T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

ENDODONTİK POSTOPERATİF AĞRI YÖNETİMİNDE KULLANILAN PREOPERATİF NON-STEROİD ANTİ İNFLAMATUAR İLAÇLARA YANITTA GENETİK POLİMORFİZMLERİN ETKİSİ

Arş. Gör. Dt. Melike KAHRAMANLAR

Endodonti Ana Bilim Dalı
Uzmanlık Tezi

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ertuğrul KARATAŞ
İkinci Danışman
Doç. Dr. Çiğdem YÜCE KAHRAMAN

ERZURUM
2025
T.C.
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ

DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
ENDODONTİ ANA BİLİM DALI

ENDODONTİK POSTOPERATİF AĞRI YÖNETİMİNDE KULLANILAN PREOPERATİF NON-STEROİD ANTİ İNFLAMATUAR İLAÇLARA YANITTA GENETİK POLİMORFİZMLERİN ETKİSİ

Arş. Gör. Dt. Melike KAHRAMANLAR

Tez Savunma Tarihi : 03.10.2025

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Ertuğrul KARATAŞ (Atatürk Üniversitesi)

İkinci Danışman : Doç. Dr. Çiğdem YÜCE KAHRAMAN (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Kezban Meltem ÇOLAK (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Ertuğrul KARATAŞ (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Mete ÜNGÖR (Medipol Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Dr. Öğr. Üyesi Halit ALADAĞ (Atatürk Üniversitesi)

Jüri Üyesi : Dr. Öğr. Üyesi Meltem SÜMBÜLLÜ (AtatürkÜniversitesi)

Onay
Bu çalışma yukarıdaki Jüri tarafından **Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Taner ARABACI
Kurum Eğitim Sorumlusu

Uzmanlık Tezi

ERZURUM - 2025

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **I**

TEŞEKKÜR ..... **V**

ÖZET ..... **VII**

ABSTRACT ..... **IX**

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ ..... **XI**

ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **XII**

TABLOLAR DİZİNİ ..... **XIII**

1.GİRİŞ **1**

2. GENEL BİLGİLER **3**

2.1. Ağrının Tanımı 3

2.2. Ağrı Sınıflaması 3

2.2.1. Başlama Süresine Göre Ağrı 3

2.2.2. Mekanizmasına Göre Ağrı 3

2.2.3. Kaynaklandığı Bölgeye Göre Ağrı 4

2.3. Ağrının Nörofizyolojisi 4

2.4. Dental Ağrının Algılama Mekanizması 5

2.4.1. Periferal Sinir Lifleri ve Dental Ağrı 5

2.4.2. Odontojenik ve Non-Odontojenik Ağrı 6

2.5. Endodontide Postoperatif Ağrı 7

2.5.1. Postoperatif Ağrının Tanımı 7

2.5.2. Endodontik Postoperatif Ağrıyı Etkileyen Faktörler 8

2.5.2.1. Preoperatif Faktörler 8

2.5.2.1.1. Preoperatif Ağrı Varlığı 8

2.5.2.1.2. Dişin Vitalite Durumu 8

2.5.2.1.3. Apikal Periodontitis Mevcudiyeti 8

2.5.2.1.4. Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti 9
2.5.2.1.5. Genetik Faktörler 9
2.5.2.2. İntraoperatif Faktörler 12
2.5.2.2.1. Apikal Debris Ekstrüzyonu 12
2.5.2.2.2. Apikal Foramenin Aşılması 12
2.5.2.2.3. Sealer veya Dolgu Materyali Ekstrüzyonu 13
2.5.2.2.4. İrrigasyonla İlişkili Faktörler 13
2.5.2.2.5. Kullanılan Enstrümantasyon Teknikleri 13
2.5.2.2.6. Oklüzal Yüksekliğin Düzenlenmemesi 13
2.5.2.3. Postoperatif Faktörler 14
2.5.2.3.1. Farmakolojik Yönetim ve İlaç Yanıtı 14
2.5.2.3.2. Merkezi Duyarlılık 14
2.5.2.3.3. Hastanın Bireysel Ağrı Eşiği 15
2.5.2.4. Diğer Klinik Faktörler 15
2.6. Post Operatif Ağrı Önlenmesinde Tedavi Yaklaşımları 16
2.6.1. Ağrının Önlenmesinde Etkili Olan Klinik Yaklaşımlar 16
2.6.1.1. Doğru Tanı ve Tedavi Planlaması 16
2.6.1.2. Aseptik Çalışma ve İzolasyon 16
2.6.1.3. Kanal Boyunun Doğru Belirlenmesi 17
2.6.1.4. Debris Ekstrüzyonunun Önlenmesi 17
2.6.1.5. Etkin ve Kontrollü İrrigasyonun Postoperatif Ağrı Üzerindeki Etkisi 18
2.6.1.6. Apikal Taşmanın Önlenmesi ve Uygun Dolgu Teknikleri 19
2.6.1.7. Oklüzal Yüklerin Düzenlenmesi 19
2.6.2. Farmakolojik Önleme Yöntemleri 20
2.6.2.1.Postoperatif Analjezik Protokolleri 20
2.6.2.2. Antibiyotik Gerekliliği 21

2.6.2.3. Kortikosteroidlerin Endodontik Postoperatif Ağrı Yönetimindeki Yeri 21
2.6.2.4. Preoperatif Analjezik Kullanımı 22
2.6.2.4.1. Preoperatif Analjezi Kavramı 22
2.6.2.4.2. Preoperatif Analjezik Kullanımında Yer Alan İlaçlar 24
2.6.2.4.2.1. Nonsteroidal Antiinflamatuar İlaçlar 25
2.6.2.4.2.1.1. Genetik Polimorfizm ve Tek Nükleotid Polimorfizmi (SNP) 26
2.6.2.4.2.1.2. NSAİİ'lerin Farmakolojik Etki Mekanizması 28
2.6.2.4.2.1.3. Dental Tedavilerde Sık Kullanılan NSAİİ'ler ve Genetik Metabolizmaları 29
2.6.2.4.2.1.3.1. İbuprofen 29
2.6.2.4.2.1.3.2. Diklofenak 31
3. MATERYAL VE METOT 34
3.1. Çalışma Katılımcıları 34
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri 34
3.1.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri 35
3.1.3. Hasta Seçimi ve Değerlendirme Süreci 35
3.2. Tedavi Protokolü 36
3.3. Aday Genlerin Seçimi ve SNP 38
3.4. Tükürükten DNA İzolasyon Protokolü 39
3.5. SNPType Protokolü 40
3.5.1. 10 X SNPType Spesifik Target Amplifikasyon (STA) Primerlerinin Hazırlanması 40
3.5.2. STA Adımı 40
3.5.3. SNPtype Primer Karışımının Hazırlanması 41
3.5.4. 10 X Assay Karışımının Hazırlanması 41
3.5.5. Örneklerin Hazırlanması 41

3.5.6. Dynamic Array'e Pipetlemelerin Yapılması 42
3.5.7. IFC Controller'da Dynamic Array'in Load Edilmesi 42
3.5.8. Dynamic Array'in BioMark'ta Çalışılması 42
3.6. İstatiksel Analiz 42
4. BULGULAR 44
5. TARTIŞMA 57
6. SONUÇ ve ÖNERİLER 71
KAYNAKÇA 72
EKLER 104
EK-1. ETİK KURUL ONAY FORMU 104
EK-2. ONAM FORMU 106

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, deneyim ve desteğini her zaman hissettiğim, tezimin planlanmasından tamamlanmasına kadar her aşamada yol gösteren, akademik birikimiyle bana ilham kaynağı olan değerli hocam Prof. Dr. Ertuğrul KARATAŞ'a,

Eğitim sürecim boyunca yalnızca bilimsel anlamda değil, aynı zamanda hayata farklı bir bakış açısıyla yaklaşmayı da öğreten; akademik disiplinin yanında insani değerlere verdiği önemle de her zaman ilham kaynağım olan saygıdeğer hocam Prof. Dr. K. Meltem ÇOLAK'a,

Endodonti eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleriyle mesleki gelişimime büyük katkı sağlayan değerli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Meltem SÜMBÜLLÜ'ye, Dr. Öğr. Üyesi Halit ALADAĞ'a, Dr. Öğr. Üyesi Aziz Şahin ERDOĞAN'a,

Tez izleme komitemde yer almayı kabul ederek bizi onurlandıran ve desteklerini esirgemeyen Prof. Dr. Mete ÜNGÖR'e**,** genetik alanındaki bilgi ve yönlendirmeleriyle çalışmamıza önemli katkılar sağlayan Doç. Dr. Çiğdem YÜCE KAHRAMAN'a,

Uzmanlık eğitimim boyunca hem mesleki hem insani anlamda desteğini her zaman hissettiğim, bu süreci birlikte güzelleştirdiğimiz değerli meslektaşım ve eş kıdemim Uzm. Dt. İlke MENTEŞ'e,

Kardeşim gibi gördüğüm, birlikte geçirdiğimiz her anla bu süreci daha anlamlı kılan, varlıklarıyla hem destek hem neşe olan sevgili meslektaşlarım Hümeyra Nur TOSUNOĞLU, Esmanur YURT, Yusuf EREL ve Gizem Yağmur ALMALI'ya, birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım hepsini ayrı ayrı çok sevdiğim tüm asistan arkadaşlarıma, bölüm sekreterimize, hemşirelerimize ve personelimize,

Bu süreçte daha da güçlü olmama yardımcı olarak desteklerini benden esirgemeyen sevgili eşim Uzm. Dr. Agah Abdullah Kahramanlar'a,

Bugünlere ulaşmamda en büyük paya sahip olan, koşulsuz sevgileriyle her zaman yanımda duran, varlıklarıyla bana güç veren değerli annem babam ve tüm aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak varlıklarıyla geleceğe daha umutla bakmamı sağlayan, azmimi ve kararlılığımı her daim besleyen biricik çocuklarım Bilge Kaan ve Metehan'a, hayatıma kattıkları ışık ve anlam için sonsuz sevgilerimi sunarım.

Melike KAHRAMANLAR

ÖZET

Endodontik Postoperatif Ağrı Yönetiminde Kullanılan Preoperatif Non-Steroid Anti İnflamatuar İlaçlara Yanıtta Genetik Polimorfizmlerin Etkisi

Amaç: Bu prospektif klinik çalışmanın amacı, endodontik postoperatif ağrının yönetiminde preoperatif olarak kullanılan nonsteroidal antiinflamatuar ilaçlara (NSAİİ) verilen analjezik yanıt üzerinde genetik polimorfizmlerin etkisini araştırmaktır.

Yöntem: Bu çalışma, Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı Kliniğinde, kurum etik kurul onayı ve Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü desteğiyle yürütülmüştür. Çalışmaya, semptomatik apikal periodontitis tanılı, vital mandibular molar dişe sahip, ASA I–II sınıfında yer alan toplam 191 hasta dâhil edilmiştir. Hastalar rastgele olarak üç gruba ayrılmıştır: ibuprofen 600 mg (n=61), diklofenak 100 mg (n=65) ve plasebo (n=65).

Tedavi öncesinde hastalardan tükürük örnekleri alınmış, DNA izolasyonu QIAGEN QIAamp DNA Mini Kit kullanılarak yapılmış ve −20°C'de saklanmıştır. CYP2C8, CYP2C9 ve UGT2B7 genlerindeki tek nükleotid polimorfizmleri SNPType protokolü ile analiz edilmiştir.

Tüm endodontik işlemler, tek bir operatör tarafından standart bir tedavi protokolüne uygun olarak gerçekleştirilmiştir.

Postoperatif ağrı düzeyleri 6., 12., 24., 48. saatlerde ve tedaviyi takiben 3., 5. ve 7. günlerde Görsel Analog Skala (VAS) kullanılarak değerlendirilmiştir. İstatistiksel analizler IBM SPSS Statistics 20 programında, non-parametrik testler Kruskal–Wallis ve Pearson ki-kare testi kullanılarak %95 güven düzeyinde ($p<0,05$) yapılmıştır.

Bulgular: Genetik analizler sonucunda, CYP2C9 rs1057910 varyantının C allelini taşıyan bireylerde, ibuprofen uygulamasını takiben 6. ve 48. saatlerde postoperatif ağrı skorlarının anlamlı derecede yüksek olduğu saptanmıştır ($p<0,05$).

Ayrıca, CYP2C8 rs10509681 polimorfizminin C allelini taşıyan bireylerde diklofenak uygulamasını takiben 12., 24. ve 48. saatlerde ağrı düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu belirlenmiştir ($p<0,05$).

Bu bulgular, CYP2C9 ve CYP2C8 genlerindeki polimorfik varyasyonların NSAİİ metabolizmasını etkileyerek bireyler arasında postoperatif ağrı yanıtında değişkenliğe yol açtığını göstermektedir.

Sonuç: CYP2C9 ve CYP2C8 genlerindeki belirli SNP'ler, NSAİİ metabolizması üzerindeki etkileri nedeniyle kök kanal tedavisi sonrasında ortaya çıkan postoperatif ağrı şiddetinde değişikliklere yol açmaktadır. Bu genetik polimorfizmlerin belirlenmesi, endodontik ağrı yönetiminde kişiye özel analjezik yaklaşımların geliştirilmesine katkı sağlayabilir.

Anahtar Kelimeler: Kök kanal tedavisi, postoperatif ağrı, CYP2C9 geni, CYP2C8 geni, SNP, farmakogenetik, NSAİİ metabolizması

ABSTRACT

The Effect of Genetic Polymorphisms on the Response to Preoperative Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs Used in the Management of Endodontic Postoperative Pain

Aim: The aim of this prospective clinical study was to investigate the effect of genetic polymorphisms on the analgesic response to nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) used preoperatively in the management of endodontic postoperative pain.

Method: This study was conducted at the Endodontics Department of Atatürk University Faculty of Dentistry with the approval of the institutional ethics committee and the support of the Scientific Research Projects Coordination Unit. A total of 191 patients classified as ASA I–II, diagnosed with symptomatic apical periodontitis in vital mandibular molars, were included. Patients were randomly assigned into three groups: ibuprofen 600 mg (n=61), diclofenac 100 mg (n=65), and placebo (n=65). Before treatment, saliva samples were collected from all patients, DNA isolation was performed using the QIAGEN QIAamp DNA Mini Kit, and samples were stored at −20°C. SNPType protocol was used for single nucleotide polymorphism (SNP) analysis of CYP2C8, CYP2C9, and UGT2B7 genes. All endodontic procedures were performed by a single operator in accordance with a standardized treatment protocol. Postoperative pain levels were evaluated at 6, 12, 24, and 48 hours, and on days 3, 5, and 7, using the Visual Analog Scale (VAS). Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics 20 software. Nonparametric tests Kruskal–Wallis and Pearson chi-square tests were applied with a 95% confidence interval ($p<0.05$).

Results: Genetic analysis revealed that individuals carrying the C allele of CYP2C9 rs1057910 exhibited significantly higher postoperative pain scores following ibuprofen administration at 6 and 48 hours ($p<0.05$). Similarly, individuals carrying the C allele of CYP2C8 rs10509681 polymorphism showed significantly higher pain levels

following diclofenac administration at 12, 24, and 48 hours ($p<0.05$). These findings indicate that polymorphic variations in CYP2C9 and CYP2C8 genes may influence NSAID metabolism and lead to differences in postoperative pain response among individuals.

Conclusion: Due to the specific SNPs identified in CYP2C9 and CYP2C8 genes and their effects on NSAID metabolism, these genetic variations may contribute to differences in postoperative pain intensity following root canal treatment. Determining such genetic polymorphisms may help develop personalized analgesic approaches in endodontic pain management.

Keywords: Root canal treatment, postoperative pain, CYP2C9 gene, CYP2C8 gene, SNP, pharmacogenetics, NSAID metabolism

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AHA : American Heart Association (Amerikan Kalp Derneği)

ASA : American Society of Anesthesiologists Physical Status Classification

A-β : A-beta lifi

COMT : Katekol-O-Metil Transferaz

COX-2 : Siklooksijenaz-2

CPIC : Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium

CYP : Sitokrom P450

IASP : International Association for the Study of Pain (Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği)

IL-1 : İnterlökin-1

MDA : Manuel Dinamik Aktivasyon

NaOCl : Sodyum hipoklorit

NSAİİ : Non-Steroid Anti-İnflamatuar İlaç

OPRM1 : Opioid Reseptörü Mu 1

PGE_2 : Prostaglandin E2

SNP : Single Nucleotide Polymorphism (Tek Nükleotid Polimorfizmi)

STA : Specific Target Amplification

TNF-α : Tümor Nekrozitan Faktör Alfa

VAS : Visual Analogue Scale (Görsel Analog Skalası)

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No **Sayfa No**

Şekil 4.1. Çalışmada yer alan katılımcıların çalışma sürecine dahil olma diyagramı 45

Şekil 4.2. İbuprofen, diklofenak ve plasebo gruplarında postoperatif dönemde ölçülen ortalama ağrı GAS skorlarının zaman içindeki değişim grafiği 56

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo No **Sayfa No**

Tablo 2.1. NSAİİ'lerin üç farklı gruba göre sınıflandırması 25

Tablo 3.1. Çalışmada incelenen genetik polimorfizmlerin kromozomal konumları, nükleotid ve amino asit değişimleri ile fonksiyonel etkileri (Liutkevičienė et al., 2017)(Fekete et al., 2021; Muraoka et al., 2016) 38

Tablo 4.1. İncelenen gen polimorfizmlerine göre hasta gruplarının yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi (BMI) dağılımları (K:kadın E:Erkek BMİ: Vücut Kitle İndeksi) 47

Tablo 4.2. İbuprofen grubunda UGT2B7, CYP2C8 ve CYP2C9 genotiplerine göre postoperatif ağrı skorlarının zamana bağlı değişimi ve analjezik kullanım durumunun istatistiksel olarak karşılaştırılması ($p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir). 49

Tablo 4.3. Plasebo grubunda UGT2B7, CYP2C8 ve CYP2C9 genotiplerine göre postoperatif ağrı skorlarının zamana bağlı değişimi ve analjezik kullanım durumunun istatistiksel olarak karşılaştırılması ($p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir). 49

Tablo 4.4. Diklofenak grubunda UGT2B7, CYP2C8 ve CYP2C9 genotiplerine göre postoperatif ağrı skorlarının zamana bağlı değişimi ve analjezik kullanım durumunun istatistiksel olarak karşılaştırılması ($p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir). 51

Tablo 4.5. İbuprofen grubunda UGT2B7, CYP2C8 ve CYP2C9 genlerinin alel düzeyindeki dağılımlarına göre postoperatif ağrı skorları ve analjezik kullanım durumlarının istatistiksel karşılaştırılması 53

Tablo 4.6. Diklofenak grubunda UGT2B7, CYP2C8 ve CYP2C9 genlerinin alel düzeyindeki dağılımlarına göre postoperatif ağrı skorları ve analjezik kullanım durumlarının istatistiksel karşılaştırılması 54

Tablo 4.7. Plasebo grubunda UGT2B7, CYP2C8 ve CYP2C9 genlerinin alel düzeyindeki dağılımlarına göre postoperatif ağrı skorları ve analjezik kullanım durumlarının istatistiksel karşılaştırılması 54

1.GİRİŞ

Endodontik tedaviler, dişin pulpa ve periapikal dokularını ilgilendiren patolojilerin ortadan kaldırılmasını ve fonksiyonun yeniden kazandırılmasını amaçlayan işlemlerdir. Bu tedavilerde başarı, yalnızca kanalın uygun şekilde şekillendirilmesi ve doldurulmasıyla değil, aynı zamanda tedavi sonrasında hastanın konforunun sağlanmasıyla da yakından ilişkilidir (Ng et al., 2011). Endodontik işlemlerden sonra ortaya çıkan postoperatif ağrı**,** hastaların memnuniyetini olumsuz etkileyen ve tedaviye yönelik endişelerini artıran önemli bir klinik problemdir. Literatürde, postoperatif ağrının görülme sıklığı %3 ile %58 arasında bildirilmekte olup, bu durum tedavi öncesi inflamasyon düzeyi, kullanılan ilaçlar, irrigasyon ve obturasyon teknikleri gibi çok sayıda faktörden etkilenmektedir (Sathorn et al., 2008).

Postoperatif ağrının fizyopatolojisi karmaşık olup, genellikle periapikal dokularda gelişen inflamatuvar yanıt ile ilişkilidir. Bu süreçte prostaglandinler, lökotrienler, bradikinin, histamin, interlökinler ve tümör nekroz faktörü alfa (TNF-α) gibi mediyatörler önemli rol oynamaktadır (Brekalo Pršo et al., 2006). Bu mediyatörlerin sentezinde etkili olan siklooksijenaz (COX) enzimleri, non-steroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) temel hedefidir. NSAİİ'ler prostaglandin sentezini inhibe ederek inflamasyonun, ödemin ve ağrının azalmasını sağlar (Rainsford, 2009). Endodontik işlemler öncesinde bu ilaçların preoperatif olarak kullanılması, santral ve periferik sensitizasyonu azaltarak tedavi sonrası ağrının kontrol altına alınmasında etkili bir strateji olarak kabul edilmektedir (Teja et al., 2022).

Bununla birlikte, NSAİİ'lere verilen analjezik yanıt bireyler arasında belirgin farklılıklar gösterebilmektedir. Bu farklılıkların temelinde, ilaçların farmakokinetik ve farmakodinamik özelliklerini etkileyen genetik polimorfizmler bulunmaktadır (Ingelman-Sundberg, 2004). Özellikle CYP2C8 ve CYP2C9 gibi sitokrom P450 enzimleri, ibuprofen ve diklofenak gibi sık kullanılan NSAİİ'lerin metabolizmasında

anahtar rol oynamaktadır (Bushra & Aslam, 2010). Bu genlerdeki tek nükleotid polimorfizmleri (SNP), enzim aktivitesini değiştirerek ilaçların metabolik hızını ve plazma konsantrasyonlarını etkileyebilir (Daly et al., 2017). Dolayısıyla bu genetik varyasyonlar, aynı dozda uygulanan ilaca verilen analjezik yanıtın farklı olmasına yol açabilir (Weckwerth et al., 2021).

Günümüzde farmakogenetik yaklaşımlar, kişisel ilaç yanıtındaki bu değişkenliği anlamaya ve bireye özgü tedavi stratejileri geliştirmeye olanak tanımaktadır (Caudle et al., 2014). NSAİİ metabolizmasında görev alan genetik varyasyonların belirlenmesi, özellikle endodontik tedaviler sonrasında gelişen postoperatif ağrının öngörülmesi ve kontrol altına alınması açısından klinik olarak önem taşımaktadır. Bu bağlamda, endodontik postoperatif ağrının genetik temellerinin anlaşılması, gelecekte kişiselleştirilmiş analjezik protokollerin oluşturulmasına katkı sağlayabilir (Zobdeh et al., 2022).

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ağrının Tanımı

Uluslararası Ağrı Araştırmaları Derneği (IASP), ağrıyı "gerçek veya potansiyel doku hasarıyla ilişkili ya da bu tür bir hasarla tanımlanabilen, hoş olmayan duyusal ve duygusal bir deneyim" olarak tanımlamaktadır. Bu tanım, ağrının yalnızca fizyolojik bir olgu olmadığını; aynı zamanda duygusal, bilişsel ve psikososyal bileşenleri de içeren karmaşık bir süreç olduğunu göstermektedir. Dolayısıyla ağrı, her bireyde farklı biçimlerde algılanan ve değerlendirilmesi öznel olan çok boyutlu bir deneyimdir (Raja et al., 2020).

2.2. Ağrı Sınıflaması

IASP'ye göre ağrı, başlama süresi, fizyopatolojik mekanizması ve kaynaklandığı anatomik bölge esas alınarak sınıflandırılmaktadır (IASP, n.d.).

2.2.1. Başlama Süresine Göre Ağrı

Ağrı süresine göre iki temel grupta incelenir: Akut ağrı**,** travma, enfeksiyon veya doku hipoksisi gibi nedenlerle ortaya çıkar, kısa sürelidir ve genellikle iyileşme süreciyle birlikte ortadan kalkar. Buna karşılık kronik ağrı, 3 ila 6 ayı aşan, süreklilik gösteren ve bireyin psikolojik, davranışsal ve sosyal yaşamını olumsuz etkileyen bir ağrı tipidir (Treede et al., 2019).

2.2.2. Mekanizmasına Göre Ağrı

IASP'ye göre ağrı mekanizması, altta yatan fizyopatolojik sürece bağlı olarak üç ana grupta değerlendirilmektedir,

- Nosiseptif ağrı**,** nosiseptörlerin doku hasarıyla uyarılması sonucu gelişir ve genellikle tedaviyle geriler.
- Nöropatik ağrı**,** periferik veya santral sinir sistemindeki lezyon ya da disfonksiyon sonucunda ortaya çıkar; keskin, yanıcı veya elektriklenme tarzında hissedilebilir.

- Nosiplastik ağrı, belirgin bir doku hasarı veya sinir lezyonu olmaksızın, ağrı işleme mekanizmalarındaki merkezi duyarlılık değişikliklerinden kaynaklanır. (Kosek et al., 2021; IASP, n.d.).

2.2.3. Kaynaklandığı Bölgeye Göre Ağrı

Ağrının anatomik kaynağına göre yapılan sınıflamada ise dört temel kategori tanımlanmaktadır:

- Somatik ağrı**,** kas, kemik veya bağ dokularından kaynaklanır ve genellikle lokalizedir.
- Viseral ağrı**,** iç organlardan köken alır, otonom sinir sistemi aracılığıyla iletilir ve yaygın, lokalize edilmesi güç bir karakter taşır.
- Sempatik ağrı**,** otonom sinir sistemiyle ilişkili ağrı tipidir ve sıklıkla dolaşım bozukluklarıyla seyreder.
- Periferik ağrı**,** periferik sinir uçlarının hasarına bağlı olarak gelişir ve çoğunlukla nöropatik bileşenler içerir (IASP, n.d.)

2.3. Ağrının Nörofizyolojisi

Nosisepsiyon, dokuda meydana gelen hasarın ardından ağrının algılanmasına kadar uzanan tüm elektrokimyasal süreçlerin genel adıdır. Bu süreçte "ağrı" terimi, nosisepsiyonun algısal boyutunu ifade eder. Ağrının ortaya çıkışında görev alan ve bu algılamaya katkı sağlayan özel sinir uçları nosiseptörler olarak adlandırılır. Nosiseptörler, mekanik ya da kimyasal uyaranlara yanıt verirler; ancak uyarının şiddeti belirli bir eşiğin altında kaldığında ağrı hissi oluşmayabilir. Dolayısıyla her nosiseptör uyarımı ağrıya neden olabilirken, her ağrı mutlaka nosiseptörlerin aktivasyonuyla ortaya çıkmaz. Bu reseptörlerin temel işlevi, hasarlı dokudan gelen bilgiyi üst düzey sinir merkezlerine iletmektir. Nöronlar arasındaki bu iletişim, sinapslar aracılığıyla gerçekleşir ve sinaptik aralığa salınan nöromediyatörler bu süreçte kilit rol oynar (Aydin et al., 2023). Nosiseptörler, uyarana maruz kaldıklarında depolarizasyon ile aktive olurlar. Pulpa ve

periradiküler dokularda ağrı oluşumuna yol açan uyaranlar, voltaj bağımlı sodyum kanalları üzerinden aksiyon potansiyelinin oluşumunu başlatır. İnflamasyon dönemlerinde bu kanalların duyarlılığında meydana gelen değişiklikler, zararsız bir uyarının dahi ağrı olarak algılanmasına neden olabilir (Fehrenbacher et al., 2009).

2.4. Dental Ağrının Algılama Mekanizması

2.4.1. Periferal Sinir Lifleri ve Dental Ağrı

Dental ağrı, pulpa ve periradiküler dokularda bulunan sinir uçlarının yeterli düzeydeki bir uyaranla aktive olması sonucu başlar ve bu süreçte salınan inflamatuvar mediatörler, santral sinir sistemine iletilen ve ağrı olarak algılanan sinyallerin üretimine neden olur. Ağrının iletimi, hem anatomik hem de nörofizyolojik olarak oldukça iyi organize edilmiş bir sistem üzerinden gerçekleşir. Araştırmalar, bu sistemin; periferdeki doku hasarının tespitiyle başlayıp, omurilik düzeyinde işlenerek, serebral kortekste bilinçli algı düzeyine ulaşan çok seviyeli ve karmaşık bir yapı olduğunu ortaya koymuştur (Cohen's Pathways of the Pulp, 2015).Trigeminal sinir, motor kontrol, dokunma, basınç ve propriosepsiyon gibi çeşitli fonksiyonlara hizmet eden A-alfa, A-beta ve A-delta gibi kalın miyelinli lifleri içerir (Huff et al., 2024).

Ancak dental ağrının algılanmasında temel rol, dentin hassasiyetine yanıt veren az miyelinli A-delta lifleri ile doğrudan pulpayı etkileyen uyaranlara tepki veren miyelinsiz C liflerine aittir (Beutler, 1993; Trowbridge, 1986). Miyelin kılıfı, sinir iletim hızını belirleyen başlıca unsurlardan biridir. Ranvier düğümleri aracılığıyla aksiyon potansiyelinin hızlı bir şekilde ilerlemesini sağlar (Purves et al., 2001). A-beta lifleri kalın miyelinli olmalarına rağmen, pulpadaki duyusal sinir liflerinin yalnızca küçük bir kısmını oluştururlar ve genellikle dokunma ve çiğneme gibi ağrısız uyaranlara yanıt verirler. Bu lifler, dentin üzerinde meydana gelen basınç ve proprioseptif değişimlere karşı oldukça hassastır ve hidrodinamik mekanizmalarla uyarıldığında tepki verirler (Svensson, 2007). A-delta lifleri az miktarda miyelin içerir ve bu nedenle C liflerine

kıyasla daha hızlı sinyal iletimi gerçekleştirir. Keskin, batıcı karakterdeki ağrıları ilettiği düşünülen bu lifler, özellikle ağrılı mekanik uyaranlara duyarlıdır ve diş pulpasından dentin tübüllerine kadar uzanarak odontoblastik tabakada yoğunlaşırlar (Byers, 1984). Dentin sıvısının hareketi, bu lifleri uyararak kısa süreli, keskin bir ağrıya neden olur ki bu durum dentin ağrısının olası mekanizmasını açıklar (Brännström et al., 1979). C lifleri ise miyelinsizdir ve iletim hızları düşüktür. Bu lifler küçük çapa ve yüksek uyarım eşiğine sahip olup, genellikle ısı ile aktive edilirler ve yaygın, donuk ve kalıcı ağrının iletiminden sorumludurlar (Bergenholtz et al., 2013). Ağrı uyaranının şiddeti arttığında bu liflerin aktivitesi artar ve ağrı hissi yanma karakteri kazanabilir; bu durum genellikle pulpa hasarının geri döndürülemez olduğuna işaret eder (Jain et al., 2013). Sağlıklı pulpa ve periradiküler dokularda bile, güçlü bir uyaran nosiseptörlerin voltaj geçişli sodyum kanalları aracılığıyla depolarize olmasına neden olabilir. Bu kanalların inflamasyon sürecinde nosiseptörlerin hassasiyetini artırdığı bilinmektedir; böylece zararsız uyaranlar dahi ağrıya yol açabilir (Fehrenbacher et al., 2009)

2.4.2. Odontojenik ve Non-Odontojenik Ağrı

Orofasiyal bölgede hissedilen ağrının en sık nedenlerinden biri odontojenik kaynaklı ağrılardır (Misirlioğlu & Yilmaz Yardimci, 2012). Diş pulpası ve periodonsiyumdan kaynaklanan bu ağrılar, genellikle keskin, lokalize ve stimülasyona bağlı olarak ortaya çıkan karakteristik bir yapıya sahiptir (Indd, n.d.). Pulpa kökenli ağrılar, akut, kronik veya rekürren formda görülebilirken (Principles and Practice Of, n.d.) periodontal kaynaklı ağrılar daha çok çiğneme ile artan, geniş alanlara yayılabilen bir profile sahiptir (Misirlioğlu et al., 2012). Pulpa kaynaklı ağrılar reversible (geri dönüşümlü) ya da irreversible (geri dönüşümsüz) olarak sınıflandırılır. Geri dönüşümlü pulpitislerde ağrı genellikle hafif, kısa süreli ve uyarının ortadan kalkmasıyla geçen niteliktedir. Ancak irreversible pulpitis durumunda ağrı daha şiddetli, spontan ve gece artış gösteren özellik taşır (Misirlioğlu et al., 2012). Bu tip ağrılar genellikle A-delta lifleri

aracılığıyla iletilen keskin ve lokalize ağrılarla başlar; inflamasyon ilerledikçe C liflerinin aktivasyonu sonucu künt, yaygın ve sürekli hale gelir. Bu geçiş, pulpa dokusundaki inflamasyonun şiddetlendiğine ve geri dönüşümsüz hasar oluştuğuna işaret edebilir (Bender, 2000). Bununla birlikte, orofasiyal bölgede hissedilen her ağrının odontojenik kökenli olmadığı unutulmamalıdır. Non-odontojenik ağrılar, sinir sistemi, kas-iskelet sistemi veya diğer baş-boyun yapılarından kaynaklanabilir ve sıklıkla diş ağrısını taklit eder (Misirlioğlu & Yilmaz Yardimci, 2012). Bu nedenle, doğru bir tedavi planlaması için detaylı anamnez, klinik muayene ve radyolojik değerlendirme ile desteklenen sistematik bir tanı süreci yürütülmelidir.

2.5. Endodontide Postoperatif Ağrı

2.5.1. Postoperatif Ağrının Tanımı

Kök kanal tedavisi diş hekimliğinde sıklıkla uygulanan ve çoğunlukla başarılı sonuçlar veren bir prosedürdür. Bununla birlikte, tedavi sonrasında hastaların bir kısmında postoperatif ağrı meydana gelebilmektedir. Postoperatif ağrı, endodontik işlemin başlamasından sonra ortaya çıkan her türlü ağrı olarak tanımlanır ve genellikle tedaviyi takip eden ilk saatler veya günler içinde hissedilir. Bu ağrı, çoğunlukla periradiküler dokularda gelişen akut inflamatuvar yanıtın bir sonucu olarak ortaya çıkar (ElMubarak et al., 2010). Literatürde postoperatif ağrı prevalansı %3 ila %58 arasında bildirilmektedir ve bu oran, çalışmaya dahil edilen hasta grubu, uygulanan tedavi yöntemi ve değerlendirme kriterlerine göre farklılık gösterebilmektedir (Sathorn et al., 2008). Tedaviden sonraki ilk 24 saat, ağrının en yoğun yaşandığı dönem olup, ortalama görülme oranı bu zaman dilimi için %24'tür (Pak & White, 2011). Postoperatif ağrının oluşumunda birçok etken rol oynamaktadır.

