

## DENTAL AĞRI KORKUSU OLAN HASTALARDA BİR HİSTAMİN H1 RESEPTÖR ANTAGONİSTİ OLAN MEBHYDROLİN'İN POSTOPERATİF AĞRI ÜZERİNE ETKİSİ

Selahattin Or\*, Mine Cambazoğlu\*\*, Ningur Noyanalpan\*\*\*

### ÖZET

Ağrının meydana gelmesinde prostoglandin, bradikinin, histamin gibi mediyatörlerin yanısıra psikolojik faktörlerde etkilidir. Ağrı korkusu her koşulda tedavi başarısını olumsuz etkileyeceğinden dental korku ile buna bağlı olarak ortaya çıkan ağrı olayını engellemek amacıyla birçok araştırma yapılmış ve farmakolojik maddeler ile farmakolojik olmayan yöntemler kullanılmıştır.

Çalışmamızda, dental ağrı korkusu olan ve bilateral gömülü 20 yaş dişlerine çekim endikasyonu konmuş hastalarda H1 Histamin antagonistinin çift kör yöntemi kullanılarak, postoperatif ağrı üzerine olan etkisi VAS ile değerlendirilmiştir.

Sonuçların istatistiksel değerlendirmesine göre H1 Histamin antagonisti olan Mebhydroline verilen grubun fiziksel ve psikolojik olarak operasyonları plasebo kullanan gruba göre daha iyi tolere ettikleri ve ağrının deney grubunda kontrol grubuna göre daha az olduğu izlenmiştir.

**Anahtar kelimeler :** Ağrı kontrolü, ağrı korkusu, sedasyon, hasta başarısı

### SUMMARY

#### Effect of Mebhydroline an H1 Histamin Antagonist on Postoperative Pain in Patients With Dental Fear

Surgical removal of lower third molar causes moderate to severe pain in most patients. This psychologic or physical pain and anxiety have long kept many potential patients from seeking regular dental care. In order to reduce dental fear several investigations of various treatment methods have been made. Historically dentists have attempted to overcome patient fears by using pharmacologic as well as well as nonpharmacologic methods of behavioral modification.

In this double - blind clinical cross - over study the efficiency of Mebhydroline which is an H1 Histamin antagonist, (antihistaminic) on postoperative pain after bilateral impacted 3rd molar surgery in patients with dental fear has been tested. Each patient received both a capsule of H1 histamin antagonist and a capsule of plasebo preoperatively. Visual Analogue scales were used in order to evaluate the intensity of pain. The statistical evaluation of VAS revealed that patients receiving H1 Histamin antagonists tolerated the surgical procedure both psychological and physical much more better than the group receiving plasebos.

**Key words :** Pain control, dental fear, patient management, postoperative pain relief

### GİRİŞ

Gömülü yirmi yaş dişlerinin cerrahi yöntemlerle çıkarılması sonucu postoperatif dönemde orta şiddetten çok şiddetliye kadar değişen ağrı oluşmaktadır (1,2,3). Postoperatif ağrı enflamatuvar bir ağrıdır. Dişin çıkarılması sırasında ameliyat sahasında birçok mediyatör açığa çıkar. Ağrıda etkili olan me-

diyatörlerden bazıları; prostoglandin, bradikinin ve histamindir. Histamin ve bradikinin serbest sinir uçlarında duyu alınmasını sağladıkları gibi ödemde oluştururlar. Bunlar kısa yarı ömüre sahiptir ve bu nedenle majör rollerini işlemi takip eden erken dönemlerde oynarlar (4).

\* AÜ Dişhek. Fak. Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı, Prof. Dr.

\*\* AÜ Dişhek. Fak. Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi Anabilim Dalı, Dr. Dt.

\*\*\* GÜ Eczacılık Fak. Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, Prof. Dr.

