, Petersen CT, Juhl GI, Dillenschneider A, Skoglund LA. Onset of acetaminophen analgesia: comparison of oral and intravenous routes after third molar surgery. *Br J Anaesth.* 2005;94:642-8.
219. Monheim L. Local anesthesia and pain control in dental practice. St. Louis, Mosby. 1969
220. Montagnese TA, Reader A, Melfi R. A comparative study of the Gow-Gates technique and a standard technique for mandibular anesthesia. *J Endod.* 1984;10:158-63.
221. Moore PA. Pain management in dental practice: tramadol vs. codeine combinations. *J Am Dent Assoc.* 1999;130:1075-9.
222. Moore UJ, Seymour RA, Rawlins MD. The efficacy of locally applied aspirin and acetaminophen in postoperative pain after third molar surgery. *Clin Pharmacol Ther.* 1992;52:292-6.
223. Morse DR, Schacterle GR, Esposito JV, Chod SD, Furst ML, DiPonziano J ve ark. Stress, meditation and saliva: a study of separate salivary gland secretions in endodontic patients. *J Oral Med.* 1983;38:150-60.
224. Murata T, Ushikubi F, Matsuoka T, Hirata M, Yamasaki A, Sugimoto Y ve ark. Altered pain perception and inflammatory response in mice lacking prostacyclin receptor. *Nature.* 1997;388:678-82.
225. Nakai Y, Milgrom P, Mancil L, Coldwell SE, Domoto PK, Ramsay DS. Effectiveness of local anesthesia in pediatric dental practice. *J Am Dent Assoc.* 2000;131:1699-705.
226. Nakanishi T, Matsuo T, Ebisu S. Quantitative analysis of immunoglobulins and inflammatory factors in human pulpal blood from exposed pulps. *J Endod.* 1995;21:131-6.
227. Narhi M, Jyvasjarvi E, Virtanen A, Huopaniemi T, Ngassapa D, Hirvonen T. Role of intradental A- and C-type nerve fibres in dental pain mechanisms. *Proc Finn Dent Soc.* 1992;88 Suppl 1:507-16.
228. Narhi MV. The characteristics of intradental sensory units and their responses to stimulation. *J Dent Res.* 1985;64 Spec No:564-71.
229. Neumann S, Doubell TP, Leslie T, Woolf CJ. Inflammatory pain hypersensitivity mediated by phenotypic switch in myelinated primary sensory neurons. *Nature.* 1996;384:360-4.
230. Norholt SE, Sindet-Pedersen S, Bugge C, Branebjerg PE, Ersboll BK, Bastian HL. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-response study of the analgesic effect of lornoxicam after surgical removal of mandibular third molars. *J Clin Pharmacol.* 1995;35:606-14.
231. Norholt SE, Sindet-Pedersen S, Larsen U, Bang U, Ingerslev J, Nielsen O ve ark. Pain control after dental surgery: a double-blind, randomised trial of lornoxicam versus morphine. *Pain.* 1996;67:335-43.
232. Novakovic SD, Tzoumaka E, McGivern JG, Haraguchi M, Sangameswaran L, Gogas KR ve ark. Distribution of the tetrodotoxin-resistant sodium channel PN3 in rat sensory neurons in normal and neuropathic conditions. *J Neurosci.* 1998;18:2174-87.
233. Nussmeier NA, Whelton AA, Brown MT, Langford RM, Hoeft A, Parlow JL ve ark. Complications of the COX-2 inhibitors parecoxib and valdecoxib after cardiac surgery. *N Engl J Med.* 2005;352:1081-91.
234. Nusstein J, Reader A, Nist R, Beck M, Meyers WJ. Anesthetic efficacy of the supplemental intraosseous injection of 2% lidocaine with 1:100,000 epinephrine in irreversible pulpitis. *J Endod.* 1998;24:487-91.
235. Nusstein J, Reader A, Beck FM. Anesthetic efficacy of different volumes of lidocaine with epinephrine for inferior alveolar nerve blocks. *Gen Dent.* 2002;50:372-5; quiz 76-7.
236. Nusstein J, Kennedy S, Reader A, Beck M, Weaver J. Anesthetic efficacy of the supplemental X-tip intraosseous injection in patients with irreversible pulpitis. *J Endod.* 2003;29:724-8.
237. O'Brien JR. Effect of salicylates on human platelets. *Lancet.* 1968;1:1431.
238. O'Keefe EM. Pain in endodontic therapy: preliminary study. *J Endod.* 1976;2:315-9.
239. Oleson M, Drum M, Reader A, Nusstein J, Beck M. Effect of preoperative ibuprofen on the success of the inferior alveolar nerve block in patients with irreversible pulpitis. *J Endod.* 2010;36:379-82.