2.5.2. Endodontik Postoperatif Ağrıyı Etkileyen Faktörler

2.5.2.1. Preoperatif Faktörler

2.5.2.1.1. Preoperatif Ağrı Varlığı

Endodontik tedavi sonrası postoperatif ağrının en güçlü belirleyicilerinden biri, işlem öncesinde var olan ağrıdır. Araştırmalar, preoperatif semptomu bulunan hastalarda postoperatif ağrı oranlarının anlamlı derecede daha yüksek olduğunu göstermektedir (ElMubarak et al., 2010). Preoperatif ağrı, ilgili dişteki inflamatuar aktivitenin ve periapikal dokuların hassasiyetinin bir göstergesi olabilir. Bu durum, periferik ve santral sensitizasyonu artırarak postoperatif ağrı eşiğini düşürebilir (Sessle, 2011). Bu nedenle, endodontik tedavi öncesinde hastanın ağrı öyküsünün dikkatle değerlendirilmesi, risk analizinin doğru yapılabilmesi açısından büyük önem taşır (Aksoy et al., 2021).

2.5.2.1.2. Dişin Vitalite Durumu

Dişin vital ya da devital oluşu, endodontik tedavi sonrası ağrı gelişimini etkileyen önemli bir klinik değişkendir. Yapılan çalışmalarda, devital dişlerde postoperatif ağrı insidansının, vital dişlere kıyasla belirgin şekilde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (ElMubarak et al., 2010). Bu farklılık, nekrotik pulpal dokularda mikrobiyal yükün ve toksinlerin daha fazla olmasıyla ilişkilendirilmektedir. İleri düzeyde enfekte devital dişlerin, periapikal bölgede inflamatuar yanıtı artırarak tedavi sonrası ağrıyı tetikleyebileceği belirtilmektedir (Bassam et al., 2021). Ayrıca devital dişlerdeki dokuların savunma kapasitesi zayıfladığı için iyileşme süreci gecikebilir ve buna bağlı olarak postoperatif semptomlar daha uzun sürebilir (Farges et al., 2015).

2.5.2.1.3. Apikal Periodontitis Mevcudiyeti

Apikal periodontitis varlığı, postoperatif ağrının ortaya çıkmasında belirleyici faktörlerden biridir. Özellikle kronik inflamasyonun eşlik ettiği olgularda, periapikal dokuların duyarlılığı artar ve bu durum tedavi sonrası ağrının şiddetini etkileyebilir (Eghbal et al., 2020). Apikal lezyonlu dişlerde mikrobiyal yükün fazla olması ve çevre

dokularda immün yanıtın aktif olması, işlem sonrası inflamatuvar sürecin uzamasına neden olabilir (Gomes & Herrera, 2018). Yapılan klinik çalışmalarda, apikal periodontitisli dişlerde postoperatif ağrı oranının daha yüksek olduğu ve bu ağrının daha uzun sürebildiği rapor edilmiştir (Siqueira et al., 2002).

2.5.2.1.4. Hastanın Yaşı ve Cinsiyeti

Postoperatif ağrı gelişiminde hastanın yaşı ve cinsiyeti potansiyel etkileyici faktörler arasında yer almaktadır. Bazı çalışmalarda, genç bireylerde apikal foraminal genişliğin ve periapikal dokuların reaktivitesinin daha fazla olması nedeniyle ağrıya yatkınlığın arttığı bildirilmiştir (Sadaf & Ahmad, 2014). Cinsiyet faktörü açısından ise bazı yayınlarda kadın hastaların postoperatif ağrıya daha duyarlı olduğu rapor edilmiştir. Bu durumun hormonal farklılıklar, ağrı eşiği ve nörofizyolojik yanıtlarla ilişkili olabileceği öne sürülmektedir (IMURA & ZUOLO, 1995). Ancak yaş ve cinsiyetin postoperatif ağrıyı belirlemedeki rolü bazı çalışmalarda istatistiksel olarak anlamlı bulunmamış ve bu nedenle bu faktörlerin diğer klinik değişkenlerle birlikte değerlendirilmesi önerilmiştir (Al-Negrish & Habahbeh, 2006).

2.5.2.1.5. Genetik Faktörler

Endodontik tedavi sonrası ağrı gelişiminde genetik yatkınlık, son yıllarda üzerinde önemle durulan biyolojik bir etkendir. Ağrıya verilen bireysel yanıtın yalnızca klinik ve çevresel faktörlerle açıklanamaması, genetik bileşenlerin bu süreçteki rolünü ön plana çıkarmıştır (Karataş et al., 2025). Ağrı algısı; sinaptik iletim, nörotransmitter salınımı, inflamatuvar mediatörlerin düzenlenmesi ve immün yanıt gibi birçok biyolojik mekanizmayla ilişkilidir. Bu süreçlerde görev alan genlerdeki varyasyonlar, bireyler arası ağrı duyarlılığında farklılıklara neden olabilir (Xiong et al., 2024). Özellikle IL-1**,** TNF-α**,** COX-2**,** COMT ve opioid reseptör genlerindeki polimorfizmlerin, ağrı yoğunluğu ve süresi ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Bu genetik varyantlar, hem periferal hem de santral sinir sisteminde inflamatuvar yanıtın düzenlenmesini etkileyerek postoperatif

dönemde ağrıya duyarlılığı artırabilir (Andersen & Skorpen, 2009; Bessler et al., 2006; Kalliomäki et al., 2016; Vieira et al., 2019). Bu nedenle, genetik yapı yalnızca postoperatif ağrının şiddetini değil, aynı zamanda ağrının süresini, farmakolojik yanıta verilen cevabı ve iyileşme sürecini de etkileyebilecek önemli bir değişken olarak kabul edilmektedir. Gelecekte genetik profilleme yoluyla kişiye özel ağrı yönetim protokollerinin geliştirilmesi, endodontik tedavilerin başarısını ve hasta konforunu artırmada önemli bir adım olabilir. (Fillingim et al., 2008) Genetik faktörler, ağrı iletiminde görevli nörotransmitterlerin, inflamatuvar mediatörlerin ve reseptörlerin düzenlenmesinde rol oynayan genler üzerinden etkili olmaktadır. Özellikle IL-1β, TNF-α, IL-6, COX-2, COMT, SCN9A, OPRM1 gibi genlerdeki polimorfizmler; ağrının şiddeti, süresi ve bireyin farmakolojik ajanlara yanıtı üzerinde belirleyici olabilir (Světlík et al., 2013). IL-1β geninde gözlenen polimorfizmler, apikal periodontitis ve periradiküler lezyon gelişiminde rol oynayan inflamatuvar yanıtın düzenlenmesini etkileyebilir. Özellikle T alelinin varlığı, periapikal dokularda inflamatuvar cevabın artmasına ve lezyonun persiste etmesine yol açarak endodontik işlem sonrası uzamış inflamasyon ve buna bağlı ağrı gelişimi riskini artırabilir (Amaya et al., 2013). Benzer şekilde COMT genindeki bazı varyantların, sinaptik dopamin ve noradrenalin düzeylerini etkileyerek ağrı duyarlılığını artırdığı gösterilmiştir (Andersen & Skorpen, 2009) . Ağrı eşiğini belirleyen bir diğer önemli gen grubu, sinaptik iletim ve nörotransmitter düzenlemesinde rol oynayan genlerdir. Örneğin, COMT (catechol-O-methyltransferase) genindeki Val158Met (valin→metiyonin) polimorfizmi, dopamin metabolizmasını değiştirerek merkezi sinir sisteminde ağrı işleme sürecini etkileyebilir. Bu değişim, santral duyarlılığı artırarak tedavi sonrası ağrının hem süresini hem de şiddetini uzatabilir (Zubieta et al., 2003). Genetik farklılıklar yalnızca bireyin ağrı algısına değil, aynı zamanda farmakolojik ajanlara verdiği yanıta da doğrudan etki etmektedir. Özellikle analjezik etkinin şiddeti, süresi ve güvenlik profili, bireyler arası genetik varyasyonlardan

anlamlı şekilde etkilenebilir. NSAİİ'ler ve kortikosteroidler gibi yaygın kullanılan ağrı kesici ajanların farmakokinetik davranışı, bu ilaçların vücutta metabolize edildiği enzim sistemlerinin genetik yapısına bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Bazı genetik profillere sahip bireylerde NSAİİ veya steroid grubu ilaçların etkinliği azalabilir ya da farmakokinetik süreçler farklılık gösterebilir. Bu nedenle ağrı yönetiminde farmakogenetik farklılıkların dikkate alınarak tedavi yaklaşımlarının bireyselleştirilmesi önem taşımaktadır (Marshall, 2002). Örneğin, CYP2C9 ve CYP3A4 gibi sitokrom P450 ailesine ait enzimleri kodlayan genlerdeki polimorfizmler, ilaçların yıkım hızını değiştirebilir. Bu durum bazı bireylerde ilacın daha yavaş ya da hızlı metabolize edilmesine neden olarak terapötik etkinliğin düşmesine veya toksisite riskinin artmasına yol açabilir. Bu tür genetik farklılıklar, aynı dozda verilen analjezik bir ilacın bazı hastalarda etkisiz, bazılarında ise aşırı etkili ya da zararlı olmasına neden olabilir (Zubieta et al., 2003). CYP2C9 enzimi, çeşitli NSAİİ'lerin metabolizmasından sorumludur (Goldstein & De Morais, 1994). CYP2C9 enzimini kodlayan gen polimorfiktir ve bu genin çeşitli allelik varyantları tanımlanmıştır. Bu varyant allellerin ikisi yüksek popülasyon sıklığına sahiptir ve beyaz ırka mensup bireylerde bozulmuş ilaç metabolizması ile ilişkilidir. CYP2C9*2 ve CYP2C9*3 olarak adlandırılan bu varyant alleller, sırasıyla R144C (arjinin→sistein) ve I359L (izolösin→lösin) amino asit değişikliklerine yol açan tek nükleotid polimorfizmleri içermektedir. Her iki varyant allel de CYP2C9*1 olarak adlandırılan vahşi tip alelle karşılaştırıldığında, CYP2C9 substratları üzerinde azalmış enzim aktivitesine neden olmaktadır (Martínez et al., 2004). CYP2C9 genotipinin başlıca klinik etkileri varfarin ile gösterilmiştir; varyant alel taşıyan bireyler daha düşük dozlara ihtiyaç duymakta ve tedavi sırasında majör kanama komplikasyonları açısından artmış risk taşımaktadır (Sanderson et al., 2005). NSAİİ'lerin büyük çoğunluğu CYP2C9 enzimi tarafından metabolize edildiğinden, varyant allel taşıyan bireylerde azalmış metabolik kapasite, yalnızca terapötik etkinliği değil aynı

zamanda ilaca bağlı advers reaksiyon riskini de etkileyebilir. Bu durum, hem ilaç güvenliği hem de analjezik etkinliğin bireysel düzeyde değişkenliği açısından farmakogenetik incelemelerin önemini ortaya koymaktadır. Bu noktada, farmakogenetik temelli yaklaşımlar diş hekimliğinde henüz rutin uygulamaya geçmemiş olsa da, postoperatif ağrı yönetiminde kişiselleştirilmiş tedavi protokollerine olan ihtiyaç giderek daha fazla vurgulanmaktadır (Yoshida et al., 2018; Zobdeh et al., 2022). Genetik profilleme ile hastanın analjezik tedaviye vereceği yanıt önceden öngörülebilir, böylece etkisiz ya da riskli ilaçların kullanımı en aza indirilebilir (Ferreira do Couto et al., 2024). Bu tür uygulamaların endodontik tedavilerde ağrı kontrolünü optimize ederek hem hasta konforunu artıracağı hem de klinik başarıyı destekleyeceği öngörülmektedir. Sonuç olarak, genetik faktörler postoperatif ağrının yalnızca fizyolojik değil, moleküler düzeyde de kişiden kişiye değişen bir deneyim olduğunu göstermektedir. Gelecekte genetik profillemeye dayalı ağrı tahmin algoritmalarının geliştirilmesi, endodontik tedavi sonrası ağrı riskinin öngörülmesinde ve bireye özel ağrı kontrol stratejilerinin uygulanmasında büyük katkı sağlayacaktır (Kaye et al., 2019).

2.5.2.2. İntraoperatif Faktörler

2.5.2.2.1. Apikal Debris Ekstrüzyonu

Kök kanal hazırlığı sırasında enfekte dentin, mikroorganizma ve doku artıklarının apikal foramenin ötesine taşması, çevre dokularda inflamasyonu tetikleyerek postoperatif ağrıya neden olabilir (Seltzer & Naidorf, 1985). Kullanılan enstrümantasyon tekniği, irrigasyon yöntemi ve çalışma uzunluğunun belirlenme şekli bu riski doğrudan etkileyen faktörlerdir.

2.5.2.2.2. Apikal Foramenin Aşılması

Kanal preparasyonu sırasında çalışma uzunluğunun doğru belirlenmemesi, enstrüman veya irrigantın apikal foramenin ötesine taşmasına neden olabilir. Bu durum periapikal dokularda travma ve inflamasyona yol açarak postoperatif ağrıyı artırabilir

(Iqbal et al., 2009). Özellikle overinstrumentation, iyileşme sürecini uzatabilir ve şiddetli ağrı ile sonuçlanabilir.

2.5.2.2.3. Sealer veya Dolgu Materyali Ekstrüzyonu

Kök kanal dolumu sırasında dolgu materyalinin veya sealer'ın apikal foramen dışına taşması, periapikal dokularda kimyasal irritasyona yol açabilir. Bu durum lokal inflamasyonu tetikleyerek postoperatif ağrının gelişimine katkıda bulunur (Sharma et al., 2023). Özellikle sitotoksik özelliği yüksek materyallerin kullanımı, semptomların daha uzun sürmesine neden olabilir.

2.5.2.2.4. İrrigasyonla İlişkili Faktörler

İrrigasyon sırasında kullanılan solüsyonun apikal foramenin ötesine taşması, kimyasal doku hasarına ve inflamatuvar yanıtın artmasına yol açabilir. Özellikle hipoklorit ekstrüzyonu, şiddetli ağrı, ödem ve doku nekrozu ile sonuçlanabilir (Siqueira & Barnett, 2004). Uygun irrigasyon tekniği ve kontrolü, postoperatif komplikasyonların önlenmesinde kritik öneme sahiptir.

2.5.2.2.5. Kullanılan Enstrümantasyon Teknikleri

Endodontik tedavi sırasında kullanılan enstrümantasyon sistemleri, apikal bölgeye uygulanan mekanik stresin miktarını ve debris ekstrüzyonunu etkileyebilir. Özellikle geleneksel manuel sistemlere kıyasla bazı rotary sistemlerin daha az debris dışa attığı ve buna bağlı olarak postoperatif ağrının azaldığı gösterilmiştir (Madhusudhana et al., 2010). Teknik seçimi, tedavi sonrası hasta konforu üzerinde belirleyici olabilir.

2.5.2.2.6. Oklüzal Yüksekliğin Düzenlenmemesi

Tedavi sonrası oklüzal kontağın yüksek kalması, periodontal ligamente aşırı yük binmesine neden olabilir. Bu durum özellikle periapikal bölgede inflamasyon varlığında ağrının artmasına yol açar (Yu, 2004). Oklüzal düzeltme yapılmayan olgularda postoperatif ağrı süresinin uzadığı ve tedavi konforunun azaldığı bildirilmiştir.

2.5.2.3. Postoperatif Faktörler

2.5.2.3.1. Farmakolojik Yönetim ve İlaç Yanıtı

Postoperatif ağrının etkili kontrolü, çoğunlukla farmakolojik ajanların doğru kullanımıyla mümkündür. Ancak her bireyin ağrıya verdiği fizyolojik yanıt farklı olduğu gibi, aynı dozda ve türdeki ilaçlara gösterdiği etki de değişkenlik gösterebilir. Bu nedenle postoperatif analjezik yaklaşım, standart protokollerin ötesinde bireyselleştirilmiş stratejiler gerektirebilir (Di Spirito et al., 2022). Genellikle ilk basamakta NSAİİ'ler tercih edilir ve bu ajanların antiinflamatuvar etkisi sayesinde hem ağrının şiddeti azaltılır hem de doku iyileşmesi desteklenir (Yingling et al., 2002). Ancak NSAİİ'lerin COX enzimlerini inhibe etme mekanizması, bazı hastalarda gastrointestinal yan etkiler veya yetersiz analjezi ile sınırlı kalabilir (Bruno et al., 2014). Kortikosteroidler, daha güçlü antiinflamatuvar etkileri nedeniyle preoperatif ya da hemen postoperatif dönemde tek doz olarak uygulandığında, ağrı şiddetini anlamlı şekilde azaltabilir (Alajlan et al., 2024). Bununla birlikte, bireyler arasında farmakokinetik ve farmakodinamik farklılıklar nedeniyle bazı hastalarda ilaç etkisinin beklenen düzeyde olmayabileceği unutulmamalıdır. Özellikle CYP450 enzim ailesine ait genetik varyasyonlar ilaç metabolizmasını etkileyerek analjeziklerin etkinliğini düşürebilir veya advers etkileri artırabilir (Tornio & Backman, 2018). Sonuç olarak, postoperatif ağrı yönetiminde sadece ilaç seçimi değil, hastanın bireysel yanıt profili de göz önüne alınmalıdır. Gelişen farmakogenetik uygulamalar sayesinde gelecekte daha güvenli ve etkili, kişiye özel analjezik protokollerin oluşturulması mümkün olacaktır.

2.5.2.3.2. Merkezi Duyarlılık

Merkezi duyarlılık, periferik ağrılı uyarıların santral sinir sisteminde anormal şekilde güçlenmesi sonucu ortaya çıkan bir durumdur. Bu mekanizma, özellikle preoperatif dönemde şiddetli veya uzun süreli ağrı yaşamış bireylerde postoperatif ağrının daha yoğun ve uzun süreli hissedilmesine neden olabilir (Woolf, 2011). Merkezi

duyarlılığın gelişmesi, ağrı kontrolünü zorlaştırabilir ve klasik analjezik tedavilere yanıtsızlığa yol açabilir. Bu nedenle özellikle yüksek riskli hastalarda preoperatif ağrı yönetimi, merkezi duyarlılığı önleyici stratejilerle birleştirilmelidir.

2.5.2.3.3. Hastanın Bireysel Ağrı Eşiği

Ağrı eşiği kişiden kişiye farklılık gösterir ve bu durum postoperatif ağrı algısını doğrudan etkileyebilir. Düşük ağrı eşiğine sahip bireylerde aynı uyarı daha yoğun ağrıya neden olabilir. Psikolojik durum, genetik yapı ve önceki ağrı deneyimleri ağrı eşiğini belirleyen başlıca faktörler arasındadır (Fillingim, 2017).

2.5.2.4. Diğer Klinik Faktörler

Endodontik tedavi sonrası gelişen ağrının şiddeti ve süresi, yalnızca biyolojik faktörlerle değil, uygulama sürecine ait bazı klinik değişkenlerle de ilişkilidir. Özellikle tedavinin acil koşullarda yapılması, operatörün deneyim seviyesi ve seans sayısı gibi unsurlar postoperatif ağrıya doğrudan etki edebilir (García-Font et al., 2017). Acil endodontik müdahalelerde genellikle yeterli irrigasyon ve kuron öncesi restorasyon sağlanamadan işlem tamamlandığı için, flare-up ve şiddetli postoperatif ağrı riski artabilir. Ayrıca tekrarlayan veya uzun süren işlemler, hastada fizyolojik ve psikolojik stres düzeyini artırarak ağrı deneyimini etkileyebilir (Sharma et al., 2023). Tüm bu faktörler, tedavi sürecinin kalitesiyle doğrudan ilişkili olup, postoperatif iyileşme hızını ve hasta memnuniyetini belirlemede önemli rol oynar. Endodontik tedavi sonrası gelişen postoperatif ağrı, çok sayıda biyolojik, teknik ve bireysel faktörün etkileşimiyle ortaya çıkan karmaşık bir süreçtir. Preoperatif bulgular, uygulanan klinik yöntemler, hastanın genetik yapısı ve ağrıya verdiği bireysel yanıt bu sürecin temel belirleyicileridir. Ancak bu ağrının yönetilebilir ve büyük ölçüde önlenebilir olduğu unutulmamalıdır. Günümüzde, postoperatif ağrıyı azaltmaya yönelik çeşitli tedavi yaklaşımları geliştirilmiş ve klinik başarıyı artırmak amacıyla bu yöntemlerin bireye özel olarak uygulanması önem kazanmıştır.

2.6. Post Operatif Ağrı Önlenmesinde Tedavi Yaklaşımları

2.6.1. Ağrının Önlenmesinde Etkili Olan Klinik Yaklaşımlar

2.6.1.1. Doğru Tanı ve Tedavi Planlaması

Postoperatif ağrının önlenmesinde en temel basamak, doğru tanının konulması ve buna uygun bireyselleştirilmiş tedavi planlamasının yapılmasıdır. Özellikle ağrının odontojenik ya da non-odontojenik kaynaklı olup olmadığının doğru şekilde değerlendirilmesi, gereksiz girişimlerin ve yetersiz tedavi yaklaşımlarının önüne geçer. Bununla birlikte, hastanın mevcut semptomlarının süresi, şiddeti, eşlik eden sistemik belirtiler ve daha önce geçirdiği dental işlemler detaylı şekilde değerlendirilmelidir. Bu faktörler, tedavi planlamasını doğrudan etkileyen temel klinik parametrelerdir. Ağrının akut ya da kronik karakterde olması, tedavi yaklaşımının şeklini belirleyen kritik bir etkendir. Pathways of the Pulp adlı kaynakta da belirtildiği gibi, anamnez, klinik değerlendirme ve radyografik bulguların bütüncül analizi, başarılı bir tanı ve ağrısız tedavi süreci için vazgeçilmezdir (Cohen's Pathways of the Pulp, n.d.).

2.6.1.2. Aseptik Çalışma ve İzolasyon

Endodontik tedavilerde postoperatif ağrının önlenmesi, yalnızca farmakolojik müdahalelere değil; aynı zamanda enfeksiyon kontrolü açısından aseptik çalışma prensiplerine uyuma da bağlıdır. Tedavi sırasında asepsi kurallarına dikkat edilmemesi, kök kanal sistemine mikroorganizma taşınmasına yol açarak inflamatuar yanıtı artırabilir ve bu durum doğrudan postoperatif ağrının şiddetlenmesine neden olabilir (Siqueira, 2001). Rubber dam kullanımı, klinik izolasyonun sağlanmasında altın standart olarak kabul edilmektedir. Bu yöntem, tükürük kontaminasyonunu önlerken hem mikroorganizmaların kanal içine girişini engeller hem de operatöre kuru ve steril bir çalışma alanı sunar (Löst, 2006). Ayrıca, kullanılan tüm enstrümanların ve irrigasyon materyallerinin steril olması, iatrojenik enfeksiyonların engellenmesi açısından kritik öneme sahiptir. Sterilizasyon ve dezenfeksiyon protokollerinin eksiksiz şekilde

uygulanması, yalnızca kanal içi kontaminasyonu önlemekle kalmaz; aynı zamanda tedavi sonrası gelişebilecek periapikal inflamasyon ve ağrının da azaltılmasını sağlar (Sterilization and Disinfection, n.d.).

2.6.1.3. Kanal Boyunun Doğru Belirlenmesi

Endodontik tedavinin başarısı, kök kanalının doğru uzunlukta şekillendirilmesi ve doldurulmasına bağlıdır. Çalışma boyunun doğru belirlenmesi, apikal bölgedeki dokuların korunmasını sağlar ve tedavi sonrası komplikasyonların, özellikle de postoperatif ağrının önlenmesine katkıda bulunur (Genc Sen & Erdemir, 2018). Apikal foramenin ötesine taşan enstrümantasyon veya dolgu materyalleri, periapikal dokularda irritasyona ve inflamasyona neden olabilir. Bu durum, tedavi sonrası ağrının artmasına ve iyileşme sürecinin uzamasına yol açabilir (Okur et al., 2021). Kanal boyunun belirlenmesinde çeşitli yöntemler kullanılmaktadır. Bunlar arasında parmak hassasiyeti, kağıt koni testleri, radyografik yöntemler ve elektronik apeks bulucular yer alır. Elektronik apeks bulucular, özellikle apikal daralımın tespiti konusunda yüksek doğruluk oranlarıyla öne çıkar. Ancak, bu cihazların da sınırlamaları bulunduğundan, genellikle birden fazla yöntemin kombinasyonu önerilir. Örneğin, elektronik apeks bulucu ile belirlenen çalışma boyunun, radyografik görüntülerle doğrulanması, ölçümün güvenilirliğini artırır (Genc Sen & Erdemir, 2018).

2.6.1.4. Debris Ekstrüzyonunun Önlenmesi

Kök kanal tedavisi sırasında kanal içinde biriken dentin talaşı, nekrotik pulpa kalıntıları ve mikroorganizmalar gibi debrislerin periapikal bölgeye itilmesi, postoperatif ağrıya neden olan önemli faktörlerden biridir (Seltzer & Naidorf, 1985; Siqueira et al., 2002). Bu durum genellikle, agresif enstrümantasyon teknikleri ve yetersiz irrigasyon kontrolü sonucunda ortaya çıkar (Tanalp & Güngör, 2014). Debris ekstrüzyonunun azaltılması amacıyla, kanal içi şekillendirme işlemlerinde apikal foramenin ötesine taşmadan çalışan enstrümantasyon tekniklerinin tercih edilmesi önerilmektedir. Özellikle

"crown-down" gibi koronalden apikale doğru ilerleyen teknikler, debrisin periapikal alana itilme riskini azaltır (Fairbourn et al., 1987; Küçükyilmaz et al., 2015; Tanalp & Güngör, 2014). Ayrıca, irrigasyon sırasında kullanılan solüsyonların apikal bölgeye basınçla gönderilmemesi, yani kontrollü ve yavaş irrigasyon tekniklerinin uygulanması büyük önem taşır. Apikal ekstrüzyonun azaltılmasında yandan perfore irrigasyon iğneleri, irrigasyon solüsyonunun dokulara zarar vermeden dağıtılmasına olanak sağlar (Altundasar et al., 2011; Boutsioukis et al., 2014; Yeter et al., 2013). Sonuç olarak, debris ekstrüzyonunun kontrol altına alınması, yalnızca tedavi başarısını artırmakla kalmaz; aynı zamanda hastanın postoperatif konforunu da önemli ölçüde iyileştirir (Tüfenkçi et al., 2020).

2.6.1.5. Etkin ve Kontrollü İrrigasyonun Postoperatif Ağrı Üzerindeki Etkisi

Kök kanal tedavisinde etkin irrigasyon, sadece mikrobiyal yükün azaltılması ve kanalın temizlenmesi açısından değil, aynı zamanda tedavi sonrası ağrının kontrolü açısından da kritik bir rol oynamaktadır. İrrigasyon sırasında kullanılan teknik ve çözeltiler, periapikal dokulara olan etkiyi ve dolayısıyla postoperatif ağrının şiddetini doğrudan etkileyebilir (Versiani et al., 2016). Son yıllarda yapılan çalışmalar, farklı irrigasyon aktivasyon tekniklerinin postoperatif ağrı üzerindeki etkilerini incelemiştir. Örneğin, bir çalışmada, pasif ultrasonik irrigasyon ve EasyClean cihazı ile yapılan irrigasyonun, postoperatif ağrı düzeyleri açısından benzer sonuçlar verdiği bulunmuştur. Her iki yöntemde de ağrı seviyeleri düşük bulunmuş ve analjezik kullanımında anlamlı bir fark gözlenmemiştir (Pereira et al., 2023). Başka bir çalışmada ise, manuel dinamik aktivasyon tekniği ile yapılan irrigasyonun, geleneksel iğne irrigasyonuna kıyasla postoperatif ağrıyı azalttığı gösterilmiştir. Bu çalışmada, MDA tekniği uygulanan hastalarda, 6 saatten 7 güne kadar olan süreçte ağrı seviyeleri anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur (Abbas et al., 2024). Ayrıca, irrigasyon sırasında kullanılan çözeltilerin konsantrasyonu da postoperatif ağrıyı etkileyebilir. Yapılan bir çalışmada,

%1.3 sodyum hipoklorit çözeltisi ile irrigasyon yapılan hastalarda, %5.25 NaOCl kullanılanlara göre daha düşük ağrı seviyeleri ve analjezik kullanımında azalma gözlenmiştir (Mostafa et al., 2020).

2.6.1.6. Apikal Taşmanın Önlenmesi ve Uygun Dolgu Teknikleri

Kök kanal tedavisinde apikal taşma, dolgu materyali veya debrisin periapikal dokulara taşması sonucu oluşur ve sıklıkla postoperatif ağrıyla ilişkilidir. Bu durum, periapikal dokularda inflamasyona neden olarak iyileşme sürecini olumsuz etkileyebilir. Apikal taşmanın önlenmesi, tedavi sonrası ağrının azaltılmasında önemli bir faktördür (Kandemir Demirci & Çalişkan, 2016; Mozayeni et al., 2006). Çalışma uzunluğunun doğru belirlenmesi, apikal taşmanın önlenmesinde kritik bir rol oynar. Elektronik apeks bulucular ve radyografik yöntemlerin kombinasyonu, çalışma uzunluğunun hassas bir şekilde tespit edilmesini sağlar. Bu sayede, dolgu materyalinin apikal foramenin ötesine taşması engellenir (Lambrianidis et al., 2001). Dolgu teknikleri de apikal taşma riskini etkiler. Termoplastik dolgu yöntemleri, dolgu materyalinin daha homojen ve kontrollü bir şekilde yerleştirilmesine olanak tanır. Ancak, bazı çalışmalarda bu tekniklerin apikal taşma riskini artırabileceği belirtilmiştir. Özellikle anterior dişlerde, termoplastik dolgu yöntemleriyle yapılan tedavilerde apikal taşma ve buna bağlı postoperatif ağrı insidansının daha yüksek olduğu gözlemlenmiştir (Factors Associated to Apical Overfilling, n.d.). Sonuç olarak, apikal taşmanın önlenmesi ve uygun dolgu tekniklerinin seçimi, endodontik tedavi sonrası ağrının azaltılmasında önemli bir rol oynar. Çalışma uzunluğunun doğru belirlenmesi ve dolgu materyalinin kontrollü bir şekilde yerleştirilmesi, tedavi başarısını artırır ve hasta konforunu sağlar (Alzoubi et al., 2024).

2.6.1.7. Oklüzal Yüklerin Düzenlenmesi

Endodontik tedavi sonrası postoperatif ağrının önemli nedenlerinden biri, oklüzal travmadır. Yüksek oklüzal temaslar, periodontal ligamentte aşırı stres oluşturarak inflamasyonu artırabilir ve bu durum ağrının daha şiddetli hissedilmesine yol açabilir. Bu

tür mekanik irritasyonlar, özellikle önceden inflamasyonun bulunduğu semptomatik apikal periodontitis vakalarında belirgin hale gelir (Yu, 2004). Postoperatif ağrının kontrolü açısından, tedavi sonrası oklüzal temasların dikkatle kontrol edilmesi ve gerekiyorsa yüksek noktaların düzeltilmesi önerilmektedir. Bu yaklaşım, özellikle semptomatik dişlerde gereksiz mekanik stresin azaltılması açısından önemlidir (Arslan et al., 2017; Jostes & Holland, 1984; Parirokh et al., 2013). Bu amaçla yapılan oklüzal düzeltmelerin, postoperatif ağrının şiddetini ve süresini azalttığı çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir. Klinik araştırmalarda oklüzal yük azaltımı yapılan hastalarda ağrı skorlarının anlamlı derecede daha düşük olduğu bildirilmiştir (Emara et al., 2019). Özellikle hiperoklüzyonun mevcut olduğu olgularda, yüklerin dengelenmesiyle periodontal basıncın ve dolayısıyla inflamasyonun azaltılması mümkündür. Oklüzal travmanın pulpal ve periapikal dokular üzerindeki etkisi hem histolojik hem semptomatik olarak doğrulanmıştır (Neff, 1995). Doğru anatomik kontur ve temas noktaları ile yapılan restorasyonlar, yükün düzgün dağılmasını sağlar. Böylece restoratif aşamadaki hataların postoperatif ağrıyı tetiklemesi engellenmiş olur (Bamini et al., 2020).

2.6.2. Farmakolojik Önleme Yöntemleri

2.6.2.1.Postoperatif Analjezik Protokolleri

Postoperatif dental ağrı kontrolünde NSAİİ'lerin oral formları (ibuprofen, naproksen, diklofenak ve ketorolak), hem analjezik hem de inflamatuar yanıtı baskılayıcı özellikleri sayesinde birinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. İbuprofenin 400–600 mg'lık dozu, hızlı etki başlangıcı ve yüksek güvenilirlik profili ile en sık tercih edilen ajandır (Moore et al., 2018). Naproksen, daha uzun yarılanma ömrü sayesinde uzamış analjezik etki sağlarken (Cooper et al., 2019), diklofenak yüksek COX-2 selektivitesi ile cerrahi kaynaklı inflamatuvar yanıtı azaltmada etkilidir (PA & EM, 1988). Ketorolak, kısa süreli şiddetli ağrının kontrolünde opioid benzeri güçlü analjezik etki göstermektedir (G. M. Walton et al., 1993). Ayrıca ibuprofen ve parasetamol kombinasyonunun, tek

başına NSAID kullanımına göre daha üstün ağrı kontrolü sağladığı gösterilmiştir (Daniels et al., 2018). Bu ilaçların farmakolojik etkileri bireyler arasında genetik polimorfizmler ve metabolizma hızındaki farklılıklar nedeniyle değişebildiğinden, kişiselleştirilmiş analjezi yaklaşımlarının önemi giderek artmaktadır (Goldstein & De Morais, 1994). Tedavi sonrası analjezi yönetiminde "saatine göre" değil, "gerektiğinde" doz uygulaması tercih edilerek aşırı ilaç alımının ve olası yan etkilerin önüne geçilmelidir (Pillai Riddell & Craig, 2003).

2.6.2.2. Antibiyotik Gerekliliği

Endodontik tedavi sonrası gelişen postoperatif ağrıların büyük bir kısmı, bakteriyel enfeksiyonlardan ziyade inflamatuar süreçlere bağlı olarak ortaya çıkar. Bu nedenle, rutin kök kanal tedavilerinde profilaktik veya tedavi amaçlı sistemik antibiyotik kullanımı genellikle önerilmez. Antibiyotikler yalnızca sistemik enfeksiyon bulgularının mevcut olduğu durumlarda endikedir; örneğin ateş, lenfadenopati, sellülit veya trismus gibi klinik belirtilerle birlikte apikal abseler varlığında kullanımı uygundur (AAE, n.d.). Gereksiz antibiyotik kullanımı; dirençli mikroorganizmaların gelişimi, gastrointestinal yan etkiler ve tedavi maliyetlerinde artış gibi olumsuz sonuçlara yol açabilir. Bu nedenle antibiyotik tedavisi, yalnızca bakteriyel yayılımın sistemik etkilere yol açtığı durumlarla sınırlandırılmalıdır (Lockhart et al., 2019). Ayrıca, immünsüprese bireylerde veya bakteriyemi riski taşıyan kalp kapağı protezi bulunan hastalarda, endokardit profilaksisi amacıyla antibiyotik kullanımı düşünülebilir. Ancak bu durum, Amerikan Kalp Derneği (AHA) gibi kuruluşların belirlediği kılavuzlar doğrultusunda dikkatle değerlendirilmelidir (Richey et al., 2008; Wilson et al., 2008).

