

DERLEME

Endodontide ağrı ve analjezik kullanımı Pain and analgesic use in endodontic

Bulem Ureyen Kaya¹, Emre Çiçek¹, Halil Aşçı²

¹Süleyman Demirel Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Endodonti AD, Isparta, Türkiye

²Süleyman Demirel Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Farmakoloji AD, Isparta, Türkiye

Özet

Dental ağrı hem hekim hem de hasta için istenmeyen bir durumdur. Hekim bu durumun üstesinden gelebilmelidir. Ağrı sisteminin anlaşılması, iyi bir endodontik prosedür ve uygun analjeziklerin kullanımı dental ağrının kontrolünde önemli adımları oluşturmaktadır. Ağrı sistemi, periferde doku hasarı yapan uyarının tespiti ile başlayan, verinin omurilik düzeyinde işlenmesiyle devam eden, serebral korteks gibi yüksek beyin bölgelerinde algılanan, çok seviyeli ve kompleks bir sistemdir. Temel olarak ağrı sisteminin her seviyesini anlayan bir klinisyen, terapötikleri kullanma fırsatını yakalayarak etkili ağrı kontrol Metotlarını uygulayabilir. Pulpada ağrının algılanmasında ince C ve küçük Aδ fibrilleri rol oynar. Narkotik ve non-narkotik analjezikler endodontik ağrıyı yönetmek için tercih edilir. Endodontik ağrının yönetiminde asetaminofen ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar veya opioid analjezikler ile bu ilaçların kombinasyonları sıklıkla kullanılmaktadır. Bu derlemede endodontik ağrı mekanizması, iletim yolları ve ağrı yönetimi için kullanılacak analjezikler hakkında bilgi verilecektir.

Anahtar Kelimeler: Analjezik, dental ağrı, endodonti, non steroid antiinflamatuvar, pulpitis.

Giriş

'Kök kanal tedavisi' terminolojisi kullanılırken akla ilk gelen 'ağrı' olmaktadır. Endodontik tedavi yapan klinisyenin yeteneği genellikle ağrı kontrolündeki başarısı veya başarısızlığıyla değerlendirilmektedir. Endodontik ağrıyı yönetmek multifaktoriyeldir ve iyi bir endodontik prosedür ile uygun analjezik kullanımının kombinasyonunu içermektedir. Endodontik ağrıyı yönetmek için kullanılan ilaçların büyük bir kısmını asetaminofen ve non-steroid antiinflamatuvar ilaçları içeren non-narkotik analjezikler ile narkotik analjezikler oluşturur. Endodontik ağrının başarılı bir şekilde kontrolünün sağlanabilmesi için trigeminal ağrı sistemi ve mekanizmasının iyi bir şekilde anlaşılması gerekmektedir. Bu derlemede endodontik ağrı ve endodontik ağrının

Abstract

Dental pain is an undesirable situation for both the clinician and the patient. Clinician should overcome this discomfortable situation. Understanding of the pain system, a good endodontic dental procedure and the use of appropriate analgesics are important steps in management of dental pain. Pain system starting with the signal detection of tissue damage in the periphery, ongoing processing of data at the level of the spinal cord, perceived at the high brain regions such as cerebral cortex is a multilevel and complex system. A clinician who understands all levels of the pain system basically can perform effective methods of pain control by getting the opportunity of using therapeutics. In pulp, thin C and small Aδ fibers have a role for the pain perception. Non-narcotic and narcotic analgesics are preferred to manage endodontic pain. Acetaminophen and non-steroidal antiinflammatory drugs or opioid analgesics and combinations of these drugs are frequently used in endodontic pain management. In this review information will be given about the mechanism of endodontic pain, transmission paths and analgesics used for pain management.

Keywords: Analgesic, dental pain, endodontics, non-steroidal antiinflammatory, pulpitis.

yönetimi için kullanılacak analjezikler hakkında bilgiler verilecektir.

Trigeminal Ağrı Sistemi

Pulpa ve periradikular dokulardaki sinir uçları; yeterli bir uyarı ile aktive olduğunda inflamatuvar mediatörlerinin salınımı ile santral sinir sisteminde ağrı olarak algılanan mesajları göndermeye başlamaktadır. Bilginin aktarımı için anatomik yapılar oldukça iyi yapılanmıştır. Araştırmacılar ağrı sisteminin, periferde doku hasarı yapan uyarının tespiti ile başlayan, verinin omurilik düzeyinde işlenmesiyle devam eden, serebral korteks gibi yüksek beyin bölgelerinde algılanan, çok seviyeli vekompleks bir sistem olduğunu gözlemlemişlerdir (1). Trigeminal sistemde; motor, dokunma, basınç,

proprioepsiyon ve kas liflerinin uzaması fonksiyonlarına sahip olan, geniş çaplı, kalın miyelinli A α , A β , A γ liflerini içeren çeşitli tiplerde periferel nöronlar bulunmaktadır. Pulpada bulunan ve ağrı algılanmasında bilgileri yöneten fibriller daha ince ve miyeliniz olmayan C fibrilleri ile küçük ve daha az miyelinli olan A δ fibrilleridir. Miyeliniz C liflerinin hızı A δ liflerinden 3-8 kat daha fazladır (2-4).