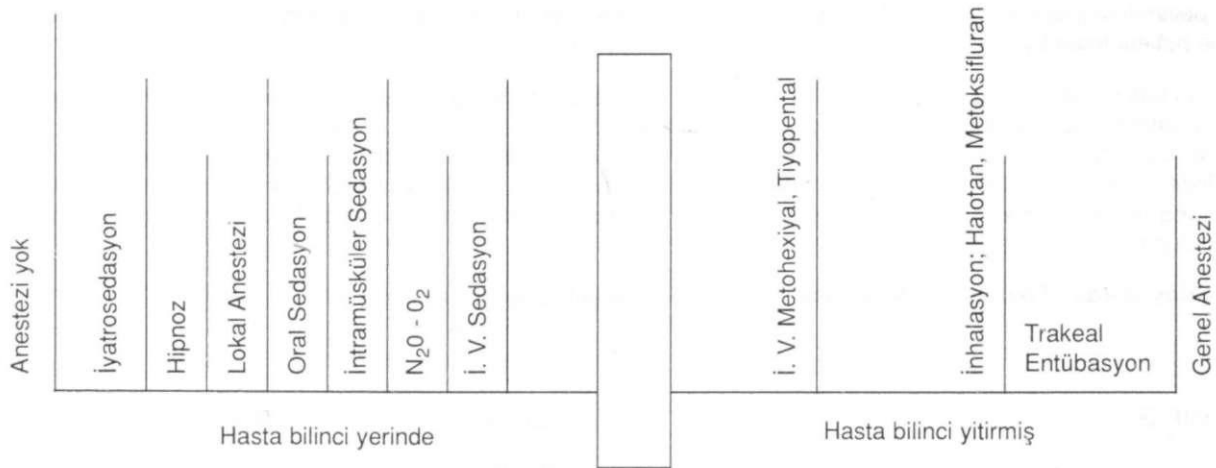
Ağrı ve korku ayrılmaz bir bütündür. Ağrı korkuyu, korku ağrıya olan hassasiyeti artırır. Sonuç olarak korku ağrı semptomunu yaratır (5). Yapılan çok sayıda çalışma stres, endişen ve korkunun tedavisi olumsuz etkilendiğini göstermiştir (6,7,8,9). Ağrı korkusu duyan hastalarda yapılan girişimler etkili olamamakta ve kişinin sağlığı olumsuz etkilenmektedir.

Bu ciddi problemin anlaşılması ile hasta korkusunu önlemek ve başarılı bir tedavi uygulayabilmek için birçok farklı yöntem başvurulmaktadır (10,11). Bu amaçla kullanılan ağrı ve korku spektrumunda orta dikmenin saği bilincin yitirildiği, solu yitirmediği durumları kesin olarak belirtmektedir (Şekil 1). Spektrumun solu psikosedasyon ve sedasyonun, saği genel anestezinin sağlandığı durumları göstermektedir. Sedasyon yöntemleri ilaç kullanımını gerektiren (farmakolojik, farmakosedatif) ile ilaç kullanımını gerektirmeyen iyatrosedatif (farmakolojik olmayan), hipnoz, akupunktur, odyoanaljezi, elektroanestezi (Tens, EDA), biyofidbek, dikkati başka yöne çekme ve relaksasyondur (8,10,12).

sini antagonize ederek, vasküler permeabilityi azaltırlar. Bunun sonucu müdahaleyi takiben oluşan ağrıyı, ödemi ve enflamasyonu azaltıcı etkiye sahip oldukları ifade edilmiştir (4).

Yapılan çalışmalar gömülü alt yirmi yaş dışi cerrahisi sonrası oluşan postoperatif ağrının ilk 12 saat içinde çok şiddetli olduğunu ve 6-8 saatlik dönemde maksimum düzeye ulaştığını göstermiştir (4,13). Buna bağlı olarak hastaların %84-90'ının ağrıları giderecek bir tedaviye ihtiyaç duyduğu gözlenmiştir (1). Ağrı olayının korku ile doğru orantılı olduğu ve hastaların normal yaşatılarını etkileyerek işlerinden alıkoyduğu düşünülürse, gömülü 20 yaş dışi cerrahisinin yarattığı endişe ve buna bağlı ağrıyı azaltmak için hastalara destekleyici bir tedavi uygulamak faydalı olacaktır.