2.6.2.3. Kortikosteroidlerin Endodontik Postoperatif Ağrı Yönetimindeki Yeri

Endodontik tedavi sonrası oluşan postoperatif ağrı, genellikle inflamatuar yanıtların bir sonucu olup, hastaların konforunu ve tedaviye olan uyumunu olumsuz

etkileyebilir. Bu bağlamda, kortikosteroidlerin antiinflamatuar özellikleri nedeniyle postoperatif ağrının azaltılmasında potansiyel bir rolü bulunmaktadır (Alexander & Throndson, 2000; Haas, 1997; Stewart, 1956). Sistemik olarak uygulanan kortikosteroidlerin, endodontik tedavi sonrası ağrının şiddetini ve süresini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir. Özellikle preoperatif olarak oral yoldan tek doz 20 mg piroksikam veya 20 mg prednizolon uygulanmasının, postoperatif ağrının şiddetini ve süresini önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (Suresh et al., 2021). Ayrıca, sistemik kortikosteroidlerin kullanımıyla ilgili yapılan bir derlemede, bu ilaçların postoperatif endodontik ağrıyı orta ila büyük ölçüde azalttığına dair orta düzeyde kanıt bulunduğu belirtilmiştir (Alajlan et al., 2024). Kortikosteroidlerin postoperatif ağrıyı azaltmadaki etkinliği, özellikle semptomatik pulpitli hastalarda yapılan çalışmalarda da desteklenmektedir. Bu çalışmalar bir kez daha, kortikosteroidlerin post operatif ağrı kullanımında etkili olduğunu göstermektedir (Chehab et al., 2025). Ancak, kortikosteroidlerin kullanımıyla ilgili olarak, potansiyel sistemik yan etkiler ve kontrendikasyonlar dikkate alınmalıdır. Bu nedenle, hastanın genel sağlık durumu ve mevcut medikal geçmişi göz önünde bulundurularak, kortikosteroid kullanımı konusunda dikkatli bir değerlendirme yapılmalıdır (Mohammadi, 2009).

2.6.2.4. Preoperatif Analjezik Kullanımı

2.6.2.4.1. Preoperatif Analjezi Kavramı

Preoperatif analjezi, cerrahi müdahaleden önce analjezik ilaçların uygulanarak, postoperatif dönemde ağrının şiddetini azaltmayı ve iyileşme sürecini desteklemeyi amaçlayan bir yaklaşımdır. Dental cerrahilerde, özellikle endodontik ve periodontal işlemler öncesinde yapılan analjezik uygulamalar, hastaların postoperatif ağrı deneyimini hafifletmede etkili olabilmektedir (Konuganti et al., 2015; Malamed, 2023). Önleyici analjeziklerin kullanımı, endodontik tedaviyi takiben oluşan inflamatuar kaskadı kontrol edebildiği için ve postoperatif ağrıyı önlemek için kullanılan yaygın bir stratejidir

(Nagendrababu et al., 2019). Sethi ve arkadaşlarının 2014 yılında gerçekleştirdiği randomize klinik çalışmada, semptomatik irreversible pulpitisli hastalarda uygulanan preoperatif analjeziklerin postoperatif ağrı üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Çalışmada, ketorolak ve tapentadolun preoperatif kullanımının postoperatif ağrıyı anlamlı derecede azalttığı belirtilmiştir. Bu bulgu, preoperatif analjezi stratejisinin endodontik tedavilerde postoperatif ağrının kontrolünde etkili olabileceğini desteklemektedir (Sethi et al., 2014). Ayrıca, Elkhadem ve arkadaşlarının 2018 yılında yayımladığı çalışmada, semptomatik irreversible pulpitli hastalarda preoperatif olarak uygulanan 30 mg prednizolonun postoperatif ağrıyı azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir (Elkhadem et al., 2018). Bu çalışmalar, preoperatif analjezi uygulamalarının endodontik tedavilerde postoperatif ağrının kontrolünde önemli bir rol oynadığını göstermektedir. Ancak, uygulanacak analjezik ajanların seçimi ve uygulama zamanlaması, hastanın klinik durumu ve yapılacak işlemin niteliğine göre dikkatlice değerlendirilmelidir (Teja et al., 2021).

Güncel literatürde, preoperatif olarak uygulanan NSAİİ'lerin postoperatif analjezik etkinliği konusunda farklı sonuçlar bildirilmiştir. Bazı araştırmalar, bu ilaçların operasyon sonrası ağrıyı anlamlı düzeyde azaltmadığını rapor ederken (Jung et al., 2005), diğer çalışmalarda ise belirli koşullarda analjezik etkinin arttığı gösterilmiştir. Bu tutarsızlığın en önemli nedenlerinden biri, bireyler arasındaki metabolik farklılıkların ve genetik yapıların analjezik yanıta etkisinin çoğu çalışmada dikkate alınmamış olmasıdır. Farmakogenetik açıdan değerlendirildiğinde, CYP2C8 ve CYP2C9 enzimlerinde görülen polimorfizmler NSAİİ metabolizmasını doğrudan etkilemekte; bu durum ilacın plazma düzeyi, eliminasyon hızı ve klinik etkinliğinde bireyler arası değişkenliğe yol açmaktadır (Theken et al., 2020). Dolayısıyla, postoperatif NSAİİ etkinliğini değerlendirirken genetik varyasyonların analjezik yanıt üzerindeki belirleyici rolü göz önünde

bulundurulmalıdır. Bu doğrultuda, mevcut çalışma genetik polimorfizmlerin NSAİİ'lerin postoperatif analjezik etkinliği üzerindeki etkisini ortaya koymak amacıyla planlanmıştır.

2.6.2.4.2. Preoperatif Analjezik Kullanımında Yer Alan İlaçlar

Preoperatif analjezi, dental cerrahilerde postoperatif ağrının kontrolü için önemli bir stratejidir. Bu amaçla kullanılan ilaçlar arasında NSAİİ'ler, kortikosteroidler ve bazı durumlarda opioidler bulunmaktadır (Pimenta et al., 2023). Asetaminofen, analjezik ve antipiretik özelliklere sahip olup, gastrointestinal yan etkileri NSAİİ'lere göre daha azdır. Preoperatif olarak kullanıldığında, özellikle NSAİİ'lerle kombinasyon halinde, postoperatif ağrının kontrolünde etkili olabilir (Leese et al., 2000; Muth-Selbach et al., 1999; Wongrakpanich et al., 2018). Örneğin, Ianiro ve arkadaşlarının 2007 yılında gerçekleştirdiği randomize kontrollü çalışmada, semptomatik irreversible pulpitisli hastalarda preoperatif olarak uygulanan asetaminofen veya asetaminofen ve ibuprofen kombinasyonunun, inferior alveolar sinir bloğunun başarısını artırdığı ve postoperatif ağrıyı azalttığı gösterilmiştir (Ianiro et al., 2007). Kortikosteroidler, inflamatuar yanıtı baskılayarak ağrıyı azaltır. Preoperatif olarak uygulanan tek doz prednizolonun, semptomatik irreversible pulpitisli hastalarda postoperatif ağrıyı anlamlı derecede azalttığı gösterilmiştir (Suneelkumar et al., 2018). Opioidler, şiddetli ağrıların kontrolünde kullanılır (Dana et al., 2018), ancak bağımlılık potansiyeli ve yan etkileri nedeniyle dental işlemlerde genellikle tercih edilmez (Teoh, 2020). NSAİİ'ler ve asetaminofen kombinasyonları yeterli olmadığında, kısa süreli ve dikkatli kullanım düşünülebilir (ADA, n.d.). Ancak bir çalışmaya göre, diş ağrısı nedeniyle sağlık hizmeti alan hastaların önemli bir kısmı, diş hekimi dışındaki sağlık profesyonelleri tarafından opioid reçeteleriyle tedavi edilmektedir. Bu durum, dental ağrıların yönetiminde opioidlerin potansiyel olarak gereksiz veya aşırı kullanımına ve buna bağlı risklere yol açabileceğini göstermektedir (Pew Charitable Trusts , n.d.).

2.6.2.4.2.1. Nonsteroidal Antiinflamatuar İlaçlar

NSAID'ler, prostaglandin sentezini inhibe ederek inflamasyonu ve ağrıyı azaltır. Endodontik işlemler öncesinde kullanılan ibuprofen, naproksen ve ketoprofen gibi NSAID'lerin, postoperatif ağrının şiddetini ve süresini azalttığı gösterilmiştir. Örneğin, ibuprofen 600 mg ve asetaminofen 1000 mg kombinasyonunun, plasebodan daha etkili olduğu bildirilmiştir (Smith, 2016).

Tablo 2.1. NSAİİ'lerin üç farklı gruba göre sınıflandırması

NSAİİ	Kimyasal Grup	COX Selektivitesi	Klinik Kullanım Alanı
Ibuprofen	Propiyonik Asit Türevleri	Non-selektif COX inhibitörü	Postoperatif ağrı, dental cerrahi sonrası ağrı
Naproksen	Propiyonik Asit Türevleri	Non-selektif COX inhibitörü	Uzun süreli postoperatif ağrı yönetimi
Ketoprofen	Propiyonik Asit Türevleri	Non-selektif COX inhibitörü	Akut dental ağrı
Flurbiprofen	Propiyonik Asit Türevleri	Non-selektif COX inhibitörü	Periodontal hastalık tedavisi
Ketorolak	Asetik Asit Türevleri	Non-selektif COX inhibitörü	Şiddetli akut dental ağrı
Diklofenak	Asetik Asit Türevleri	Non-selektif (COX-2'ye daha selektif)	Postoperatif inflamasyon ve ağrı yönetimi
Diflunisal	Salisilat Türevleri	Non-selektif COX inhibitörü	Uzun etkili dental cerrahi sonrası ağrı kontrolü
Piroksikam	Enolik Asit (Oxicam) Türevleri	Non-selektif COX inhibitörü	Uzun dönemli inflamasyon kontrolü
Meloksikam	Enolik Asit (Oxicam) Türevleri	Seçici COX-2 inhibitörü	Düşük gastrointestinal riskli tedavi

Celekoksib	Sülfonaid Türevleri	Seçici COX-2 inhibitörü	Alternatif inflamasyon tedavisi

(I n d e x e d i n P u b M e d C e n t r a l NNALI DI STOMATOLOGIA A Journal of Odontostomatologic Sciences, n.d.)

Postoperatif dental ağrıların yönetiminde kullanılan NSAİİ'ler, farmakokinetik özelliklerine ve COX enzim selektivitesine göre gruplandırılarak bireye özgü olarak tercih edilmektedir. Naproksen, piroksikam ve diflunisal, uzun yarı ömürleri sayesinde dental cerrahi sonrası ağrının uzun süreli kontrolünde etkili olup, tek doz uygulamada dahi uzamış analjezik etki sağlar (Sunshine et al., 1988). Ketoprofen ve diklofenak, güçlü antiinflamatuar etkileri ile cerrahi sonrası gelişen lokal inflamasyon ve ödemin azaltılmasında tercih edilen ilaçlardır (Cooper et al., 1998). Ketorolak ve flurbiprofen, opioid benzeri güçlü analjezik etkiye sahip olup kısa süreli ve şiddetli postoperatif ağrının kontrolünde etkili seçenekler olarak kullanılmaktadır. (Bhargava et al., 2014). Meloksikam ve celekoksib ise selektif COX-2 inhibitörleri olarak gastrointestinal yan etki riskini azaltırken hem periodontitis hem de cerrahi sonrası inflamatuar sürecin kontrolünde güvenli alternatifler sunmaktadır (Christensen et al., 2018).

2.6.2.4.2.1.1. Genetik Polimorfizm ve Tek Nükleotid Polimorfizmi (SNP)

Genetik polimorfizm, bir popülasyonda belirli bir genin birden fazla varyantının (alelinin) %1'den daha yüksek sıklıkla bulunması durumudur. Bu varyasyonlar, genetik materyalde tek bir baz değişimi (tek nükleotid polimorfizmi-SNP) gibi küçük farklılıklar şeklinde ortaya çıkabilir. Genetik polimorfizmler, bireyler arasında hastalık yatkınlığı, ilaç yanıtı ve metabolik süreçler gibi biyolojik işlevlerde önemli farklılıklar yaratabilir (Aerts et al., 2002; Brookes, 1999; Chanock, 2001). Bu genetik farklılıklar, bireyler arasında ilaç metabolizması, immün yanıt, ağrı algısı, enzim aktivitesi ve reseptör duyarlılığı gibi pek çok biyolojik süreçte değişkenliğe neden olabilir. Polimorfizmler, bir bireyin çevresel faktörlere veya farmakolojik ajanlara verdiği yanıtı da belirleyebilir; bu nedenle, aynı dozda ilaç alan bireylerde farklı terapötik veya toksik yanıtların gözlenmesi

büyük ölçüde bu genetik varyasyonlara bağlıdır (Zanger & Schwab, 2013). Genetik polimorfizmler yalnızca hastalık riskini veya tedaviye yanıtı etkilemekle kalmaz, aynı zamanda farmakokinetik (ilacın emilimi, dağılımı, metabolizması ve eliminasyonu) ve farmakodinamik (ilacın hedef reseptörlere etkisi) süreçleri de doğrudan şekillendirir. Bu nedenle, farmakogenetik araştırmaların temel amacı, bu varyasyonların klinik sonuçlar üzerindeki etkisini tanımlayarak bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarına rehberlik etmektir (Ingelman-Sundberg et al., 2007; Phillips et al., 2001).

Tek nükleotid polimorfizmleri (Single Nucleotide Polymorphisms – SNP'ler), insan genomundaki en yaygın genetik varyasyon tipidir ve genellikle her 300 baz çiftinde bir kez görülür (Brookes, 1999). Bu polimorfizmler, DNA dizisinde tek bir nükleotidin (A, T, C veya G) farklılaşmasıyla ortaya çıkar. Genomun kodlayan veya düzenleyici bölgelerinde meydana gelen bu küçük değişiklikler, gen ekspresyonunu, mRNA stabilitesini, protein sentezini ve enzim fonksiyonlarını etkileyebilir (Chanock, 2001; Collins et al., 1998). Bir SNP'nin biyolojik önemi, değişikliğin genin hangi bölgesinde ortaya çıktığıyla yakından ilişkilidir. Kodlayıcı bölgelerde meydana gelen SNP'ler, aminoasit değişimlerine neden olarak proteinin üç boyutlu yapısını ve substrat bağlama afinitesini değiştirebilir; bu tür değişiklikler missense varyantları olarak adlandırılır. Promotor veya düzenleyici bölgelerdeki SNP'ler ise gen transkripsiyon hızını, mRNA stabilitesini veya translasyon verimliliğini etkileyerek protein düzeylerinde değişikliklere yol açabilir (Ingelman-Sundberg, 2008). Farmakogenetik açıdan değerlendirildiğinde, SNP'ler ilaç metabolizması, taşınması, hedef reseptörlere bağlanması ve eliminasyonu gibi birçok basamakta bireysel farklılıklara neden olur (W. E. Evans & Relling, 2004). Bu varyasyonlar, bazı bireylerin belirli ilaçları daha hızlı metabolize etmesine, bazılarının ise daha yavaş metabolize etmesine yol açar. Sonuç olarak, aynı dozda verilen ilaç farklı bireylerde farklı plazma konsantrasyonları, terapötik etkiler ve toksisite profilleri oluşturabilir (Zanger & Schwab, 2013) . SNP'lerin klinik önemi yalnızca ilaç

metabolizmasıyla sınırlı değildir. Bu polimorfizmler, aynı zamanda ağrı duyarlılığı**,** inflamatuar yanıt ve reseptör aktivitesi gibi farmakodinamik süreçleri de etkileyebilir (Diatchenko et al., 2006). Örneğin, CYP2C9, CYP2C8 ve UGT2B7 genlerinde yer alan SNP'ler, NSAİİ'lerin biyotransformasyon oranlarını değiştirerek bireyler arası analjezik etkinlik farklarına neden olabilir. Bu durum, özellikle postoperatif ağrı kontrolü ve ilaç yan etkilerinin önlenmesi açısından klinik olarak büyük önem taşır (García-Martín et al., 2004; Theken et al., 2020). SNP'lerin genom genelindeki yüksek sıklığı, onları hem biyobelirteç hem de tedavi yanıtı öngörücüsü olarak değerli kılmaktadır. Günümüzde farmakogenetik araştırmaların önemli bir bölümü, SNP temelli varyasyonların klinik fenotiplerle ilişkisini açıklığa kavuşturmayı amaçlamaktadır. Bu çalışmalar sayesinde, bireyin genetik profiline göre ilaç seçimi, doz ayarlaması ve tedavi planlaması yapılması mümkün hale gelmektedir (Ingelman-Sundberg, 2008). Sonuç olarak, tek nükleotid polimorfizmleri insan genomundaki küçük ama fonksiyonel açıdan kritik değişiklikleri temsil eder. Bu varyasyonlar, farmakokinetik ve farmakodinamik süreçlerin bireyler arası farklılık göstermesinin başlıca genetik temelini oluşturur. Dolayısıyla SNP analizi, kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının temelini oluşturan farmakogenetik uygulamaların en önemli bileşenidir (W. E. Evans & Relling, 2004; Zanger & Schwab, 2013).

2.6.2.4.2.1.2. NSAİİ'lerin Farmakolojik Etki Mekanizması

NSAİİ'ler, diş hekimliğinde sıklıkla kullanılan analjezik ve antiinflamatuar ilaçlardır. Bu ilaçların farmakolojik etkileri, özellikle prostaglandin sentezinin inhibisyonu yoluyla gerçekleşir (Cailleteau, 1988). Bu mekanizma hem periferik hem de santral sinir sisteminde ağrı ve inflamasyonun azaltılmasına katkıda bulunur (Fossgreen, 1976). NSAİİ'ler, siklooksijenaz (COX) enzimlerini inhibe ederek prostaglandin üretimini azaltır (Vane & Botting, 1998).

Bu enzimler COX-1 ve COX-2 olmak üzere iki izoformda bulunur (Jones et al., 1993). COX-1, mide mukozasının korunması ve trombosit agregasyonu gibi fizyolojik

işlevlerde rol alırken (Bozimowski, 2015), COX-2 inflamasyon sırasında indüklenir ve ağrı ile ödemin oluşumunda etkili olur. NSAİİ'lerin COX-2'yi inhibe etmesi, inflamasyonun ve ağrının azaltılmasını sağlar (Breder et al., 1995).

COX-2 inhibitörleri, COX-2 enzimini selektif olarak inhibe ederken COX-1 enzimine minimum etki gösterir ve bu sayede gastrointestinal yan etkiler daha az gözlenir.

Bu nedenle özellikle gastrointestinal risk taşıyan hastalarda COX-2 selektif inhibitörleri tercih edilebilir (Rostom, 2003). NSAİİ'lerin farmakokinetik özellikleri, ilaç seçimi ve dozaj belirlenmesinde büyük rol oynar.

Örneğin, ibuprofenin yarı ömrü kısa olduğundan akut ağrıların tedavisinde kullanılırken (Davies, 1998), naproksenin daha uzun etkili olması kronik ağrılı durumlarda avantaj sağlar (Davies & Anderson, 1997).

NSAID'lerin diş hekimliğinde kullanımı, prostaglandin sentezinin inhibisyonu yoluyla inflamasyonun ve ağrının kontrol altına alınmasına dayanır. Bu ilaçların farmakolojik etkileri ve klinik uygulamaları, hastanın klinik durumu ve tedavi gereksinimlerine göre dikkatle değerlendirilmelidir(Poveda Roda et al., 2007). Dental tedaviler sonrası inflamatuar sürecin kontrolünde güvenli alternatifler sunmaktadır (Christensen et al., 2018).

2.6.2.4.2.1.3. Dental Tedavilerde Sık Kullanılan NSAİİ'ler ve Genetik Metabolizmaları

2.6.2.4.2.1.3.1. İbuprofen

Propiyonik asit türevi bir NSAİİ olan ibuprofen, analjezik, antipiretik ve antiinflamatuar özellikleriyle yaygın olarak kullanılmaktadır. Etki mekanizması, siklooksijenaz (COX) enzimlerinin inhibisyonu yoluyla prostaglandin sentezini azaltmaya dayanır; ancak antiinflamatuar etkisi esas olarak COX-2 inhibisyonuna bağlıdır (Brune & Hinz, 2004; Rainsford, 2009). Dental uygulamalarda özellikle

postoperatif ağrının kontrolü, cerrahi sonrası inflamasyonun azaltılması sebebiyle tercih edilir (Kalyvas & Tarenidou, 2008; Seymour et al., 1996). Oral alımdan sonra gastrointestinal sistemden hızla emilen ilaç, plazma proteinlerine yüksek oranda (%99) bağlanır ve karaciğerde başlıca CYP2C9 ve CYP2C8 enzimleri tarafından metabolize edilir (Davies & Andersen, 1997; Seymour et al., 1996). Bu metabolik süreçte hidroksilasyon ve karboksilasyon reaksiyonları sonucunda inaktif metabolitlere dönüşüm gerçekleşir (Bagher, 2023; Chang et al., 2008; T. D. Leemann et al., 1993). Farmakokinetik açıdan, S(+) enantiyomeri analjezik etkinlikten sorumlu aktif form olup, R(–) enantiyomeri koenzim-A aracılığıyla S(+) forma dönüşebilir (Evans, 2001; Mazaleuskaya et al., 2015). Bununla birlikte, glukuronidasyon basamağında UGT1A3, UGT1A9, UGT2B4 ve UGT2B7 enzimleri görev alır ve bu enzimler aracılığıyla oluşan konjugatlar idrarla atılır (Kuehl et al., 2005).

İbuprofenin farmakokinetik özellikleri büyük oranda sitokrom P450 enzim sistemi tarafından belirlenir. Bu sistemde yer alan CYP2C9 ve CYP2C8 enzimleri, ilacın oksidatif metabolizmasında kilit rol oynar. Genetik polimorfizmler nedeniyle bu enzimlerin aktivitesinde meydana gelen farklılıklar, ibuprofenin metabolizma hızını, plazma düzeyini ve dolayısıyla analjezik etkinliğini anlamlı ölçüde etkileyebilir (Rainsford, 2009). CYP2C9 enzimi, ibuprofenin karaciğerdeki ana metabolize edici enzimlerinden biridir. Bu enzimi kodlayan gendeki varyantlardan CYP2C9*2 (rs1799853) ve CYP2C9*3 (rs1057910) allelleri, enzim aktivitesinde sırasıyla yaklaşık %30 ve %80 oranında azalmaya yol açar (Theken et al., 2020). Bu azalma, ilacın plazma konsantrasyonlarının artmasına ve eliminasyon süresinin uzamasına neden olur. Sonuç olarak, bu genotipe sahip bireylerde ibuprofenin terapötik etkinliği uzayabilir; ancak metabolizmanın yavaşlaması nedeniyle advers etki riski de artabilir (Pilotto et al., 2007). Klinik açıdan, CYP2C9*3 allelini taşıyan bireylerde ibuprofenin eliminasyonu belirgin şekilde yavaşlar ve özellikle yüksek doz veya uzun süreli kullanımda gastrik kanama ve

renal toksisite riski artış gösterebilir (Carbonell et al., 2010). Diğer önemli enzim olan CYP2C8**,** ibuprofenin özellikle R-enantiyomerinin hidroksilasyonunda görev alır (Hamman et al., 1997). Bu enzimdeki CYP2C8*3 (rs10509681) varyantı, enzim aktivitesinde azalmaya yol açar. CYP2C8*3 alleline sahip bireylerde ibuprofen metabolizması yavaşlar, plazma düzeyi yükselir ve bu durum advers etki riskini artırabilir (Martínez et al., 2005). İbuprofen ayrıca insan karaciğer mikrozomlarında UGT2B7 enzimi tarafından da glukuronidasyona uğramakta olup, bu metabolik yolak genetik varyasyonlardan etkilenebilmektedir (Buchheit et al., 2011). Sonuç olarak bu enzimlerdeki genetik polimorfizmler, ibuprofenin metabolik hızını, terapötik etkinliğini ve advers etki riskini belirlemede kritik öneme sahiptir. Farmakogenetik düzeyde bu varyasyonların belirlenmesi, ibuprofenin bireyselleştirilmiş dozaj planlamasında ve postoperatif ağrı yönetiminde klinik katkı sağlayabilir (Zanger & Schwab, 2013).

2.6.2.4.2.1.3.2. Diklofenak

Diklofenak, fenilasetik asit türevi bir NSAİİ olup analjezik, antipiretik ve antiinflamatuar özellikler göstermektedir (Davies & Andersen, 1997). Etkisini, COX-1 ve COX-2 enzimlerinin inhibisyonu yoluyla prostaglandin biyosentezini azaltarak gösterir; COX-2'ye karşı yüksek seçiciliği nedeniyle inflamasyon ve ağrı süreçlerinde etkili bir ajan olarak kabul edilir (Brogden et al., 1980; Ku et al., 1975). Dental uygulamalarda postoperatif ağrı kontrolü ve inflamasyonun azaltılması sebebiyle tercih edilmektedir (Davies & Andersen, 1997). Oral alımdan sonra gastrointestinal sistemden hızla emilen ilaç, yüksek biyoyararlanıma sahiptir ancak ilk geçiş metabolizması nedeniyle bu oran yaklaşık %50 civarındadır (Fowler, 1979; Willis et al., 1979). Plazma proteinlerine özellikle albümine yüksek oranda bağlanır ve 0.12–0.17 L/kg'lık düşük bir dağılım hacmi gösterir. Karaciğerde başlıca CYP2C9 enzimi tarafından metabolize edilirken, CYP3A4 ve CYP2C8 enzimleri de hidroksilasyon yolunda minör katkı sağlar (Tang, 2003). Bu süreçte reaktif ara metabolitler oluşabilir; bunlar karaciğer hücrelerinde

toksisiteye yol açabilmektedir. Diklofenak ayrıca UGT2B7 gibi UDP-glukuronosiltransferaz enzimleri aracılığıyla glukuronidasyona uğrayarak suda çözünür bileşikler hâline gelir; bu reaksiyon eliminasyonu kolaylaştırır (King et al., 2001; Kumar et al., 2002). Eliminasyon yarı ömrü ortalama 1–2 saat olup, ilacın %65–70'i idrarla, geri kalanı ise safra ve dışkı ile atılır (Brogden et al., 1980 PA & EM, 1988, Y. Zhang et al., 2016). Diklofenak, yaygın olarak kullanılan NSAİİ'ler arasında yer almakta olup, analjezik, antipiretik ve antiinflamatuar etkileriyle bilinir. Ancak, bazı bireylerde diklofenak kullanımı hepatotoksisite ve gastrointestinal komplikasyonlar gibi ciddi advers reaksiyonlara yol açabilmektedir. Bu bireyler arası farklılıkların önemli bir kısmı, ilacın metabolizmasında rol oynayan enzimlerin genetik polimorfizmlerine bağlanmaktadır (Daly et al., 2007). Diklofenakın başlıca metabolik yolu, karaciğerde bulunan sitokrom P450 enzim ailesindeki CYP2C9 enzimi aracılığıyla 4'-hidroksidiklofenak'a hidroksilasyonudur (Daly et al., 2017). CYP2C9 geninde en yaygın görülen polimorfizmler CYP2C9*2 (rs1799853) ve CYP2C9*3 (rs1057910) alelleridir. Bu varyantlar, enzimin metabolik aktivitesinde büyük oranda azalmaya neden olur (B. Wang et al., 2009). Aithal ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, CYP2C9*2 ve *3 alellerinin diklofenak metabolizmasındaki etkileri incelenmiştir. Çalışmada, CYP2C9*3 taşıyıcılarında diklofenakın 4'-hidroksilasyon hızında anlamlı bir azalma gözlemlenmiştir. Bu durum, ilacın plazma düzeylerinin artmasına ve potansiyel toksisite riskinin yükselmesine yol açabilir (Aithal et al., 2000).

Diklofenakın metabolizmasında glukuronidasyon yolu da önemli bir rol oynamaktadır. UGT2B7 enzimi, diklofenakın glukuronidasyonunu sağlayarak ilacın atılımını kolaylaştırır. UGT2B7 genindeki C802T (His268Tyr) polimorfizmi, enzimin aktivitesinde değişikliklere neden olabilir. Bu polimorfizm, diklofenakın karaciğerden atılımını azaltarak hepatotoksisite riskini artırabilir (Thibaudeau et al., 2006; H. Wang et al., 2011). Bu genin rs7439366 polimorfizmi, 268. pozisyonda tirozin yerine histidin

amino asidinin geçmesine neden olan bir missense mutasyondur. Bu değişiklik, UGT2B7 enziminin aktivitesini etkileyerek ilaç metabolizmasında bireyler arası farklılıklara yol açabilir (Meissner et al., 2011). Diklofenak metabolizmasında rol oynayan genetik polimorfizmlerin bilinmesi, bireyselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine olanak tanır. Özellikle CYP2C9 ve UGT2B7 genotiplemesi, diklofenak tedavisi planlanan bireylerde advers reaksiyon riskini öngörmede yardımcı olabilir. Ancak, bu genetik testlerin rutin klinik uygulamalara entegrasyonu için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Diklofenakın metabolizmasında genetik faktörler, ilacın etkinliği ve güvenliği üzerinde önemli etkilere sahiptir. CYP2C9 ve UGT2B7 genlerindeki polimorfizmler, bireyler arası farmakokinetik farklılıkların temelinde yer alır. Bu genetik varyasyonların klinik uygulamalarda dikkate alınması, advers reaksiyonların önlenmesi ve tedavi başarısının artırılması açısından önemlidir (Krasniqi et al., 2016).

Bu bilgiler ışığında, mevcut çalışmada CYP2C8, CYP2C9 ve UGT2B7 genlerindeki polimorfizmlerin NSAİİ'lere verilen analjezik yanıt üzerindeki olası etkileri değerlendirilmiştir. Ancak literatürde bu genetik varyasyonların postoperatif ağrı yanıtı üzerindeki klinik etkisini doğrudan inceleyen bir çalışma bulunmamaktadır. Bu nedenle araştırmanın sıfır hipotezi, genetik polimorfizmlerin postoperatif ağrı skorları üzerinde anlamlı bir etkisinin bulunmadığı yönündedir.

3. MATERYAL VE METOT

Bu tez araştırması, Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır (Etik Kurul Onayı tarih: 03.05.2024. toplantı sayısı:03 karar no:35) Çalışma, Atatürk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

3.1. Çalışma Katılımcıları

Bu prospektif klinik çalışma, Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı'na başvuran ve semptomatik apikal periodontitis tanısı konulan hastalar arasında yürütülmüştür. Tanı; spontan veya perküsyonla artan ağrı, vitalite testlerine karşı aşırı ve uzamış yanıt, periapikal bölgede palpasyon veya perküsyon hassasiyeti, ve radyografik olarak periodontal ligament aralığında genişleme bulgularına dayanarak konulmuştur. Ayrıca hastalarda sıklıkla şiddetli çiğneme ağrısı ve zaman zaman gece artan spontan ağrı gibi semptomlar gözlenmiştir. Çalışmaya dahil edilen bireyler, vital alt molar dişe sahip olup, preoperatif Görsel Analog Skala (GAS) skorları 50 ve üzeri olan gönüllüler arasından seçilmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul eden gönüllülere araştırmanın amacı, süreci ve olası riskleri ayrıntılı biçimde açıklanmış; yazılı bilgilendirilmiş onam formları kendilerine imzalatılmıştır. Genetik analizlerin güvenilir şekilde yürütülmesi amacıyla, tedaviye başlanmadan önce her katılımcıdan yeterli miktarda tükürük örneği alınmıştır. Toplanan biyolojik örnekler, steril 1,5 mL'lik Eppendorf tüplerine dikkatlice aktarılmış ve numaralandırılarak etiketlenmiştir. Örnekler, analiz sürecine kadar −20°C'de saklanarak biyolojik bütünlükleri korunmuştur. Bu şekilde, çalışmanın örneklem grubunu oluşturan tüm katılımcılardan hem klinik hem de genetik veriler standart protokoller dâhilinde toplanmıştır.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- 18–65 yaş aralığında olan, çalışmaya katılmaya gönüllü bireyler

- Semptomatik apikal periodontitis tanısı konmuş, vital alt molar dişe sahip hastalar
- Restoratif tedaviye uygun, daha önce endodontik tedavi uygulanmamış dişler
- Sistemik sağlık durumu ASA I–II düzeyinde değerlendirilen bireyler
- Preoperatif görsel analog skoru (GAS) 50'nin üzerinde olan katılımcılar

3.1.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

- ASA III ve üzeri sistemik sağlık durumuna sahip bireyler
- Hamile veya hamilelik şüphesi bulunan kadın katılımcılar
- 25°'den büyük kanal kurvaturuna sahip dişler
- Generalize periodontitis tanısı bulunan bireyler
- 3 mm'den daha derin periodontal cebe sahip dişler
- Şişlik, sinüs yolu saptanan dişler
- Bruksizm öyküsü olan bireyler
- Rezorpsiyon, kök kırığı veya patolojik mobilite tespit edilen dişler
- Son 12 saat içinde analjezik veya antiinflamatuar ilaç kullanan bireyler
- Aktif sigara, nikotin veya madde kullanım öyküsü olan hastalar

3.1.3. Hasta Seçimi ve Değerlendirme Süreci

Tüm olgular, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygunluk açısından ayrıntılı olarak değerlendirilmiştir. Hastalardan mevcut ağrı düzeylerini belirlemek amacıyla 100 mm uzunluğunda GAS üzerinde hissettikleri ağrı şiddetini işaretlemeleri istenmiştir. Klinik muayenede palpasyon, perküsyon ve vitalite testleri uygulanmış; radyografik incelemede kök morfolojisi, kanal kurvaturu, periapikal dokuların durumu ve periodontal yapı değerlendirilmiştir. Preoperatif GAS skoru 50'nin üzerinde olan, radyografik olarak periapikal alanında belirgin patoloji bulunmayan, restoratif olarak tedaviye uygun, vital alt molar dişe sahip ve sistemik sağlık durumu ASA I–II düzeyinde olan hastalar dahil edilme kriterlerine uygun kabul edilmiştir. Tüm bu koşulları sağlayan ve bilgilendirilmiş

onam formunu imzalayan katılımcılar endodontik tedavi ve çalışma sürecine dahil edilmiştir. Tüm katılımcıların temel demografik ve klinik verileri, tedavi öncesinde dikkatle kaydedilmiştir. Tedavi öncesi hazırlık aşamasında, katılımcılar randomizasyon yöntemiyle üç ayrı gruba ayrılmıştır. Randomizasyon işlemi, çevrimiçi bir platform olan https://www.random.org/lists/ kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Katılımcılar ibuprofen 600 mg**,** diklofenak 100 mg veya plasebo gruplarına rastgele atanmış; ilaç uygulaması çift kör tasarım şeklinde, katılımcıların ve uygulayıcının, hastaların hangi gruba ait olduklarını bilmediği şekilde yürütülmüştür.

Plasebo grubunda, aktif ilaçlarla görünüm ve boyut açısından aynı olacak şekilde hazırlanmış boş jelatin kapsüller kullanılmıştır. Kapsüller eczane birimi tarafından farmakolojik etkisi olmayan inert dolgu maddesi (mikrokristalin selüloz) ile doldurulmuştur. Plasebo kapsülleri aktif ilaçlarla aynı ambalajlarda saklanmıştır ve kodlanarak dağıtılmıştır. İşlemden 1 saat önce tek doz oral olarak uygulanmıştır.