Sağlıklı pulpa ve periradiküler dokularda ağrıya neden olabilecek bir uyarın, voltaj geçişli sodyum kanalları (Na_v) vasıtasıyla gerekli aksiyon potansiyelini üretmek için, nosiseptörlerin depolarizasyonuna sebep olabilmektedir. Voltaj geçişli sodyum kanalları, inflamasyon sırasında pulpal ve periradiküler nosiseptörlerin değişmiş hassasiyetinde önemli rol oynamaktadır ve zararlı olmayan bir uyarın dahi ağrı algısına neden olabilmektedir (5).

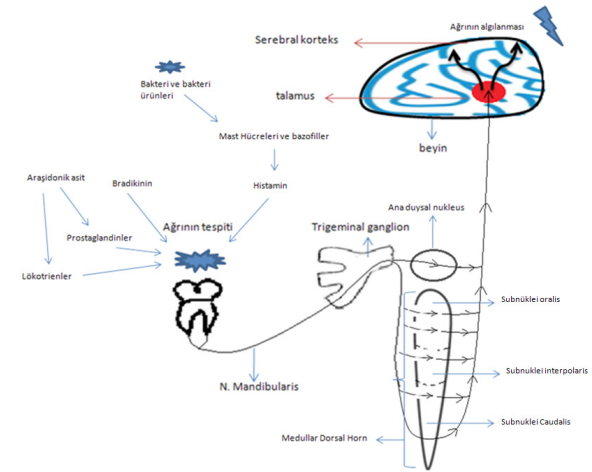
Zararlı bir uyarının tekrarını takiben, hem A hem de polimodal C lifi nosiseptörleri, tepki şekillerinde üç belirgin değişiklikte duyarlılaşma sürecine maruz kalmaktadır. İlk olarak, ateşleme eşik değeri düşmekte ve bu nedenle daha önce zararlı olmayan bir uyarın deşarjı tetiklemekte ve hastanın ağrı algılamasına katkıda bulunabilmektedir (allodini). İkinci olarak, yerel doku haraplanması ya da belli kimyasal maddelerin dokudaki derişimlerinin artması, ağrı reseptörlerinin eşikini düşürüp ağrı sinyallerinin oluşumlarına neden olmaktadır. Bu durum after-deşarjı ve daha fazla şiddette hissedilen bir ağrıyı oluşturabilmektedir (hiperaljezi). Üçüncü olarak ateşleme kendiliğinden oluşmakta ve ağrının gelişmesine neden olabilmektedir. Bu belirgin değişikliklerle kendini periradiküler dokularda salınan hastaların mutlaka

Tablo 1: Periferel sensitizasyonda etkili mediyatörler (+:etkili; ++: çok etkili; +++: aşırı etkili; ±: eşdeğer; ?: bilinmiyor) (1).

Mediyatör	Nosiseptör üzerine etkileri	İnsanlar üzerine etkileri
Potasyum	Aktive eder	++
Protonlar	Aktive eder	++
Serotonin	Aktive eder	++
Bradikinin	Aktive eder	+++
Histamin	Aktive eder	+
TNF- α	Aktive eder	?
Prostaglandinler	Duyarlılaştırır	±
Lökotrienler	Duyarlılaştırır	±
Sinir Büyüme faktörü	Duyarlılaştırır	++
P maddesi	Duyarlılaştırır	±
İnterlökin 1	Duyarlılaştırır (?)	?

bilgilendirilmesi gerekmektedir. Bu mediyatörler hasarlı gösteren duyarlılaşma sürecine periferel sensitizasyon adı verilir ve bu değişimler genellikle endodontik ağrılı hastalarda meydana gelmektedir (6). İltihabi pulpa ve dokularda üretilen maddeleri, vasküler orijinli ajanları ve sinir fibrillerinden salınan peptidleri içermektedir (1). Mediyatörlerin nosiseptörlere etki ettikleri veya nosiseptörleri duyarlılaştırdıkları rapor edilmiştir (7-10).