240. Ong CK, Seymour RA. Pathogenesis of postoperative oral surgical pain. *Anesth Prog.* 2003;50:5-17.
241. Ong KS, Seymour RA, Yeo JF, Ho KH, Lirk P. The efficacy of preoperative versus postoperative rofecoxib for preventing acute postoperative dental pain: a prospective randomized crossover study using bilateral symmetrical oral surgery. *Clin J Pain.* 2005;21:536-42.
242. Oscier CD, Milner QJ. Peri-operative use of paracetamol. *Anaesthesia.* 2009;64:65-72.
243. Ouellet M, Percival MD. Mechanism of acetaminophen inhibition of cyclooxygenase isoforms. *Arch Biochem Biophys.* 2001;387:273-80.
244. Özcan İ, Ed. Ağrılı hastalara yaklaşım. İn İ. Özcan. Baş Boyun ve orofasiyal ağrılar. İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri.2000. 491-504.
245. Parente SA, Anderson RW, Herman WW, Kimbrough WF, Weller RN. Anesthetic efficacy of the supplemental intraosseous injection for teeth with irreversible pulpitis. *J Endod.* 1998;24:826-8.
246. Parirokh M, Ashouri R, Rekabi AR, Nakhaee N, Pardakhti A, Askarifard S ve ark. The effect of premedication with ibuprofen and indomethacin on the success of inferior alveolar nerve block for teeth with irreversible pulpitis. *J Endod.* 2010;36:1450-4.
247. Patel A, Skelly AM, Kohn H, Preiskel HW. Double-blind placebo-controlled comparison of the analgesic effects of single doses of lornoxicam and aspirin in patients with postoperative dental pain. *Br Dent J.* 1991;170:295-9.
248. Patel S, McGorray SP, Yeziarski R, Fillingim R, Logan H, Wheeler TT. Effects of analgesics on orthodontic pain. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2011;139:e53-8.
249. Paul J, Ittyerah A, Kumar S, Chokkalingam, Prasad AK. Effect of preoperative aceclofenac on the success of inferior alveolar nerve block in patients with irreversible pulpitis. *Indian J Dent Sciences.* 2011;3:1-3.
250. Pelissier T, Alloui A, Caussade F, Dubray C, Cloarec A, Lavarenne J ve ark. Paracetamol exerts a spinal antinociceptive effect involving an indirect interaction with 5-hydroxytryptamine3 receptors: in vivo and in vitro evidence. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996;278:8-14.
251. Petersson K, Soderstrom C, Kiani-Anaraki M, Levy G. Evaluation of the ability of thermal and electrical tests to register pulp vitality. *Endod Dent Traumatol.* 1999;15:127-31.
252. Pohlmeier-Esch G, Mehdi N, Clarke D, Radhofer-Welte S. Evaluation of chronic oral toxicity and carcinogenic potential of lornoxicam in rats. *Food Chem Toxicol.* 1997;35:909-22.
253. Polycarpou N, Ng YL, Canavan D, Moles DR, Gulabivala K. Prevalence of persistent pain after endodontic treatment and factors affecting its occurrence in cases with complete radiographic healing. *Int Endod J.* 2005;38:169-78.
254. Poorni S, Veniashok B, Senthilkumar AD, Indira R, Ramachandran S. Anesthetic efficacy of four percent articaine for pulpal anesthesia by using inferior alveolar nerve block and buccal infiltration techniques in patients with irreversible pulpitis: a prospective randomized double-blind clinical trial. *J Endod.* 2011;37:1603-7.
255. Potocnik I, Bajrovic F. Failure of inferior alveolar nerve block in endodontics. *Endod Dent Traumatol.* 1999;15:247-51.
256. Pountos I, Georgouli T, Bird H, Giannoudis P. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: prostoglandins, indications, and side effects. *International Journal of Interferon, Cytokine and Mediator Research.* 2011;3:19-27.
257. Prasanna N, Subbarao CV, Gutmann JL. The efficacy of pre-operative oral medication of lornoxicam and diclofenac potassium on the success of inferior alveolar nerve block in patients with irreversible pulpitis: a double-blind, randomised controlled clinical trial. *Int Endod J.* 2011;44:330-6.
258. Punnia-Moorthy A. Buffering capacity of normal and inflamed tissues following the injection of local anaesthetic solutions. *Br J Anaesth.* 1988;61:154-9.
259. Rafa N. The mechanism (s) of action and pharmacokinetics of tramadol hydrochloride. *Pharmacotherapy.* 1995;495-97.
260. Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP, Codd EE, Vaught JL. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanism of action of tramadol, an 'atypical' opioid analgesic. *J Pharmacol Exp Ther.* 1992;260:275-85.
261. Ragsdale DS, Scheuer T, Catterall WA. Frequency and voltage-dependent inhibition of type IIA Na⁺ channels, expressed in a mammalian cell line, by local anesthetic, antiarrhythmic, and anticonvulsant drugs. *Mol Pharmacol.* 1991;40:756-65.
262. Ragsdale DS, McPhee JC, Scheuer T, Catterall WA. Molecular determinants of state-dependent block of Na⁺ channels by local anesthetics. *Science.* 1994;265:1724-8.