Her bir hastaya, tedavi başlangıcından yaklaşık 30 dakika önce**,** belirlenen gruba göre ilgili tablet oral yolla uygulanmıştır. İlaç uygulamasını takiben, genetik analizlerin gerçekleştirilmesi amacıyla her hastadan yaklaşık 1 mL tükürük örneği alınmıştır. Toplanan bu örnekler, steril 1.5 mL eppendorf tüplerine aktarılmış ve analiz zamanına kadar örnek bütünlüğünü korumak amacıyla -20°C'de saklanmıştır.

3.2. Tedavi Protokolü

Tüm endodontik işlemler, uygulama standardizasyonunu sağlamak amacıyla tek bir araştırmacı tarafından, önceden belirlenmiş protokole uygun şekilde gerçekleştirilmiştir. Çalışma grubuna dahil edilen hastalarda, lokal anestezi için 1:100.000 epinefrin içeren 2 mL artikain hidroklorür (Ultracain DS Forte; Pharma Vision San. ve Tic. A.Ş., İstanbul, Türkiye) uygulanmıştır. Alt çene büyük azı dişlerinde inferior alveolar sinir blokajı ve ek bukkal infiltrasyon anestezisi kombinasyonu tercih edilmiştir. Tedaviye başlanmadan önce, çalışma alanının izolasyonu uygun boyutta rubber dam ve

izolasyon sistemi (Royal Shield, Elastomade Accessories SDN. BHD., Malezya) kullanılarak sağlanmıştır. İzolasyonun ardından, ilgili dişteki çürük dokular uzaklaştırılmış ve standart bir giriş kavitesi hazırlanarak kanal orifisleri görünür hale getirilmiştir. Kanal ağızları ve ana kanal anatomileri belirlendikten sonra, koronal genişletme Reciproc R25 (VDW, Münih, Almanya) sistemiyle yapılmıştır. Kanal açıklığı sağlandıktan sonra, çalışma boyu elektronik apeks bulucu (Raypex 6; VDW GmbH, Münih, Almanya) ve periapikal radyografiler yardımıyla tespit edilmiştir.

Çalışma boyunun belirlenmesinin ardından, rehber yol oluşturmak amacıyla 8, 10 ve 15 numaralı K tipi eğeler (Mani Inc.; Utsunomiya, Tochigi, Japonya) kullanılmıştır. Kanal şekillendirmesi, Reciproc All modunda çalışan endodontik motor (VDW Silver, VDW GmbH, Münih, Almanya) yardımıyla, uygun büyüklükteki Reciproc eğeleri (R25, gerektiğinde R40 veya R50) kullanılarak tamamlanmıştır. Eğe sisteminin kullanımı, üretici firmanın talimatlarına uygun olarak gerçekleştirilmiştir. Kök kanal girişine doğru doğrudan bir hat oluşturulduktan sonra, üretici firmanın talimatlarına uygun olarak kanal genişliği ve radyografik görünürlüğü değerlendirilmiş, buna göre uygun boyuttaki Reciproc eğesi seçilmiştir. Kanal radyografide tamamen görünür durumdaysa ISO #30 el eğesi pasif şekilde kanala yerleştirilmiş; eğe çalışma boyuna ulaşıyorsa kanal geniş kabul edilerek R50, ulaşılamıyorsa ISO #20 el eğesi ile değerlendirilmiş, eğe pasif biçimde uzunluğa ilerliyorsa kanal orta genişlikte kabul edilerek R40, ISO #20 el eğesi de uzunluğa ulaşamıyorsa kanal dar olarak değerlendirilmiş ve R25 boyutundaki eğe kullanılmıştır. Uygun eğe seçimini takiben kanal şekillendirmesine başlanmış, eğe kanala yavaş ve kontrollü “gagalama” hareketleriyle ilerletilmiştir. Bu hareketlerin genliği 3 mm’yi geçmeyecek şekilde uygulanmış ve yalnızca hafif basınç kullanılmıştır. Her ileri–geri hareket bir “peck” olarak kabul edilmiş; her üç peck sonrasında eğe kanaldan çıkarılarak debris uzaklaştırılmış ve kanal irrigasyonu yapılmıştır. Kanalın hazırlanan kısmının yaklaşık 3 mm ötesine kadar açık olduğundan emin olunmuş, bu kontrol ISO

#10 el eğesi ile sağlanmıştır. Ardından, eğe sistemiyle kanal şekillendirmesi çalışma boyunun yaklaşık üçte ikisine kadar devam ettirilmiştir. R25 eğesi kullanıldığında çalışma boyu ISO #10 eğe ile**,** R40 ve R50 eğelerinde ise çalışma boyu apeks bulucu ile doğrulanmıştır.

Şekillendirme tamamlandıktan sonra, final irrigasyon aşamasında her kanal için 5 mL %1'lik NaOCl ve 5 mL %10'luk sitrik asit solüsyonu uygulanmıştır. Kanal kuruluğu, steril kâğıt konlar (Pearl Endo; Beraydent, Ankara, Türkiye) kullanılarak sağlanmıştır. Kanal dolgusu, üretici talimatlarına uygun olarak gutta-perka konları (VDW, Münih, Almanya) ve Sealapex kanal patı (Sybron Kerr, Washington, ABD) ile lateral kondensasyon tekniği kullanılarak yapılmıştır. Kök kanal dolumu tamamlandıktan sonra dişlerin koronal restorasyonu, Single Bond Universal Adhesive (3M ESPE, Neuss, Almanya) ve akışkan kompozit rezin materyali (3M ESPE, Kerr, ABD) ile gerçekleştirilmiş ve tedavi tek seansta tamamlanmıştır. Toplanan tükürük örnekleri, analiz sürecine kadar örnek bütünlüğünün korunması amacıyla –20°C'de saklanmıştır. Tedavi sonrası, hastalardan 6. saat, 12. saat, 1., 2., 3., 5. ve 7. günlerde ağrı düzeylerini GAS ile değerlendirmeleri ve analjezik kullanım durumlarını bildirmeleri istenmiştir.

3.3. Aday Genlerin Seçimi ve SNP

Çalışmada incelenen SNP'ler, ilgili genlerin NSAİİ metabolizması ve ağrı kontrol mekanizmalarındaki rolleri temel alınarak, literatür taraması sonucunda dikkatle seçilmiştir. Her bir polimorfizmin genetik konumu, allelik varyasyonu ve fonksiyonel özelliklerine ilişkin veriler, uluslararası kabul görmüş genom veri tabanlarından — dbSNP (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp/) ve ENSEMBL (https://www.ensembl.org/) — elde edilmiştir. Seçilen polimorfizmler ve bunlara ilişkin temel genetik bilgiler, aşağıdaki tabloda özetlenmiştir.

Tablo 3.1. Çalışmada incelenen genetik polimorfizmlerin kromozomal konumları, nükleotid ve amino asit değişimleri ile fonksiyonel etkileri (Liutkevičienė et al., 2017)(Fekete et al., 2021; Muraoka et al., 2016)

Özellik	CYP2C8 (rs10509681)	CYP2C9 (rs1057910)	UGT2B7 (rs7439366)
Kromozom (GRCh38)	10q23.33 (95,038,992)	10q23.33 (94,949,280)	4q13.2 (69,098,620)
Nükleotid Değişimi	T> C	A> C	T> C
Amino Asit Değişimi	Lys399Arg (K399R)	Ile359Leu (I359L)	Tyr268His (Y268H)
Varyant Türü	Missense	Missense	Missense
Alleller	T (referans) / C (alternatif)	A (referans) / C (alternatif)	T (referans) / C (alternatif)
Fonksiyonel Etki	CYP2C8*3 alelinin bir parçasıdır; enzim aktivitesinde değişikliklere neden olabilir ve NSAID metabolizmasını etkileyebilir.	CYP2C9*3 aleli, CYP2C9 enzim aktivitesinde azalmaya yol açar ve NSAID metabolizmasını etkileyebilir.	UGT2B7*2 aleli, enzim aktivitesinde değişikliklere yol açabilir ve ilaç metabolizmasında etkili olabilir.

3.4. Tükürükten DNA İzolasyon Protokolü

Bu çalışmada genetik analizlerde kullanılacak DNA, katılımcılardan alınan tükürük örneklerinden elde edilmiştir. Örnekler, analiz aşamasına kadar biyolojik bütünlüğün korunması amacıyla -20°C'de muhafaza edilmiştir. İzolasyon işlemleri, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Genetik Anabilim Dalı laboratuvarında, üretici protokolüne tam uyumlu biçimde QIAGEN QIAamp DNA Mini Kit (QIAGEN, Hilden, Almanya) kullanılarak manuel olarak gerçekleştirilmiştir. Tükürük örnekleri ilk olarak 1,5 mL'lik Eppendorf tüplerine alınmış ve 8000 rpm'de 1 dakika santrifüj edilmiştir. Üst faz uzaklaştırıldıktan sonra, kalan pellet serum ile yıkanarak aynı koşullarda yeniden santrifüj edilmiştir. Elde edilen yeni pellet, temiz bir tüpe aktarılmış ve üzerine 50 µL Proteinase K ile 5 µL RNase A eklenerek kısa süreli vortex uygulanmıştır. Ardından 400 µL Buffer AL ilave edilip karışım tekrar vortexlenmiştir. Hazırlanan karışım 15 saniye vortexlenmiş ve 56°C'de 1 saat 30 dakika inkübe edilmiştir. İnkübasyon sonrası 650 rpm'de kısa bir spin işlemi yapılmış, ardından %96'lık etanol ile 250 µL karıştırılarak tekrar vortex-spin uygulanmıştır. Elde edilen karışımdan 700 µL alınarak DNA kolonlarına aktarılmış ve 8000 rpm'de 1 dakika santrifüj edilmiştir. Yıkama basamakları

sırasıyla AW1 ve AW2 buffer çözeltileri ile gerçekleştirilmiş; her yıkama adımında santrifüj işlemi tekrarlanmıştır. Son aşamada DNA, 50 µL Buffer AE ile elüe edilmiştir. İzolasyonun başarısını ve DNA miktarını değerlendirmek için spektrofotometrik analiz yapılmış ve ölçümler Nanodrop ND-1000 (Thermo Fisher Scientific, Wilmington, DE, ABD) cihazı kullanılarak gerçekleştirilmiştir.

3.5. SNPType Protokolü

3.5.1. 10 X SNPType Spesifik Target Amplifikasyon (STA) Primerlerinin Hazırlanması

Bir adet primer hazırlanması için; lokus spesifik primer (LSP)'den 2 µl, STA primer'den 2 µl, DNA suspension buffer (Teknova, T0221)'dan 396 µl alınarak toplamda 400 µl'lik bir karışım tüp içerisinde hazırlandı. Tüp vortekslendi ve kullanılma zamanına kadar -20/-80 derecede muhafaza edildi.

3.5.2. STA Adımı

96 örneğin STA reaksiyonları için 2 X Multiplex PCR Master Mix'den (Qiagen, PN 206143) 300 µl, 10 x SNPtype STA Primer Pool'dan 60 µl ve RNase-DNase free water'dan 90 µl alınarak toplamda 450 µl'lik karışım hazırlandı. Bu karışım bir 8'li strip tüpün tüm kuyularına her birine 56 µl olmak üzere transfer edildi. Buradan 8 kanallı pipet yardımı ile 3.75'er µl alınarak temiz bir 96'lık Plate'in tüm kuyularına pipetlendi. Karışım üzerine DNA örneklerinden her bir kuyuya 1.25'er µl olmak üzere pipetlendi. Plate, film ile kaplandı ve karıştırıcıda 2000 rpm'de 3 dakika karıştırıldı. Ardından vortex ile 2 saniye karıştırıldı. Plate santrifüj ile 1 dakika santrifüj edildi ve Plate Thermal Cycler'da 95°C'de 15 dk tutuldu. Daha sonra sırasıyla 95°C'de 15 sn. ve 60°C'de 4 dk olmak üzere 14 adet döngü gerçekleştirildi. 10 ng/µl altında olan örnekler için 18 döngü olarak yapıldı. Ardından 4°C'de işlem sonlandırıldı. Bu termal programın sonunda plate'in oda sıcaklığına gelmesi beklendi. Ardından plate santrifüj ile 1 dakika santrifüj

edildi. Tüm STA DNA örnekleri 1:100 oranında DNA süspansiyon buffer ile sulandırıldı ve sonraki adıma devam edildi.

3.5.3. SNPtype Primer Karışımının Hazırlanması

Kullanılacak her primer için ASP 1/ASP 2 primer karışımından 3.0 µl, LSP primerden 8.0 µl, DNA süspansiyon buffer'dan 29.0 µl karıştırılarak hazırlandı.

3.5.4. 10 X Assay Karışımının Hazırlanması

Her primer için ayrı ayrı olacak şekilde 2 x Assay Loading Reagent'dan (Fluidigm, PN85000736) 2.5 µl, RNase-free water'dan (RNAz enzimi içermeyen saf su) 1.5 µl karıştırıldı. Bu karışım üzerine, her primerin SNPtype primer karışımından 1.0 µl pipetlendi. Bu şekilde tüm primerler için hazırlanan Assay Plate film ile kaplandı. Plate karıştırıcısı üzerine plate konuldu ve el ile bastırılarak 10 saniye vortekslendi. Bu işlem 3 kez her defasında 4-5 saniye ara verilerek tekrarlandı. Plate santrifüjde 2 dakika santrifüj edildi.

3.5.5. Örneklerin Hazırlanması

96'lık örnek analizi için 2 x Fast Probe Master Mix'den (Biotium, PN31005) 360 µl, 20 x SNPtype Sample Loading Reagent'dan (Fluidigm, PN 100-3425) 36 µl, 60 x SNPtype Reagent'dan (Fluidigm, PN 100-3402) 12 µl, ROX'dan (Biotium, PN 29052) 4.3 µl ve RNase-free water'dan 7.7 µl alınarak karıştırıldı. Bu karışım 8'li strip tüplere 52.5 µl olarak transfer edildi. Aynı zamanda bu karışımın 3.5 µl'si temiz bir 96'lık plağın tüm kuyularına pipetlendi. Her bir sulandırılmış STA DNA örneğinden 2.5 µl bu plate'e transfer edildi. Plate yeni bir film ile kaplandı. Plate, plate karıştırıcıda 2000 rpm'de 3 dakika karıştırıldı. Ardından vortex ile karıştırıldı ve plate santrifüj ile 1 dakika santrifüj edildi.

3.5.6. Dynamic Array'e Pipetlemelerin Yapılması

Assayler, 4.00 µl olarak Dynamic Array Assay kuyularına transfer edilirken örnekler de 5.00 µl olarak Dynamic Array Sample kuyularına transfer edildi. Tüm kuyulardaki örnekler bu şekilde Dynamic Array'e transfer edildi.

3.5.7. IFC Controller'da Dynamic Array'in Load Edilmesi

Dynamic Array IFC Controller'a yerleştirildi ve LOAD seçeneği seçilerek LOAD işlemi başlatıldı. Bu işlemi başlattıktan sonra BioMark Data Collection yazılımı başlatıldı ve **"**Double Click to Turn Lamp On**"** kısmına çift tıklanarak BioMark'ın lambası çalıştırıldı.

3.5.8. Dynamic Array'in BioMark'ta Çalışılması

Dynamic Array IFC Controller'dan alındı. Dynamic Array altındaki mavi filmin uzaklaştırıldığından emin olundu ve chip yüzeyinin temiz olup olmadığı kontrol edildi. Dynamic Array BioMark'a barcode kısmı dışarı bakacak şekilde yerleştirildi. BioMark Data Collection yazılımı yardımı ile Dynamic Array çalıştırıldı. Verilerin kaydedileceği yer ve Dosya adı seçildikten sonra diğer sayfada da "Genotyping" seçildi. Passive Reference Dye olarak "ROX" seçildi. "Probe Type" kısmında "SNPtype-FAM" ve "SNPtype-HEX" seçildi. Sonraki ekranda protokoller arasından "SNPtype 96.96 v1." seçildi ve program başlatıldı. Genetik analiz sonuçları bu şekilde elde edildi.

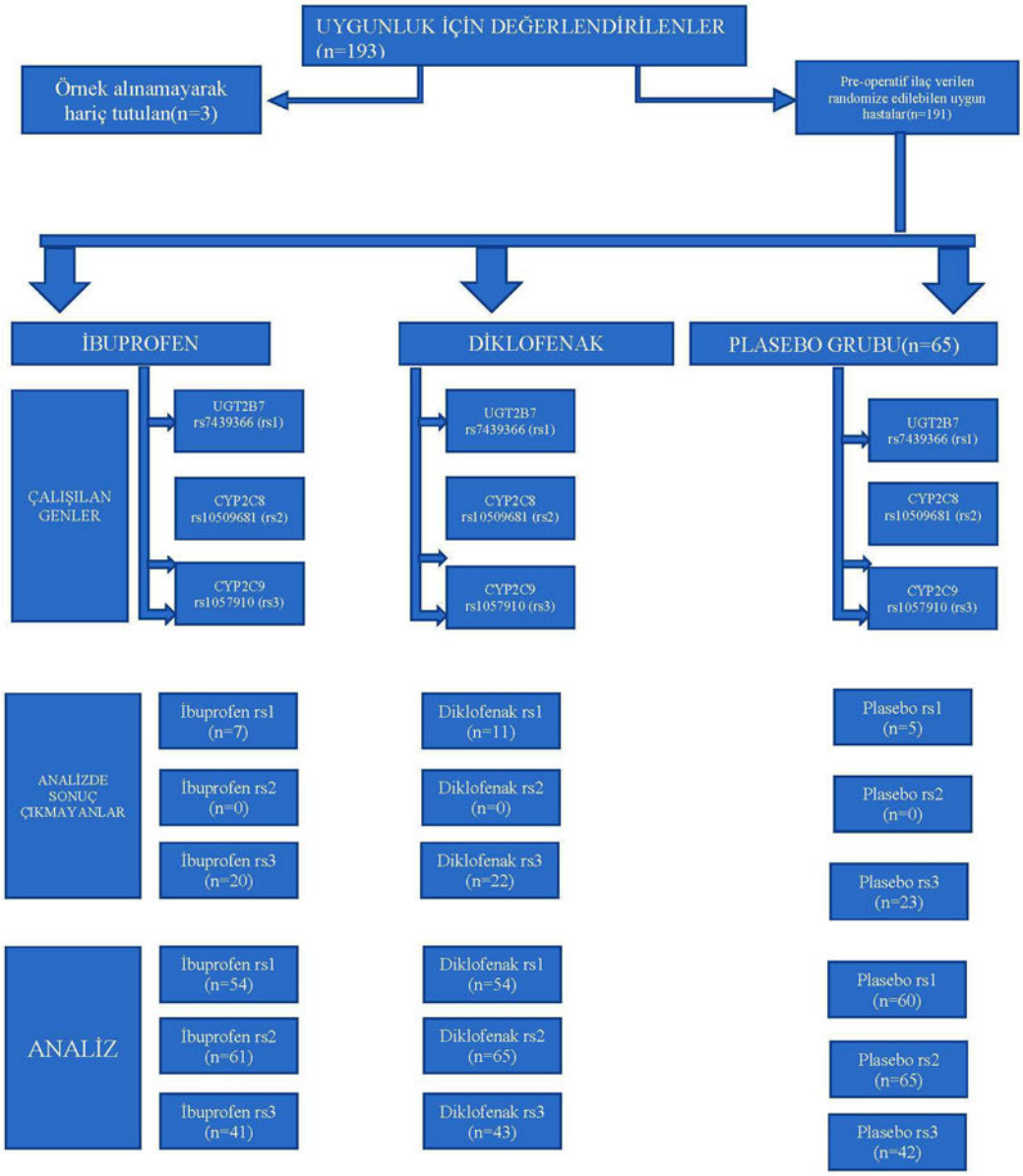
3.6. İstatiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics 20 (IBM Corp., Armonk, NY, USA) yazılımı kullanılarak yapılmıştır. Yaş, preoperatif spontan ağrı ve postoperatif 1., 2., 3. ve 7. günlerde ölçülen ağrı değerlerinin normal dağılım gösterip göstermediği Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılım sergilememesi nedeniyle, genotip ve alel grupları arasındaki karşılaştırmalarda non-parametrik testlerden Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır.

Ağrının günlere göre değişimini değerlendirmek amacıyla Friedman testi uygulanmıştır. Gruplar arasındaki cinsiyet, diş numarası ve ağrı kesici kullanımı dağılımlarının karşılaştırılmasında ise Pearson Ki-Kare (Chi-Square) testi kullanılmıştır. Tüm istatistiksel analizler %95 güven aralığında değerlendirilmiş olup, anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Haziran 2024 – Nisan 2025 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Endodonti Anabilim Dalı Kliniği'ne şiddetli ağrı şikâyeti ile başvuran semptomatik apikal periodontitisli 193 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Ancak 2 hastadan biyolojik örnek alınamadığı için bu bireyler çalışma dışında bırakılmış ve analizler 191 hastadan elde edilen veriler üzerinden yürütülmüştür. Çalışmaya katılan bireylerin yaş aralığı 18–65 yıl olup, kadın ve erkek hastaların dağılımı tercih edilen ilaç gruplarına göre dengeli şekilde gerçekleşmiştir. Tüm hastaların preoperatif ve postoperatif ağrı skorları GAS ile analjezik kullanımları değerlendirilmiş, ayrıca alınan tükürük örneklerinden DNA izolasyonu yapılarak belirlenen gen bölgeleri analiz edilmiştir. Çalışma süresince hiçbir hastada tedavi sürecini etkileyecek komplikasyon ya da ek müdahale gerektiren durum gözlenmemiştir.



Şekil 4.1. Çalışmada yer alan katılımcıların çalışma sürecine dahil olma diyagramı

Postoperatif ağrı üzerine genetik etkilerin güvenle analiz edilebilmesi için, genotiplere göre dağılım gösteren hasta gruplarının demografik özellikleri ayrıntılı biçimde incelenmiştir. Preoperatif olarak ilaç verilen hastalardan elde edilen örneklerde DNA izolasyonu gerçekleştirilmiş ve genotipleme analizleri yapılmıştır. Bu süreçte, postoperatif ağrı yanıtında etkili olabilecek genetik farklılıkların ortaya konulabilmesi amacıyla UGT2B7 (rs7439366), CYP2C8 (rs10509681) ve CYP2C9 (rs1057910) polimorfizmleri değerlendirilmiştir. Analizlerde her bir gen için üç farklı genotip

belirlenmiş olmakla birlikte, bazı genotiplerin (örneğin homozigot minör alel taşıyıcılarının) hasta sayısının istatistiksel değerlendirme için yetersiz olması nedeniyle, gruplama iki temel kategori altında yapılmıştır. Buna göre, homozigot major genotip (örneğin TT) bir grup olarak, heterozigot ve homozigot minör alel taşıyıcıları (örneğin TC + CC) ise ikinci grup olarak birleştirilmiş ve analizler bu iki ana genotip grubu üzerinden yürütülmüştür. Bu sınıflandırma, örneklem dengesizliğinden kaynaklı olası yanlılıkların önlenmesine ve postoperatif ağrı üzerindeki genetik etkilerin daha güvenilir biçimde analiz edilebilmesine olanak sağlamıştır.

Tablo 4.1. İncelenen gen polimorfizmlerine göre hasta gruplarının yaş, cinsiyet ve vücut kitle indeksi (BMI) dağılımları (K:kadın E:Erkek BMİ: Vücut Kitle İndeksi)

			YAŞ Median(min-max)	*P değeri*	BMİ Median(min-max)	*P değeri*	CİNSİYET		*P değeri*
İBUPROFEN	UGT2B7 Rs7439366	TT (n=43)	29,0 (18-51)	0,496	24,7 (10-37)	0,683	K	25 (%58,1)	0,450
							E	18 (%41,9)	
		TC+CC(n=11)	23,0 (18-49)		24,5 (16-29)		K	5 (%45,5)	
							E	6 (%54,5)	
	CYP2C8 Rs10509681	TT (n=43)	29,0 (18-51)	0,099	24,7 (16-30)	0,289	K	23 (%53,5)	0,585
							E	20 (%46,5)	
		TC+CC (n=18)	23,0 (18-49)		23,5 (10-37)		K	11 (%61,1)	
							E	7 (%38,9)	
	CYP2C9 Rs1057910	AA(n=12)	33,5 (18-51)	0,966	26,2 (22-30)	0,106	K	4 (%33,3)	0,059
							E	8 (%66,7)	
		AC+CC (n=29)	26,0 (18-51)		24,5 (16-37)		K	19 (%65,5)	
							E	10 (%34,5)	
DİKLOFENAK	UGT2B7 Rs7439366	TT (n=44)	27,5 (19-58)	0,973	23,6 (19-36)	0,344	K	22 (%50,0)	0,252
							E	22 (%50,0)	
		TC+CC (n=10)	26,5 (19-61)		26,5 (17-31)		K	3 (%30,0)	
							E	7 (%70,0)	
	CYP2C8 Rs10509681	TT (n=36)	27,5 (19-61)	0,879	24,0 (17-36)	0,588	K	14 (%38,9)	0,301
							E	22 (%61,1)	
		TC+CC (n=29)	27,0 (19-58)		24,2 (19-35)		K	15 (%51,7)	
							E	14 (%48,3)	
	CYP2C9 Rs1057910	AA (n=12)	29,5 (19-54)	0,820	25,9 (19-30)	0,820	K	6 (%50,0)	0,633
							E	6 (%50,0)	
		AC+CC (n=31)	28,0 (19-61)		23,6 (17-36)		K	13 (%41,9)	
							E	18 (%58,1)	

Tablo 4.1. (Devamı)

PLASEBO	**UGT2B7 Rs7439366**	TT (n=52)	29,0 (18-64)	0,215	22,9 (16-35)	0,819	K	35 (%67,3)	0,788
							E	17 (%32,7)	
		TC+CC (n=8)	24,5 (19-35)		22,8 (20-29)		K	5 (%62,5)	
							E	3 (%37,5)	
	CYP2C8 Rs10509681	TT (n=42)	29,0 (18-64)	0,157	22,5 (17-33)	0,462	K	28 (%66,7)	0,906
							E	14 (%33,3)	
		TC+CC (n=23)	24,0 (18-51)		23,5 (16-35)		K	15 (%65,2)	
							E	8 (%34,8)	
	CYP2C9 Rs1057910	AA (n=13)	31,0 (18-64)	0,572	22,9 (17-29)	0,893	K	8 (%61,5)	0,637
							E	5 (%38,5)	
		AC+CC (n=29)	27,0 (18-51)		24,6 (16-35)		K	20 (%69,0)	
							E	9 (%31,0)	

Preoperatif dönemde ibuprofen ve plasebo uygulanan hastalarda, postoperatif ağrı yanıtının genetik farklılıklarla ilişkisini ortaya koymak amacıyla üç aday gen üzerinde genotipleme çalışmaları gerçekleştirilmiştir. Bu kapsamda UGT2B7 (rs7439366), CYP2C8 (rs10509681) ve CYP2C9 (rs1057910) polimorfizmleri incelenmiş ve hastalar genotip gruplarına ayrılarak postoperatif dönemdeki ağrı skorları değerlendirilmiştir. Yapılan istatistiksel analizler sonucunda, her iki ilaç grubunda da incelenen genotipler arasında postoperatif ağrı düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Bu bulgular, preoperatif olarak verilen ibuprofen ve plasebo gruplarında genetik polimorfizmlerin postoperatif ağrı deneyimini belirgin şekilde etkilemediğini göstermektedir ve sonuçlar tablolarla sunulmuştur (Tablo 4.2-4.3)

Tablo 4.2. İbuprofen grubunda UGT2B7, CYP2C8 ve CYP2C9 genotiplerine göre postoperatif ağrı skorlarının zamana bağlı değişimi ve analjezik kullanım durumunun istatistiksel olarak karşılaştırılması ($p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir).

İBUPROFEN	UGT2B7 rs7439366			CYP2C8 rs10509681			CYP2CP9 rs1057910		
	TT (n=43) Median(min-max)	**TC+CC(n=11)** Median(min-max)	***P değeri***	**TT (n=43)** Median(min-max)	**TC+CC(n=18)** Median(min-max)	***P değeri***	**AA(n=12)** Median(min-max)	**AC+CC(n=29)** Median(min-max)	***P değeri***
PRE-OP	80,0 (50-100)	80,0 (50-100)	0,888	80,0 (50-100)	80,0 (50-100)	0,472	67,5 (50-100)	80,0 (100-50)	0,328
POST-OP 6.SAAT	20,0 (0-100)	30,0 (0-90)	0.914	20,0 (0-100)	20,0 (0-90)	0,975	10,0 (0-80)	20,0 (0-100)	0,167
POST-OP 12.SAAT	25,0 (0-100)	40,0 (0-90)	0,455	20,0 (0-100)	40,0 (0-90)	0,194	20,0 (0-40)	30,0 (0-100)	0,328
POST-OP 24.SAAT	15,0 (0-100)	10,0 (0-80)	0,660	10,0 (0-100)	7,5 (0-80)	0,492	10,0 (0-60)	10,0 (0-100)	0,543
POST-OP 2.GÜN	10,0 (0-100)	0,0 (0-45)	0,382	5,0 (0-100)	0,0 (0-30)	0,141	0,0 (0-50)	10,0 (0-100)	0,100
POST-OP 3.GÜN	0,0 (0-60)	0,0 (0-20)	0,564	0,0 (0-60)	0,0 (0-20)	0,161	0,0 (0-10)	0,0 (0-40)	0,068
POST-OP 5.GÜN	0,0 (0-50)	0,0 (0-10)	0,796	0,0 (0-50)	0,0 (0-30)	0,904	0,0 (0-5)	0,0 (0-50)	0,314
POST-OP 7.GÜN	0,0 (0-40)	0,0 (0-10)	0,636	0,0 (0-40)	0,0 (0-10)	0,632		0,0 (0-15)	0,403
ANALJEZİK KULLANIMI (VAR/YOK)	Var: 12 (%27,9) Yok: 31 (%72,1)	Var: 3 (%27,3) Yok: 8 (%72,7)	0,967	Var: 10 (%23,3) Yok: 33 (%76,7)	Var: 6 (%33,3) Yok: 12 (%66,7)	0,414	Var: 1 (%8,3) Yok: 11 (%91,7)	Var: 11 (%37,9) Yok: 18 (%62,1)	0,058

Tablo 4.3. Plasebo grubunda UGT2B7, CYP2C8 ve CYP2C9 genotiplerine göre postoperatif ağrı skorlarının zamana bağlı değişimi ve analjezik

kullanım durumunun istatistiksel olarak karşılaştırılması ($p < 0.05$ anlamlı kabul edilmiştir).

PLASEBO	UGT2B7 rs7439366			CYP2C8 rs10509681			CYP2CP9 rs1057910		
	TT (n=52) Median(min-max)	**TC+CC(n=8)** Median(min-max)	***P değeri***	**TT (n=42)** Median(min-max)	**TC+CC(n=23)** Median(min-max)	***P değeri***	**AA (n=13)** Median(min-max)	**AC+CC(n=29)** Median(min-max)	***P değeri***
PRE-OP	80,0 (0-95)	82,5 (50-90)	0,560	80,0 (0-95)	80,0 (50-95)	0,945	80,0 (50-95)	80,0 (0-95)	0,687
POST-OP 6.SAAT	40,1 (0-100)	60,0 (0-100)	0,483	40,0 (0-100)	25,0 (0-100)	0,194	40,0 (0-100)	30,0 (0-100)	0,318
POST-OP 12.SAAT	35,0 (0-100)	35,0 (0-100)	0,644	40,0 (0-100)	40,0 (0-100)	0,890	30,0 (0-100)	20,0 (0-80)	0,727
POST-OP 24.SAAT	10,0 (0-95)	5,0 (0-100)	0,537	10,0 (0-95)	10,0 (0-100)	0,613	10,0 (0-95)	10,0 (0-80)	0,554
POST-OP 2.GÜN	7,5 (0-90)	0,0 (0-40)	0,261	2,5 (0-90)	10,0 (0-75)	0,960	0,0 (0-90)	0,0 (0-50)	0,591
POST-OP 3.GÜN	0,0 (0-90)	0,0 (0-20)	0,248	0,0 (0-90)	5,0 (0-40)	0,982	0,0 (0-90)	0,0 (0-90)	0,318
POST-OP 5.GÜN	0,0 (0-90)	0,0 (0-10)	0,667	0,0 (0-90)	0,0 (0-30)	0,562	0,0 (0-45)	0,0 (0-90)	0,610
POST-OP 7.GÜN	0,0 (0-90)	0,0 (0-10)	0,383	0,0 (0-90)	0,0 (0-10)	0,742	0,0 (0-90)	0,0 (0-90)	0,957
ANALJEZİK KULLANIMI (VAR/YOK)	Var: 17 (%32,7) Yok: 35 (%67,3)	Var: 1 (%12,5) Yok: 7 (%87,5)	0,246	Var: 13 (%31,0) Yok: 29 (%69,0)	Var: 7 (%30,4) Yok: 16 (%69,6)	0,966	Var: 4 (%30,8) Yok: 9 (%69,2)	Var: 9 (%31,0) Yok: 20 (%69,0)	0,986

Diklofenak verilen hastalarda UGT2B7 rs7439366, CYP2C8 rs10509681 ve CYP2C9 rs1057910 polimorfizmleri incelenmiştir. UGT2B7 ve CYP2C9 genlerinde postoperatif ağrı skorları açısından anlamlı fark saptanmazken, CYP2C8 rs10509681 polimorfizmi anlamlı sonuçlar ortaya koymuştur. Postoperatif 12., 24. saat ve 2. günde TC+CC genotipine sahip bireylerde ağrı skorları TT genotipine göre anlamlı biçimde daha yüksek

bulunmuştur. Bu bulgular, CYP2C8 geninde varyant aleli taşıyan yani TC ve CC genotipli bireylerde diklofenaka verilen analjezik yanıtın azaldığını ve postoperatif ağrının daha şiddetli hissedildiğini göstermektedir. Sonuçlar aşağıdaki tabloda sunulmuştur (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Diklofenak grubunda UGT2B7, CYP2C8 ve CYP2C9 genotiplerine göre postoperatif ağrı skorlarının zamana bağlı değişimi ve analjezik kullanım durumunun istatistiksel olarak karşılaştırılması ($p < 0,05$ anlamlı kabul edilmiştir).