İltihaplı diş pulpalarından alınan örneklerde bradikinin, interlökin 1- α gibi mediyatörlerin konsantrasyonlarının artmış olduğu bildirilmiştir (11-14). Periferel sensitizasyonda etkili diğer bazı mediyatörler Tablo 1’de listelenmiştir. Periferel nosiseptörlerin aktivasyonundan sonra aksiyon potansiyeli formundaki sinir impulsları trigeminal ağrı sisteminde medullada lokalize spinal trigeminal trakt nükleer kompleks’e ulaşır (15-17). Komplekste 3 farklı çekirdekçik bulunmaktadır. Bunlar anatomik pozisyonlarından dolayı oral, interpolar ve kaudal çekirdekçikler olarak adlandırılmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. Ağrının tespiti ve ağrı yolları (Pulpada bakteri ve bakteriyel ürünleri gibi çeşitli uyarınların etkisiyle mediyatörler salınmaya başlar. Sinir uçları hassas bir hal alır. Uyarın tespitinden sonra veriler omuriliğe ilerler. Medullar dorsal horn, primer afferent duyu sinir fibrillerinden gelen sinyallerin yüksek potansiyelli işleme yeri olarak servis yapar ve beyinde yüksek merkezlere bilgi göndermektedir. Omuriliği terk eden veriler talamusa buradan da bir talamokortikal trakt vasıtasıyla kortekse ulaşır. Burası trigeminal ağrı yollarındaki son anatomik adımdır).

Pek çok rostral subnüklei (oralis, interpolaris) oral dokulardan bazı nosiseptif inputları almasına rağmen bu inputların çoğu subnükleus kaudalis seviyesinde alınmaktadır (18). Omuriliğin dorsal boynuzuyla olan organizasyonel benzerliklerinden dolayı, subnükleus kaudalis ‘medulla dorsal boynuz’ olarak adlandırılmaktadır. Burası primer afferent duyu sinir fibrillerinden gelen sinyallerin yüksek potansiyelli

işlenme yeri olarak servis yapar ve beyinde yüksek merkezlere bilgi göndermektedir (1). Bu bölgeden çıkan veriler arttırılabilir (hiperaljezi), azaltılabilir (analjezi) veya yanlış (yansıyan ağrı) yorumlanabilmektedir (19).

Eksitator aminoasitler, glutamatlar, nöropeptitler ve substance P gibi transmitterlerin salınımı vasıtasıyla, primer afferent fibriller (gövdeleri trigeminal ganglionda bulunan) sinyalleri projeksiyon sinirlere iletir. Aynı projeksiyon nöronlar üzerine farklı bölgelerden gelen afferent sinyallerin birleşmesiyle (çakışmasıyla) yansıyan ağrının oluştuğuna dair kanıtlar vardır (20). Trigeminal ağrı sisteminde ikinci derece (projeksiyon) nöronların hücre gövdeleri medullar dorsal horn'da bulunur; uzantıları orta hatta çaprazlanır ve trigeminotalamik trakt vasıtasıyla talamusa ulaşır. Talamustan üçüncü derece nöronlar, bir talamokortikal trakt vasıtasıyla serebral kortekse bilgi gönderir. Bu, trigeminal ağrı yollarındaki son anatomik adımdır. Sinyal kortekse ulaşır ulaşmaz ağrı olarak algılanabilir (1, 6).

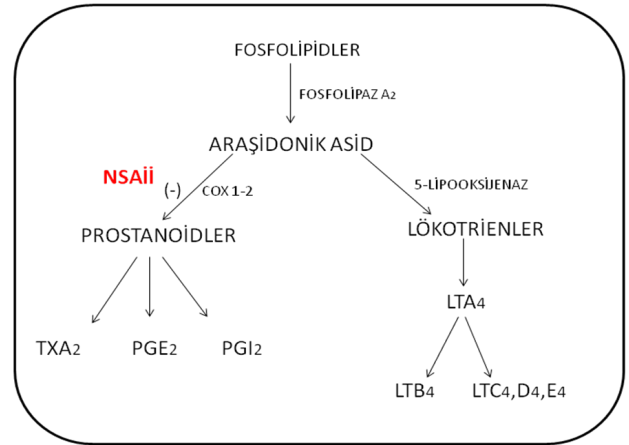
Non-Narkotik Analjezikler

Endodontik ağrıyı yönetmek için kullanılan non-steroid antiinflamatuvar ilaçları (NSAİİ) ilaçların büyük bir kısmını asetaminofen ve içeren non-narkotik analjezikler oluşturur. İltihabi dokularda NSAİİ'nin damar dışına çıkan plazma proteinlerine bağlanmalarından dolayı enflamasyon orijinli ağrı yönetiminde çok etkili olduğu gösterilmiştir (21-24).

Antiinflamatuvar analjeziklerin ağrı kesici etkileri büyük ölçüde periferik etkilerine bağlıdır. Ağrı yapıcı kimyasal veya mekanik etkenlerin periferde prostaglandinlerin sentezini arttırdığı ve periferik afferent sinir uçlarının ağrılı uyarılara karşı duyarlılığını arttırdıkları bilinmektedir. NSAİİ'lerin pek çoğunda bulunan ortak bir özellik, dokularda araşidonik asitten prostaglandinlerin ve diğer bazı eikozanoidlerin oluşmasını katalize eden siklooksijenaz-1 (COX-1) ve siklooksijenaz-2 (COX-2) enzimlerini inhibe etmeleridir (Şekil 2).