263. Rahn R, Hauzeneder W, Flanze L. [Efficiency of a 2% epinephrine-free Articain solution (Ultracain 2%) for dental local anesthesia]. *Dtsch Stomatol.* 1991;41:379-82.
264. Rainsford KD. Anti-inflammatory drugs in the 21st century. *Subcell Biochem.* 2007;42:3-27.
265. Ramachandran A, Khan SI, Mohanavelu D, Kumar KS. The efficacy of pre-operative oral medication of paracetamol, ibuprofen, and aceclofenac on the success of maksillary infiltration anesthesia in patients with irreversible pulpitis: A double-blind, randomized controlled clinical trial. *J Conserv Dent.* 2012;15:310-4.
266. Raymond SA, Steffensen SC, Gugino LD, Strichartz GR. The role of length of nerve exposed to local anesthetics in impulse blocking action. *Anesth Analg.* 1989;68:563-70.
267. Reader A, Nusstein J. Local anesthesia for endodontic pain. *Endodontic Topics.* 2002;3:14-30.
268. Reader A, Nusstein J, Hargreaves K, Eds. Chapter19: Local anesthesia in endodontics. In S. Cohen and K. Hargreaves. *Pathways of the pulp.* UK., Mosby, Elsevier.2006.
269. Reisman D, Reader A, Nist R, Beck M, Weaver J. Anesthetic efficacy of the supplemental intraosseous injection of 3% mepivacaine in irreversible pulpitis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;84:676-82.
270. Remmers T, Glickman G, Spears R, He J. The efficacy of IntraFlow intraosseous injection as a primary anesthesia technique. *J Endod.* 2008;34:280-3.
271. Ridenour S, Reader A, Beck M, Weaver J. Anesthetic efficacy of a combination of hyaluronidase and lidocaine with epinephrine in inferior alveolar nerve blocks. *Anesth Prog.* 2001;48:9-15.
272. Risser A, Donovan D, Heintzman J, Page T. NSAED prescribing precautions. *Am Fam Physician.* 2009;80:1371-8.
273. Ritchie JM, Ritchie B, Greengard P. The active structure of local anesthetics. *J Pharmacol Exp Ther.* 1965;150:152-9.
274. Rood JP, Pateromichelakis S. Inflammation and peripheral nerve sensitisation. *Br J Oral Surg.* 1981;19:67-72.
275. Rosenberg PA. Cinical strategies for managing endodontic pain. *Endodontic Topics.* 2002;3:78-92.
276. Roy ML, Narahashi T. Differential properties of tetrodotoxin-sensitive and tetrodotoxin-resistant sodium channels in rat dorsal root ganglion neurons. *J Neurosci.* 1992;12:2104-11.
277. Rucci FS, Pippa P, Boccaccini A, Barbagli R. Effect of injection speed on anaesthetic spread during axillary block using the orthogonal two-needle technique. *Eur J Anaesthesiol.* 1995;12:505-11.
278. Ryan JL, Jureidini B, Hodges JS, Baisden M, Swift JQ, Bowles WR. Gender differences in analgesia for endodontic pain. *J Endod.* 2008;34:552-6.
279. Sambrook PJ, Goss AN. Severe adverse reactions to dental local anaesthetics: prolonged mandibular and lingual nerve anaesthesia. *Aust Dent J.* 2011;56:154-9.
280. Sambrook PJ, Smith W, Elijah J, Goss AN. Severe adverse reactions to dental local anaesthetics: systemic reactions. *Aust Dent J.* 2011;56:148-53; quiz 234.
281. Sampaio RM, Carnaval TG, Lanfredi CB, Ratto Tempestini Horliana AC, Rocha RG, Tortamano IP. Comparison of the Anesthetic Efficacy between Bupivacaine and Lidocaine in Patients with Irreversible Pulpitis of Mandibular Molar. *J Endod.* 2012;38:594-7.
282. Sattari S, Dryden WF, Eliot LA, Jamali F. Despite increased plasma concentration, inflammation reduces potency of calcium channel antagonists due to lower binding to the rat heart. *Br J Pharmacol.* 2003;139:945-54.
283. Saxen MA, Newton CW. Anesthesia for endodontic practice. *Dent Clin North Am.* 1999;43:247-61, vi.
284. Schaible HG, Schmidt RF. Discharge characteristics of receptors with fine afferents from normal and inflamed joints: influence of analgesics and prostaglandins. *Agents Actions Suppl.* 1986;19:99-117.
285. Schnitzer T. The new analgesic combination tramadol/acetaminophen. *Eur J Anaesthesiol Suppl.* 2003;28:13-7.
286. Scott LJ, Perry CM. Tramadol: a review of its use in perioperative pain. *Drugs.* 2000;60:139-76.
287. Sen S, Ugur B, Aydin ON, Ogurlu M, Gezer E, Savk O. The analgesic effect of lornoxicam when added to lidocaine for intravenous regional anaesthesia. *Br J Anaesth.* 2006;97:408-13.
288. Seymour RA, Meechan JG, Yates MS. *Pharmacology and dental therapeutics.* Oxford, Oxford University press. 1999.92-93
289. Shahi S, Mokhtari H, Rahimi S, Yavari HR, Narimani S, Abdolrahimi M ve ark. Effect of premedication with Ibuprofen and dexamethasone on success rate of inferior alveolar nerve