Bu düşünceden yola çıkarak çalışmamızda; bir Histamin H1 reseptör blokörü (antihistaminik) olan Mebhydroline'ini kullanmak suretiyle bu ilacın aslında yan etkisi olan sedasyon yapıcı özelliğinden faydalanarak, alt yirmi yaş dışi cerrahisinin yarattığı



Şekil 1. Ağrı ve korku kontrolünün spektrumu

Histamin H1 reseptör antagonisti olan antihistaminiklerin, oral cerrahi sonrası oluşan sıkıntıları önleme konusunda çeşitli çalışmalar yapılmıştır (4). Histamin akut enflamasyon bulgularının çoğunu oluşturmaktadır. Antihistaminikler, histaminin kan damarlarının düz kasında meydana gelen etki-

endişe ve ağrı olayını engellenmedeki etkinliğini, hastaları preoperatif dönemden başlayarak rahatlatmak suretiyle, intraoperatif ve postoperatif dönemdeki durumlarını, dolayısıyla yapılan girişimin başarısı üzerindeki etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

## MATERYAL VE METOD

Çalışmamız AÜ Diş Hekimliği Fakültesi Ağız, Diş, Çene Hastalıkları ve Cerrahisi kliniğine başvuran bilateral gömülü 20 yaş dişli olan ve yaşları 19-29 arasında değişen fobik 9 hasta üzerinde çift kör yöntemi kullanılarak gerçekleştirildi. Hastaların sistematik sorunlarının olmamasına dikkat edildi. Klinik ve radyolojik muayenelerinde aynı zorluğa sahip cerrahi çekim endikasyonu konan gömülü alt yirmi yaş dişleri seçildi.

Hastaların tümüne operasyondan 48 saat önce GÜ Eczacılık Fakültesi Farmasötik Kimya Anabilim dalında iki grup halinde hazırlanan aynı renkteki kapsüllerden günde iki kez olmak üzere verildi.

Ameliyatların tümü cerrahi disiplinlere uyularak lokal anestezi altında gerçekleştirildi. Rutin cerrahi yöntemle çıkarılan dişlerin insizyon sahası 3-0 ipekle primer olarak kapatıldı. Hastaların tümüne ağrı durumlarını belgeleyecek olan sözsöz ve gör-

sel (VAS) ağrı skalaları verilerek, işaretlemeleri ve iki operasyon hakkındaki izlenimlerini yazmaları istendi. Hastalar postoperatif 1. ve 7. günde izlenerek 7. günde dikişler alındı. Her iki operasyon 15 gün arayla gerçekleştirildi. Çalışmanın sonuçlarının değerlendirilmesi aşamasında daha önce gizli tutulan kapsül içeriklerinden 1. gruptaki kapsülün etken maddesi yani Mebhydroline (İncidal, Omeril, British patent=721,171-1954, Farben Fabriken, Bayer AG) olduğu, 2. gruptaki kapsüllerin ise plasebo yani laktoz olduğu bildirildi.

Çalışma varyans analizi ile istatistiksel olarak değerlendirildi.