Antiinflamatuvar analjeziklerin, periferdeki etkilerine ek olarak, kısmen santral sinir sisteminde ağrı ile ilgili sinapslarda prostaglandin etkinliğini azaltmak suretiyle analjezik etki yaptıkları ileri sürülmüştür (25).

NSAİİ'ler iltihabi ağrılar için de analjezik etki gösterir. Odontojenik ağrıyı hafifletmedeki etkinlikleri çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (16, 26, 27). Araştırmalar gram negatif bakterilerin odontojenik ağrı ile ilişkili olduğunu rapor etmiştir (28, 29). Bakteriler doku hasarına ve enflamasyona üç yol aracılığıyla sebep olabilir. İlk olarak dokuda bazı değişikliklere sebep olabilecek enzim gibi ajanları salabilirler (30, 31). İkinci olarak, toll benzeri reseptörler (TLR) gibi reseptörlerin aktivasyonuyla



Şekil 2. NSAİİ'nin etki mekanizması* (*TXA2: Tromboksan A2; PGE2: Prostaglandin E2; PGI2: Prostaglandin I2; LTA4: Lökotrien A4; LTB4: Lökotrien B4; LTC4: Lökotrien C4; LTD4: Lökotrien D4; LTE4: Lökotrien E4; COX 1-2: Siklooksijenaz 1-2.).

immün sistemi uyarabilirler (32, 33). Son olarak kronik bakteriyel enfeksiyonlar immün cevaba yol açabilirler (34). Bu üç yol nosiseptörlerin (ağrıya duyarlı sinir uçları) aktivasyonuna ya direkt ya da indirek mekanizmalarla yol açabilir. Bakteriler prostaglandin ve sitokinler gibi faktörlerin salınımını içeren yerel doku cevabını tetikleyerek indirek olarak nosiseptörleri aktive edebilir veya duyarlılaştırabilirler (11, 35). Bazı reseptörler aracılığıyla bakteriler direkt olarak da tanımlanabilir. Gram-negatif bakterilerin yüzeylerinden kaynaklanan lipopolisakkaritlerin TLR-4 reseptörleri tarafından tespit edildiği bazı çalışmalarda gösterilmiştir (36, 37). NSAİİ'lerin analjezik etkileri ve yan etkileri ile ilgili karşılaştırmalı çalışma sayısı (özellikle endodontik ağrılar için) oldukça kısıtlıdır. İbuprofen genellikle çağdaş NSAİİ'nin prototipi olarak göz önünde bulundurulur, güvenli bir profile ve iyi belgelenmiş etkilere sahiptir (38). Diğer NSAİİ'ler, ibuprofen üzerinde belli avantajlar sunabilir. Etodolak (Etol) minimal gastrointestinal irritasyona sahiptir (39). Bazı çalışmalarda ketoprofen ibuprofenden biraz daha fazla analjezik etki göstermiştir (40).

COX-2'nin selektif inhibitörlerinin, gastrointestinal irritasyon, analjezik ve antiinflamatuvar özellikleri hakkında yararlı potansiyelleri gösterilmiştir (41, 42). COX-2 selektif inhibitörlerini değerlendiren oral cerrahi ağrı çalışmalarında, rofecoxibin belirgin analjezik etkilerinin olduğu bulunmuştur. Bir çalışmada rofecoxibin 50 mg'lık dozu 400 mg ibuprofene eşdeğer analjezi üretmiştir (43). Ek olarak COX-2 seviyelerinin hasarlı insan diş pulparlarında artmış olduğu ve endodontik ağrılı hastalar için COX-2 selektif inhibitörlerinin kullanımının analjezik etkisinin olduğu gösterilmiştir (44). Son zamanlarda özgül

COX-2 inhibitörlerinin ölümle sonuçlanan tromboembolik olaylar, hipertansiyon, miyokard infarktüsü ve trombotik inme gibi kardiyovasküler sistemle ilgili ciddi yan tesirler oluşturabildikleri bildirilmiştir (45). Bu ilaç marketlerden 2004 yılında kaldırılmıştır.

Gastrointestinal sistem (%3-11 insidans) ve santral sinir sistemi (%1-%9 baş ağrısı ve baş dönmesi insidansı) ile ilgili yan etkilerin gelişmesi ve aynı zamanda diğer ilaçlarla etkileşimlere girmesi, klinisyenlerin NSAİİ kullanımında sınırlamalara gitmesine neden olmaktadır (46). NSAİİ'ler, aspirin hipersensitiviteli ve ülserli hastalarda kontrendikedir (47-49). Aynı zamanda ciddi gastrointestinal komplikasyonlarla ilişkilidir ve bu ilaçların ömür boyu alınan doz artışıyla, yan etki riskleri artar (50). NSAİİ'in diğer bazı ilaçlarla etkileşime girdiği rapor edilmiştir. Asetaminofen ve opioid kombinasyonunu içeren bazı ilaçlar NSAİİ'i alamayan hastalar için alternatif olarak sunulmuştur (51).