- block for teeth with asymptomatic irreversible pulpitis: a randomized clinical trial. *J Endod.* 2013;39:160-2.
290. Simpson M, Drum M, Nusstein J, Reader A, Beck M. Effect of combination of preoperative ibuprofen/acetaminophen on the success of the inferior alveolar nerve block in patients with symptomatic irreversible pulpitis. *J Endod.* 2011;37:593-7.
 291. Sisk AL. Evaluation of the Akinosi mandibular block technique in oral surgery. *J Oral Maxillofac Surg.* 1986;44:113-5.
 292. Skoglund LA, Skjelbred P, Fyllingen G. Analgesic efficacy of acetaminophen 1000 mg, acetaminophen 2000 mg, and the combination of acetaminophen 1000 mg and codeine phosphate 60 mg versus placebo in acute postoperative pain. *Pharmacotherapy.* 1991;11:364-9.
 293. Slaviero KA, Clarke SJ, Rivory LP. Inflammatory response: an unrecognised source of variability in the pharmacokinetics and pharmacodynamics of cancer chemotherapy. *Lancet Oncol.* 2003;4:224-32.
 294. Smith GN, Smith SA. Intrapulpal injection: distribution of an injected solution. *J Endod.* 1983;9:167-70.
 295. Smith GN, Walton RE. Periodontal ligament injection: distribution of injected solutions. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1983;55:232-8.
 296. Smith HS, Royal MA. Acetaminophen. In: H. S. Smith. *Current Therapy in Pain.* Philadelphia, ABD: Saunders. 2009.
 297. Sokol DJ, Sokol S, Sokol CK. A review of noninvasive therapies used to deal with anxiety and pain in the dental office. *J Am Dent Assoc.* 1985;110:217-22.
 298. Solomon SD, McMurray JJ, Pfeffer MA, Wittes J, Fowler R, Finn P et al. Cardiovascular risk associated with celecoxib in a clinical trial for colorectal adenoma prevention. *N Engl J Med.* 2005;352:1071-80.
 299. Stanley W, Drum M, Nusstein J, Reader A, Beck M. Effect of nitrous oxide on the efficacy of the inferior alveolar nerve block in patients with symptomatic irreversible pulpitis. *J Endod.* 2012;38:565-9.
 300. Steinmayer J. Pharmacological basis for the therapy of pain and inflammation with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2000;2:379-85.
 301. Stenholm E, Bongenhielm U, Ahlquist M, Fried K. VRL- and VRL-I-like immunoreactivity in normal and injured trigeminal dental primary sensory neurons of the rat. *Acta Odontol Scand.* 2002;60:72-9.
 302. Strichartz G. Molecular mechanisms of nerve block by local anesthetics. *Anesthesiology.* 1976;45:421-41.
 303. Suda H, Ikeda H, Eds. *The Circulation of the Pulp.* In K. Hargreaves and H. Goodis. Seltzer and Bender's Dental Pulp. Chicago, Quintessence. 2002.
 304. Sudaka CM, Diamant-Berger P, Laurent E. [Anesthesia by direct intrapulpal instillation and by contact. New improvements]. *Inf Dent.* 1968;50:1205-6.
 305. Sun RQ, Tu YJ, Lawand NB, Yan JY, Lin Q, Willis WD. Calcitonin gene-related peptide receptor activation produces PKA- and PKC-dependent mechanical hyperalgesia and central sensitization. *J Neurophysiol.* 2004;92:2859-66.
 306. Sunshine A, Olson NZ, O'Neill E, Ramos I, Doyle R. Analgesic efficacy of a hydrocodone with ibuprofen combination compared with ibuprofen alone for the treatment of acute postoperative pain. *J Clin Pharmacol.* 1997;37:908-15.
 307. Szczeklik A. Aspirin-induced asthma: a tribute to John Vane as a source of inspiration. *Pharmacol Rep.* 2010;62:526-9.
 308. Takeuchi T, Tasaki I. Übertragung der Nerve Impulses in der Polarisierten Nervenfasern. *Pfluegers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere* 1942;246:32-43.
 309. Talley NJ, Evans JM, Fleming KC, Harmsen WS, Zinsmeister AR, Melton LJ, 3rd. Nonsteroidal antiinflammatory drugs and dyspepsia in the elderly. *Dig Dis Sci.* 1995;40:1345-50.
 310. Teeling JL, Cunningham C, Newman TA, Perry VH. The effect of non-steroidal anti-inflammatory agents on behavioural changes and cytokine production following systemic inflammation: Implications for a role of COX-1. *Brain Behav Immun.* 2010;24:409-19.
 311. Todorovic L, Stajcic Z, Petrovic V. Mandibular versus inferior dental anaesthesia: clinical assessment of 3 different techniques. *Int J Oral Maxillofac Surg.* 1986;15:733-8.
 312. Tofoli GR, Ramacciato JC, de Oliveira PC, Volpato MC, Groppo FC, Ranali J. Comparison of effectiveness of 4% articaine associated with 1: 100,000 or 1: 200,000 epinephrine in inferior alveolar nerve block. *Anesth Prog.* 2003;50:164-8.