## BULGULAR

Yapılan çalışmada kontrol ve deney grubunda yer alan hastaların postoperatif dönemdeki ağrı şiddetinin Sözsöz Ağrı skalasındaki istatistiksel değerlendirmesinden elde edilen sonuçlar Tablo I ve Şekil 2'de, Görsel Ağrı skalasındaki değerlendiril-

**Tablo I.** Günlük Sözsöz Ağrı Takip Skalası İstatistiksel Değerlendirme Sonuçları

Zaman	Deney		Kontrol	
	Ortalama	Sx	Ortalama	Sx
1. Saat	1.000	1.12	1.111	1.53
2. Saat	0.89	1.06	1.67	1.32
3. Saat	1.000	0.50	1.89	1.16
4. Saat	1.67	0.70	2.33	0.71
5. Saat	1.22	0.44	2.33	0.87
6. Saat	0.89	0.78	2.22	0.98
2. Gün	0.78	0.44	1.44	0.52
3. Gün	0.44	0.52	1.11	0.79
4. Gün	0.44	0.52	0.78	0.67
5. Gün	0.11	0.33	0.44	0.53
6. Gün	0.11	0.33	0.22	0.44
7. Gün	0.11	0.33	0.22	0.44

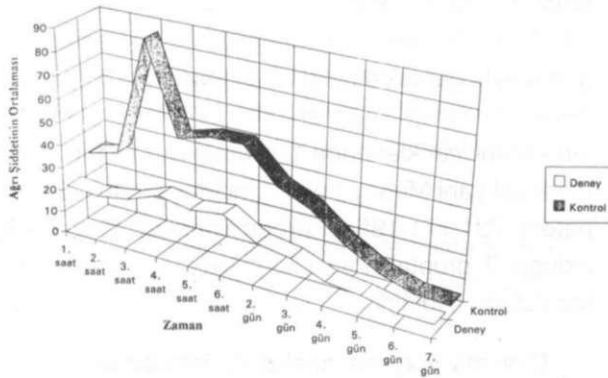
\* p<0.01

**Tablo II.** Günlük Görsel Ağrı Takip Skalası İstatistiksel Değerlendirme Sonuçları

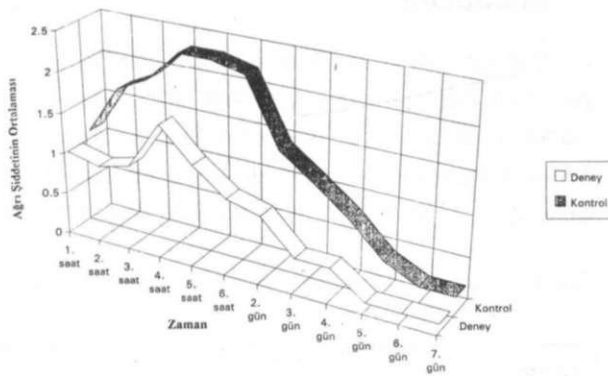
Zaman	Deney		Kontrol	
	Ortalama	Sx	Ortalama	Sx
1. Saat	21.000	32.31	29.67	36.62
2. Saat	19.67	22.59	33.1	34.34
3. Saat	21.89	13.46	85.67	133.48
4. Saat	27.33	12.62	46.44	20.99
5. Saat	24.89	14.45	50.33	19.76
6. Saat	26.56	18.44	50.67	25.09
2. Gün	14.44	12.41	36.56	20.83
3. Gün	15.000	12.28	30.11	15.3
4. Gün	9.22	6.09	18.22	13.0
5. Gün	7.78	7.86	9.89	10.7
6. Gün	4.56	5.41	5.22	5.04
7. Gün	4.56	5.41	4.67	4.75

\* p<0.01

mesinden elde edilen sonuçlar Tablo II ve Şekil 3'de gösterilmiştir.