Asetaminofen

Asetaminofen en yaygın kullanılan ilaçlardan biridir. Aynı zamanda soğuk algınlığı ve gripte semptomatik tedavi amacıyla kombine preparatlar halinde çok yaygın kullanılmaktadır. Antitrombotik etkinliği zayıf olmasından dolayı kanama süresini değiştirmez. Parasetamol, benzeri diğer analjezik ilaçlardan farklı olarak, hipotalamus ve omurilik gibi peroksitlerden fakir ortamda, prostaglandin sentezini inhibe ederek antipiretik ve analjezik etkiler gösterebilmektedir. Beyinde COX-3 enzimini inhibe etmesi santral analjezik etkisinde rol oynar. Peroksitten zengin periferdeki iltihabi dokularda siklooksijenazı inhibe edememesi antiinflamatuvar etkisinin olmamasını açıklayabilir. Parasetamolün, solunum, kardiyovasküler sistem ve asit-baz dengesi üzerinde belirgin bir etkisi yoktur. Midede irritasyon ve kanama yapmamakta, protrombin sentezini pek etkilememekte, plazma proteinlerine de pek fazla bağlanmamakta, aspirinin aksine oral antikoagülanlarla belirgin bir etkileşme göstermemektedir. Aspirinden farklı olarak ürik asit itrahnını etkilememekte ve ürikozürik ilaçların etkinliğini azaltmamaktadır (25). Normal dozlarda alındığında oldukça güvenli fakat yüksek dozlarda alındığında akut karaciğer nekrozuna neden olabilir (52). Sağlıklı yetişkinlerin 24 saatlik bir periotta 4 gr asetaminofenden daha fazla almamaları gerekir. Ağrı tedavisi tablet başına 650-750 mg arasında asetaminofen içerebilir (1, 25, 52).

Bu yüzden ortadan şiddetliye değişen ağrılarda asetaminofenle kombine edilmiş NSAİİ'ler faydalı olabilir. Tablo 2' de ağrının şiddetine göre tavsiye edilebilecek analjezikler ve miktarları verilmiştir.

Üretici firmalar tarafından asetaminofen ve opioid kombinasyonları piyasaya sürülmüştür. Ayrıca odontojenik

ağrılar için daha iyi rahatlama sağlamak amacıyla NSAİİ'ler asetaminofen ile kombine edilebilmektedir (53).

Tablo 2: Ağrı şiddetine uygun analjezik kullanımı (1).

	Aspirin benzeri ilaçlar	Aspirin benzeri ilaçların kontraendikasyonunda
Hafif Ağrı	200-400 mg ibuprofen veya 650 mg aspirin	650-1000 mg asetaminofen
Rahatlama yetersiz ise	600-800 mg ibuprofen	
Orta Şiddetli Ağrı	600 mg ibuprofen + 1000 mg asetaminofen	650-1000 mg asetaminofen + 60 mg kodeine eşdeğer opioid
Şiddetli Ağrı	600 mg ibuprofen + Asetaminofen/10mg oksikodona eşdeğer opioid	1000 mg asetaminofen + 10 mg oksikodona eşdeğer opioid

Opioid Analjezikler

Narkotik analjezikler olarak da adlandırılan bu grup ilaçlar güçlü analjezik etkili ve bağımlılık yapma potansiyelli ilaçlardır. Yaygın depresif etkileri nedeniyle verilen dozun büyüklüğüne göre narkoz hali oluşturabilmektedirler. Narkotik analjeziklerin antipiretik veya antiinflamatuvar etkileri yoktur. Analjezik tesirleri tamamıyla santral sinir sistemi üzerindeki etkilerinin bir sonucudur (5).

Opioidler; ibuprofen, aspirin veya asetaminofenle kombine edilerek diş hekimliğinde sıklıkla kullanılan etkili analjezik ilaçlardır (Tablo 3).

Narkotik analjezikler, santral sinir sistemindeki nöronlarda nöromedyatör olarak görev yapan endojen opioid peptidlerin etkilediği opioid reseptörlerini aktive ederler. Bu reseptörlerin aktivasyonu trigeminal nükleustan yüksek beyin bölgelerine nosiseptif sinyallerin taşınmasını inhibe eder. Böylece endojen opioid peptidlerin etkilerini taklit ederek farmakolojik etkilerini oluştururlar (25). Güncel çalışmalar opioidlerin diş pulpasında lokalize olan periferik opioid reseptörlerini aktive ettiğini göstermektedir (5). Morfinin intraligamenter injeksiyonu ile endodontik hastalarda ve diğer inflamatuvar ağrı durumlarında ağrının azaldığı görülmektedir (54, 55).

NSAİİ' in pek çoğunun, opioid ve geleneksel asetaminofen kombinasyonlarından daha etkili

olduğu gösterilmiştir (38, 47, 56). NSAİİ'lerin narkotik analjeziklerle kombine edilmiş formları olmasına rağmen bazı yan etki potansiyelleri

Tablo 3: Bazı opioid kombinasyonlu analjezik ilaçlar (1).