313. Torabinejad M, Kettering JD, McGraw JC, Cummings RR, Dwyer TG, Tobias TS. Factors associated with endodontic interappointment emergencies of teeth with necrotic pulps. *J Endod.* 1988;14:261-6.
314. Torabinejad M, Cymerman JJ, Frankson M, Lemon RR, Maggio JD, Schilder H. Effectiveness of various medications on postoperative pain following complete instrumentation. *J Endod.* 1994;20:345-54.
315. Tortamano IP, Siviero M, Costa CG, Buscariolo IA, Armonia PL. A comparison of the anesthetic efficacy of articaine and lidocaine in patients with irreversible pulpitis. *J Endod.* 2009;35:165-8.
316. Towart R, Graup J, Stimmeder D. Lornoxicam potentiates morphine antinociception during visceral nociception in the rat. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 1998;358:172.
317. Trautman MS, Edwin SS, Collmer D, Dudley DJ, Simmons D, Mitchell MD. Prostaglandin H synthase-2 in human gestational tissues: regulation in amnion. Placenta. 1996;17:239-45.
318. Treede RD, Meyer RA, Raja SN, Campbell JN. Peripheral and central mechanisms of cutaneous hyperalgesia. *Prog Neurobiol.* 1992;38:397-421.
319. Trowbridge H, Emling R. *Inflammation: a review of the process.* United States, Quintessence. 1997.1-236
320. Tunçer Z. Braketleme öncesi ve sonrası kullanılan non-steroidal antiinflatuar analjeziklerin ortodontik diş hareketleriyle oluşan ağrı ve inflammatuar mediyatörlerin seviyeleri üzerine etkilerinin incelenmesi. Başkent Üniversitesi,Doktora tezi, 2011; 1-2
321. Ueno T, Tsuchiya H, Mizogami M, Takakura K. Local anesthetic failure associated with inflammation: verification of the acidosis mechanism and the hypothetic participation of inflammatory peroxynitrite. *J İnflamm Res.* 2008;1:41-8.
322. Van Ryn J, Pairet M. Clinical experience with cyclooxygenase-2 inhibitors. *İnflamm Res.* 1999;48:247-54.
323. Van Zundert A, Ostheimer GW. pain relief and anesthesia in obstetrics. 1996;
324. Vandermeulen E. [Pain perception, mechanisms of action of local anesthetics and possible causes of failure]. *Rev Belge Med Dent* (1984). 2000;55:29-40.
325. Vane JR. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nat New Biol.* 1971;231:232-5.
326. Vane JR, Botting RM. The role of chemical mediators released by the endothelium in the control of the cardiovascular system. *Int J Tissue React.* 1992;14:55-64.
327. Vane JR, Bakhle YS, Botting RM. Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1998;38:97-120.
328. Vane JR, Botting RM. Anti-inflammatory drugs and their mechanism of action. *İnflamm Res.* 1998;47 Suppl 2:S78-87.
329. VanGheluwe J, Walton R. Intrapulpal injection: factors related to effectiveness. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 1997;83:38-40.
330. Vickers MD, O'Flaherty D, Szekely SM, Read M, Yoshizumi J. Tramadol: pain relief by an opioid without depression of respiration. *Anaesthesia.* 1992;47:291-6.
331. Vinckier F. [What is the cause of failure of local anesthesia?]. *Rev Belge Med Dent* (1984). 2000;55:41-50.
332. Vonkeman HE, van de Laar MA. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: adverse effects and their prevention. *Semin Arthritis Rheum.* 2010;39:294-312.
333. Vreeland DL, Reader A, Beck M, Meyers W, Weaver J. An evaluation of volumes and concentrations of lidocaine in human inferior alveolar nerve block. *J Endod.* 1989;15:6-12.
334. Wali M, Drum M, Reader A, Nusstein J. Prospective, randomized single-blind study of the anesthetic efficacy of 1.8 and 3.6 milliliters of 2% lidocaine with 1:50,000 epinephrine for inferior alveolar nerve block. *J Endod.* 2010;36:1459-62.
335. Wallace JA, Michanowicz AE, Mundell RD, Wilson EG. A pilot study of the clinical problem of regionally anesthetizing the pulp of an acutely inflamed mandibular molar. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1985;59:517-21.
336. Walton R, Fouad A. Endodontic interappointment flare-ups: a prospective study of incidence and related factors. *J Endod.* 1992;18:172-7.
337. Walton RE, Torabinejad M. Managing local anesthesia problems in the endodontic patient. *J Am Dent Assoc.* 1992;123:97-102.
338. Warner TD, Giuliano F, Vojnovic I, Bukasa A, Mitchell JA, Vane JR. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: a full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1999;96:7563-8.