Şekil 2. Günlük Sözsöz Ağrı Takip Skalasının İstatistiksel Değerlendirilmesi



Şekil 3. Günlük Görsel Ağrı Takip Skalasının İstatistiksel Değerlendirilmesi

Buna göre; Tablo I ve Şekil 2'deki değerlerin kıyaslanması sonucunda deney grubunda yer alan hastalardaki ortalama istatistiksel değerlerin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu izlenmiştir. Özellikle 3, 4, 5, 6 saatlerde istatistiksel olarak belirgin bir fark gözlenmiştir ( $p < 0.01$ ). Aynı şekilde görsel ağrı skalalarının her iki grup için yapılan istatistiksel değerlendirmelerinde de deney ile kontrol grubu arasında fark olduğu saptanmıştır. Burada da 3, 4, 6 saatlerde 2 günde her iki grup arasında istatistiksel olarak belirgin fark izlenmiştir ( $p < 0.01$ ). Yapılan istatistiksel değerlendirmeye göre ortalama değerleri olan grupta ise ağrı daha az olmaktadır.

Her iki operasyonu karşılaştıran hastaların izlenimlerinden elde edilen sonuçların değerlendirilmesine göre; 1. grup kapsülleri kullanan hastaların postoperatif dönemi daha rahat geçirdikleri ortaya

çıkmıştır. İlk operasyon sonunda olumlu tecrübeler edinen hastaların, kazandıkları güven duygusunun etkisi ile 2. operasyona daha rahat uyum sağladıkları ve hiçbir etkisi olmayan 2. grup kapsülleri kullanmaları halinde dahi ameliyatı ve sonrasında olumsuzlukları rahatça tolere edebildikleri izlenmiştir. Buna bağlı olarak korkan hastanın ağrısı daha fazla hissettiği, hatta ağrı olmasa bile endişe ile bu duyguya kapıldığı ortaya çıkmıştır.

Çalışmadan elde edilen bulguların değerlendirilmesi sonucunda; zamanlara ait ortalamalar arasındaki farkın uygulanan maddelere göre değiştiği ( $p < 0.01$ ), korkan hasta grubunda yapılan cerrahi girişimlerin başarısını biraz da hasta memnuniyetine bağlı olduğu ve bu tip hastaları yapılacak işleme hazırlamanın hasta ve hekim açısından büyük kazançlar sağlayacağı gözlenmiştir.

## TARTIŞMA

Dişhekimliğinde uygulanan tedavilerde sıklıkla karşılaşılan problemlerin başında hastanın korkusunu yenmek gelmektedir. Corah ve arkadaşlarının belirttiğine göre korku ile ilişkili davranışlar tedaviye etkinliği ve başarıyı en fazla etkileyen unsurlardandır (6,7,8). Yapılan değerlendirmelerde toplumun %5-6'sında, okul çocuklarının %16'sında bu sorunun yaşandığı gözlenmiştir (6,15).

Sıklıkla izlenen dental korkulardan biri ağrı korkusudur (16). Öyleki yapılan sayısız araştırma ağrılı girişimlerin ve ağrı beklentisinin en önemli faktörlerden biri olduğunu ve bunların arasında doğru orantılı bir ilişkinin varlığını göstermiştir (16,17). Yaş, cinsiyet ve etnik koşullar gibi faktörlerinde bunda etkili olduğu saptanmıştır (15). Korkan hasta grubunun hikayeleri araştırıldığında travmatik dental tecrübelerin etkili olduğunu ortaya koymuştur (15,16).

Kleinknecht ve arkadaşlarının (15) belirttiğine göre alt 20 yaş dışı cerrahisi esnasında oluşan ağrı ve korku birbirini etkelemektedir. Sonuç olarak endişe ne kadar çoksa ağrı da o kadar çoktur. Bu ciddi sorunun varlığının bilinmesiyle farmakolojik ve psikolojik yollarla hastaların bu tepkileri kontrol altına alınmak suretiyle tedavinin başarısı artırılabilir (8,14).

İlaç kullanılmadan ikna etmeye dayanan sedasyon yöntemleri ilaçların komplikasyonlarını önlemek açısından faydalıdır ancak bu yöntemler korkuyu tamamiyle yok etmemekte sadece azaltmakta ve uygulaması özel eğitim ile zaman gerektirmektedir (10).