	UGT2B7 rs7439366			**CYP2C8 rs10509681**			**CYP2CP9 rs1057910**		
DİKLOFENAK	**TT (n=44)** Median(min-max)	**TC+CC(n=10)** Median(min-max)	***P değeri***	**TT (n=36)** Median(min-max)	**TC+CC(n=29)** Median(min-max)	***P değeri***	**AA(n=12)** Median(min-max)	**AC+CC(n=31)** Median(min-max)	***P değeri***
PRE-OP	80,0 (50-100)	82,5 (70-100)	0,645	80,0 (50-100)	80,0 (50-100)	0,472	82,5 (50-100)	80,0 (50-100)	1,000
POST-OP 6.SAAT	30,0 (0-100)	10,0 (0-60)	0,482	15,0 (0-100)	40,0 (0-90)	0,366	40,0 (0-80)	10,0 (0-100)	0,414
POST-OP 12.SAAT	10,0 (0-80)	15,0 (0-50)	0,675	10,0 (0-80)	40,0 (0-80)	**0,029**	27,5 (0-80)	5,0 (0-80)	0,841
POST-OP 24.SAAT	5,0 (0-80)	12,0 (0-70)	0,683	2,5 (0-80)	40,0 (0-90)	**0,001**	5,0 (0-80)	5,0 (0-90)	0,659
POST-OP 2.GÜN	2,5 (0-50)	12,5 (0-70)	0,171	0,0 (0-60)	20,0 (0-70)	**0,001**	2,5 (0-50)	5,0 (0-70)	0,621
POST-OP 3.GÜN	5,0 (0-50)	0,0 (0-70)	0,626	0,0 (0-70)	5,0 (0-70)	0,164	2,5 (0-50)	5,0 (0-70)	0,495
POST-OP 5.GÜN	0,0 (0-70)	0,0 (0-70)	0,990	0,0 (0-60)	0,0 (0-70)	0,366	0,0 (0-40)	5,0 (0-70)	0,512
POST-OP 7.GÜN	0,0 (0-70)	0,0 (0-45)	0,850	0,0 (0-60)	0,0 (0-70)	0,306	0,0 (0-40)	0,0 (0-70)	0,718
ANALJEZİK KULLANIMI (VAR/YOK)	Var: 4 (%9,1) Yok: 40 (%90,9)	Var: 1 (%10,0) Yok: 9 (%90,0)	0,929	Var: 4 (%11,1) Yok: 32 (%88,9)	Var: 3 (%10,3) Yok: 26 (%89,7)	0,921	Var: 2 (%16,7) Yok: 10 (%83,3)	Var: 2 (%6,5) Yok: 29 (%93,5)	0,301

Preoperatif olarak ibuprofen verilen hastalarda yapılan alel düzeyi analizlerinde ilk olarak UGT2B7 rs7439366 **ve** CYP2C8 rs10509681 polimorfizmleri incelenmiş, ancak bu iki gende T ve C alelleri arasında postoperatif ağrı skorları açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Buna karşın, CYP2C9*3 varyantında özellikle postoperatif 6. saatte C alelini taşıyan hastaların ağrı skorlarının (34,8 ± 32,8) A aleline sahip olanlara (21,3 ± 25,7) göre belirgin şekilde daha yüksek olduğu görülmüştür (p=0,036). Benzer şekilde, 2. günde de aynı eğilim devam etmiş, C aleline sahip bireylerde ağrı düzeyleri (16,7 ± 23,3) A aleline sahip olanlardan (9,6 ± 15,9) anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p=0,047). Üstelik analjezik kullanımında da benzer bir tablo ortaya çıkmıştır: C alelini taşıyan hastaların %38,6'sı ek analjezik kullanma ihtiyacı duyarken, bu oran A aleline sahip bireylerde %18,4 olarak belirlenmiştir (p=0,045). Bu sonuçlar, ibuprofen grubunda özellikle CYP2C9 rs1057910 polimorfizminin C alelinin**,** postoperatif ağrı deneyimini artıran ve analjezik gereksinimini yükselten bir risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir ve elde edilen bulgular aşağıdaki tabloda sunulmuştur (Tablo 4.5).

Tablo 4.5. İbuprofen grubunda UGT2B7, CYP2C8 ve CYP2C9 genlerinin alel düzeyindeki dağılımlarına göre postoperatif ağrı skorları ve analjezik kullanım durumlarının istatistiksel karşılaştırılması

	İBUPROFEN								
	UGT2B7 rs7439366			**CYP2C8 rs10509681**			**CYP2C9 rs1057910**		
	T aleli (n=96) Median(min-max)	**C aleli (n=12)** Median(min-max)	***P değeri***	**T aleli (n=93)** Median(min-max)	**C aleli (n=29)** Median(min-max)	***P değeri***	**A aleli (n=38)** Median(min-max)	**C aleli (n=44)** Median(min-max)	***P değeri***
Postop 6. saat	20,0 (0-100)	35,0 (0-90)	0,658	20,0 (0-100)	20,0 (0-90)	0,545	10,0 (0-90)	20,0 (0-100)	**0,036**
Postop 12. saat	25,0 (0-100)	40,0 (0-90)	0,296	20,0 (0-100)	40,0 (0-90)	0,124	20,0 (0-80)	30,0 (0-100)	0,243
Postop 24. saat	12,5 (0-100)	25,0 (0-80)	0,412	10,0 (0-100)	5,0 (0-80)	0,182	10,0 (0-80)	10,0 (0-100)	0,336
Postop 2. gün	5,0 (0-100)	2,5 (0-45)	0,741	5,0 (0-100)	0,0 (0-30)	0,097	0,0 (0-60)	10,0 (0-100)	**0.047**
Postop 3. gün	0,0 (0-60)	0,0 (0-20)	0,448	0,0 (0-60)	0,0 (0-20)	0,154	0,0 (0-40)	0,0 (0-40)	0,100
Postop 5. gün	0,0 (0-50)	0,0 (0-10)	0,673	0,0 (0-50)	0,0 (0-30)	0,743	0,0 (0-50)	0,0 (0-50)	0,212
Postop 7. gün	0,0 (0-40)	0,0 (0-10)	0,781	0,0 (0-40)	0,0 (0-10)	0,579	0,0 (0-15)	0,0 (0-15)	0,092
Analjezik kullanımı (Var/Yok)	yok: 70 (%72,9) var: 26 (%27,1)	yok: 8 (%66,7) var: 4 (%33,3)	0,649	yok: 70 (%75,3) var: 23 (%24,7)	yok: 20 (%69,0) var: 9 (%31,0)	0,500	yok: 31 (%81,6) var: 7 (%18,4)	yok: 27 (%61,4) var: 17 (%38,6)	**0,045**

Preoperatif olarak diklofenak verilen hastalarda yapılan alel düzeyi analizlerinde üç SNP ayrı ayrı incelenmiştir. UGT2B7 rs7439366 açısından T ve C alelleri arasında postoperatif ağrı skorlarında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. Benzer şekilde CYP2C9 rs1057910 polimorfizmi için de A ve C alelleri arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. Buna karşın, CYP2C8 rs10509681 polimorfizmi anlamlı sonuçlar ortaya koymuştur. Postoperatif 12. saatte C aleline sahip hastaların ağrı skorları (32,4 ± 26,6), T aleline sahip olanlara (22,6 ± 24,9) kıyasla daha yüksek bulunmuştur (p=0,039). Bu farklılık 24. saatte (C: 32,8 ± 27,1; T: 18,5 ± 24,5; p=0,003) ve 2. günde de (C: 23,9 ± 23,5; T: 11,5 ± 19,4; p=0,001) devam etmiştir. Daha sonraki ölçümlerde fark ortadan kalksa da, erken postoperatif dönemde elde edilen bu bulgular, CYP2C8 rs10509681 polimorfizminin C alelinin diklofenak grubunda analjeziğe cevabı azaltan bir

risk faktörü olabileceğini düşündürmektedir ve sonuçlar aşağıdaki tabloda sunulmuştur (Tablo 4.6).

Tablo 4.6. Diklofenak grubunda UGT2B7, CYP2C8 ve CYP2C9 genlerinin alel düzeyindeki dağılımlarına göre postoperatif ağrı skorları ve analjezik kullanım durumlarının istatistiksel karşılaştırılması

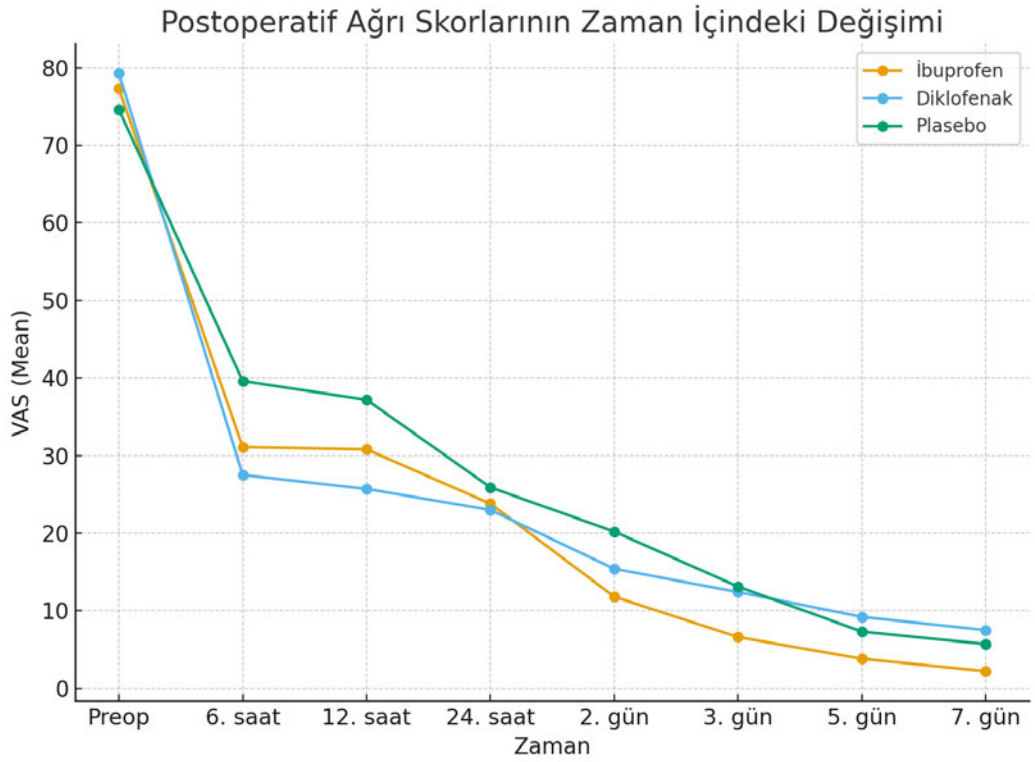
	DİKLOFENAK								
	UGT2B7 rs7439366			**CYP2C8 rs10509681**			**CYP2C9 rs1057910**		
	T aleli (n=95) Median(min-max)	**C aleli (n=13)** Median(min-max)	***P değeri***	**T aleli (n=89)** Median(min-max)	**C aleli (n=41)** Median(min-max)	***P değeri***	**A aleli (n=42)** Median(min-max)	**C aleli (n=44)** Median(min-max)	***P değeri***
Postop 6. saat	30,0 (0-100)	10,0 (0-60)	0,356	20,0 (0-100)	30,0 (0-90)	0,492	25,0 (0-100)	15,0 (0-100)	0,623
Postop 12. saat	10,0 (0-80)	10,0 (0-50)	0,526	10,0 (0-80)	40,0 (0-80)	**0,039**	15,0 (0-80)	5,0 (0-80)	0,609
Postop 24. saat	5,0 (0-80)	5,0 (0-70)	0,633	5,0 (0-90)	30,0(0-90)	**0,003**	5,0 (0-80)	5,0 (0-90)	0,979
Postop 2. gün	5,0 (0-70)	10,0 (0-70)	0,144	0,0 (0-70)	20,0 (0-70)	**0,001**	5,0 (0-70)	5,0 (0-70)	0,927
Postop 3. gün	5,0 (0-50)	0,0 (0-70)	0,952	0,0 (0-70)	5,0 (0-70)	**0,062**	5,0 (0-50)	5,0 (0-70)	0,553
Postop 5. gün	0,0 (0-70)	0,0 (0-70)	0,620	0,0 (0-70)	0,0 (0-70)	0,387	0,0 (0-70)	5,0 (0-70)	0,349
Postop 7. gün	0,0 (0-70)	0,0 (0-45)	0,494	0,0 (0-70)	0,0 (0-70)	0,262	0,0 (0-70)	0,0 (0-70)	0,740
Analjezik kullanımı (Var/Yok)	yok: 86 (%90,5) var: 9 (%9,5)	yok: 12 (%92,3) var: 1 (%7,7)	0,835	yok: 79 (%88,8) var: 10 (%11,2)	yok: 37 (%90,2) var: 4 (%9,8)	0,800	yok: 37 (%88,1) var: 5 (%11,9)	yok: 41 (%93,2) var: 3 (%6,8)	0,417

Plasebo grubunda incelenen UGT2B7 rs7439366, CYP2C8 rs10509681 ve CYP2C9 rs1057910 polimorfizmleri açısından postoperatif ağrı skorları veya analjezik kullanımı yönünden anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bu sonuçlar, plasebonun aktif bir analjezik etki göstermediğini ortaya koymaktadır. Elde edilen sonuçlar aşağıdaki tabloda sunulmuştur (Tablo 4.7).

Tablo 4.7. Plasebo grubunda UGT2B7, CYP2C8 ve CYP2C9 genlerinin alel düzeyindeki dağılımlarına göre postoperatif ağrı skorları ve analjezik kullanım durumlarının istatistiksel karşılaştırılması

	PLASEBO								
	UGT2B7 rs7439366			CYP2C8 rs10509681			CYP2C9 rs1057910		
	T aleli (n=112) Median(min-max)	**C aleli (n=8)** Median(min-max)	***P değeri***	**T aleli (n=98)** Median(min-max)	**C aleli (n=32)** Median(min-max)	***P değeri***	**A aleli (n=42)** Median(min-max)	**C aleli (n=42)** Median(min-max)	***P değeri***
Postop 6. saat	40,0 (0-100)	30,0 (0-100)	0,497	40,0 (0-100)	25,0 (0-100)	0,387	40,0 (0-100)	35,0 (0-100)	0,449
Postop 12. saat	35,0 (0-100)	35,0 (0-100)	0,655	40,0 (0-100)	35,0 (0-100)	0,965	30,0 (0-100)	20,0 (0-80)	0,531
Postop 24. saat	10,0 (0-100)	5,0 (0-100)	0,551	10,0 (0-95)	15,0 (0-100)	0,303	10,0 (0-95)	5,0 (0-80)	0,112
Postop 2. gün	5,0 (0-90)	0,0 (0-40)	0,277	5,0 (0-90)	10,0 (0-75)	0,802	10,0 (0-90)	0,0 (0-50)	0,112
Postop 3. gün	0,0 (0-90)	0,0 (0-20)	0,264	0,0 (0-90)	2,5 (0-40)	0,896	0,0 (0-90)	0,0 (0-90)	0,097
Postop 5. gün	0,0 (0-90)	0,0 (0-10)	0,678	0,0 (0-90)	0,0 (0-30)	0,682	0,0 (0-90)	0,0 (0-90)	0,095
Postop 7. gün	0,0 (0-90)	0,0 (0-10)	0,398	0,0 (0-90)	0,0 (0-10)	0,614	0,0 (0-90)	0,0 (0-90)	0,313
Analjezik kullanımı (Var/Yok)	yok: 77 (%68,8) var: 35 (%31,3)	yok: 7 (%87,5) var: 1 (%12,5)	0,264	yok: 69 (%70,4) var: 29 (%29,6)	yok: 21 (%65,6) var: 11 (%34,4)	0,611	yok: 27 (%64,3) var: 15 (%35,7)	yok: 31 (%73,8) var: 11 (%26,2)	0,345

Gruplar arasında hiçbir zaman diliminde postoperatif ağrı skorları açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Bununla birlikte, aşağıdaki grafik incelendiğinde tüm gruplarda preoperatif ilaç uygulamasını takiben ağrı skorlarının düzenli bir biçimde azaldığı görülmektedir. İlk 24 saatlik dönemde ibuprofen ve diklofenak gruplarında ağrı düzeylerinin plasebo grubuna göre daha düşük seyretmesi dikkat çekse de bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Genel olarak, preoperatif ilaç kullanımına bağlı olarak tüm hastalarda postoperatif ağrı düzeylerinin zaman içinde anlamlı biçimde azaldığı belirlenmiştir.



Şekil 4.2. İbuprofen, diklofenak ve plasebo gruplarında postoperatif dönemde ölçülen ortalama ağrı GAS skorlarının zaman içindeki değişim grafiği

5. TARTIŞMA

Postoperatif ağrı, endodontik tedavi sonrası hastaların yaşam kalitesini doğrudan etkileyen önemli bir klinik durumdur. Ağrının şiddeti; doku travması, inflamatuvar yanıt, preoperatif pulpal durum, kullanılan ilaçlar ve bireysel ağrı eşiği gibi çoklu faktörlerin etkileşimiyle şekillenir (AlRahabi, 2017; Dedhia et al., 2024; Sadaf & Ahmad, 2014). Bu nedenle özellikle semptomatik apikal periodontitisli hastalarda preoperatif analjezik uygulamaları, postoperatif ağrının önlenmesinde kritik bir strateji olarak değerlendirilmektedir (AlRahabi, 2017). NSAİİ, COX enzimlerini inhibe ederek prostaglandin sentezini azaltır ve bu yolla analjezik etki gösterir (Cashman, 1996; Sobhani et al., 2023). Ancak klinik etkinlik bireyler arasında farklılık gösterebilir (Rollason et al., 2014). Bu değişkenlikte, ilacın metabolizmasından sorumlu genetik farklılıkların belirleyici rol oynadığı giderek daha fazla kabul görmektedir (Ting & Schug, 2016). Özellikle CYP2C8, CYP2C9 ve UGT2B7 genleri, ibuprofen ve diklofenak gibi NSAİİ'lerin oksidatif ve glukuronidasyon yolakları üzerinden biyotransformasyonunda önemli görevler üstlenir. Bu genlerdeki polimorfizmler, ilacın plazma konsantrasyonunu ve farmakokinetik özelliklerini değiştirerek analjezik etkinliği etkileyebilir (Zobdeh et al., 2022). Mevcut çalışmada analiz edilen varyantlar, missense tipinde tek nükleotid polimorfizmleridir. Missense varyantlar, DNA dizisinde meydana gelen tek bir baz değişikliğinin, kodlanan proteinde farklı bir amino asidin yer almasına yol açtığı genetik değişikliklerdir. Bu durum, proteinin üç boyutlu yapısında konformasyonel değişiklik oluşturarak biyokimyasal aktiviteyi etkileyebilir (Z. Zhang et al., 2012). Ancak bu tür varyasyonlar tamamen farklı bir protein sentezine yol açmaz; aynı proteinin fonksiyonel olarak değiştirilmiş bir formu, yani varyantı oluşur (Tian et al., 2023). Mevcut çalışmada incelenen CYP2C8*3 varyantı rs10509681 dir ve arginin → lizin değişimi vardır (K399R) (Haeggström et al., 2022)**.** CYP2C9 *3 varyntı rs1057910 dur ve izolösin → lösin değişimi vardır (I359L*)* (Sullivan-Klose et al., 1996).

UGT2B7 rs7439366 da ise histidin→tirozin değişimi vardır (H268Y) (Kwara et al., 2009). Bu missense değişikliklerin, proteinin aktif bölgesinde veya yapısal stabilitesinde küçük ama klinik açıdan önemli fonksiyonel farklılıklar yaratabileceği bildirilmektedir.

Elde edilen bulgular, CYP2C9 rs1057910 varyantının ibuprofen grubunda alel düzeyinde**,**

ve CYP2C8 rs10509681 varyantının diklofenak grubunda hem genotip hem de alel düzeyinde postoperatif ağrı skorlarını anlamlı biçimde etkilediğini göstermiştir. Bu sonuç, genetik varyantların NSAİİ'lere verilen analjezik yanıt üzerinde belirli bir etkiye sahip olabileceğini düşündürmektedir. Buna karşın, plasebo grubunda genetik varyasyonlara bağlı herhangi bir anlamlı fark saptanmamıştır.
Bu durum, gözlenen etkinin yalnızca farmakolojik mekanizmalardan değil, doğrudan ilaç metabolizmasında görevli genetik farklılıklardan kaynaklandığını göstermektedir. Bu çalışma, CYP2C8, CYP2C9 ve UGT2B7 genlerindeki polimorfizmlerin ibuprofen, diklofenak ve plasebo uygulamaları sonrasında post operatif ağrı yanıtını klinik olarak etkilemeyeceği hipoteziyle başlatılmış, ancak özellikle CYP2C8 ve CYP2C9 varyantlarında saptanan anlamlı farklılıklar nedeniyle hipotezimiz reddedilmiştir. Literatürdeki mevcut farmakogenetik çalışmaların büyük çoğunluğu, CYP2C8 ve CYP2C9 gen polimorfizmlerinin ilaç klirensi, toksisite, hepatik yan etkiler ve advers reaksiyonlar üzerindeki etkilerine odaklanmıştır. Ancak, bu genetik varyasyonların analjezik yanıt üzerindeki doğrudan klinik etkilerini, özellikle de post operatif dönemde değerlendiren çalışma sayısı oldukça sınırlıdır. Mevcut araştırmamız, bu sınırlılığı aşarak genetik polimorfizmler ile analjezik yanıt arasındaki ilişkiyi incelemeyi amaçlamaktadır. Bu nedenle, literatürde benzer nitelikte yayınların azlığı nedeniyle tartışma bölümü, mevcut verilerin dolaylı farmakokinetik ve farmakodinamik bulgular üzerinden yorumlandığı indirekt bir yaklaşım çerçevesinde yürütülmüştür. Garcia-Martin ve ark., CYP2C8 ve CYP2C9 enzimlerinin ibuprofen metabolizmasına olan etkilerini birbirinden

bağımsız biçimde incelemiş ve her iki gende *3 varyantı bulunan bireylerde klirensin azaldığını bildirmiştir. Klirensin azalması, ilacın kanda daha uzun süre kalıp plazma konsantrasyonunu artıracağını düşündürse de, yazarlar bu farmakokinetik değişikliğin analjezik yanıt üzerindeki etkisini değerlendirmemiştir (García-Martín et al., 2004). Benzer şekilde Arnaldo ve ark., CYP2C8*3 varyantının çeşitli NSAİİ ilaçlarda azalmış klirensle ilişkili olduğunu ve bu durumun toksisite riskini artırabileceğini bildirmiştir. Mevcut çalışmada doğrudan analjezik etkinlik incelenmiş ve ibuprofen grubunda CYP2C8*3 varyantını taşıyan bireylerin post operatif ağrı değerlendirmeleri açısından anlamlı fark saptanmazken, CYP2C9*3 varyantı taşıyıcılarında 6. saat ve 2. günde post operatif ağrı skorları anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu durum, ibuprofenin klinik etkinliğini belirlemede CYP2C9'un CYP2C8'e kıyasla daha baskın bir role sahip olduğunu düşündürmektedir. CYP2C9 geninde yer alan rs1057910 varyantındaki izolösin → lösin (I359L) aminoasit değişikliğinin, enzimin metabolik aktivitesini farklılaştırarak ağrı yanıtında bireysel farklılıklara yol açmış olabileceği düşünülmektedir.

Öte yandan çalışmaların bulguları arasındaki farklar, kullanılan doz (400 mg vs. 600 mg) ve formülasyon (oral solüsyon vs. tablet) farklarına bağlanabilir. Oral solüsyon formunun daha hızlı emilerek 0,25 saat daha erken maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşması, erken dönemde daha etkin analjezi sağlayabilir. Mevcut çalışmada kullanılan 600 mg tablet formu ise diğer çalışmadaki forma göre geç emilmektedir, bu da erken dönemdeki ağrı skorlarını etkilemiş olabilir. Garcia-Martin ve ark., çalışması, ibuprofenin farmakokinetik özelliklerine odaklanmış olup analjezik etkinliği doğrudan değerlendirilmediği için mevcut çalışmayla yapılan karşılaştırma doğrudan bir paralellikten ziyade farmakokinetik-farmakodinamik ilişki üzerinden dolaylı bir değerlendirme olarak yorumlanmalıdır.

Bununla birlikte, CYP2C8 ve CYP2C9 enzimleri yalnızca ilaç metabolizmasında değil, aynı zamanda araşidonik asit epoksijenaz yoluyla antiinflamatuvar lipid medyatörler olan epoksieikosatrienoik asit denilen EET'lerin sentezinde de görev almaktadır. EET'ler, inflamatuvar hücrelerde proinflamatuvar gen ekspresyonunu (ör. NF-κB, TNF-α, IL-1β) baskılayarak antiinflamatuvar yanıtı güçlendirir (I. Fleming et al., 2001; Thomson et al., 2012; G. Zhang et al., 2014). Ancak CYP2C8*3 ve CYP2C9*3 varyantlarının, araşidonik asidin epoksidasyon oranını azaltarak EET üretimini düşürdüğü gösterilmiştir (Sausville et al., 2018). Bu azalma, antiinflamatuvar etkinin zayıflamasına ve postoperatif ağrının daha şiddetli seyretmesine neden olabilir.

Kircheimer ve ark., 600 mg rasemik ibuprofen uyguladıkları çalışmalarında, CYP2C9*3 varyantının enzim aktivitesini azalttığını ve bu nedenle aktif (S)-ibuprofenin plazmada daha yüksek düzeylere ulaştığını bildirmiştir. Araştırmacılar, bu bulguyu farmakokinetik düzeyde değerlendirerek, artan (S)-ibuprofen düzeyinin COX-2 inhibisyonunu artırdığı ve buna bağlı olarak PGE_2 üretiminin azaldığı, dolayısıyla ağrının hafiflediği şeklinde yorumlamıştır. Ancak bu değerlendirme, yalnızca biyokimyasal parametrelere dayanan teorik bir açıklamadır; hastalardan doğrudan klinik geri bildirim alınmamıştır (Kirchheiner et al., 2002).
Buna karşın mevcut çalışmada, analjezik etkinlik doğrudan GAS skorları üzerinden değerlendirilmiş ve CYP2C9*3 varyantı taşıyıcılarında post operatif ağrı skorlarının anlamlı biçimde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Bu zıtlık, bir yandan tek doz uygulama, ölçüm zamanı gibi çalışma tasarımındaki farklılıklardan kaynaklanabilirken, diğer yandan biyokimyasal göstergelerin her zaman klinik ağrı algısını yansıtmadığına işaret etmektedir. Mevcut protokolde ilaç preoperatif tek doz 600 mg tablet olarak uygulanmış, post operatif ağrının ilk değerlendirilmesi tedavi sonrası 6. saate denk

gelmektedir. Ibuprofenin 1–2 saatlik yarı ömrü göz önünde bulundurulduğunda, bu sürede plazma düzeyinin düşmüş olması olasıdır.

Calvo ve ark., üçüncü molar cerrahisi sonrası 4 gün süreyle piroxicam kullanan hastalarda, CYP2C8*3 ve CYP2C9*3 varyantlarını taşıyan bireylerde post operatif ağrı skorları üzerinde anlamlı fark oluşturmadığını bildirmiştir (Calvo et al., 2017). Her ne kadar farklı NSAİİ kullanılmış olsa da bu bulgu CYP2C8*3 varyantının etkilerini değerledirme açısından mevcut çalışmayla uyumludur, ancak CYP2C9*3 varyantını taşıyan bireylerin post operatif ağrı düzeyleri mevcut çalışma ile farklılık göstermektedir. Piroksikam, yaklaşık 45 saatlik yarı ömrü ve COX-1'e yönelik daha belirgin selektivitesi nedeniyle plazmada uzun süre sabit konsantrasyonlarda kalır; bu durum, genetik varyasyonların kısa dönem analjezik etkinlik üzerindeki etkisini sınırlayabilir. Buna karşın ibuprofen, kısa etkili ve dengeli bir COX inhibitörüdür; bu nedenle genetik farklar erken dönemde klinik sonuçlara daha belirgin yansıyabilir (Bushra & Aslam, 2010; Theken et al., 2020). Nitekim çalışmamızda plasebo grubunda, aynı genetik varyantlara sahip bireyler arasında postoperatif ağrı skorlarında anlamlı fark saptanmamıştır; bu durum, genetik etkinin ağrı algısına doğrudan değil, farmakolojik ajan varlığında aktifleşen metabolik süreçler üzerinden ortaya çıktığını göstermektedir. Ek olarak Calvo ve ark., CYP2C9*3 varyantı taşıyıcılarında piroxicam klirensinin azalmasıyla ilişkili ciddi gastrointestinal yan etkiler bildirmiştir. Bu bulgu, söz konusu varyantın klinik öneminin analjezik yanıtın gücünden ziyade ilaç eliminasyonu ve güvenlik profili üzerinde olduğunu düşündürmektedir. Nitekim CPIC kılavuzunda da, kısa yarı ömürlü NSAİİ'lerde CYP2C9 polimorfizminin etkisinin uzun yarı ömürlü ajanlara kıyasla daha zayıf olduğu belirtilmiştir (Theken et al., 2020).

Zajic ve ark., 445 katılımcıyla yürüttükleri anket temelli çalışmalarında, CYP2C8 *2, *3, *4 ve CYP2C9 *2, *3 genotiplerinde yavaş metabolizma kapasitesine sahip bireylerin ibuprofeni genellikle önerilenden daha düşük dozlarda kullandıklarını

bildirmiştir. Araştırmacılar, bu durumu varyant taşıyıcılarının ya ilacı düşük dozda yeterli bulmaları ya da geçmişte yan etki yaşamalarıyla açıklamıştır (Zajic et al., 2019). Ancak bu çalışmada ağrı şiddeti ölçülmemiş, yalnızca katılımcıların kendi beyanlarına dayalı ilaç kullanımı değerlendirilmiştir.

Buna karşın, mevcut çalışmada ibuprofen dozu 600 mg sabit tek doz olarak uygulanmış ve postoperatif ağrı skorları değerlendirilmiştir. Dolayısıyla iki çalışma aynı genetik varyantları incelemiş olsa da metodolojik açıdan farklıdır. Zajic ve ark.'nın bulguları, yavaş metabolize eden varyantların bulunmasının ilacın plazma düzeyini artırarak düşük dozda yeterli etki sağladığını düşündürürken; mevcut bulgular aynı mekanizmanın klinikte artmış ağrı skorları şeklinde yansıdığını göstermektedir.

Ayrıca Zajic ve ark., CYP2C8 ve CYP2C9 varyantlarını birlikte taşıyan bireylerde ibuprofen klirensinin anlamlı biçimde azaldığını, yani haplotip kombinasyonlarının tekil SNP'lere göre daha güçlü farmakokinetik etki oluşturduğunu bildirmiştir (Zajic et al., 2019). Mevcut analiz genotip düzeyinde yapıldığı için, bu kombinasyonel etkinin klinikte gözlenmemesi mümkündür. Bu durum, farmakogenetik etkileşimlerin yalnızca tek varyant düzeyinde değil, haplotip kombinasyonları üzerinden de değerlendirilmesi gerektiğini göstermektedir.

Weckwerth ve ark., 200 gönüllüde 600 mg ibuprofen uygulayarak postoperatif ağrı, ödem ve trismus üzerine CYP2C8 ve CYP2C9 polimorfizmlerinin etkisini değerlendirmiştir. Çalışmada normal metabolizörlerin (NM), yavaş metabolizörlere (PM) göre tüm zamanlarda daha yüksek ağrı skorlarına sahip olduğu ve PM'lerin ilave analjeziğe daha erken başvurduğu bildirilmiştir (Weckwerth et al., 2021). Mevcut çalışmada ise CYP2C8*3 varyantını taşıyan hastalar açısından post operatif ağrı düzeyleri üzerinde fark gözlenmemiş, ancak CYP2C9*3 varyantını taşıyanlarda 6. saat ve 2. günde ağrı skorları anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur. CYP2C8*3 varyantını taşıyanlarda fark görülmemesi, ibuprofenin Faz I metabolizmasında her iki enzimin rol

almasına rağmen esas metabolize edici enzimin CYP2C9 olmasıyla açıklanabilir. CYP2C8, R-ibuprofenin hidroksilasyonundan, CYP2C9 ise analjezik etkiden sorumlu aktif form (S)-ibuprofenin metabolizmasından sorumludur (Yuan et al., 2023). Bu nedenle CYP2C8 varyantları farmakokinetik sürece katkı sağlasa da, analjezik etkinlik düzeyinde belirgin fark oluşturmamış olabilir. Bu farklılık aynı zamanda popülasyon ve yapılan işlemin farklı olmasıyla da açıklanabilir.

Diklofenak, CYP2C8, CYP2C9 ve UGT2B7 enzimleri tarafından metabolize edilen bir NSAİ ilaçtır ve bu enzimlerdeki genetik varyasyonlar ilacın biyotransformasyon hızını, plazma düzeylerini ve dolayısıyla klinik etkinliğini etkileyebilmektedir. CYP2C8, karaciğer mikrozomal sisteminde yüksek oranda bulunan bir izoenzim olup, NSAİİ'lerin oksidatif metabolizmasında temel rol oynar (Agúndez et al., 2009; D. Zhang & Surapaneni, 2012).

Shimamoto ve ark., CYP2C9'un diklofenakın başlıca metabolize edildiği ana yolak olduğunu bildirmiştir (Shimamoto et al., 2000). CYP2C9*3 varyantının, fenitoin ve varfarin gibi substratların metabolizmasını yavaşlattığı önceki araştırmalarda gösterilmiştir (T. Leemann et al., 1993; Mamiya et al., 1998; Takahashi et al., 1998). Ancak diklofenak için yapılan farmakokinetik değerlendirmelerde, CYP2C9*3 varyantı taşıyan bireyler ile vahşi tipler arasında ana metabolit düzeyleri açısından anlamlı fark olmadığı rapor edilmiştir. Yamazaki ve ark., da benzer şekilde CYP2C9*3 varyantı bulunan bireylerde diklofenak metabolizmasında anlamlı bir değişiklik gözlemlememiştir (Yamazaki et al., 1998) . Bu iki çalışmada göstermektedir ki CYP2C9 enzimi diklofenak metabolizmasıyla direkt bir ilişkisi bulunmamaktadır ve mevcut çalışmada da diklofenağa verilen cevabı etkilememiştir. Dolayısıyla CYP2C9 enzimi diklofenağa verilen cevapta *3 varyantının etkili bir faktör olmadığını düşündürmektedir.

Diklofenakın farmakokinetiği üzerinden elde edilen sonuçlar öte yandan CYP2C9 polimorfizmlerinde gen-doz etkisinin substrata özgü olduğunu göstermektedir. Bu

substrat özgüllüğü, diklofenakın plazmada maksimum konsantrasyona kısa sürede gelip, metabolizasyonun daha erken zamanlarda gerçekleşmesinden kaynaklanıyor olabilir (Degen et al., 1988; Landsdorp et al., 1990). Bu erken metabolizma, genotipik farklılıkların klinik düzeyde anlamlı yansımamasını açıklayabilir.

Kirchheiner ve ark., sağlıklı gönüllülere 50 mg oral diklofenak uygulayarak CYP2C9*3 varyantı taşıyan hastaların diklofenak metabolitleri, PGE_2 düzeyleri ve COX-1/COX-2 ekspresyonlarını incelemiş; homozigot ve heterozigot gruplar arasında hem diklofenak metabolizması hem de PGE_2 düzeylerinde anlamlı fark olmadığını bildirmiştir (Kirchheiner et al., 2003). Bu sonuç, CYP2C9 genotipine bağlı farmakokinetik farklılıkların diklofenakın prostaglandin E_2 üzerinden gerçekleşen farmakodinamik etkisini anlamlı biçimde etkilemediğini göstermektedir. Mevcut çalışmada diklofenak grubunda CYP2C9 enziminde genotipler arasında postoperatif ağrı açısından anlamlı fark olmaması, diklofenağın PG E_2 düzeyine anlamlı bir etkisinin olmamasıyla açıklanabilir.