339. Warner TD, Mitchell JA. Cyclooxygenases: new forms, new inhibitors, and lessons from the clinic. *FASEB J.* 2004;18:790-804.
340. Watkins LR, Goehler LE, Relton J, Brewer MT, Maier SF. Mechanisms of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) hyperalgesia. *Brain Res.* 1995a;692:244-50.
341. Watkins LR, Maier SF, Goehler LE. Immune activation: the role of pro-inflammatory cytokines in inflammation, illness responses and pathological pain states. *Pain.* 1995b;63:289-302.
342. Weaver JM. Articaine, a new local anesthetic for American dentists: will it supersede lidocaine? *Anesth Prog.* 1999;46:111-2.
343. Weinstein P, Milgrom P, Kaufman E, Fiset L, Ramsay D. Patient perceptions of failure to achieve optimal local anesthesia. *Gen Dent.* 1985;33:218-20.
344. Weisleder R, Yamauchi S, Caplan DJ, Trope M, Teixeira FB. The validity of pulp testing: a clinical study. *J Am Dent Assoc.* 2009;140:1013-7.
345. Welte SR, Rabbeseda X. Lornoxicam, a new potent NSAED with improved tolerability pprofile. *Drugs of today.* 2000;36:55-76.
346. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med.* 1999;106:13S-24S.
347. Whiteside JB, Wildsmith JA. Developments in local anaesthetic drugs. *Br J Anaesth.* 2001;87:27-35.
348. Wideman GL, Keffer M, Morris E, Doyle RT, Jr., Jiang JG, Beaver WT. Analgesic efficacy of a combination of hydrocodone with ibuprofen in postoperative pain. *Clin Pharmacol Ther.* 1999;65:66-76.
349. Wilson S, Johns P, Fuller PM. The inferior alveolar and mylohyoid nerves: an anatomic study and relationship to local anesthesia of the anterior mandibular teeth. *J Am Dent Assoc.* 1984;108:350-2.
350. Winkelmayer WC, Waikar SS, Mogun H, Solomon DH. Nonselective and cyclooxygenase-2-selective NSAEDs and acute kidney injury. *Am J Med.* 2008;121:1092-8.
351. Wong MK, Jacobsen PL. Reasons for local anesthesia failures. *J Am Dent Assoc.* 1992;123:69-73.
352. Woolf CJ. Windup and central sensitization are not equivalent. *Pain.* 1996;66:105-8.
353. Wright JA, Baselt RC, Hine CH. Blood codeine concentrations in fatalities associated with codeine. *Clin Toxicol.* 1975;8:457-63.
354. Wyeth Wydase lyophilized hyaluronidase 150 units package insert. W. L. Inc. Philedelphia U.S.A.2000.
355. Yegül İ. Postoperatif ağrı tedavisi. İzmir, Yapım Matbaacılık. 1993.249-54
356. Zajicek G. The placebo effect is the healing force of nature. *The Cancer J.* 1995;8:44.
357. Zhang Z, Huang G. Intra-articular lornoxicam loaded PLGA microspheres: enhanced therapeutic efficiency and decreased systemic toxicity in the treatment of osteoarthritis. *Drug Deliv.* 2012;19:255-63.