Hastalarda korkuyu ve buna bağlı olarak oluşabilecek ağrı gibi sorunları gidermenin bir başka yolu da daha önce belirttiğimiz farmakosedasyondur. Dişhekimliğinde bu amaçla sıklıkla kullanılan 4 ana teknik vardır. Bunlar oral, intramuskuler (İ.M), inhalasyon ve intravenöz (İ.V) yöntemlerdir (8,18).

Bu yollardan oral kullanım en sık başvuru yöntemlerdendir. Oral kullanımın uzun latent periyodu, titrasyonunu ayarlamadaki zorluklar gibi birtakım dezavantajları vardır. Ayrıca postoperatif dönemdeki etkilerinin 3-4 saat gibi uzunca bir süre devam etmesi özellikle santral sinir sistemine giren ilaçların kullanımı ile dikkatin dağılmasına sebep olabileceğinden, bu dönemde işgücü kaybına sebep olabilir. Ancak bunun yanısıra hastaların kooperasyonunun kolay olması, kullanım kolaylığı, hastaları irite etmemesi avantajlarıdır. Buna ilaveten bu ilaçların kullanımı emindir ve alerji, idiyosenkrazi, doz aşımı gibi istenmeyen yan etkiler oral kullanımda parenteral uygulamaya nazaran daha seyrek olur. Bu yöntemde titrasyon sağlamadaki zorluğu aşmak için hastaya preoperatif dönemde belirli bir doz uygulaması gerekmektedir (17,18).

Hastayı rahatlatmak amacıyla en nadir kullanılanı intramuskuler yoldur. Absorpsiyonu oral kullanıma nazaran daha hızlı olmakla beraber, 15 dakikalık latent süresi istenen titrasyonu sağlamasını imkansız kılar. Doz aşımında geri dönüş mümkün değildir. Bunun yanısıra burada da hasta uzun etki süresi nedeniyle işinden kalmaktadır. Bu uygulamada hastada iğnenin sebep olduğu bir travma ve uygulamadan doğabilecek kooperasyon problemleri söz konusudur (12,17).

İnhalasyon gazların kullanımı ile sedasyonun sağlanmasıdır. Dişhekimliğinde bu amaçla N<sub>2</sub>O ve O<sub>2</sub> kullanılmaktadır. Bu yöntem kısa latent süresi, uygun titrasyonu sağlamadaki kolaylık, sedasyon derinliğinin ayarlanabilmesi gibi avantajların yanın-

da, kooperasyonun zor sağlanması, potent olması, maliyetinin yüksek olması, korku olayını gidermesi ancak ağrı sorununun yok etmemesi gibi dezavantajlara sahiptir (17).

İntravenöz kullanım, kısa bir latent süresi ile çabuk bir klinik etki sağlar. Bu yöntemde değişen boyutlarda amnezi sağlanır. Bu üstünlüklerinin yanında İ.V. kullanımda geri dönüş yoktur. Doz aşımı, yan etkileri bilinen diğer yöntemlere göre daha fazladır. Bu nedenle bu uygulamayı yapan kişilerin çok tecrübeli olması gerekmektedir (12).

Sedasyon yapacak ajanın seçiminde, hastanın psikolojisi öyle bir etkilenmeli ki, hasta kendini kaybetmeden lokal anestezi ile yapılacak işlem gerçekleştirilebilsin ve kişi dental tedavinin olumsuzluklarından uzaklaşabilsin (12,17). Sedasyon sağlamak amacıyla kullanılan yöntemlerin içinden girişim için yeterli sedasyonu sağlayan, ekonomik, hastayı travmatize etmeyen, kolay, iyi tolere edilebilen amaca en uygun tekniği seçmek gerekir.

İdeal bir farmakolojik ajanın 20 yaş dışı cerrahisi öncesi ve sonrasındaki endişe ve buna bağlı ağrıyı engelleyebilecek etkinlikte olması beklenir. Bu amaçla analjezikler, uzun etkili lokal anestezikler, antimikrobik ilaçlar, kortikosteroidler, enzimler ve antihistaminikler kullanılabilir (4).

Araştırmamızda antihistaminiklerin yan etkisi olan sedasyon yapıcı etkisinden yararlanmak koşuluyla, cerrahi işlemin yarattığı korkuyu ve buna bağlı oluşabilecek ağrıyı salgılayan histaminin bloke edilmesi ile önlenmeye çalışıldı. Uygulama yöntemi olarak oral kullanım, hastayı irite etmemesi, ekonomik olması, özel eğitim gerektirmemesi, yapılan cerrahi işlem esnası ve sonrası hastayı sakinleştirilmesi ve hasta için korkulu rüya olan ağrı korkusunun giderilmesi buna bağlı olarak ağrı olayını azaltması ve çalışma kolaylığı sağlanması nedeniyle tercih edildi.

Ağrı skalaları, klinik verileri sınıflandırmaya ve teşhise yardımcı olmaları ve tedavi planlamasının sağlanması açısından önemlidir (19). Ağrı olayının vurgulanması amacıyla VAS ve McGill gibi farklı ağrı skalaları kullanılmaktadır (20). Çalışmamızda

VAS ağrı skalasının seçilmesindeki amaç bu yolla olayın nicetelik ve niteliğinin ayrıntılı olarak verilebilmesi, boyutunu sağlıklı bir şekilde tayin edebilmesi içindir.

Bugüne kadar farklı müellifler Histamin H1 reseptör etkilerini incelemiştir. Bu konuda yapılan çalışmalar değerlendirildiğinde görüş ayrılıkları gündeme gelmektedir (4). Öyle ki çalışmacıların bir kısmı antihistaminiklerin ağrı üzerinde etkili olduklarını belirtirken, diğer bir kısmı antihistaminiklerin belirgin bir etkiye sahip olmadıklarını belirtmişlerdir. Cranin ve arkadaşları (21) postoperatif sekeller üzerinde yaptıkları çalışmada antihistaminik kullanan grubun daha çabuk toparlandığını bildirmişlerdir. Histaminin akut enflamasyon bulguları oluşturduğu kesindir. Antihistaminiklerin histaminin kan damarlarının düz kas yapısına olan etkisini, özellikle artar kapiller permeabiliteyi azaltarak enflamasyonu ve buna bağlı ağrıyı azalttığı saptanmıştır (4).

Çalışmamızda elde ettiğimiz bulgulara göre; antihistaminik kullanan hasta grubu ile kullanmayan hasta grubu az olduğu diğer grupta ise daha fazla olduğu izlenmiştir. Bu, yapılan çalışmaların bir kısmı ile uyumlu iken bir kısmı ile çelişmektedir (4). Elde ettiğimiz sonucun değerlendirmesi yapıldığında, antihistaminiklerin sedasyon yapıcı etkilerine bağlı olarak ağrı olayının baskılanması gündeme gelmektedir. Zira son yıllarda antihistaminiklerin ağrı giderici etkileri tartışıldığında diğer ağrı giderici ajanlara göre daha zayıf oldukları belirtilmektedir (3). Ancak bir diğer önemli konu ise hastayı kesinlikle sakinleştirdikleridir. Neticede ağrı korkusunun giderilmesi yolu ile ağrı olayının baskılandığı ortaya çıkmaktadır ki bu da bizim sonuçlarımızı destekleyen bir görüştür.

Bu değerlendirmelerin ışığı altında ağrı korkusu ile ağrı boyutunun doğru orantılı olduğu düşünülürse, cerrahi işlem öncesi kişilerin günlük yaşamda sıklıkla kullandıkları, kolay uygulanıp, ekonomik olan ve irrite etmeyen Histamin hastaların temel sorununa kısa yoldan çözüm getirecek, hekimin de problemini yarı yarıya hallederek, girişimin başarısını önemli boyutta etkileyecektir.