Formül	Ticari isim	Mümkün reçete
300 mg asetaminofen ve 30 mg kodein	Tylenol ve kodein no.3	4 saatte bir 2 tablet
500 mg asetaminofen ve 5 mg hidrokodon	Vicodin, Lortab 5/500	6 saatte bir 1-2 tablet
325 mg asetaminofen ve 5 mg oksikodon	Percocet	6 saatte bir 1 tablet
500 mg asetaminofen ve 5 mg oksikodon	Tylox	6 saatte bir 1 tablet
325 mg aspirin ve 30 mg kodein	Empirin ve kodeine no.3	4 saatte bir 2 tablet
325 mg aspirin ve 5 mg oksikodon	Percodan	6 saatte bir 1 tablet

bulunmaktadır (41). Opioidler orta ve şiddetli etki gösteren ağrıda analjezikler kadar etkili olmasına rağmen solunum depresyonu, uyku hali, baş dönmesi, bulantı, kusmayı içeren kötü yan etkilerine sahip olması kullanımını sınırlandırmaktadır. Bu durum kronik kullanım, tolerans ve bağımlılıkla ilişkilendirilmektedir. Yan etkilerinden dolayı meydana gelen doz sınırlaması, hekimi diş ağrısını yönetmek için kombine ilaç kullanımına yöneltmektedir. Oral kombine ilaçlarda kullanılan opioidler için prototip olan 'kodein' üzerinde sıklıkla durulmaktadır. 60 mg kodeinin 600 mg asetaminofen veya 650 mg aspirinden daha az analjezi sağlamasına rağmen, plasebodan daha fazla

Tablo 4: 60 mg kodeinin ağrı kesici etkinliğine eşdeğer opioid analjezik ilaç dozları (1).

Opioid analjezikler	60 mg kodeine eşdeğer ilaç dozları
Oksikodon	5-6 mg
Hidrokodon	10 mg
Dihidrokodon	60 mg
Propoksifen HCL	102 mg
Propoksifen-N	146 mg
Meperidin	90 mg
Tramadol	50 mg

analjezi ürettiğini çoğu çalışma göstermektedir (23, 47, 51). Genel olarak hastalarda sadece 30 mg kodeinin plaseboya yakın analjezi sağladığı rapor edilmiştir (57). Altmış (60) mg kodeinin ağrı kesici etkinliğine eşdeğer opioid analjezik ilaç dozları Tablo 4'te gösterilmektedir. Bütün bunlar göz önüne alındığında endodontide ağrı olgusu hem hekim hem de hasta için istenmeyen bir durumdur ve bu durumun üstesinden gelinmelidir. NSAİİ'ler ağrı kontrolünde sıklıkla kullanılmaktadır. Asetaminofen ve opioid kombinasyonlarını içeren bazı ilaçlar NSAİİ alamayan hastalar için alternatif olarak sunulmuştur (51). Odontojenik ağrılar için daha iyi rahatlama sağlamak amacıyla NSAİİ'lerin asetaminofenle kombine edilmiş formları kullanılabilir. Uygun analjeziklerin kullanılması endodontik ağrıyı hafifletmek için faydalı olabilir ancak endodontik ağrıları tek başına yok edecek bir yöntem yok gibidir. Bunun yerine ağrı kontrolü için ağrı mekanizmasının iyi bir şekilde anlaşılmasıyla birlikte iyi bir endodontik prosedür ve uygun analjeziklerin kullanımı gibi multidisipliner yaklaşımlar daha etkili olacaktır.

Kaynaklar

1. Keiser K ve Byrne BE. Endodontic pharmacology. Hargreaves KM, Cohen Stephen, ed. Pathways of the pulp. St. Louis, Missouri: Elsevier, 2011: 671-690.
2. 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.
3. Johnsen DC, Harshbarger J, Rymer HD. Quantitative assesment of neural development in human premolars. Anat Rec 1983; 205: 421-429.
4. Trowbridge HO. Review of dental pain-histology an physiology. J Endod. 1986; 12: 445-452.
5. Fehrenbacher J, Sun XX, Locke E, Henry M. Hargreaves KM. Capsaicin-evoked ICRP release from human dental pulp: a model system for the study of peripheral neuropeptide secretion in normal healthy tissue. Pain 2009; 144: 253-261.
6. Guyton AC, Hall JE. Textbook of Medical Physiology, 10 th ed. Philadelphia: WB. Saunders Company, 2001.
7. Byers MR, Taylor PE, Khayat BG, and Kimberley CL. Effects of injury and inflammation on pulpal and periapical nerves. J Endod 1990; 16: 78-84.
8. Fried K and Risling M. Nerve growth factor receptor-like immunoreactivity in primary and permanent canine tooth pulps of the cat. Cell