SÜLEYMAN İYİ FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

ETİK KURUL KARARLARI

Toplantı Sayısı: 07

Toplantı Tarihi: 25.07.2008

Karar Sayısı:2008/194: Selçuk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr. Funda KONT ÇOBANKARA'nın "**İrreversible Pulpitisli Mandibular Molar Dişlerde Anestezi Başarısı Üzerine Preoperatif Analjezik İlaçların Etkisi**" başlıklı doktora tez çalışması ile ilgili 09.07.2008 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü; doktora tez çalışmasının S.Ü. Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr. Funda KONT ÇOBANKARA'nın sorumluluğunda yürütülmesinin uygun olduğuna oybirliği ile karar verildi.

ASLI GİBİDİR

25.07.2008

Süzer BİNGÖL

Fakülte Sekreteri

**“İRREVERSİBLE PULPİTİSLİ MANDİBULAR MOLAR DİŞLERDE ANESTEZİ BAŞARISI ÜZERİNE
PREOPERATİF ANALJEZİK İLAÇLARIN ETKİSİ” başlıklı
KLİNİK ÇALIŞMAYA KATILMAK İÇİN BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAYI FORMU**

Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Endodonti A.D. tarafından yürütülen bu çalışmaya katılmanızı arzu ediyoruz. Aşağıda bu çalışma ile ilgili bazı bilgiler bulacaksınız. Bu bilgiler size çalışmaya katılmada kolaylık sağlanması ve konunun öneminin açıkça anlaşılabilmesi için düzenlenmiştir. Bütün işlemler sadece deneysel amaçlar için yapılacak ve bulgular istediğiniz takdirde size iletilecektir.

Bu araştırmanın amacı tedavi öncesi alınan ağrı kesici ilaçların lokal anestezinin başarısına etkisinin araştırılmasıdır. Çalışmanın yürütücüsü Prof. Dr. Funda Kont Çobankara, yardımcı yürütücü Dt. Arslan Terlemez'dir. İlgili kişilere 0332 2231232 ve 0332 2231230 numaralı telefonlarla ulaşabilirsiniz. Araştırmaya 150 birey dahil edilecektir. Çalışmaya katılacak bireylerin çalışma kapsamında kalacağı süre yaklaşık 1 saattir. Bu çalışmada ağrılı durumunuz dolayısıyla öncelikle size oral yolla ağrı kesici ilaç verilecek, yaklaşık 60 dak. sonra lokal anestezi ve kanal tedavisi işlemleri uygulanacaktır. Kullanılacak ağrı kesici ilaçlar tek doz ve sadece tedavi öncesi kullanılacaktır. Bu ilaçların Türkiye'de kullanım izni vardır. Tedavi bir seans sürecektir. Bu çalışmanın olası yararları lokal anestezinin başarısının artması ve böylece tedavi süresince ağrı hissinin yok edilerek daha rahat bir tedavi yapılabilmesine olanak sağlamasıdır. Tedavinin rutin kanal tedavisinden farklı bir riski yoktur. Doğum ve ürem ile ilgili riskleri olabileceğinden gebelik şüphesi varsa yürütücüyü bilgilendirmeniz önerilir. Olası riskleri azaltmak için ilaçlar tek doz uygulanacak ve hasta tedavi süresince gözlem altında tutulacaktır. Bu çalışma ile mevcut eski bilgilere tedavi öncesi analjezik uygulanmasının yararının olup olmadığı bilgileri eklenecektir. Araştırma kapsamındaki bireylerin özel hayatını korumak amacıyla kod ve güvenlik numarası yöntemleri uygulanacaktır. Bütün kayıtların saklanması süresi en az beş yıldır. Değerlendirme yapılan bireylerin kendi isteği doğrultusunda çalışma kapsamı dışında kalabilme hakkı vardır. Böyle bir karar Dişhekimliği Fakültesinin tedavi hizmetlerinden yararlanmanızı etkilemeyecektir. Çalışmadan ayrıldığınız takdirde herhangi bir risk yoktur. Çalışma dışında bulunduğu takdirde tedaviler normal şekilde sürdürülecektir. Araştırma için sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir.