#### KAYNAKLAR

1. Lysell, L., Anzen, B.: Pain control after third molar surgery a comparative of Ibuprofen (Ibuprofen) and a paracetamol - codeine combination (Citodon). Swed. Dent. J., 16: 151, 1992.
2. Walton, G. M., Rood, J. P., Snowdon, A.T., Rickwood, D.: Ketorolac and Diclofenac for postoperative pain relief following oral surgery. British J. oral and Maxillofac. Surg., 31: 158, 1993.
3. Or, S., Bozkurt, A.: Analgesic Effect of Aspirin, Mefenamic Acid and Their Combination in Post-operative Oral Surgery Pain. J. Int. Medical Res., 16: 162, 1988.
4. Seymour, R.A., Walton, J.G.: Pain Control after third molar surgery. Int. J. Oral Surg., 13: 457, 1984.
5. Cawson, R.A.: Essentials of Dental Surgery and Pathology. 5th ed, Churchill Livingstone, London, 1981.
6. Milgrom, P., Fiset, L., Melnick, S., Weinstein, P.: The prevalence and practice management consequences of dental fear in a major US city. JADA. 116: 641, 1988.
7. O'Shea, R., Corah, N.L., Ayer, W.A.: Sources of dentists' stress. JADA. 109: 48, 1984.
8. Corah, N.L., O'Shea, R.M., Ayer, W.A.: Dentists' management of patients' fear and anxiety. JADA., 110: 734, 1985.
9. Berggren, U., Linde, A.: Dental Fear and Avoidance of two modes of treatment. J. Dent. Res., 63: 1223, 1984.
10. Malamed, S.F.: Sedation: A Guide to patient Management. C.V. Mosby Company, St Louis Washington D.C., Toronto, 1989.
11. Kaufman, E., Davidson, E., Sheinkman, Z., Magora, F. : Comparison between intranasal Midazolam sedation (with or without patient control) in a dental Phobia clinic. J. Oral Maxillofac. Surg., 52: 840, 1994.
12. Bennet, C. R. : Local Anesthesia and Pain Control in Dental Practice. 7th ed, C.V. Mosby Company, St. Louis, Toronto, 1984.
13. Radrigo, M.R.C., Comfort, M.B., Lee, K.M. : Pre-operative diflunisal for pain relief following third molar surgery under general anaesthesia. Aust. Dent. J., 38: 125, 1993.
14. Milgrom, P., Weinstein, F., Fiset, L., Beirne, R. : The Anxiolytic Effects of intravenous sedation using Midazolam alone or in multiple drug techniques. J. Oral Maxillofac. Surg., 52: 219, 1994.
15. Kleinknecht, R.A., Klepac, R.K., Alexander, L.D.: Origins and characteristics of fear of dentistry. JADA., 86: 842, 1973.
16. Rankin, J., Harris, M.B.: Dental anxiety: the patient's point of view. J A D A. 109: 43, 1984.
17. Berggren, U., Meynert, G.: Dental fear and avoidance: causes, symptoms and consequences. JADA., 247, 1984.

18. Henderson, B., Triplett, G., Gage, T.W.: Anxiolytic, Therapy. Oral and intravenous sedation. Dent. Clin. North Am.,38: 603, 1994.
19. Carlsson, A.M.: Assessment of Chronic Pain. II. Problems in the selection of Relevant Questionnaire items for classification of pain and evaluation and prediction of therapeutic effects. Pain.,19: 173, 1984.
20. Seymour, R.A., Charlton, J. E., Philips, M.E.: An evaluation of dental pain using visual analogue scales and the McGill pain questionnaire. J. Oral Maxillofac. Surg.,41: 643, 1983.
21. Cranin, A.N., Cranin, S.L.: A study of the effect of an antihistamine on oral surgical postoperative sequelae. Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol., 18:432, 1964.