- Tissue Res 1991; 264: 321-328.
9. Goodies HE, Bowles WR, and Hargreaves KM. Prostaglandin E2 enhances bradykinin-evoked ICGRP release in bovine dental pulp. *J Dent Res* 2000; 79: 1604-1607.
 10. Chang MC, Chen YJ, Tai TF, Tai MR, Li MY, Tsai YL, Lan WH, Whang YL, Jeng JH. Cytokine-induced prostaglandin E2 production and cyclooxygenase-2 expression in dental pulp cells: Downstream calcium signalling via activation of prostaglandin EP receptor. *Int Endod J* 2006; 39: 819-826.
 11. Nakanishi T, Matsuo T, and Ebisu S. Quantitative analysis of immunoglobulins and inflammatory factors in human pulpal blood from exposed pulps. *J Endod* 1995; 21: 131-136.
 12. Shimauchi H, Takayama S, Miki Y, Okada H. The change of periapical exudate prostaglandin E2 levels during root canal treatment. *J Endod* 1997; 23: 755-758.
 13. Wheeler EF, Naftel JP, Pan M, von Bartheld CS, Byers MR. Neurotrophin receptor expression is induced in a subpopulation of trigeminal neurons that label by retrograde transport of NGF or fluorogold following tooth injury. *Brain Res Mol Brain Res* 1998; 61: 23-38.
 14. Lepinski AM, Hargreaves KM, Goodies HE, Bowles WR. Bradykinin levels in dental pulp by microdialysis. *J Endod* 2000; 26: 744-747.
 15. Hargreaves KM, Milam SB. Mechanisms of pain and analgesia. In: Dionne R, Phero J. *Management of pain and anxiety in dental practice*, New York: Elsevier, 2001; 18-40.
 16. Keiser K, Hargreaves K. Building effective strategies for the management of endodontic pain. *Endod Topics* 2002; 3: 93-105.
 17. Sessle B. Recent developments in pain research: central mechanisms of orofacial pain and its control. *J Endodon* 1986; 12: 435-444.
 18. Dallel R, Clavelou P, Woda A. Effects of tractotomy on nociceptive reactions induced by tooth pulp stimulation in the rat. *Exp Neurol* 1989; 106: 78-84.
 19. Marriott D, Wilkin GP, Coote PR, Wood JN. Eicosanoid synthesis by spinal cord astrocytes is evoked by substance P; possible implications for nociception and pain. *Adv Prostaglandin Thromboxane Leukot Res.* 1991; 21B: 739-741.
 20. Seesle BJ, Hu JW, Amano N, Zhong G. Convergence of cutaneous, tooth pulp, visceral, neck and muscle afferents onto nociceptive and non-nociceptive neurones in trigeminal subnucleus caudalis (medullary dorsal horn) and its implications for referred pain. *Pain* 1986; 27: 219-235.
 21. Bunczak-Reah M, Hargreaves K. Effect of inflammation on delivery of drugs to dental pulp. *J Endod.* 1998; 24: 822-825.
 22. Dionne RA. Additive analgesic effects of oxycodone and ibuprofen in the oral surgery model. *J Oral Maxillofac Surg.* 1999; 57: 673-679.
 23. Hargreaves K, Troullos E, Dionne R. Pharmacologic rationale for the treatment of acute pain. *Dent Clin North Am.* 1987; 31: 675-694.
 24. Hargreaves KM, Keiser K. New advances in the management of endodontic pain emergencies. *J Calif Dental Assoc.* 2004; 32: 469-473.
 25. Kayaalp O. Rasyonel tedavi yönünden Tıbbi Farmakoloji, 12 th ed. Ankara: Pelikan Yayınları, 2009; 837-870.
 26. Doroschak AM, Bowles WR, Hargreaves KM. Evaluation of the combination of flurbiprofen and tramadol for management of endodontic pain. *J Endod* 1999; 25: 660-663.
 27. Holstein A, Hargreaves KM, Niedeiman R. Evaluation of NSAIDs for treating post-endodontic pain. *Endod Topics* 2002; 3: 3-13.
 28. Hashioka K, Yamakasi M, Nakane A, Horiba N, Nakamura H. The relationship between clinical symptoms and anaerobic bacteria from infected root canals. *J Endod* 1992; 18: 558-561.
 29. Siqueira JF, Rocas IN, Rosado AS. Investigation of bacterial communities associated with asymptomatic and symptomatic endodontic infections by denaturing gradient gel electrophoresis fingerprinting approach. *Oral Microbiol Immunol* 2004; 19: 363-370.
 30. Sedgley CM, Molander A, Flannagan SE, Nagel AC, Appelge OK, Clewell DB, Dahlen G. Virulence, phenotype and genotype characteristics of endodontic *Enterococcus* spp. *Oral Microbiol Immunol* 2005; 20: 10-19.
 31. Reynaud af Geijersstam A, Culak R, Molenaar L, Chattaway M, Roslie E, Peciuline V, Haapasalo M, Shah HN. Comparative analysis of virulence determinants and mass spectral profiles of Finish and Lithuanian endodontic *Enterococcus faecalis* isolates. *Oral Microbiol Immunol* 2007; 22: 87-94.