Çalışmaya dahil olan bireylerin çalışma ile ilgili soruları en kısa sürede yanıtlanacaktır. Sorular doğrudan araştırma yürütücüsüne ve/veya yardımcı araştırmacıya sorulabilir.

Yukarıdaki “1” sayfadan oluşan metni okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Tedavinin başarılı olacağı veya tatminkar sonuç elde edileceği konusunda hiçbir garanti, teminat veya söz verilmedi. Bu koşullar altında “İrreversible Pulpitisli Mandibular Molar Dişlerde Anestezi Başarısı Üzerine Preoperatif Analjezik İlaçların Etkisi” isimli klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.

Bu formun imzalı bir kopyası bana verilecektir.

Gönüllünün;

Adı- Soyadı:

Telefonu:

İmzası:

Açıklamaları yapan araştırmacının Adı-Soyadı ve İmzası ve Telefonu:
Dt. Arslan Terlemez (0332 2231230)

Herhangi bir nedenle başvurulacak doktorun Adı soyadı, İmzası:
Prof. Dr. Funda Kont Çobankara

Rıza alma işleminde başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin Adı-Soyadı, İmzası ve Görevi:
.....

İrreversible Pulpitisli Mandibular Molar Dişlerde Anestezi Başarısı Üzerine
Preoperatif Analjezik İlaçların Etkisi
Veri Elde Etme Formu

Hastanın adı-soyadı:

Cinsiyeti:

T.C. kimlik no.:

Doğum tarihi:

Baba adı:

Adresi:

Telefonu:

Genel sağlık durumu:

Diş no:

Dişin tedavi geçmişi ve endodontik tedavinin sebebi:

.....

Analjezik kullanılmadan önce hissedilen ağrı (Heft-Parker VAS değeri):



Analjezik alınımından 1 saat sonra hissedilen ağrı (Heft-Parker VAS değeri):



Kavite açarken ağrısı hissettiği nokta:

☐ Dentin☐ Pulpa yüzeyi☐ Pulpa odası☐ Kanal enstrümantasyonu☐ Ağrı yok

Endodontik işlem sırasında hissettiği ağrı (Heft-Parker VAS değeri):



Kullanılan analjezik ve alınma saati :

10. ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında Konya'nın Doğanhisar ilçesinde dünyaya geldi. İlkokulu Doğanhisar Atatürk İlkokulu'nda, ortaokul ve liseyi Akşehir Anadolu Lisesi'nde okudu. 2000 yılında girdiği Hacettepe Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi'nden 2005 yılında mezun oldu. 2006 yılında Selçuk Üniversitesi Dişhekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı'nda doktora eğitimine başladı. İngilizce bilmektedir. Evli ve bir çocuk babasıdır.

TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince bana destek olan, tecrübe ve bilgisini benimle paylaşan, anlayışını ve sevgisini hep koruyan, zor günlerimde yardımına koşan ve benim iyi bir eğitim almamda en büyük pay sahibi olan, danışman hocam ;
Sayın **Prof. Dr. Funda Kont Çobankara'ya**

Doktora eğitimim süresince çok kıymetli vaktini, tecrübelerini ve pozitif enerjisini paylaşmaktan çekinmeyen ;
Sayın **Prof. Dr. Sema Belli'ye**

Eğitim hayatım boyunca hep kendime örnek olarak aldığım ;
Sayın **Prof. Dr. Abdülkadir Şengün'e**

İstatistiksel değerlendirmeler için bana vakit ayıran, değerli bilgilerini benimle paylaşan;
Sayın **Yrd. Doç. Dr. Fatih Kara** ve Sayın **Doç Dr. Serhan Akman'a**

Selçuk Üniversitesinde bulunduğum süre içinde eğitimime katkıda bulunan değerli öğretim üyeleri;

Sayın **Prof. Dr. Hale Arı Aydınbelge**, Sayın **Doç.Dr. Ayçe Ünverdi Eldeniz**, Sayın **Yrd. Doç. Dr. Erhan Özcan** ve diğer bölümlerdeki üzerimde emeği olan tüm öğretim üyesi büyüklerime;

Canım eşim **Ayfer'e**; çok sevdiğim oğullarım **Süleyman Efe'ye**, **Mert'e** ve aileme;

En içten TEŞEKKÜRLERİMİ sunarım.

Oğlum; **SÜLEYMAN EFE'ye**