Daly ve ark., diklofenak ile ilişkili hepatotoksisiteye yatkınlığın, ilacın metabolizmasında görev alan enzimlerdeki genetik polimorfizmlerle ilişkili olup olmadığını araştırmıştır. Çalışmada, CYP2C8*4 varyantının karaciğer hasarı gelişen olgularda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek sıklıkta görüldüğü ve diklofenak kaynaklı hepatotoksisite ile ilişkili bulunduğu, buna karşın CYP2C8*3 varyantına sahip bireylerin hepatik toksisiteyle anlamlı bir ilişki göstermediği bildirilmiştir (Daly et al., 2007).

Bu bulgular, CYP2C8 enzimindeki genetik varyasyonların diklofenak metabolizmasında kritik bir rol oynayabileceğini, CYP2C9'un ise ikincil öneme sahip olduğunu göstermektedir. Mevcut çalışmada diklofenak grubunda yalnızca CYP2C8*3 varyantını taşıyan hastalarda postoperatif ağrı skorlarında anlamlı fark saptanmış, CYP2C9*3 varyantını taşıyan hastalarda postoperatif ağrı skorları arasında ilişki bulunmamıştır. Bu sonuçlar, CYP2C8 enziminin yalnızca karaciğer toksisitesinin

gelişiminde değil, aynı zamanda diklofenakın biyotransformasyonu ve klinik yanıtı üzerinde de belirleyici olabileceğini göstermektedir. Her iki çalışma farklı klinik sonuçları ele almasına rağmen, her iki bulgu da CYP2C8 enzimine ait metabolik işlev bozukluğuna işaret etmektedir.

Dolayısıyla bu iki farklı klinik sonucun ortak yönü, ilacın biyotransformasyon sürecinde CYP2C8 genindeki varyasyonların farmakokinetik süreci etkileyebilmesidir**.** Bu nedenle, mevcut çalışmadaki bulgular hepatik toksisite ile doğrudan ilişkili olmamakla birlikte, CYP2C8'in diklofenak metabolizmasındaki kritik rolünü gösteren literatür verileriyle dolaylı biçimde ilişkilendirilebilir.

NSAİİ metabolizmasında faz II konjugasyon enzimleri de önemli rol oynamaktadır. Bu enzimlerden biri olan UGT2B7, özellikle diklofenakın glukuronidasyon yoluyla biyotransformasyonundan sorumludur. Literatürde, rs7439366 (C802T) polimorfizminin UGT2B7 enzim aktivitesini etkileyerek ilaç eliminasyon hızında değişikliklere yol açabileceği bildirilmiştir (Jarrar & Lee, 2021). Opioid analjeziklerle yapılan çalışmalarda, C aleli taşıyıcılarının daha yüksek plazma ilaç düzeylerine ve daha belirgin analjezik etkiye sahip olduğu; buna karşın T aleli taşıyan bireylerde analjezik etkinliğin azaldığı rapor edilmiştir (Satkunananthan et al., 2022). Benzer şekilde, Li ve ark. oksikontin kullanan kanser hastalarında TT genotipine sahip bireylerde analjezik etkinliğin azaldığını, C aleli taşıyıcılarında ise ağrı kontrolünün daha etkili olduğunu bildirmiştir. Bu çalışmalar, T alelinin UGT2B7 enzim aktivitesini azaltarak analjezik etkinliği düşürebileceğini göstermektedir (Li et al., 2018).

Ancak mecvut çalışmada, ilaç gruplarının hiçbirinde UGT2B7 rs7439366 varyantı açısından C ve T aleline sahip bireylerin alel düzeyinde post operatif ağrıları arasında dikkat çekici bir fark bulunmamıştır. Bu durum, UGT2B7'nin ibuprofen veya diklofenak gibi non-opioid substratlar üzerindeki etkisinin substrat spesifitesine bağlı olabileceğini düşündürmektedir. Morfin veya oksikodon gibi glukuronidasyon ağırlıklı ilaçlarda bu

varyant belirgin etki gösterirken, NSAİİ metabolizmasında CYP aracılı faz I reaksiyonlarının baskın olması, klinik düzeyde anlamlı fark oluşmasını engellemiş olabilir. UGT2B7 geninde yer alan rs7439366 polimorfizmi, farklı ilaç gruplarında değişken farmakogenetik etkilere yol açabilmektedir. Antitüberküloz ilaçlara bağlı karaciğer hasarı (AT-DILI) olgularını inceleyen bir meta-analizde, T alelinin hepatotoksisiteye karşı koruyucu etki gösterebildiği, buna karşın C alelinin ilaç metabolizmasını yavaşlatarak hepatik toksisite riskini artırabileceği bildirilmiştir. Ayrıca, aynı polimorfizmin diklofenak kullanımıyla ilişkili hepatotoksisite riskini anlamlı biçimde artırabileceği de rapor edilmiştir (Chen et al., 2023).

Bu bulgular, UGT2B7 gen varyantlarının yalnızca analjezik etkinlikte değil, ilaç güvenliği üzerinde de belirleyici rol oynayabileceğini göstermektedir. Mevcut çalışmada UGT2B7 rs7439366 polimorfizmi taşıyan hastaların postoperatif ağrı skorları arasında veya analjezik gereksinimi arasında anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum, söz konusu varyantın analjezik etkinlikten ziyade hepatik ilaç metabolizması ve toksisite süreçleriyle daha yakından ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Özellikle glukuronidasyon kapasitesindeki azalma, toksik metabolit birikimi yoluyla hepatotoksisite riskini artırabilir; ancak kısa süreli NSAİİ kullanımlarında bu etki klinik düzeyde belirginleşmeyebilir. Dolayısıyla, UGT2B7 genetik varyasyonlarının analjezik yanıttan çok ilaç güvenliği parametreleri üzerinde etkili olabileceği değerlendirilmektedir.

Ortognatik cerrahi hastalarında yapılan bir çalışmada, UGT2B7 rs7439366 C alelini taşıyan bireylerde ağrı algısının geciktiği ve analjezik etkinin uzadığı gözlenmiş olmasına rağmen, genel ağrı skorlarında anlamlı fark bulunmamıştır (Muraoka et al., 2016). Benzer şekilde, fentanil kullanan jinekolojik hastalarda yapılan bir başka çalışmada UGT2B7 enzimi için TT genotipine sahip bireylerde analjezik duyarlılığın azaldığı, C aleli taşıyıcılarında ise etkinliğin daha yüksek olduğu bildirilmiş; ancak operasyon sonrası GAS skorları ve analjezik tüketimi açısından anlamlı fark

saptanmamıştır (Yang et al., 2020). Bu iki çalışma, UGT2B7 gen varyantlarının farmakokinetik süreçleri etkileyebilmesine karşın, klinik düzeydeki ağrı yanıtına belirgin biçimde yansımayabileceğini ortaya koymaktadır. Mevcut çalışmada da UGT2B7 rs7439366 polimorfizmi ile postoperatif ağrı skorları arasında anlamlı fark saptanmamış olması**,** literatürdeki bu bulgularla uyumludur. Dolayısıyla, UGT2B7 varyantlarının ağrı yanıtı üzerindeki etkisinin sınırlı olduğu ve farmakokinetik değişikliklerin her zaman farmakodinamik düzeye yansımayabileceği söylenebilir.

Genel olarak değerlendirildiğinde, literatürde UGT2B7 varyantının opioid grubu ilaçlarda analjezik etkinliği etkileyebildiği, ancak mevcut çalışmada olduğu gibi non-opioid NSAİİ metabolizmasında belirgin bir fark oluşturmadığı görülmektedir. Bu farklılığın temelinde hem substrat farklılığı hem de faz I enzimlerinin baskınlığı yer almaktadır (Jarrar & Lee, 2021) . Ayrıca analjezik etkinliğin yalnızca farmakokinetik süreçlerle değil, inflamatuar yanıtın şiddeti, bireysel ağrı eşiği ve prostaglandin aktivitesi gibi farmakodinamik faktörlerle de şekillenmesi, varyantın klinik etkisini sınırlayabilir (Vieira et al., 2019). Bununla birlikte, bazı araştırmalar UGT2B7'nin yalnızca ilaç eliminasyonunu değil, endojen ağrı düzenleyici mekanizmaları da etkileyebileceğini öne sürmektedir (Ouzzine et al., 2014). Bu nedenle, opioidlerde belirgin şekilde gözlenen genotip–fenotip ilişkisinin, prostaglandin aracılı ağrı yollarının baskın olduğu NSAİİ kullanımında aynı düzeyde ortaya çıkmaması biyolojik olarak anlamlıdır.

Endodontik tedavi sonrası görülen postoperatif ağrı, klinik başarının değerlendirilmesinde önemli bir parametre olup; ağrının şiddeti, süresi ve bireysel algı farklılıkları, tedavi sonuçlarını doğrudan etkileyebilmektedir. (Torabinejad et al., 1988; R. Walton & Fouad, 1992). Ağrı, "gerçek veya potansiyel doku hasarına bağlı olarak gelişen ve hoş olmayan bir duyusal deneyim" şeklinde tanımlanmakta; bu öznel algının standardize edilmesi için çeşitli ölçüm yöntemleri geliştirilmiştir (Renton, 2015).

Görsel Analog Skala (GAS), klinik araştırmalarda en sık kullanılan ağrı değerlendirme yöntemlerinden biridir. Bu ölçek, hastanın algıladığı ağrı şiddetini 0–100 mm aralığında puanlamasına olanak tanır. Uygulama kolaylığı ve hasta tarafından kolay anlaşılabilirliği nedeniyle, birçok araştırmada güvenilir bir ağrı ölçüm aracı olarak bildirilmiştir (Caton et al., 2002; Huskisson, 1974; Revill et al., 1976). Ancak bazı yayınlarda, ağrı algısının bireyler arasında değişkenlik göstermesi nedeniyle VAS'ın özünde subjektif bir yöntem olduğu ve grup düzeyinde daha tutarlı, ancak bireysel düzeyde sınırlı güvenilirliğe sahip olduğu ifade edilmiştir. Bu bulgular, postoperatif ağrı değerlendirmelerinde VAS kullanımının bireysel farklılıklardan etkilenebileceğini ve klinik yorumlamada dikkatli olunması gerektiğini göstermektedir (Hägg et al., 2003; Kelly, 2001). Mevcut çalışmada da postoperatif ağrının değerlendirilmesinde Görsel Analog Skala (GAS) yöntemi kullanılmıştır.

Endodontik tedavi sonrası postoperatif ağrının görülme sıklığı; preoperatif ağrının varlığı, kanal içi dezenfeksiyon kalitesi, kullanılan enstrümantasyon tekniği ve bireysel ağrı eşiği gibi çok sayıda faktörden etkilenmektedir (Alí et al., 2016; Ng et al., 2004). Özellikle preoperatif dönemde ağrısı bulunan hastalarda, tedavi sonrasında postoperatif ağrı görülme oranının anlamlı biçimde daha yüksek olduğu bildirilmiştir (ElMubarak et al., 2010; Ng et al., 2004). Mevcut çalışmada da standardizasyonu sağlamak için GAS'a göre Preoperatif ağrısı 50 ve üzeri olan hastalar dahil edilmiştir. Literatürde yapılan çok sayıda araştırma, kök kanal tedavisini takiben 12–24 saat içinde postoperatif ağrının en yoğun dönemde seyrettiğini, sonrasında ise ağrı şiddetinin kademeli olarak azaldığını ortaya koymuştur (Albashaireh & Alnegrish, 1998; Arias et al., 2013; Arslan et al., 2017; Risso et al., 2008). Tedavi sonrası 1., 3., 5. ve 7. günlerde yapılan değerlendirmelerde ağrı skorlarının zamanla anlamlı şekilde azaldığını rapor etmişlerdir. Bu bulgularla paralel olarak, mevcut çalışmada da postoperatif ağrı değerlendirmeleri 6., 12., 24. saat ile 2., 3., 5. ve 7. günlerde yapılmıştır.

Elde edilen sonuçlar, literatürde bildirilen eğilime benzer şekilde ağrı skorlarının zamanla anlamlı biçimde azaldığını göstermiştir.

Benzer şekilde Applebaum ve ark. (Applebaum et al., 2015), endodontik tedavi sonrası 1–5. günlerde ağrı seviyelerini incelemiş ve ağrı yoğunluğunun 3. günden itibaren belirgin biçimde azaldığını göstermiştir. Yapılan farklı klinik çalışmalarda, ilk 24 saatte görülen ağrının genellikle inflamatuar yanıtın erken fazı ile ilişkili olduğu, sonraki günlerde azalan ağrının ise doku iyileşme sürecini yansıttığı belirtilmiştir (Law et al., 2014, 2015). Endodontik sistemlerin seçimi de postoperatif ağrı üzerinde belirleyici rol oynayabilmektedir. Özellikle resiprokal hareketli eğe sistemleri ile yapılan tedavilerde, rotasyonel sistemlere kıyasla daha yüksek düzeyde postoperatif ağrı bildirildiği bazı çalışmalarda vurgulanmıştır (C. H. Fleming et al., 2010; Shokraneh et al., 2017). Bununla birlikte, bazı araştırmalar bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olmadığını ve kullanılan sistemden ziyade hastanın preoperatif ağrı düzeyinin belirleyici faktör olabileceğini ileri sürmüştür (Law et al., 2015; Neelakantan & Sharma, 2015). Mevcut çalışmada tek bir döner eğe sistemi kullanılmış ve tüm endodontik işlemler tek bir araştırmacı tarafından gerçekleştirilmiştir. Uygulama sırasında, kullanılan eğe sisteminin üretici talimatlarına ve çalışma protokolüne tam olarak uyulmuştur. Bu standardizasyon, operatör kaynaklı değişkenliği ortadan kaldırarak postoperatif ağrının yalnızca biyolojik ve genetik faktörlerle ilişkilendirilebilmesine olanak sağlamıştır.

Tüm bu veriler ışığında, literatürdeki ortak görüş postoperatif ağrının çok faktörlü bir olgu olduğudur. Çalışmamızda da, endodontik tedavi sonrası 6., 12. Saat ve 1., 3., 5. ve 7. günlerde yapılan ölçümlerle ağrı düzeyleri değerlendirilmiş; preoperatif ağrısı bulunan bireylerde daha yüksek GAS skorları saptanmıştır. Bu bulgu, önceki çalışmalarla uyumlu biçimde, preoperatif ağrının postoperatif ağrı riskini artıran en önemli klinik değişkenlerden biri olduğunu desteklemektedir (Alí et al., 2016; ElMubarak et al., 2010; Ng et al., 2004).

Genetik analizlerde kullanılacak biyolojik materyalin seçimi, çalışmanın güvenilirliği ve uygulanabilirliği açısından büyük önem taşımaktadır. Son yıllarda DNA izolasyonu için tükürük örneklerinin tercih edilmesi, hem klinisyenler hem de katılımcılar açısından pratik ve kabul edilebilir bir yöntem olarak öne çıkmaktadır. Literatürde, tükürük örneklerinin yüksek kalitede genomik DNA elde etmek için güvenilir bir kaynak olduğu ve kan örneklerine iyi bir alternatif sunduğu belirtilmiştir (Abraham et al., 2012; Bhutta et al., 2013; Hansen et al., 2007; James et al., 2018; Mathew et al., 2007; Mullegama et al., 2019). Tükürük örneklerinin invaziv olmaması, düşük maliyetli ve kolay uygulanabilir olması, çalışmaya katılım oranını artırmakta ve özellikle geniş ölçekli genetik araştırmalarda örnek toplama sürecini kolaylaştırmaktadır. Bu nedenlerle, mevcut tez çalışmasında da DNA izolasyonu amacıyla tükürük örneklerinin kullanılması, hem hasta konforunu artırmak hem de genetik analizlerde güvenilir materyal elde etmek amacıyla tercih edilmiştir.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

- Preoperatif olarak ibuprofen uygulanan hasta grubunda**,** CYP2C9*3 (rs1057910) varyantı, postoperatif ağrı skorları ve analjezik kullanım oranları üzerinde istatistiksel olarak anlamlı bir etki göstermiştir ($p<0.05$).
- Preoperatif olarak diklofenak verilen hastalarda**,** CYP2C8*3 (rs10509681) varyantı, hem genotip hem de alel düzeyinde postoperatif ağrı skorlarını anlamlı biçimde etkilemiştir ($p<0.05$).
- UGT2B7 (rs7439366) varyantı açısından ise gruplar arasında post operatif ağrı düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.
- Plasebo grubunda, genetik varyasyonlara bağlı olarak post operatif ağrı düzeyleri açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

Bu bulgular, CYP2C8 ve CYP2C9 genetik polimorfizmlerinin, NSAİİ'lerin analjezik etkinliği üzerinde belirleyici olabileceğini ve bireyler arasında görülen analjezik yanıt farklılıklarında farmakogenetik faktörlerin önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Klinik uygulamalarda bu genetik farklılıkların dikkate alınması, özellikle postoperatif ağrı yönetiminde kişiselleştirilmiş tedavi yaklaşımlarının geliştirilmesine katkı sağlayabilir. Bu genotiplerin preoperatif dönemde belirlenmesi, NSAİİ seçiminin bireysel metabolik kapasiteye göre uyarlanmasına olanak tanıyarak ilaç etkinliğini artırabilir ve yan etki riskini azaltabilir. Bununla birlikte, bu ilişkilerin klinik geçerliliğinin ortaya konabilmesi için daha geniş örneklemli, çok merkezli ve farklı etnik grupları kapsayan ileri çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

NSAİİ metabolizmasında rol oynayan farklı enzimlerin yanı sıra inflamatuar biyobelirteçler ve ağrı iletim mekanizmalarının da analize dahil edilmesi, analjezik yanıtın moleküler düzeyde daha bütüncül biçimde açıklanmasına olanak tanıyacaktır.

KAYNAKÇA

Abbas, B., Ahsin, E., Asghar, S., Habib, F., Ishaq, H., & Um Min Allah, N. (2024). Effect of the Irrigation Agitation Technique on Postoperative Pain in Teeth With Symptomatic Irreversible Pulpitis. *Cureus*, *16*(5). https://doi.org/10.7759/CUREUS.61331

Abraham, J. E., Maranian, M. J., Spiteri, I., Russell, R., Ingle, S., Luccarini, C., Earl, H. M., Pharoah, P. P. D., Dunning, A. M., & Caldas, C. (2012). Saliva samples are a viable alternative to blood samples as a source of DNA for high throughput genotyping. *BMC Medical Genomics*, *5*. https://doi.org/10.1186/1755-8794-5-19

Aerts, J., Wetzels, Y., Cohen, N., & Aerssens, J. (2002). Data mining of public SNP databases for the selection of intragenic SNPs. *Human Mutation*, *20*(3), 162–173. https://doi.org/10.1002/HUMU.10107

Agúndez, J. A. G., García-Martín, E., & Martínez, C. (2009). Genetically based impairment in CYP2C8- and CYP2C9-dependent NSAID metabolism as a risk factor for gastrointestinal bleeding: is a combination of pharmacogenomics and metabolomics required to improve personalized medicine? *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, *5*(6), 607–620. https://doi.org/10.1517/17425250902970998

Aithal, G. P., Day, C. P., Leathart, J. B. S., & Daly, A. K. (2000). Relationship of polymorphism in CYP2C9 to genetic susceptibility to diclofenac-induced hepatitis. *Pharmacogenetics*, *10*(6), 511–518. https://doi.org/10.1097/00008571-200008000-00004

Aksoy, U., Pehlivan, S., & Buhara, O. (2021). The top risk factors for endodontic flare-up: a Monte Carlo simulation. *Clinical Oral Investigations*, *25*(6), 3681–3690. https://doi.org/10.1007/S00784-020-03692-9

Alajlan, N., Carrasco-Labra, A., Karabucak, B., & Lee, S. M. (2024). Systemic Corticosteroid Uses in Endodontics—Part 1: Managing Postoperative Pain. *Journal of Endodontics*, *50*(6), 724–734. https://doi.org/10.1016/j.joen.2024.03.004

Albashaireh, Z. S. M., & Alnegrish, A. S. (1998). Postobturation pain after single- and multiple-visit endodontic therapy. A prospective study. *Journal of Dentistry*, *26*(3), 227–232. https://doi.org/10.1016/S0300-5712(97)00006-7

Alexander, R. E., & Throndson, R. R. (2000). A review of perioperative corticosteroid use in dentoalveolar surgery. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontics*, *90*(4), 406–415. https://doi.org/10.1067/moe.2000.109778

Alí, A., Olivieri, J. G., Duran-Sindreu, F., Abella, F., Roig, M., & García-Font, M. (2016). Influence of preoperative pain intensity on postoperative pain after root canal treatment: A prospective clinical study. *Journal of Dentistry*, *45*, 39–42. https://doi.org/10.1016/j.jdent.2015.12.002

Al-Negrish, A. R. S., & Habahbeh, R. (2006). Flare up rate related to root canal treatment of asymptomatic pulpally necrotic central incisor teeth in patients attending a military hospital. *Journal of Dentistry*, *34*(9), 635–640. https://doi.org/10.1016/j.jdent.2005.12.007

AlRahabi, M. K. (2017). Predictors, prevention, and management of postoperative pain associated with nonsurgical root canal treatment: A systematic review. *Journal of Taibah University Medical Sciences*, *12*(5), 376. https://doi.org/10.1016/J.JTUMED.2017.03.004

Altundasar, E., Nagas, E., Uyanik, O., & Serper, A. (2011). Debris and irrigant extrusion potential of 2 rotary systems and irrigation needles. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology and Endodontology*, *112*(4). https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2011.03.044

Alzoubi, F., Alajmi, S., Alkandari, A., Alqahtani, S., Alanezi, A., & Setzer, F. C. (2024). Post-operative pain in non-surgical root canal treatment after sealer-based obturation versus warm vertical compaction: A randomized clinical trial. *International Endodontic Journal*, *57*(9), 1168–1179. https://doi.org/10.1111/IEJ.14102

Amaya, M. P., Criado, L., Blanco, B., Gómez, M., Torres, O., Flórez, L., González, C. I., & Flórez, O. (2013). Polymorphisms of pro-inflammatory cytokine genes and the risk for acute suppurative or chronic nonsuppurative apical periodontitis in a Colombian population. *International Endodontic Journal*, *46*(1), 71–78. https://doi.org/10.1111/J.1365-2591.2012.02097.X

An Update On Sterilization and Disinfection Of.3 | PDF | Sterilization (Microbiology) | Disinfectant. (n.d.). Retrieved October 17, 2025, from

https://www.scribd.com/document/842612172/An-Update-on-Sterilization-and-Disinfection-of-3

Andersen, S., & Skorpen, F. (2009). Variation in the COMT gene: implications for pain perception and pain treatment. *Pharmacogenomics*, *10*(4), 669–684. https://doi.org/10.2217/PGS.09.13

Applebaum, E., Nackley, A. G., Bair, E., Maixner, W., & Khan, A. A. (2015). Genetic Variants in Cyclooxygenase-2 Contribute to Post-treatment Pain among Endodontic Patients. *Journal of Endodontics*, *41*(8), 1214–1218. https://doi.org/10.1016/j.joen.2015.04.021

Arias, A., De la Macorra, J. C., Hidalgo, J. J., & Azabal, M. (2013). Predictive models of pain following root canal treatment: a prospective clinical study. *International Endodontic Journal*, *46*(8), 784–793. https://doi.org/10.1111/IEJ.12059

ARNALDO, P., THOMPSON, R. E., LOPES, M. Q., SUFFYS, P. N., & SANTOS, A. R. (2013). Frequencies of Cytochrome P450 2B6 and 2C8 Allelic Variants in the Mozambican Population. *The Malaysian Journal of Medical Sciences : MJMS*, *20*(4), 13. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3773348/

Arslan, H., Seckin, F., Kurklu, D., Karatas, E., Yanikoglu, N., & Capar, I. D. (2017). The effect of various occlusal reduction levels on postoperative pain in teeth with symptomatic apical periodontitis using computerized analysis: a prospective, randomized, double-blind study. *Clinical Oral Investigations*, *21*(3), 857–863. https://doi.org/10.1007/S00784-016-1835-Y

Aydin, E., Doğan, A., Hayri Bektaş, M., & Onyedi Eylül Tıp Fakültesi Nöroloji ABD Geliş Tarihi, B. (2023). ULUSLARARASI AĞRI ARAŞTIRMALARI DERNEĞİ (IASP) AĞRI TANIMININ KLİNİK VE FELSEFİ YÖNDEN TARTIŞILMASI : 2020'DE NELER DEĞİŞTİ? *Hipokrat Tıp Dergisi*, *3*(2), 95–101. https://doi.org/10.58961/HMJ.1312720

Bagher, A. M. (2023). Association of CYP2C9∗3 and CYP2C8∗3 Non-Functional Alleles with Ibuprofen-Induced Upper Gastrointestinal Toxicity in a Saudi Patient. *Case Reports in Medicine*, *2023*. https://doi.org/10.1155/2023/6623269

Bamini, L., Sherwood, A., Arias, A., Subramani, S. K., & Bhargavi, P. (2020). Influence of Tooth Factors and Procedural Errors on the Incidence and Severity of Post-

Endodontic Pain: A Prospective Clinical Study. *Dentistry Journal*, *8*(3). https://doi.org/10.3390/DJ8030073

Bassam, S., El-Ahmar, R., Salloum, S., & Ayoub, S. (2021). Endodontic postoperative flare-up: An update. *Saudi Dental Journal*, *33*(7), 386–394. https://doi.org/10.1016/j.sdentj.2021.05.005

Becker, D. E. (2010). Pain management: Part 1: Managing acute and postoperative dental pain. *Anesthesia Progress*, *57*(2). https://doi.org/10.2344/0003-3006-57.2.67

Bender, I. B. (2000). Pulpal Pain Diagnosis—A Review. *Journal of Endodontics*, *26*(3), 175–179. https://doi.org/10.1097/00004770-200003000-00012

Bergenholtz, Gunnar., HÃırsted-Bindslev, Preben., & Reit, Claes. (2013). *Textbook of Endodontology*. 718. https://books.google.com/books/about/Textbook_of_Endodontology.html?hl=tr&id=P3DwuXwprG8C

Bessler, H., Shavit, Y., Mayburd, E., Smirnov, G., & Beilin, B. (2006). Postoperative pain, morphine consumption, and genetic polymorphism of IL-1β and IL-1 receptor antagonist. *Neuroscience Letters*, *404*(1–2), 154–158. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2006.05.030

Beutler, E. (1993). The designation of mutations. *American Journal of Human Genetics*, *53*(3), 783–785.

Bhargava, D., Sreekumar, K., & Deshpande, A. (2014). Effects of intra-space injection of Twin mix versus intraoral-submucosal, intramuscular, intravenous and per-oral administration of dexamethasone on post-operative sequelae after mandibular impacted third molar surgery: a preliminary clinical comparative study. *Oral and Maxillofacial Surgery*, *18*(3), 293–296. https://doi.org/10.1007/S10006-013-0412-7/TABLES/7

Bhutta, M. F., Hobson, L., Lambie, J., Scaman, E. S. H., Burton, M. J., Giele, H., Jamieson, S. E., & Furniss, D. (2013). Alternative recruitment strategies influence saliva sample return rates in community-based genetic association studies. *Annals of Human Genetics*, *77*(3), 244–250. https://doi.org/10.1111/AHG.12009

Boutsioukis, C., Psimma, Z., & Kastrinakis, E. (2014). The effect of flow rate and agitation technique on irrigant extrusion ex vivo. *International Endodontic Journal*, *47*(5), 487–496. https://doi.org/10.1111/IEJ.12176

Bozimowski, G. (2015). A Review of Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs. *AANA Journal*.

Brännström, M., Johnson, G., & Nordenvall, K. J. (1979). Transmission and control of dentinal pain: resin impregnation for the desensitization of dentin. *Journal of the American Dental Association (1939)*, *99*(4), 612–618. https://doi.org/10.14219/jada.archive.1979.0337

Breder, C. D., Dewitt, D., & Kraig, R. P. (1995). Characterization of inducible cyclooxygenase in rat brain. *The Journal of Comparative Neurology*, *355*(2), 296–315. https://doi.org/10.1002/CNE.903550208

Brogden, R. N., Heel, R. C., Pakes, G. E., Speight, T. M., & Avery, G. S. (1980). Diclofenac sodium: a review of its pharmacological properties and therapeutic use in rheumatic diseases and pain of varying origin. *Drugs*, *20*(1), 24–48. https://doi.org/10.2165/00003495-198020010-00002

Brookes, A. J. (1999a). The essence of SNPs. *Gene*, *234*(2), 177–186. https://doi.org/10.1016/S0378-1119(99)00219-X

Brookes, A. J. (1999b). The essence of SNPs. *Gene*, *234*(2), 177–186. https://doi.org/10.1016/S0378-1119(99)00219-X

Brune, K., & Hinz, B. (2004). The discovery and development of antiinflammatory drugs. *Arthritis and Rheumatism*, *50*(8), 2391–2399. https://doi.org/10.1002/ART.20424

Bruno, A., Tacconelli, S., & Patrignani, P. (2014). Variability in the response to non-steroidal anti-inflammatory drugs: mechanisms and perspectives. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, *114*(1), 56–63. https://doi.org/10.1111/BCPT.12117

Buchheit, D., Drăgan, C. A., Schmitt, E. I., & Bureik, M. (2011). Production of ibuprofen acyl glucosides by human UGT2B7. *Drug Metabolism and Disposition*, *39*(12), 2174–2181. https://doi.org/10.1124/dmd.111.041640

Bushra, R., & Aslam, N. (2010). An overview of clinical pharmacology of Ibuprofen. *Oman Medical Journal*, *25*(3), 155–161. https://doi.org/10.5001/OMJ.2010.49

Byers, M. R. (1984). Dental Sensory Receptors. *International Review of Neurobiology*, *25*(C), 39–94. https://doi.org/10.1016/S0074-7742(08)60677-7

Cailleteau, J. G. (1988). Ketoprofen in dentistry: A pharmacologic review. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, *66*(5), 620–624. https://doi.org/10.1016/0030-4220(88)90386-6

Calvo, A. M., Zupelari-Gonçalves, P., Dionísio, T. J., Brozoski, D. T., Faria, F. A., & Santos, C. F. (2017). Efficacy of piroxicam for postoperative pain after lower third molar surgery associated with CYP2C8*3 and CYP2C9. *Journal of Pain Research*, *10*, 1581–1589. https://doi.org/10.2147/JPR.S138147

Carbonell, N., Verstuyft, C., Massard, J., Letierce, A., Cellier, C., Deforges, L., Saliba, F., Delchier, J. C., & Becquemont, L. (2010). CYP2C9*3 Loss-of-Function Allele Is Associated With Acute Upper Gastrointestinal Bleeding Related to the Use of NSAIDs Other Than Aspirin. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *87*(6), 693–698. https://doi.org/10.1038/CLPT.2010.33

Cashman, J. N. (1996). The mechanisms of action of NSAIDs in analgesia. *Drugs*, *52 Suppl 5*(SUPPL. 5), 13–23. https://doi.org/10.2165/00003495-199600525-00004

Caton, D., Corry, M. P., Frigoletto, F. D., Hopkins, D. P., Lieberman, E., Mayberry, L., Rooks, J. P., Rosenfield, A., Sakala, C., Simkin, P., & Young, D. (2002). The nature and management of labor pain: Executive summary. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*, *186*(5 SUPPL.). https://doi.org/10.1016/s0002-9378(02)70178-6

Chang, S. Y., Li, W., Traeger, S. C., Wang, B., Cui, D., Zhang, H., Wen, B., & Rodrigues, A. D. (2008). Confirmation that cytochrome P450 2C8 (CYP2C8) plays a minor role in (S)-(+)- and (R)-(-)-ibuprofen hydroxylation in vitro. *Drug Metabolism and Disposition*, *36*(12), 2513–2522. https://doi.org/10.1124/dmd.108.022970

Chanock, S. (2001a). Candidate genes and single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the study of human disease. *Disease Markers*, *17*(2), 89–98. https://doi.org/10.1155/2001/858760

Chanock, S. (2001b). Candidate genes and single nucleotide polymorphisms (SNPs) in the study of human disease. *Disease Markers*, *17*(2), 89–98. https://doi.org/10.1155/2001/858760

Chehab, S., Abiad, R., Nasr, L., Sacre, H., Salameh, P., Chamseddine, R., Zouein, R., Hardan, L., Kharouf, N., Bourgi, R., & El Hachem, R. (2025). The Efficacy of Oral Dexamethasone in the Management of Symptomatic Irreversible Pulpitis

Without Pulpotomy: A Non-Randomized Clinical Trial. *Surgeries 2025, Vol. 6, Page 22*, *6*(1), 22. https://doi.org/10.3390/SURGERIES6010022

Chen, X., Hao, Z., Wang, N., Zhu, J., Yi, H., & Tang, S. (2023). Genetic Polymorphisms of UDP-Glucuronosyltransferases and Susceptibility to Antituberculosis Drug-Induced Liver Injury: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of Tropical Medicine*, *2023*. https://doi.org/10.1155/2023/5044451

Christensen, S. E., Cooper, S. A., Mack, R. J., McCallum, S. W., Du, W., & Freyer, A. (2018). A Randomized Double-Blind Controlled Trial of Intravenous Meloxicam in the Treatment of Pain Following Dental Impaction Surgery. *Journal of Clinical Pharmacology*, *58*(5), 593–605. https://doi.org/10.1002/JCPH.1058

Cohens-Pathways-of-the-Pulp-11e_1. (n.d.).