32. O'Neill LA. Immunology after the toll rush. *Science* 2004; 303: 1481-1482.
33. Wadachi R, Hargreaves KM. Trigeminal nociceptors express TLR-4 and CD 14: A mechanism for pain due to infection. *J Dent Res* 2006; 85: 49-53.
34. Baumgartner JC, Falkler WA, Jr. Biosynthesis of IgG in periapical lesion explant cultures. *J Endod* 1991; 17: 143-146.
35. Hahn CL, Best AM, Tew JG. Cytokine induction by *Streptococcus mutans* and pulpal pathogenesis. *Infect Immun* 2000; 68: 6785-6789.
36. Poltorak A, He X, Smirnova I, Liu MY, Van Huffel C, Du X, Birdwell D, Alejos E, Silva M, Galanos C, Freudenberg M, Ricciardi-Castagnoli P, Layton B, Beutler B. Defective LPS signaling in C3 H/HeJ and C57 BL/10ScCr mice: Mutations in Tlr4 gene. *Science* 1998; 282: 2085-2088.
37. Qi HY, Shelhamer JH. Toll-like receptor 4 signaling regulates cytosolic phospholipase A2 activation and lipid generation in lipopolysaccharide-stimulated macrophages. *J Biol Chem* 2005; 280: 38969-38975
38. Dionne R. Suppression of dental pain by the preoperative administration of flurbiprofen. *Am J Med Sci* 1986; 80: 41-49.
39. Arnold J, Salom I, Berger A. Comparison of gastrointestinal microbleeding associated with use of etodolac, ibuprofen, Indomethacin, and naproxen in normal subjects. *Curr Ther Res* 1985; 37: 730-738.
40. Cooper S, Berrie R, Cohn P. The analgesic efficacy of ketoprofen compared to ibuprofen and placebo. *Adv Ther* 1988; 5: 43-53.
41. Dionne R. COX-2 inhibitors: better than ibuprofen for dental pain? *Compendium* 1999; 20: 518-524.
42. Khan AA, Dionne AA. The COX-2 inhibitors: new analgesic and anti-inflammatory drugs, *Dent Clin North Am* 2002; 46: 679-690.
43. Ehrlich EW, Dallob A, De Lepeleire I, Van Hecken A, Riendeau D, Yuan W, Porras A, Wittreich J, Seibold JR, De Schepper P, Mehlisch DR, Gertz BJ. Characterization of rofecoxib as a cyclooxygenase inhibitor and demonstration of analgesia in the dental pain model. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65: 336-347.
44. Nakanishi T, Sbitumzu H, Matsu O T. Immunohistochemical analysis of cyclooxygenase-2 in human dental pulp. *J Dent Res* 1999; 78: 142.
45. Bombardier C, Laine L, Reicin A, Shapiro D, Burgos-Vargas R, Davis B, Day R, Ferraz MB, Hawkey CJ, Hochberg MC, Kvien TK, Schnitzer TJ; VIGOR Study Group. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med.* 2000; 343: 1520-1528.
46. Byrne B. Drug interactions: a review and update. *Endod Topics* 2003; 4:9-21.
47. Cooper S. Treating acute dental pain. *Postgrad Dent.* 1995; 2: 7-14.
48. Gage T, Pickett F. *Mosby's Dental Drug Reference*, 4 th ed. St Louis: Mosby, 2001.
49. Wynn R, Meiller T, Crossley H. *Drug Information Handbook for Dentistry*, 9th ed. Ohio: Lexi-Comp Inc, 2003.
50. Dionne RA, Berthold C. Therapeutic uses of non-steroidal anti-inflammatory drugs in dentistry. *Crit Rev Oral Biol Med.* 2000; 12: 315-330.
51. Cooper S. New peripherally acting oral analgesics. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 1983; 23: 617-647.
52. Kis B, Snipes A, Bari F, Nusija DW. Regional distribution of cyclooxygenase-3 mRNA in the rat central nervous system. *Brain Res Mol Brain Res* 2004; 126: 78-80.
53. 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: 531-541.
54. Dionne RA, Lepinski AM, Gordon SM, Jaber L, Brahim JS, Hargreaves KM. Analgesic effects of peripherally administered opioids in clinical models of acute and chronic inflammation. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 70: 66-73.
55. Hargreaves K, Joris . The peripheral analgesic effects of opioids. *J Am Pain Soc.* 1993; 2: 51-59.
56. Troullos E, Freeman H, Dionne R. The scientific basis for analgesic use in dentistry. *Anesth Pro.* 1986; 33: 123-138.
57. Beaver W. Mild analgesics. A review of their clinical pharmacology. *Am J Med Sci* 1966; 251: 576-579.