Collins, F. S., Brooks, L. D., & Chakravarti, A. (1998). A DNA polymorphism discovery resource for research on human genetic variation. *Genome Research*, *8*(12), 1229–1231. https://doi.org/10.1101/GR.8.12.1229

Cooper, S. A., Desjardins, P., Brain, P., Paredes-Diaz, A., Troullos, E., Centofanti, R., & An, B. (2019). Longer analgesic effect with naproxen sodium than ibuprofen in post-surgical dental pain: a randomized, double-blind, placebo-controlled, single-dose trial. *Current Medical Research and Opinion*, *35*(12), 2149–2158. https://doi.org/10.1080/03007995.2019.1655257

Cooper, S. A., Reynolds, D. C., Reynolds, B., & Hersh, E. V. (1998). Analgesic efficacy and safety of (R)- ketoprofen in postoperative dental pain. *Journal of Clinical Pharmacology*, *38*(2S). https://doi.org/10.1002/J.1552-4604.1998.TB04412.X

Daly, A. K., Aithal, G. P., Leathart, J. B. S., Swainsbury, R. A., Dang, T. S., & Day, C. P. (2007). Genetic susceptibility to diclofenac-induced hepatotoxicity: contribution of UGT2B7, CYP2C8, and ABCC2 genotypes. *Gastroenterology*, *132*(1), 272–281. https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2006.11.023

Daly, A. K., Rettie, A. E., Fowler, D. M., & Miners, J. O. (2017). Pharmacogenomics of CYP2C9: Functional and Clinical Considerations. *Journal of Personalized Medicine*, *8*(1). https://doi.org/10.3390/JPM8010001

Dana, R., Azarpazhooh, A., Laghapour, N., Suda, K. J., & Okunseri, C. (2018). Role of Dentists in Prescribing Opioid Analgesics and Antibiotics: An Overview. *Dental*

Clinics of North America, *62*(2), 279–294. https://doi.org/10.1016/j.cden.2017.11.007

Daniels, S. E., Atkinson, H. C., Stanescu, I., & Frampton, C. (2018). Analgesic Efficacy of an Acetaminophen/Ibuprofen Fixed-dose Combination in Moderate to Severe Postoperative Dental Pain: A Randomized, Double-blind, Parallel-group, Placebo-controlled Trial. *Clinical Therapeutics*, *40*(10), 1765-1776.e5. https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2018.08.019

Davies, N. M. (1998). Clinical pharmacokinetics of ibuprofen. The first 30 years. *Clinical Pharmacokinetics*, *34*(2), 101–154. https://doi.org/10.2165/00003088-199834020-00002

Davies, N. M., & Andersen, K. E. (1997). Clinical pharmacokinetics of diclofenac. Therapeutic insights and pitfalls. *Clinical Pharmacokinetics*, *33*(3), 184–213. https://doi.org/10.2165/00003088-199733030-00003

Davies, N. M., & Anderson, K. E. (1997). Clinical pharmacokinetics of naproxen. *Clinical Pharmacokinetics*, *32*(4), 268–293. https://doi.org/10.2165/00003088-199732040-00002

Dedhia, H. N., Hegde, V. R., Bhayani, M. B., & Hegde, S. R. (2024). Postoperative pain in patients following endodontic treatment by XP-endo Shaper files: A systematic review and meta-Analysis. *Journal of Conservative Dentistry and Endodontics*, *27*(11), 1168–1177. https://doi.org/10.4103/JCDE.JCDE_582_24

Degen, P. H., Dieterle, W., Schneider, W., Theobald, W., & Sinterhauf, U. (1988). Pharmacokinetics of diclofenac and five metabolites after single doses in healthy volunteers and after repeated doses in patients. *Xenobiotica*, *18*(12), 1449–1455. https://doi.org/10.3109/00498258809042267

Dental Pain and Opioid Use: Latest Findings | The Pew Charitable Trusts. (n.d.). Retrieved October 18, 2025, from https://www.pew.org/en/research-and-analysis/articles/2018/07/06/dental-pain-and-opioid-use-latest-findings?utm_source=chatgpt.com

Di Spirito, F., Scelza, G., Fornara, R., Giordano, F., Rosa, D., & Amato, A. (2022). Post-Operative Endodontic Pain Management: An Overview of Systematic Reviews on Post-Operatively Administered Oral Medications and Integrated Evidence-Based Clinical Recommendations. *Healthcare (Basel, Switzerland)*, *10*(5). https://doi.org/10.3390/HEALTHCARE10050760

Diatchenko, L., Nackley, A. G., Slade, G. D., Bhalang, K., Belfer, I., Max, M. B., Goldman, D., & Maixner, W. (2006). Catechol-O-methyltransferase gene polymorphisms are associated with multiple pain-evoking stimuli. *Pain*, *125*(3), 216–224. https://doi.org/10.1016/J.PAIN.2006.05.024

Durrmeyer, X., Hovhannisyan, S., Médard, Y., Jacqz-Aigrain, E., Decobert, F., Barre, J., Alberti, C., Aujard, Y., Danan, C., & Baud, O. (2010). Are cytochrome P450 CYP2C8 and CYP2C9 polymorphisms associated with ibuprofen response in very preterm infants? *PloS One*, *5*(8). https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0012329

Eghbal, M. J., Haeri, A., Shahravan, A., Kazemi, A., Moazami, F., Mozayeni, M. A., Saberi, E., Samiei, M., Vatanpour, M., Akbarzade Baghban, A., Fazlyab, M., Parhizkar, A., Ahmadi, M., Akbarian Rad, N., Bijari, S., Bineshmarvasti, D., Davoudi, P., Dehghan, R., Dehghani, M., … Asgary, S. (2020). Postendodontic Pain after Pulpotomy or Root Canal Treatment in Mature Teeth with Carious Pulp Exposure: A Multicenter Randomized Controlled Trial. *Pain Research & Management*, *2020*. https://doi.org/10.1155/2020/5853412

Elkhadem, A., Ezzat, K., Ramadan, M., AbdelGhaffar, S., Khamis, D., Hassan, A., Abdel-Mawgoud, A., Mamdouh, A., AbouZeid, M., & Amin, S. (2018). The effect of preoperative oral administration of prednisolone on postoperative pain in patients with symptomatic irreversible pulpitis: a single-centre randomized controlled trial. *International Endodontic Journal*, *51 Suppl 3*, e189–e196. https://doi.org/10.1111/IEJ.12795

ElMubarak, A. H. H., Abu-bakr, N. H., & Ibrahim, Y. E. (2010d). Postoperative Pain in Multiple-visit and Single-visit Root Canal Treatment. *Journal of Endodontics*, *36*(1), 36–39. https://doi.org/10.1016/j.joen.2009.09.003

Emara, R. S., Abou El Nasr, H. M., & El Boghdadi, R. M. (2019). Evaluation of postoperative pain intensity following occlusal reduction in teeth associated with symptomatic irreversible pulpitis and symptomatic apical periodontitis: a randomized clinical study. *International Endodontic Journal*, *52*(3), 288–296. https://doi.org/10.1111/IEJ.13012

ENDODONTICS: Colleagues for Excellence. (n.d.).

Evans, A. M. (2001). Comparative pharmacology of S(+)-ibuprofen and (RS)-ibuprofen. *Clinical Rheumatology*, *20 Suppl 1*(SUPPL. 1). https://doi.org/10.1007/BF03342662

Evans, A. M., Nation, R. L., Sansom, L. N., Bochner, F., & Somogyi, A. A. (1990). The relationship between the pharmacokinetics of ibuprofen enantiomers and the dose of racemic ibuprofen in humans. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, *11*(6), 507–518. https://doi.org/10.1002/BDD.2510110605

Evans, W. E., & Relling, M. V. (2004). Moving towards individualized medicine with pharmacogenomics. *Nature*, *429*(6990), 464–468. https://doi.org/10.1038/NATURE02626

Fairbourn, D. R., McWalter, G. M., & Montgomery, S. (1987). The effect of four preparation techniques on the amount of apically extruded debris. *Journal of Endodontics*, *13*(3), 102–108. https://doi.org/10.1016/S0099-2399(87)80174-7

Farges, J. C., Alliot-Licht, B., Renard, E., Ducret, M., Gaudin, A., Smith, A. J., & Cooper, P. R. (2015). Dental Pulp Defence and Repair Mechanisms in Dental Caries. *Mediators of Inflammation*, *2015*. https://doi.org/10.1155/2015/230251

Fehrenbacher, J. C., Sun, X. X., Locke, E. E., Henry, M. A., & Hargreaves, K. M. (2009). Capsaicin-evoked iCGRP release from human dental pulp: a model system for the study of peripheral neuropeptide secretion in normal healthy tissue. *Pain*, *144*(3), 253–261. https://doi.org/10.1016/J.PAIN.2009.03.027

Fekete, F., Mangó, K., Déri, M., Incze, E., Minus, A., & Monostory, K. (2021). Impact of genetic and non-genetic factors on hepatic CYP2C9 expression and activity in Hungarian subjects. *Scientific Reports*, *11*(1). https://doi.org/10.1038/S41598-021-96590-3

Ferreira do Couto, M. L., Fonseca, S., & Pozza, D. H. (2024). Pharmacogenetic Approaches in Personalized Medicine for Postoperative Pain Management. *Biomedicines*, *12*(4). https://doi.org/10.3390/BIOMEDICINES12040729

Fillingim, R. B. (2017). Individual differences in pain: understanding the mosaic that makes pain personal. *Pain*, *158 Suppl 1*(Suppl 1), S11–S18. https://doi.org/10.1097/J.PAIN.0000000000000775

Fillingim, R. B., Wallace, M. R., Herbstman, D. M., Ribeiro-Dasilva, M., & Staud, R. (2008). Genetic contributions to pain: a review of findings in humans. *Oral Diseases*, *14*(8), 673–682. https://doi.org/10.1111/J.1601-0825.2008.01458.X

Fleming, C. H., Litaker, M. S., Alley, L. W., & Eleazer, P. D. (2010). Comparison of Classic Endodontic Techniques versus Contemporary Techniques on Endodontic Treatment Success. *Journal of Endodontics*, *36*(3), 414–418. https://doi.org/10.1016/j.joen.2009.11.013

Fleming, I., Michaelis, U. R., Bredenkötter, D., Fisslthaler, B., Dehghani, F., Brandes, R. P., & Busse, R. (2001). Endothelium-derived hyperpolarizing factor synthase (Cytochrome P450 2C9) is a functionally significant source of reactive oxygen species in coronary arteries. *Circulation Research*, *88*(1), 44–51. https://doi.org/10.1161/01.RES.88.1.44

Fossgreen, J. (1976). Ketoprofen. A survey of current publications. *Scandinavian Journal of Rheumatology. Supplement*.

Fowler, P. D. (1979). Voltarol: Diclofenac Sodium. *Clinics in Rheumatic Diseases*, *5*(2), 427–464. https://doi.org/10.1016/S0307-742X(21)00079-5

García-Font, M., Duran-Sindreu, F., Calvo, C., Basilio, J., Abella, F., Ali, A., Roig, M., & Olivieri, J. G. (2017). Comparison of postoperative pain after root canal treatment using reciprocating instruments based on operator's experience: A prospective clinical study. *Journal of Clinical and Experimental Dentistry*, *9*(7), e869–e874. https://doi.org/10.4317/JCED.54037

García-Martín, E., Martínez, C., Tabarés, B., Frías, J., & Agúndez, J. A. G. (2004). Interindividual variability in ibuprofen pharmacokinetics is related to interaction of cytochrome P450 2C8 and 2C9 amino acid polymorphisms. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, *76*(2), 119–127. https://doi.org/10.1016/J.CLPT.2004.04.006

Genc Sen, O., & Erdemir, A. (2018). Working length determination methods in endodontics. *Yeditepe Dental Journal*, *14*(2), 117–124. https://doi.org/10.5505/yeditepe.2018.94940

Goldstein, J. A., & De Morais, S. M. F. (1994). Biochemistry and molecular biology of the human CYP2C subfamily. *Pharmacogenetics*, *4*(6), 285–299. https://doi.org/10.1097/00008571-199412000-00001

Gomes, B. P. F. de A., & Herrera, D. R. (2018). Etiologic role of root canal infection in apical periodontitis and its relationship with clinical symptomatology. *Brazilian Oral Research*, *32*(suppl 1), 82–110. https://doi.org/10.1590/1807-3107BOR-2018.VOL32.0069

Haas, D. A. (1997). Local and systemic therapeutics for the control of endodontic pain. *The Alpha Omegan*, *90*(4), 73–76. https://europepmc.org/article/med/10634107

Haeggström, S., Ingelman-Sundberg, M., Pääbo, S., & Zeberg, H. (2022). The clinically relevant CYP2C8*3 and CYP2C9*2 haplotype is inherited from Neandertals. *The Pharmacogenomics Journal*, *22*(4), 247–249. https://doi.org/10.1038/S41397-022-00284-6

Hamman, M. A., Thompson, G. A., & Hall, S. D. (1997). Regioselective and stereoselective metabolism of ibuprofen by human cytochrome P450 2C. *Biochemical Pharmacology*, *54*(1), 33–41. https://doi.org/10.1016/S0006-2952(97)00143-3

Hansen, T. V. O., Simonsen, M. K., Nielsen, F. C., & Hundrup, Y. A. (2007). Collection of blood, saliva, and buccal cell samples in a pilot study on the Danish nurse cohort: comparison of the response rate and quality of genomic DNA. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention : A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, *16*(10), 2072–2076. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-07-0611

Huff, T., Weisbrod, L. J., & Daly, D. T. (2024). Neuroanatomy, Cranial Nerve 5 (Trigeminal). *StatPearls*. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK482283/

Huskisson, E. C. (1974). MEASUREMENT OF PAIN. *The Lancet*, *304*(7889), 1127–1131. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(74)90884-8

I n d e x e d i n P u b M e d C e n t r a l NNALI DI STOMATOLOGIA A Journal of Odontostomatologic Sciences. (n.d.). www.annalidistomatologia.com

Ianiro, S. R., Jeansonne, B. G., McNeal, S. F., & Eleazer, P. D. (2007). 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. *Journal of Endodontics*, *33*(1), 11–14. https://doi.org/10.1016/j.joen.2006.09.005

IMURA, N., & ZUOLO, M. L. (1995). Factors associated with endodontic flare-ups: a prospective study. *International Endodontic Journal*, *28*(5), 261–265. https://doi.org/10.1111/J.1365-2591.1995.TB00311.X

Indd, F. (n.d.). *Bell's Oral and Facial Pain Seventh Edition*.

Ingelman-Sundberg, M. (2008). Pharmacogenomic biomarkers for prediction of severe adverse drug reactions. *The New England Journal of Medicine*, *358*(6), 637–639. https://doi.org/10.1056/NEJME0708842

Ingelman-Sundberg, M., Sim, S. C., Gomez, A., & Rodriguez-Antona, C. (2007). Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: Pharmacogenetic, pharmacoepigenetic and clinical aspects. *Pharmacology and Therapeutics*, *116*(3), 496–526. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2007.09.004

Iqbal, M., Kurtz, E., & Kohli, M. (2009). Incidence and factors related to flare-ups in a graduate endodontic programme. *International Endodontic Journal*, *42*(2), 99–104. https://doi.org/10.1111/J.1365-2591.2008.01461.X

Jain, N., Gupta, A., & Meena, N. (2013). An Insight Into Neurophysiology of Pulpal Pain: Facts and Hypotheses. *The Korean Journal of Pain*, *26*(4), 347. https://doi.org/10.3344/KJP.2013.26.4.347

James, G., McMullin, M. F., Duncombe, A. S., Clarke, M., & Anderson, L. A. (2018). The MOSAICC study: Assessing feasibility for biological sample collection in epidemiology studies and comparison of DNA yields from saliva and whole blood samples. *Annals of Human Genetics*, *82*(2), 114–118. https://doi.org/10.1111/AHG.12227

Jarrar, Y., & Lee, S. J. (2021). The Functionality of UDP-Glucuronosyltransferase Genetic Variants and their Association with Drug Responses and Human Diseases. *Journal of Personalized Medicine 2021, Vol. 11, Page 554*, *11*(6), 554. https://doi.org/10.3390/JPM11060554

Jones, D. A., Carlton, D. P., McIntyre, T. M., Zimmerman, G. A., & Prescott, S. M. (1993). Molecular cloning of human prostaglandin endoperoxide synthase type II and demonstration of expression in response to cytokines. *Journal of Biological Chemistry*, *268*(12), 9049–9054. https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)52976-8

Jostes, J. L., & Holland, G. R. (1984). The effect of occlusal reduction after canal preparation on patient comfort. *Journal of Endodontics*, *10*(1), 34–37. https://doi.org/10.1016/S0099-2399(84)80251-4

Jung, Y. S., Kim, M. K., Um, Y. J., Park, H. S., Lee, E. W., & Kang, J. W. (2005). The effects on postoperative oral surgery pain by varying NSAID administration times: Comparison on effect of preemptive analgesia. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, *100*(5), 559–563. https://doi.org/10.1016/J.TRIPLEO.2005.02.065

Kalliomäki, M. L., Sandblom, G., Hallberg, M., Grönbladh, A., Gunnarsson, U., Gordh, T., Ginya, H., & Nyberg, F. (2016). Genetic susceptibility to postherniotomy pain. The influence of polymorphisms in the Mu opioid receptor, TNF-α, GRIK3, GCH1, BDNF and CACNA2D2 genes. *Scandinavian Journal of Pain*, *12*, 1–6. https://doi.org/10.1016/J.SJPAIN.2015.12.006

Kalyvas, D. G., & Tarenidou, M. (2008). Influence of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on osseointegration. *Journal of Oral Science*, *50*(3), 239–246. https://doi.org/10.2334/JOSNUSD.50.239

Kandemir Demirci, G., & Çalişkan, M. K. (2016). A Prospective Randomized Comparative Study of Cold Lateral Condensation Versus Core/Gutta-percha in Teeth with Periapical Lesions. *Journal of Endodontics*, *42*(2), 206–210. https://doi.org/10.1016/j.joen.2015.10.022

Karataş, E., Kahraman, Ç. Y., Khan, H., & Yonel, Z. (2025). Genetic Polymorphisms and Their Association With Endodontic Postoperative Pain: A Systematic Review. *Australian Endodontic Journal : The Journal of the Australian Society of Endodontology Inc*, *51*(2). https://doi.org/10.1111/AEJ.12936

Kaye, A. D., Garcia, A. J., Hall, O. M., Jeha, G. M., Cramer, K. D., Granier, A. L., Kallurkar, A., Cornett, E. M., & Urman, R. D. (2019). Update on the pharmacogenomics of pain management. *Pharmacogenomics and Personalized Medicine*, *12*, 125–143. https://doi.org/10.2147/PGPM.S179152

King, C., Tang, W., Ngui, J., Tephly, T., & Braun, M. (2001). Characterization of rat and human UDP-glucuronosyltransferases responsible for the in Vitro glucuronidation of diclofenac. *Toxicological Sciences*, *61*(1), 49–53. https://doi.org/10.1093/toxsci/61.1.49

Kirchheiner, J., Meineke, I., Freytag, G., Meisel, C., Roots, I., & Brockmöller, J. (2002). Enantiospecific effects of cytochrome P450 2C9 amino acid variants on ibuprofen pharmacokinetics and on the inhibition of cyclooxygenases 1 and 2. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *72*(1), 62–75. https://doi.org/10.1067/MCP.2002.125726

Kirchheiner, J., Meineke, I., Steinbach, N., Meisel, C., Roots, I., & Brockmöller, J. (2003). Pharmacokinetics of diclofenac and inhibition of cyclooxygenases 1 and 2: no relationship to the CYP2C9 genetic polymorphism in humans. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *55*(1), 51–61. https://doi.org/10.1046/J.1365-2125.2003.01712.X

Konuganti, K., Rangaraj, M., & Elizabeth, A. (2015). Pre-emptive 8 mg dexamethasone and 120 mg etoricoxib for pain prevention after periodontal surgery: A randomised controlled clinical trial. *Journal of Indian Society of Periodontology*, *19*(4), 474–476. https://doi.org/10.4103/0972-124X.153475

Kosek, E., Clauw, D., Nijs, J., Baron, R., Gilron, I., Harris, R. E., Mico, J. A., Rice, A. S. C., & Sterling, M. (2021). Chronic nociplastic pain affecting the musculoskeletal system: clinical criteria and grading system. *Pain*, *162*(11), 2629–2634. https://doi.org/10.1097/J.PAIN.0000000000002324

Krasniqi, V., Dimovski, A., Domjanovic, I. K., Bilic, I., & Bozina, N. (2016). How polymorphisms of the cytochrome P450 genes affect ibuprofen and diclofenac metabolism and toxicity. *Arhiv Za Higijenu Rada i Toksikologiju*, *67*(1), 1–8. https://doi.org/10.1515/AIHT-2016-67-2754

Ku, E. C., Wsvary, J. M., & Cash, W. D. (1975). Diclofenac sodium (GP 45840, Voltaren), a potent inhibitor of prostaglandin synthetase. *Biochemical Pharmacology*, *24*(5), 641–643. https://doi.org/10.1016/0006-2952(75)90186-0

Kuehl, G. E., Lampe, J. W., Potter, J. D., & Bigler, J. (2005). GLUCURONIDATION OF NONSTEROIDAL ANTI-INFLAMMATORY DRUGS: IDENTIFYING THE ENZYMES RESPONSIBLE IN HUMAN LIVER MICROSOMES. *Drug Metabolism and Disposition*, *33*(7), 1027–1035. https://doi.org/10.1124/DMD.104.002527

Kumar, S., Samuel, K., Subramanian, R., Braun, M. P., Stearns, R. A., Lee Chiu, S. H., Evans, D. C., & Baillie, T. A. (2002). Extrapolation of Diclofenac Clearance from in Vitro Microsomal Metabolism Data: Role of Acyl Glucuronidation and

Sequential Oxidative Metabolism of the Acyl Glucuronide. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *303*(3), 969–978. https://doi.org/10.1124/JPET.102.038992

Küçükyilmaz, E., Savas, S., Saygili, G., & Uysal, B. (2015). Assessment of apically extruded debris and irrigant produced by different nickel-titanium instrument systems. *Brazilian Oral Research*, *29*(1). https://doi.org/10.1590/1807-3107BOR-2015.VOL29.0002

Kwara, A., Lartey, M., Sagoe, K. W. C., Kenu, E., & Court, M. H. (2009). CYP2B6, CYP2A6 and UGT2B7 genetic polymorphisms are predictors of efavirenz mid-dose concentration in HIV-infected patients. *AIDS (London, England)*, *23*(16), 2101–2106. https://doi.org/10.1097/qad.0b013e3283319908

Lambrianidis, T., Tosounidou, E., & Tzoanopoulou, M. (2001). The effect of maintaining apical patency on periapical extrusion. *Journal of Endodontics*, *27*(11), 696–698. https://doi.org/10.1097/00004770-200111000-00011

Landsdorp, D., Vree, T., Janssen, T., & Guelen, P. (1990). Pharmacokinetics of rectal diclofenac and its hydroxy metabolites in man. *International Journal of Clinical Pharmacology, Therapy and Toxicology*.

Law, A. S., Nixdorf, D. R., Aguirre, A. M., Reams, G. J., Tortomasi, A. J., Manne, B. D., & Harris, D. R. (2015). Predicting severe pain after root canal therapy in the National Dental PBRN. *Journal of Dental Research*, *94*(3 Suppl), 37S-43S. https://doi.org/10.1177/0022034514555144

Law, A. S., Nixdorf, D. R., Rabinowitz, I., Reams, G. J., Smith, J. A., Torres, A. V., & Harris, D. R. (2014). Root canal therapy reduces multiple dimensions of pain: A national dental practice-based research network study. *Journal of Endodontics*, *40*(11), 1738–1745. https://doi.org/10.1016/j.joen.2014.07.011

Leemann, T. D., Transon, C., Bonnabry, P., & Dayer, P. (1993). A major role for cytochrome p450TB (CYP2C subfamily) in the actions of non-steroidal antiiflammatory drugs. *Drugs under Experimental and Clinical Research*, *19*(5), 189–195.

Leemann, T., Transon, C., & Dayer, P. (1993). Cytochrome P450TB (CYP2C): A major monooxygenase catalyzing diclofenac 4′-hydroxylation in human liver. *Life Sciences*, *52*(1), 29–34. https://doi.org/10.1016/0024-3205(93)90285-B

Leese, P. T., Hubbard, R. C., Karim, A., Isakson, P. C., Yu, S. S., & Geis, G. S. (2000). Effects of celecoxib, a novel cyclooxygenase-2 inhibitor, on platelet function in healthy adults: a randomized, controlled trial. *Journal of Clinical Pharmacology*, *40*(2), 124–132. https://doi.org/10.1177/00912700022008766

Li, J., Peng, P., Mei, Q., Xia, S., Tian, Y., Hu, L., & Chen, Y. (2018). The impact of UGT2B7 C802T and CYP3A4*1G polymorphisms on pain relief in cancer patients receiving oxycontin. *Supportive Care in Cancer : Official Journal of the Multinational Association of Supportive Care in Cancer*, *26*(8), 2763–2767. https://doi.org/10.1007/S00520-018-4130-4

Liutkevičienė, R., Sungailienė, R., Vilkevičiūtė, A., Kriaučiūnienė, L., Vaitkienė, P., Chaleckis, R., & Deltuva, V. P. (2017). Associations between CYP2C8 rs10509681 and rs11572080 gene polymorphisms and age-related macular degeneration. *Acta Medica Lituanic*, *24*(2), 75–82. https://doi.org/10.6001/ACTAMEDICA.V24I2.3487

Lockhart, P. B., Tampi, M. P., Abt, E., Aminoshariae, A., Durkin, M. J., Fouad, A. F., Gopal, P., Hatten, B. W., Kennedy, E., Lang, M. S., Patton, L. L., Paumier, T., Suda, K. J., Pilcher, L., Urquhart, O., O'Brien, K. K., & Carrasco-Labra, A. (2019). Evidence-based clinical practice guideline on antibiotic use for the urgent management of pulpal- and periapical-related dental pain and intraoral swelling: A report from the American Dental Association. *Journal of the American Dental Association*, *150*(11), 906-921.e12. https://doi.org/10.1016/j.adaj.2019.08.020

Löst, C. (2006). Quality guidelines for endodontic treatment: consensus report of the European Society of Endodontology. *International Endodontic Journal*, *39*(12), 921–930. https://doi.org/10.1111/J.1365-2591.2006.01180.X

Madhusudhana, K., Mathew, V., & Reddy, N. (2010). Apical extrusion of debris and irrigants using hand and three rotary instrumentation systems − An in vitro study. *Contemporary Clinical Dentistry*, *1*(4), 234. https://doi.org/10.4103/0976-237X.76390

Malamed, S. F. (2023). Pain management following dental trauma and surgical procedures. *Dental Traumatology : Official Publication of International Association for Dental Traumatology*, *39*(4), 295–303. https://doi.org/10.1111/EDT.12840

Mamiya, K., Ieiri, I., Shimamoto, J., Yukawa, E., Imai, J., Ninomiya, H., Yamada, H., Otsubo, K., Higuchi, S., & Tashiro, N. (1998). The effects of genetic polymorphisms of CYP2C9 and CYP2C19 on phenytoin metabolism in Japanese adult patients with epilepsy: studies in stereoselective hydroxylation and population pharmacokinetics. *Epilepsia*, *39*(12), 1317–1323. https://doi.org/10.1111/J.1528-1157.1998.TB01330.X

Marshall, J. G. (2002). Consideration of steroids for endodontic pain. *Endodontic Topics*, *3*(1), 41–51. https://doi.org/10.1034/J.1601-1546.2002.30105.X

Martínez, C., Blanco, G., Ladero, J. M., García-Martín, E., Taxonera, C., Gamito, F. G., Diaz-Rubio, M., & Agúndez, J. A. G. (2004). Genetic predisposition to acute gastrointestinal bleeding after NSAIDs use. *British Journal of Pharmacology*, *141*(2), 205. https://doi.org/10.1038/SJ.BJP.0705623

Martínez, C., García-Martín, E., Blanco, G., Gamito, F. J. G., Ladero, J. M., & Agúndez, J. A. G. (2005). The effect of the cytochrome P450 CYP2C8 polymorphism on the disposition of (R)-ibuprofen enantiomer in healthy subjects. *British Journal of Clinical Pharmacology*, *59*(1), 62–68. https://doi.org/10.1111/J.1365-2125.2004.02183.X

Mathew, S. M., King, M. R., Glynn, S. A., Dietz, S. K., Caswell, S. L., & Schreiber, G. B. (2007). Opinions about donating blood among those who never gave and those who stopped: a focus group assessment. *Transfusion*, *47*(4), 729–735. https://doi.org/10.1111/J.1537-2995.2007.01177.X

Mazaleuskaya, L. L., Theken, K. N., Gong, L., Thorn, C. F., Fitzgerald, G. A., Altman, R. B., & Klein, T. E. (2015). PharmGKB summary: ibuprofen pathways. *Pharmacogenetics and Genomics*, *25*(2), 96–106. https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000113

Meissner, K., Meyer zu Schwabedissen, H., Göpfert, C., Ding, M., Blood, J., Frey, K., Kim, H., & Kharasch, E. (2011). UDP glucuronosyltransferase 2B7 single nucleotide polymorphism (rs7439366) influences heat pain response in human volunteers after i.v. morphine infusion. *Critical Care*, *15*(S1). https://doi.org/10.1186/CC9783

Misirlioğlu, M., & Yilmaz Yardimci, S. (2012). Orofasial Ağrıların Değerlendirilmesinde Yeni Vizyon: fMRI. *KÜ Tıp Fak Derg*, *14*(3).

Misirlioğlu, M., Yilmaz Yardimci, S., & Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Radyolojisi, K. A. (2012). Orofasial Ağrıların Değerlendirilmesinde Yeni Vizyon: fMRI. *KÜ Tıp Fak Derg*, *14*(3).

Mohammadi, Z. (2009). Systemic and local applications of steroids in endodontics: an update review. *International Dental Journal*, *59*(5), 297–304. https://doi.org/10.1922/IDJ_2071MOHAMMADI08

Moore, P. A., Ziegler, K. M., Lipman, R. D., Aminoshariae, A., Carrasco-Labra, A., & Mariotti, A. (2018). Benefits and harms associated with analgesic medications used in the management of acute dental pain: An overview of systematic reviews. *Journal of the American Dental Association*, *149*(4). https://doi.org/10.1016/j.adaj.2018.02.012

Mostafa, M. E. H. A. A., El-Shrief, Y. A. I., Anous, W. I. O., Hassan, M. W., Salamah, F. T. A., El Boghdadi, R. M., El-Bayoumi, M. A. A., Seyam, R. M., Abd-El-Kader, K. G., & Amin, S. A. W. (2020). Postoperative pain following endodontic irrigation using 1.3% versus 5.25% sodium hypochlorite in mandibular molars with necrotic pulps: a randomized double-blind clinical trial. *International Endodontic Journal*, *53*(2), 154–166. https://doi.org/10.1111/IEJ.13222

Mozayeni, M. A., Asnaashari, M., & Modaresi, S. J. (2006). Clinical and Radiographic Evaluation of Procedural Accidents and Errors during Root Canal Therapy. *Iranian Endodontic Journal*, *1*(3), 97. https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC3895888/

Mullegama, S. V., Alberti, M. O., Au, C., Li, Y., Toy, T., Tomasian, V., & Xian, R. R. (2019). Nucleic Acid Extraction from Human Biological Samples. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, *1897*, 359–383. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8935-5_30

Muraoka, W., Nishizawa, D., Fukuda, K., Kasai, S., Hasegawa, J., Wajima, K., Nakagawa, T., & Ikeda, K. (2016). Association between UGT2B7 gene polymorphisms and fentanyl sensitivity in patients undergoing painful orthognathic surgery. *Molecular Pain*, *12*. https://doi.org/10.1177/1744806916683182

Muth-Selbach, U. S., Tegeder, I., Brune, K., & Geisslinger, G. (1999). Acetaminophen inhibits spinal prostaglandin E2 release after peripheral noxious stimulation.

Anesthesiology, *91*(1), 231–239. https://doi.org/10.1097/00000542-199907000-00032

Nagendrababu, V., Pulikkotil, S. J., Jinatongthai, P., Veettil, S. K., Teerawattanapong, N., & Gutmann, J. L. (2019). Efficacy and Safety of Oral Premedication on Pain after Nonsurgical Root Canal Treatment: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Journal of Endodontics*, *45*(4), 364–371. https://doi.org/10.1016/j.joen.2018.10.016

Neelakantan, P., & Sharma, S. (2015). Pain after single-visit root canal treatment with two single-file systems based on different kinematics--a prospective randomized multicenter clinical study. *Clinical Oral Investigations*, *19*(9), 2211–2217. https://doi.org/10.1007/S00784-015-1448-X

Neff, P. (1995). TRAUMA FROM OCCLUSION: Restorative Concerns. *Dental Clinics of North America*, *39*(2), 335–354. https://doi.org/10.1016/S0011-8532(22)01782-7

Ng, Y. L., Glennon, J. P., Setchell, D. J., & Gulabivala, K. (2004). Prevalence of and factors affecting post-obturation pain in patients undergoing root canal treatment. *International Endodontic Journal*, *37*(6), 381–391. https://doi.org/10.1111/J.1365-2591.2004.00820.X

Okur, A., Aslan, T., & Sağsen, B. (2021). Farklı Kanal İçi Ortamların Apeks Bulucuların Doğruluğu Üzerine Etkisi. *Selcuk Dental Journal*, *8*(3), 859–867. https://doi.org/10.15311/SELCUKDENTJ.734671

Ong, C. K. S., Seymour, R. A., Lirk, P., & Merry, A. F. (2010). Combining paracetamol (acetaminophen) with nonsteroidal antiinflammatory drugs: A qualitative systematic review of analgesic efficacy for acute postoperative pain. *Anesthesia and Analgesia*, *110*(4), 1170–1179. https://doi.org/10.1213/ANE.0B013E3181CF9281

Ouzzine, M., Gulberti, S., Ramalanjaona, N., Magdalou, J., & Fournel-Gigleux, S. (2014). The UDP-glucuronosyltransferases of the blood-brain barrier: their role in drug metabolism and detoxication. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, *8*(October), 349. https://doi.org/10.3389/FNCEL.2014.00349

PA, T., & EM, S. (1988). Diclofenac sodium. A reappraisal of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic efficacy. *Drugs*, *35*(3), 545–558. https://doi.org/10.2165/00003495-198835030-00004

Pak, J. G., & White, S. N. (2011). Pain Prevalence and Severity before, during, and after Root Canal Treatment: A Systematic Review. *Journal of Endodontics*, *37*(4), 429–438. https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2010.12.016

Parirokh, M., Rekabi, A. R., Ashouri, R., Nakhaee, N., Abbott, P. V., & Gorjestani, H. (2013). Effect of occlusal reduction on postoperative pain in teeth with irreversible pulpitis and mild tenderness to percussion. *Journal of Endodontics*, *39*(1), 1–5. https://doi.org/10.1016/j.joen.2012.08.008

PDF Factors associated to apical overfilling after a thermoplastic obturation technique - Calamus® or Guttacore®: a randomized clinical experiment. (n.d.). Retrieved October 17, 2025, from https://www.researchgate.net/publication/326690250_Factors_associated_to_apical_overfilling_after_a_thermoplastic_obturation_technique_-_CalamusR_or_GuttacoreR_a_randomized_clinical_experiment

Pereira, R. P., Bramante, C. M., Duarte, M. A. H., Alcalde, M. P., Piai, C. de G. S., & Vivan, R. R. (2023). Postoperative Pain After Using Passive Ultrasonic Irrigation and EasyClean Device, Irrigation Activation Techniques: A Randomized Clinical Trial. *Journal of Endodontics*, *49*(6), 632–637. https://doi.org/10.1016/J.JOEN.2023.04.002

Phillips, K. A., Veenstra, D. L., Oren, E., Lee, J. K., & Sadee, W. (2001). Potential role of pharmacogenomics in reducing adverse drug reactions: a systematic review. *JAMA*, *286*(18), 2270–2279. https://doi.org/10.1001/JAMA.286.18.2270

Pierce, C. A., & Voss, B. (2010). Efficacy and safety of ibuprofen and acetaminophen in children and adults: a meta-analysis and qualitative review. *The Annals of Pharmacotherapy*, *44*(3), 489–506. https://doi.org/10.1345/APH.1M332

Pillai Riddell, R. R., & Craig, K. D. (2003). Time-contingent schedules for postoperative analgesia: A review of the literature. *Journal of Pain*, *4*(4), 169–175. https://doi.org/10.1016/S1526-5900(03)00558-3

Pilotto, A., Seripa, D., Franceschi, M., Scarcelli, C., Colaizzo, D., Grandone, E., Niro, V., Andriulli, A., Leandro, G., di Mario, F., & Dallapiccola, B. (2007). Genetic susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastroduodenal bleeding: role of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Gastroenterology*, *133*(2), 465–471. https://doi.org/10.1053/J.GASTRO.2007.05.025

Pimenta, R. P., Takahashi, C. M., Barberato-Filho, S., McClung, D. C. F., Moraes, F. da S., de Souza, I. M., & Bergamaschi, C. de C. (2023). Preemptive use of anti-inflammatories and analgesics in oral surgery: a review of systematic reviews. *Frontiers in Pharmacology*, *14*, 1303382. https://doi.org/10.3389/FPHAR.2023.1303382/BIBTEX

Poveda Roda, R., Bagán, J. V., Jiménez Soriano, Y., & Gallud Romero, L. (2007). Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs in dental practice: A review. *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal (Internet)*, *12*(1), 10–18. https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1698-69462007000100004&lng=es&nrm=iso&tlng=en

Principles and Practice of. (n.d.).

Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Katz, L. C., LaMantia, A.-S., McNamara, J. O., & Williams, S. M. (2001). *Increased Conduction Velocity as a Result of Myelination*. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK10921/

Rainsford, K. D. (2009). Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. *Inflammopharmacology*, *17*(6), 275–342. https://doi.org/10.1007/S10787-009-0016-X

Raja, S. N., Carr, D. B., Cohen, M., Finnerup, N. B., Flor, H., Gibson, S., Keefe, F. J., Mogil, J. S., Ringkamp, M., Sluka, K. A., Song, X. J., Stevens, B., Sullivan, M. D., Tutelman, P. R., Ushida, T., & Vader, K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain*, *161*(9), 1976–1982. https://doi.org/10.1097/J.PAIN.0000000000001939

Renton, T. (2015). Pain. Part 1: Introduction to pain. *Dental Update*, *42*(2), 109–124. https://doi.org/10.12968/DENU.2015.42.2.109

Revill, S. I., Robinson, J. O., Rosen, M., & Hogg, M. I. J. (1976). The reliability of a linear analogue for evaluating pain. *Anaesthesia*, *31*(9), 1191–1198. https://doi.org/10.1111/J.1365-2044.1976.TB11971.X

Richey, R., Wray, D., & Stokes, T. (2008). Prophylaxis against infective endocarditis: summary of NICE guidance. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, *336*(7647), 770–771. https://doi.org/10.1136/BMJ.39510.423148.AD

Risso, P. A., Cunha, A. J. L. A., Araujo, M. C. P., & Luiz, R. R. (2008). Postobturation pain and associated factors in adolescent patients undergoing one- and two-visit root canal treatment. *Journal of Dentistry*, *36*(11), 928–934. https://doi.org/10.1016/j.jdent.2008.07.006

Rollason, V., Samer, C., Daali, Y., & Desmeules, J. (2014). Prediction by pharmacogenetics of safety and efficacy of non-steroidal anti- inflammatory drugs: a review. *Current Drug Metabolism*, *15*(3), 326–343. https://doi.org/10.2174/1389200215666140202214454

Rostom, A. . (2003). *Gastro-duodenal ulcers associated with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs : a systematic review of preventive pharmacological interventions*. 68.

Sadaf, D., & Ahmad, M. Z. (2014). Factors Associated with Postoperative Pain in Endodontic Therapy. *International Journal of Biomedical Science : IJBS*, *10*(4), 243. https://doi.org/10.59566/ijbs.2014.10243

Sanderson, S., Emery, J., & Higgins, J. (2005). CYP2C9 gene variants, drug dose, and bleeding risk in warfarin-treated patients: a HuGEnet systematic review and meta-analysis. *Genetics in Medicine : Official Journal of the American College of Medical Genetics*, *7*(2), 97–104. https://doi.org/10.1097/01.GIM.0000153664.65759.CF

Sathorn, C., Parashos, P., & Messer, H. (2008). The prevalence of postoperative pain and flare-up in single- and multiple-visit endodontic treatment: a systematic review. *International Endodontic Journal*, *41*(2), 91–99. https://doi.org/10.1111/J.1365-2591.2007.01316.X

Satkunananthan, S. E., Suppiah, V., Toh, G. T., & Yow, H. Y. (2022). Pharmacogenomics of Cancer Pain Treatment Outcomes in Asian Populations: A Review. *Journal of Personalized Medicine*, *12*(11). https://doi.org/10.3390/JPM12111927

Sausville, L. N., Gangadhariah, M. H., Chiusa, M., Mei, S., Wei, S., Zent, R., Luther, J. M., Shuey, M. M., Capdevila, J. H., Falck, J. R., Peter Guengerich, F., Williams, S. M., & Pozzi, A. (2018). The cytochrome P450 slow metabolizers CYP2C9*2 and CYP2C9*3 directly regulate tumorigenesis via reduced epoxyeicosatrienoic acid production. *Cancer Research*, *78*(17), 4865. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-3977

Seltzer, S., & Naidorf, I. J. (1985). Flare-ups in endodontics: I. Etiological factors. *Journal of Endodontics*, *11*(11), 472–478. https://doi.org/10.1016/S0099-2399(85)80220-X

Sessle, B. J. (2011). Peripheral and central mechanisms of orofacial inflammatory pain. *International Review of Neurobiology*, *97*, 179–206. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-385198-7.00007-2

Sethi, P., Agarwal, M., Chourasia, H. R., & Singh, M. P. (2014). Effect of single dose pretreatment analgesia with three different analgesics on postoperative endodontic pain: A randomized clinical trial. *Journal of Conservative Dentistry : JCD*, *17*(6), 517–521. https://doi.org/10.4103/0972-0707.144574

Seymour, R. A., Ward-Booth, P., & Kelly, P. J. (1996). Evaluation of different doses of soluble ibuprofen and ibuprofen tablets in postoperative dental pain. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *34*(1), 110–114. https://doi.org/10.1016/S0266-4356(96)90147-3

Sharma, A., Sharma, R., Sharma, M., Jain, S., Rai, A., & Gupta, S. (2023). Endodontic Flare-Ups: An Update. *Cureus*, *15*(7). https://doi.org/10.7759/CUREUS.41438

Shimamoto, J., Ieiri, I., Urae, A., Kimura, M., Irie, S., Kubota, T., Chiba, K., Ishizaki, T., Otsubo, K., & Higuchi, S. (2000). Lack of differences in diclofenac (a substrate for CYP2C9) pharmacokinetics in healthy volunteers with respect to the single CYP2C9*3 allele. *European Journal of Clinical Pharmacology*, *56*(1), 65–68. https://doi.org/10.1007/S002280050722

Shokraneh, A., Ajami, M., Farhadi, N., Hosseini, M., & Rohani, B. (2017). Postoperative endodontic pain of three different instrumentation techniques in asymptomatic necrotic mandibular molars with periapical lesion: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *Clinical Oral Investigations*, *21*(1), 413–418. https://doi.org/10.1007/S00784-016-1807-2

Siqueira, J. F. (2001). Strategies to treat infected root canals. *Journal of the California Dental Association*, *29*(12), 825–837. https://doi.org/10.1080/19424396.2001.12223244

Siqueira, J. F., & Barnett, F. (2004). Interappointment pain: mechanisms, diagnosis, and treatment. *Endodontic Topics*, *7*(1), 93–109. https://doi.org/10.1111/J.1601-1546.2004.00062.X

Siqueira, J. F., Rocas, I. N., Favieri, A., Machado, A. G., Gahyva, S. M., Oliveira, J. C. M., & Abad, E. C. (2002a). Incidence of postoperative pain after intracanal procedures based on an antimicrobial strategy. *Journal of Endodontics*, *28*(6), 457–460. https://doi.org/10.1097/00004770-200206000-00010

Siqueira, J. F., Rocas, I. N., Favieri, A., Machado, A. G., Gahyva, S. M., Oliveira, J. C. M., & Abad, E. C. (2002b). Incidence of postoperative pain after intracanal procedures based on an antimicrobial strategy. *Journal of Endodontics*, *28*(6), 457–460. https://doi.org/10.1097/00004770-200206000-00010

Smith, E. (2016). *NSAIDS FOR MANAGING POST-OPERATIVE ENDODONTIC PAIN IN PATIENTS WHO PRESENT WITH PRE-OPERATIVE PAIN: A SYSTEMATIC REVIEW AND META-ANALYSIS*.

Sobhani, K., Li, J., & Cortes, M. (2023). Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). *First Aid Perioperative Ultrasound: Acute Pain Manual for Surgical Procedures*, 127–138. https://doi.org/10.1007/978-3-031-21291-8_8

Stewart, G. G. (1956). The antihistamines and corticosteroids in the reduction of postoperative sequelae following endodontic surgery. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, *9*(2), 216–220. https://doi.org/10.1016/0030-4220(56)90102-5

Sullivan-Klose, T. H., Ghanayem, B. I., Bell, D. A., Zhang, Z. Y., Kaminsky, L. S., Shenfield, G. M., Miners, J. O., Birkett, D. J., & Goldstein, J. A. (1996). The role of the CYP2C9-Leu359 allelic variant in the tolbutamide polymorphism. *Pharmacogenetics*, *6*(4), 341–349. https://doi.org/10.1097/00008571-199608000-00007

Suneelkumar, C., Subha, A., & Gogala, D. (2018). Effect of Preoperative Corticosteroids in Patients with Symptomatic Pulpitis on Postoperative Pain after Single-visit Root Canal Treatment: A Systematic Review and Meta-analysis. *Journal of Endodontics*, *44*(9), 1347–1354. https://doi.org/10.1016/j.joen.2018.05.015

Sunshine, A., Olson, N. Z., Roure, C., Colon, A., Gonzalez, L., Siegel, C., & Laska, E. (1988). Analgesic efficacy of piroxicam in the treatment of postoperative pain. *The American Journal of Medicine*, *84*(5A), 16–22. https://doi.org/10.1016/0002-9343(88)90472-X

Suresh, N., Nagendrababu, V., Koteeswaran, V., Haritha, J. S., Swetha, S. D., Varghese, A., & Natanasabapathy, V. (2021). Effect of preoperative oral administration of

steroids in comparison to an anti-inflammatory drug on postoperative pain following single-visit root canal treatment – a double-blind, randomized clinical trial. *International Endodontic Journal*, *54*(2), 198–209. https://doi.org/10.1111/IEJ.13416

Svensson, P. (2007). Muscle pain in the head: Overlap between temporomandibular disorders and tension-type headaches. *Current Opinion in Neurology*, *20*(3), 320–325. https://doi.org/10.1097/WCO.0B013E328136C1F9

Světlík, S., Hronová, K., Bakhouche, H., Matoušková, O., & Slanař, O. (2013). Pharmacogenetics of chronic pain and its treatment. *Mediators of Inflammation*, *2013*. https://doi.org/10.1155/2013/864319

Takahashi, H., Kashima, T., Nomoto, S., Iwade, K., Tainaka, H., Shimizu, T., Nomizo, Y., Muramoto, N., Kimura, S., & Echizen, H. (1998). Comparisons between in-vitro and in-vivo metabolism of (S)-warfarin: catalytic activities of cDNA-expressed CYP2C9, its Leu359 variant and their mixture versus unbound clearance in patients with the corresponding CYP2C9 genotypes. *Pharmacogenetics*, *8*(5), 365–373. https://doi.org/10.1097/00008571-199810000-00001

Tanalp, J., & Güngör, T. (2014). Apical extrusion of debris: a literature review of an inherent occurrence during root canal treatment. *International Endodontic Journal*, *47*(3), 211–221. https://doi.org/10.1111/IEJ.12137

Tang, W. (2003). The metabolism of diclofenac--enzymology and toxicology perspectives. *Current Drug Metabolism*, *4*(4), 319–329. https://doi.org/10.2174/1389200033489398

Teja, K. V., Ramesh, S., & Vasundhara, K. A. (2021). Analgesic Effect Of Pre-Emptive Oral Nsaids On Postendodontic Pain Levels In Single Visit Endodontics -A Systematic Review. *Cumhuriyet Dental Journal*, *24*(3), 286–298. https://doi.org/10.7126/cumudj.871091

Teoh, L. (2020). Opioid prescribing in dentistry – is there a problem? *Australian Prescriber*, *43*(5), 144–145. https://doi.org/10.18773/AUSTPRESCR.2020.056

Terminology | International Association for the Study of Pain. (n.d.). Retrieved October 19, 2025, from https://www.iasp-pain.org/resources/terminology/?utm_source=chatgpt.com

Theken, K. N., Lee, C. R., Gong, L., Caudle, K. E., Formea, C. M., Gaedigk, A., Klein, T. E., Agúndez, J. A. G., & Grosser, T. (2020). Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline (CPIC) for CYP2C9 and Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *108*(2), 191–200. https://doi.org/10.1002/CPT.1830

Thibaudeau, J., Lépine, J., Tojcic, J., Duguay, Y., Pelletier, G., Plante, M., Brisson, J., Têtu, B., Jacob, S., Perusse, L., Bélanger, A., & Guillemette, C. (2006). Characterization of common UGT1A8, UGT1A9, and UGT2B7 variants with different capacities to inactivate mutagenic 4-hydroxylated metabolites of estradiol and estrone. *Cancer Research*, *66*(1), 125–133. https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-05-2857

Thomson, S. J., Askari, A., & Bishop-Bailey, D. (2012). Anti-inflammatory effects of epoxyeicosatrienoic acids. *International Journal of Vascular Medicine*, *2012*. https://doi.org/10.1155/2012/605101

Tian, J., McFarland, C. D., & Woodard, J. (2023). Editorial: Structural understanding of the functional consequences of missense mutation. *Frontiers in Genetics*, *14*. https://doi.org/10.3389/FGENE.2023.1325326

Ting, S., & Schug, S. (2016). The pharmacogenomics of pain management: prospects for personalized medicine. *Journal of Pain Research*, *9*, 49. https://doi.org/10.2147/JPR.S55595

Torabinejad, M., Kettering, J. D., McGraw, J. C., Cummings, R. R., Dwyer, T. G., & Tobias, T. S. (1988). Factors associated with endodontic interappointment emergencies of teeth with necrotic pulps. *Journal of Endodontics*, *14*(5), 261–266. https://doi.org/10.1016/S0099-2399(88)80181-X

Tornio, A., & Backman, J. T. (2018). Cytochrome P450 in Pharmacogenetics: An Update. *Advances in Pharmacology*, *83*, 3–32. https://doi.org/10.1016/bs.apha.2018.04.007

Treede, R. D., Rief, W., Barke, A., Aziz, Q., Bennett, M. I., Benoliel, R., Cohen, M., Evers, S., Finnerup, N. B., First, M. B., Giamberardino, M. A., Kaasa, S., Korwisi, B., Kosek, E., Lavand'Homme, P., Nicholas, M., Perrot, S., Scholz, J., Schug, S., … Wang, S. J. (2019). Chronic pain as a symptom or a disease: the IASP Classification of Chronic Pain for the International Classification of Diseases

(ICD-11). *Pain*, *160*(1), 19–27. https://doi.org/10.1097/J.PAIN.0000000000001384

Trowbridge, H. O. (1986). Review of dental pain-histology and physiology. *Journal of Endodontics*, *12*(10), 445–452. https://doi.org/10.1016/S0099-2399(86)80197-2

Tüfenkçi, P., Yılmaz, K., & Adigüzel, M. (2020). Effects of the endodontic access cavity on apical debris extrusion during root canal preparation using different single-file systems. *Restorative Dentistry & Endodontics*, *45*(3). https://doi.org/10.5395/RDE.2020.45.E33

Vane, J. R., & Botting, R. M. (1998). Mechanism of action of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *American Journal of Medicine*, *104*(3 A). https://doi.org/10.1016/S0002-9343(97)00203-9

Versiani, M. A., Alves, F. R. F., Andrade-Junior, C. V., Marceliano-Alves, M. F., Provenzano, J. C., Rôças, I. N., Sousa-Neto, M. D., & Siqueira, J. F. (2016). Micro-CT evaluation of the efficacy of hard-tissue removal from the root canal and isthmus area by positive and negative pressure irrigation systems. *International Endodontic Journal*, *49*(11), 1079–1087. https://doi.org/10.1111/IEJ.12559

Vieira, C. M. P., Fragoso, R. M., Pereira, D., & Medeiros, R. (2019). Pain polymorphisms and opioids: An evidence based review. *Molecular Medicine Reports*, *19*(3), 1423–1434. https://doi.org/10.3892/MMR.2018.9792/ABSTRACT

Walton, G. M., Rood, J. P., Snowdon, A. T., & Rickwood, D. (1993). Ketorolac and diclofenac for postoperative pain relief following oral surgery. *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, *31*(3), 158–160. https://doi.org/10.1016/0266-4356(93)90115-D

Walton, R., & Fouad, A. (1992). Endodontic interappointment flare-Ups: A prospective study of incidence and related factors. *Journal of Endodontics*, *18*(4), 172–177. https://doi.org/10.1016/S0099-2399(06)81413-5

Wang, B., Wang, J., Huang, S.-Q., Su, H.-H., & Zhou, S.-F. (2009). Genetic polymorphism of the human cytochrome P450 2C9 gene and its clinical significance. *Current Drug Metabolism*, *10*(7), 781–834. https://doi.org/10.2174/138920009789895480

Wang, H., Yuan, L., & Zeng, S. (2011). Characterizing the effect of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B7 and UGT1A9 genetic polymorphisms on enantioselective glucuronidation of flurbiprofen. *Biochemical Pharmacology*, *82*(11), 1757–1763. https://doi.org/10.1016/J.BCP.2011.08.004

Weckwerth, G. M., Dionísio, T. J., Costa, Y. M., Colombini-Ishiquiriama, B. L., Oliveira, G. M., Torres, E. A., Bonjardim, L. R., Calvo, A. M., Moore, T., Absher, D. M., & Santos, C. F. (2021). CYP450 polymorphisms and clinical pharmacogenetics of ibuprofen after lower third molar extraction. *European Journal of Clinical Pharmacology*, *77*(5), 697–707. https://doi.org/10.1007/S00228-020-03046-0

Willis, J. V., Kendall, M. J., Flinn, R. M., Thornhill, D. P., & Welling, P. G. (1979). The pharmacokinetics of diclofenac sodium following intravenous and oral administration. *European Journal of Clinical Pharmacology*, *16*(6), 405–410. https://doi.org/10.1007/BF00568201

Wilson, W., Taubert, K. A., Gewitz, M., Lockhart, P. B., Baddour, L. M., Levison, M., Bolger, A., Cabell, C. H., Takahashi, M., Baltimore, R. S., Newburger, J. W., Strom, B. L., Tani, L. Y., Gerber, M., Bonow, R. O., Pallasch, T., Shulman, S. T., Rowley, A. H., Burns, J. C., … American Heart Association. (2008). Prevention of infective endocarditis: guidelines from the American Heart Association: a guideline from the American Heart Association Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease Committee, Council on Cardiovascular Disease in the Young, and the Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia, and the Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group. *Journal of the American Dental Association (1939)*, *139 Suppl*(15), 3S-24S. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.183095

Wongrakpanich, S., Wongrakpanich, A., Melhado, K., & Rangaswami, J. (2018). A Comprehensive Review of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug Use in The Elderly. *Aging and Disease*, *9*(1), 143–150. https://doi.org/10.14336/AD.2017.0306

Woolf, C. J. (2011). Central sensitization: implications for the diagnosis and treatment of pain. *Pain*, *152*(3 Suppl). https://doi.org/10.1016/J.PAIN.2010.09.030

Xiong, H. Y., Wyns, A., Campenhout, J. Van, Hendrix, J., De Bruyne, E., Godderis, L., Schabrun, S., Nijs, J., & Polli, A. (2024). Epigenetic Landscapes of Pain: DNA

Methylation Dynamics in Chronic Pain. *International Journal of Molecular Sciences*, *25*(15). https://doi.org/10.3390/IJMS25158324

Yamazaki, H., Inoue, K., Chiba, K., Ozawa, N., Kawai, T., Suzuki, Y., Goldstein, J. A., Guengerich, F. P., & Shimada, T. (1998). Comparative studies on the catalytic roles of cytochrome P450 2C9 and its Cys- and Leu-variants in the oxidation of warfarin, flurbiprofen, and diclofenac by human liver microsomes. *Biochemical Pharmacology*, *56*(2), 243–251. https://doi.org/10.1016/S0006-2952(98)00133-6

Yang, Z., Yin, Q., & Li, X. (2020). Influences of UGT2B7 rs7439366 and rs12233719 Polymorphisms on Fentanyl Sensitivity in Chinese Gynecologic Patients. *Medical Science Monitor : International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, *26*. https://doi.org/10.12659/MSM.924153

Yeter, K. Y., Evcil, M. S., Ayranci, L. B., & Ersoy, I. (2013). Weight of apically extruded debris following use of two canal instrumentation techniques and two designs of irrigation needles. *International Endodontic Journal*, *46*(9), 795–799. https://doi.org/10.1111/IEJ.12060

Yingling, N. M., Byrne, B. E., & Hartwell, G. R. (2002). Antibiotic use by members of the American association of endodontists in the year 2000: Report of a national survey. *Journal of Endodontics*, *28*(5), 396–404. https://doi.org/10.1097/00004770-200205000-00012

Yoshida, K., Nishizawa, D., Ide, S., Ichinohe, T., Fukuda, K. I., & Ikeda, K. (2018). A pharmacogenetics approach to pain management. *Neuropsychopharmacology Reports*, *38*(1), 2–8. https://doi.org/10.1002/NPR2.12003

Yu, C. Y. (2004). Role of occlusion in endodontic management: report of two cases. *Australian Endodontic Journal : The Journal of the Australian Society of Endodontology Inc*, *30*(3), 110–115. https://doi.org/10.1111/J.1747-4477.2004.TB00423.X

Yuan, L. jing, Li, X. yu, Ye, F., Li, X. yue, Li, Q. qing, Zhong, Y. shan, Wang, S. yu, Wang, Y. hui, Hu, G. xin, Cai, J. ping, & Li, J. wei. (2023). Enzymatic activity of 38 CYP2C9 genotypes on ibuprofen. *Food and Chemical Toxicology*, *178*. https://doi.org/10.1016/j.fct.2023.113926

Zajic, S. C., Jarvis, J. P., Zhang, P., Rajula, K. D., Brangan, A., Brenner, R., Dempsey, M. P., & Christman, M. F. (2019). Individuals with CYP2C8 and CYP2C9 reduced metabolism haplotypes self-adjusted ibuprofen dose in the Coriell

Personalized Medicine Collaborative. *Pharmacogenetics and Genomics*, *29*(3), 49–57. https://doi.org/10.1097/FPC.0000000000000364

Zanger, U. M., & Schwab, M. (2013). Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacology and Therapeutics*, *138*(1), 103–141. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2012.12.007

Zhang, D., & Surapaneni, S. (2012). ADME-Enabling Technologies in Drug Design and Development. *ADME-Enabling Technologies in Drug Design and Development*. https://doi.org/10.1002/9781118180778

Zhang, G., Kodani, S., & Hammock, B. D. (2014). Stabilized epoxygenated fatty acids regulate inflammation, pain, angiogenesis and cancer. *Progress in Lipid Research*, *53*(1), 108–123. https://doi.org/10.1016/j.plipres.2013.11.003

Zhang, Y., Han, Y. H., Putluru, S. P., Matta, M. K., Kole, P., Mandlekar, S., Furlong, M. T., Liu, T., Iyer, R. A., Marathe, P., Yang, Z., Lai, Y., & Rodrigues, A. D. (2016). Diclofenac and Its Acyl Glucuronide: Determination of in Vivo Exposure in Human Subjects and Characterization as Human Drug Transporter Substrates in Vitro. *Drug Metabolism and Disposition*, *44*(3), 320–328. https://doi.org/10.1124/DMD.115.066944

Zhang, Z., Miteva, M. A., Wang, L., & Alexov, E. (2012). Analyzing Effects of Naturally Occurring Missense Mutations. *Computational and Mathematical Methods in Medicine*, *2012*, 805827. https://doi.org/10.1155/2012/805827

Zobdeh, F., Eremenko, I. I., Akan, M. A., Tarasov, V. V., Chubarev, V. N., Schiöth, H. B., & Mwinyi, J. (2022a). Pharmacogenetics and Pain Treatment with a Focus on Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Antidepressants: A Systematic Review. *Pharmaceutics 2022, Vol. 14, Page 1190*, *14*(6), 1190. https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS14061190

Zobdeh, F., Eremenko, I. I., Akan, M. A., Tarasov, V. V., Chubarev, V. N., Schiöth, H. B., & Mwinyi, J. (2022b). Pharmacogenetics and Pain Treatment with a Focus on Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) and Antidepressants: A Systematic Review. *Pharmaceutics*, *14*(6). https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS14061190

Zubieta, J. K., Heitzeg, M. M., Smith, Y. R., Bueller, J. A., Xu, K., Xu, Y., Koeppe, R. A., Stohler, C. S., & Goldmans, D. (2003). COMT val158met genotype affects

mu-opioid neurotransmitter responses to a pain stressor. *Science (New York, N.Y.)*, *299*(5610), 1240–1243. https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1078546

EKLER

EK-1. ETİK KURUL ONAY FORMU

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK
ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Bölümü : Dekanlık
Servisi : Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
[redacted]
Konu : Etik Kurul Kararı

[redacted]

Sayın: Prof. Dr. Ertuğrul KARATAŞ
Diş Hekimliği Fakültesi
Endodonti Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Değerlendirilmek üzere Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'na başvuruda bulunduğunuz **"Endodontik Post-Operatif Ağrı Yönetiminde Kullanılan Pre-Operatif Non-Steroid Anti İnflamatuar İlaçlara Yanıtta Genetik Polimorfizmlerin Etkisi"** isimli bilimsel **tez** çalışmasına ait Kurul Kararı ekte sunulmuştur.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

Prof.Dr.Mustafa GÜL
Etik Kurul Başkanı

Eki :
1 Adet Etik Kurul Kararı

Sorumlu Araştırmacı :

1. **Prof. Dr. Ertuğrul KARATAŞ**

Yardımcı Araştırmacı :

1. Arş. Gör. Dt. Melike KAHRAMANLAR

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK
ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

KARAR

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	Atatürk Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı
	[redacted]	
	E-POSTA	
SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI		**Prof. Dr. Ertuğrul KARATAŞ**
ARAŞTIRMACININ AÇIK ADI		**Endodontik Post-Operatif Ağrı Yönetiminde Kullanılan Pre-Operatif Non-Steroid Anti İnflamatuar İlaçlara Yanıtta Genetik Polimorfizmlerin Etkisi**
KARAR BİLGİLERİ	[redacted]	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve çalışmanın bütçesinin **BAP tarafından** karşılanması koşulu ile yapılmasında bilimsel ve etik açıdan sakınca olmadığına oy birliği ile karar verildi. Araştırmacıya çalışmalarında başarılar dileriz.	

Prof.Dr.Mustafa GÜL
Etik Kurul Başkanı

Prof. Dr. Ayşe Nur AKSOY
Üye

Prof. Dr. K.Meltem ÇOLAK
Üye

Doç. Dr Zafer BAYRAKTUTAN
Üye

Doç. Dr. M.Enes AYDIN
Üye

Doç. Dr. Ayşe ÖZDEN
Üye

Doc.Dr.Esra LALOĞLU
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Suat SİNCAN
Üye

Dr. Öğr. Üyesi Sinan YILMAZ
Üye

Uzm Dr Murat ÖZMEN
Üye

Uzm. Dr. Emre ŞAM
Üye

Uzm. Dr. Tarık SAĞLAM
Uye

Dr.Öğr.Üyesi Mehmet GÖDEKLİ
Üye

Gamze ALBAYRAK
Üye

EK-2. ONAM FORMU

ERİŞKİN HASTALAR İÇİN

BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU

Araştırma Projesinin Adı: **ENDODONTİK POST-OPERATİF AĞRI YÖNETİMİNDE KULLANILAN PRE-OPERATİF NON-STEROİD ANTİ İNFLAMATUAR İLAÇLARA YANITTA GENETİK POLİMORFİZMLERİN ETKİSİ**
Sorumlu Araştırıcının Adı: Prof. Dr. Ertuğrul KARATAŞ
Diğer Araştırıcıların Adı: Arş. Gör. Dt. Melike KAHRAMANLAR
Destekleyici (varsa): Üniversite (BAP)

ENDODONTİK POST-OPERATİF AĞRI YÖNETİMİNDE KULLANILAN PRE-OPERATİF NON-STEROİD ANTİ İNFLAMATUAR İLAÇLARA YANITTA GENETİK POLİMORFİZMLERİN ETKİSİ isimli bir çalışmada yer almak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmaya davet edilmenizin nedeni sizin SEMPTOMATİK APİKAL PERİODONTİTİSTEN DOLAYI DİŞ AĞRINIZ OLMASIDIR. Bu çalışma, araştırma amaçlı olarak yapılmaktadır ve katılım gönüllülük esasına dayalıdır. Çalışmaya katılma konusunda karar vermeden önce araştırma hakkında sizi bilgilendirmek istiyoruz. Çalışma hakkında tam olarak bilgi sahibi olduktan sonra ve sorularınız cevaplandıktan sonra eğer katılmak isterseniz sizden bu formu imzalamanız istenecektir. Bu araştırma, ENDODONTİ Anabilim Dalında, Prof. Dr. Ertuğrul KARATAŞ sorumluluğu altındadır.

Çalışmanın amacı nedir; benden başka kaç kişi bu çalışmaya katılacak?
Araştırmanın amacı: Çalışmamızın amacı preoperatif olarak hastalara verilecek olan ibuprofen ve/veya diklofenak ilaçlarının, hastalarda genetik polimorfizm durumu bulunup bulunmamasına göre, kök kanal tedavisi sonrası ağrı yoğunluğu üzerine etkisini incelemek ve bireysel olarak ağrı duyarlılığı ve şiddetindeki farklılıkları açıklamada genetik faktörlerin de etkisi olup olmadığını ortaya çıkarmaktır.

Bu çalışmaya muayene sonucunda ağrısı olan, lezyonsuz, vital alt molar dişlere sahip 200 hastanın katılması planlanmaktadır.

Bu çalışmaya katılmalı mıyım?
Bu çalışmada yer alıp almamak tamamen size bağlıdır. Şu anda bu formu imzalasanız bile istediğiniz herhangi bir zamanda bir neden göstermeksizin çalışmayı bırakmakta özgürsünüz. Eğer katılmak istemezseniz veya çalışmadan ayrılırsanız, doktorunuz tarafından sizin için en uygun tedavi planı uygulanacaktır. Aynı şekilde çalışmayı yürüten doktor çalışmaya devam etmenizin sizin için yararlı olmayacağına karar verebilir ve sizi çalışma dışı bırakabilir, bu durumda da sizin için en uygun tedavi seçilecektir.

Bu çalışmaya katılırsam beni ne bekliyor?
Bu başlık altında aşağıdaki bilgiler yer almalıdır:

- Çalışmamız sırasında ağrısı olan dişinize rutin kullanmış olduğumuz analjeziklerden olan ibuprofen ve/veya diklofenak ilacı tedavi başlamadan yarım saat önce size verilecektir. Daha sonra ağrılı dişinize endodontik tedavi yapılacaktır. İşlem tek seansta tamamlanacaktır.
- Tüm hastalara sürekli olarak uyguladığımız kanal tedavisi yöntemi benzer şekilde size de uygulanacaktır. Sizin isminiz herhangi bir yerde yayınlanmayacaktır.

- Tedavi sonrası genetik inceleme için eppendorf tüplerin içine tükürük örneğiniz alınacaktır.
- Araştırmanın süresi: 1 yıl'dır.

Çalışmanın riskleri ve rahatsızlıkları var mıdır?

- Rutin kanal tedavisi uygulaması sırasında olduğu gibi çalışmamızda da dişin kırılması ve tedavinin başarısız olması durumunda dişin çekim riski vardır.
- Araştırmadan dolayı göreceğiniz olası bir zararda gerekli her türlü tıbbi girişim tarafımızdan yapılacaktır; bu konudaki tüm harcamalar da tarafımızdan karşılanacaktır

Çalışmada yer almamın yararları nelerdir?
Bu araştırmaya katılarak bilimsel araştırmalara ve bilimin gelişmesine katkıda bulunmuş olacaksınız.

Bu çalışmaya katılmamın maliyeti nedir? (Bu bölüm aynen korunacaktır)
Çalışmaya katılmakla parasal yük altına girmeyeceksiniz ve size de herhangi bir ödeme yapılmayacaktır.

Kişisel bilgilerim nasıl kullanılacak? (Bu bölüm aynen korunacaktır)
Çalışma doktorunuz kişisel bilgilerinizi, araştırmayı ve istatiksel analizleri yürütmek için kullanacaktır ancak kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır. Yalnızca gereği halinde, sizinle ilgili bilgileri etik kurullar ya da resmi makamlar inceleyebilir. Çalışmanın sonunda, kendi sonuçlarınızla ilgili bilgi istemeye hakkınız vardır. Çalışma sonuçları çalışma bitiminde tıbbi literatürde yayınlanabilecektir ancak kimliğiniz açıklanmayacaktır.

Daha fazla bilgi için kime başvurabilirim?
Çalışma ile ilgili ek bilgiye gereksiniminiz olduğunuzda aşağıdaki kişi ile lütfen iletişime geçiniz.

ADI : Arş. Gör. Dt. Melike KAHRAMANLAR
GÖREVİ : Araştırma Görevlisi
[redacted] [redacted]

(Katılımcının/Hastanın Beyanı)

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ ENDODONTİ Anabilim Dalı'nda, Prof. Dr. Ertuğrul KARATAŞ tarafından tıbbi bir araştırma yapılacağı belirtilerek bu araştırma ile ilgili yukarıdaki bilgiler bana aktarıldı ve ilgili metni okudum. Bu bilgilerden sonra böyle bir araştırmaya "katılımcı" olarak davet edildim.

Araştırmaya katılmam konusunda zorlayıcı bir davranışla karşılaşmış değilim. Eğer katılmayı reddedersem, bu durumun tıbbi bakımıma ve hekim ile olan ilişkime herhangi bir zarar getirmeyeceğini de biliyorum. Projenin yürütülmesi sırasında herhangi bir neden göstermeden araştırmadan çekilebilirim. (*Ancak araştırmacıları zor durumda bırakmamak için araştırmadan çekileceğimi önceden bildirmemim uygun olacağının bilincindeyim).* Ayrıca tıbbi durumuma herhangi bir zarar verilmemesi koşuluyla araştırmacı tarafından araştırma dışı da tutulabilirim.
Araştırma için yapılacak harcamalarla ilgili herhangi bir parasal sorumluluk altına girmiyorum. Bana da bir ödeme yapılmayacaktır.

Araştırmadan elde edilen benimle ilgili kişisel bilgilerin gizliliğinin korunacağını biliyorum.
Araştırma uygulamasından kaynaklanan nedenlerle meydana gelebilecek herhangi bir sağlık sorunumun ortaya çıkması halinde, her türlü tıbbi müdahalenin sağlanacağı konusunda gerekli güvence verildi. (Bu tıbbi müdahalelerle ilgili olarak da parasal bir yük altına girmeyeceğim).
Araştırma sırasında bir sağlık sorunu ile karşılaştığımda; herhangi bir saatte, Arş. Gör. Dt. Melike KAHRAMANLAR'ı, [redacted] ve Atatürk Üni Diş Hekimliği Fakültesi, Yakutiye, Erzurum'dan arayabileceğimi biliyorum.

Bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın, gönüllülük içerisinde katılmayı kabul ediyorum.

İmzalı bu form kağıdının bir kopyası bana verilecektir.

Katılımcı
Adı, soyadı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih:

Görüşme tanığı
Adı, soyadı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih:

Katılımcı ile görüşen hekim
Adı soyadı, unvanı:
Adres:
Tel:
İmza:
Tarih: