

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
Ağız Diş Ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı

MENSTRUAL SİKLUS ORTOGNATİK CERRAHİYE
BAĞLI MORBİDİTEYİ ETKİLER Mİ?
PROSPEKTİF ÇALIŞMA

Hazırlayan
Dt. Elvin QULİYEV

Danışman
Doç. Dr. Ahmet Emin DEMİRBAŞ

İkinci Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Fatma DOĞRUEL

Doktora Tezi

Haziran 2021
KAYSERİ

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ
AĞIZ DİŞ VE ÇENE CERRAHİSİ ANABİLİM DALI

MENSTRUAL SİKLUS ORTOGNATİK CERRAHİYE
BAĞLI MORBİDİTEYİ ETKİLER Mİ? PROSPEKTİF
ÇALIŞMA

Doktora Tezi

Hazırlayan
Dt. Elvin QULİYEV

Danışman
Doç. Dr. Ahmet Emin DEMİRBAŞ

İkinci Danışman
Dr. Öğr. Üyesi Fatma DOĞRUEL

Haziran 2021
KAYSERİ

BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, tüm bilgilerin akademik ve etik kurallara uygun bir şekilde elde edildiğini beyan ederim. Aynı zamanda akademik ve etik kuralların gerektirdiği gibi tüm materyal ve sonuçları tam olarak aktardığımı, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel kurallara uygun olarak atıfta bulunduğumu ve kaynaklar listesinde gösterdiğimi belirtirim.

Elvin QULİYEV



YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI

“Menstrual Siklus Ortognatik Cerrahiye Bağlı Morbiditeyi Etkiler mi? Prospektif Çalışma” adlı **Doktora Tezi**, Erciyes Üniversitesi Doktora Tez Önerisi ve Tez Yazma Yönergesi ‘ne uygun olarak hazırlanmıştır.

Hazırlayan

Dt. Elvin QULİYEV

Danışman

Doç. Dr. Ahmet Emin DEMİRBAŞ

İkinci Danışmanı

Dr. Öğr. Üyesi Fatma DOĞRUEL

Anabilim Dalı Başkanı

Doç. Dr. Ahmet Emin DEMİRBAŞ

Doç. Dr.Ahmet Emin DEMİRBAŞ ve Dr. Öğr. Üyesi Fatma DOĞRUELdanışmanlığında **Dt. Elvin QULİYEV** tarafından hazırlanan “**Menstrual Siklus Ortognatik Cerrahiye Bağlı Morbiditeyi Etkiler mi? Prospektif Çalışma**” adlı bu çalışma, jürimiz tarafından Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi **Ağız Diş ve Çene Cerrahisi** Anabilim Dalı’nda **Doktora Tezi** olarak kabul edilmiştir.

17/06/2021

JÜRİ

İmza

Danışman	:Doç. Dr. Ahmet Emin DEMİRBAŞ	
Üye	: Prof. Dr. Ümit ERTAŞ	
Üye	:Prof. Dr. Doğan DOLANMAZ	
Üye	:Doç. Dr. Dilek GÜNAY CANPOLAT	
Üye	:Doç. Dr. Emin Murat CANGER	

ONAY

Bu tezin kabulü Fakülte Anabilim Dalı’nın tarih ve sayılı kararı ile onaylanmıştır.

Enstitü Müdürü

Prof. Dr. Bilal AKYÜZ

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında kıymetli bilgi, birikim ve tecrübeleri ile bana yol gösterici ve destek olan değerli danışman hocam Doç. Dr Ahmet Emin Demirbaş'a,

Doktora eğitimi boyunca ilminden faydalandığım, insani ve ahlaki değerleri ile de örnek edindiğim, yanında çalışmaktan onur duyduğum ve ayrıca tecrübelerinden yararlanırken göstermiş olduğu hoşgörü ve sabrından dolayı saygıdeğer hocam

Prof. Dr. Alper Alkan'a,

Doktora eğitimime ve tezime göstermiş olduğu bilimsel katkı ve desteğinden dolayı

saygıdeğer ikinci tez danışmanım Dr. Öğr. Üyesi Fatma Doğruel'e

Mesleki bilgi ve tecrübelerinden yararlanma imkânı bulduğum, eğitimime katkıda bulunan değerli hocalarım Prof. Dr. Erdem Kılıç'a ve Prof. Dr. Nükhet Kütük'e

Yardımlarını esirgemeyen değerli hocalarım Doç. Dr. Dilek Günay Canpolat'a, Dr. Öğr. Üyesi Suheyb Bilge'ye, Dr. Öğr. Üyesi Emrah Soylu'ya , Dr.Öğr.Üyesi Seher Orbay Yaşlı'ya , Dr. Öğr. Üyesi Canay Yılmaz Asan'a, Öğr. Gör. Cihan Topan'a , Öğr. Gör.Yusuf Nuri Kaba'ya

Desteğini yanımda hissettiğim çok değerli ağabeyim, kıdemlim Dr. Öğr. Üyesi Türker Yücesoy'a

İster eğitimim boyunca istersede kendi eğitimi bitmiş olsa da desteğini her zaman gösteren çok değerli ağabeyim, kıdemlim Dr. Öğr. Üyesi Halis Ali Çolpak'a

Tezimde desteklerinden dolayı sevgili meslektaşlarım Firas Mohsen ve Selin Çelebi'ye

Tüm mesai arkadaşlarıma ve Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı çalışanlarına,

Hayatımın her döneminde olduğu gibi doktora eğitimim boyunca da sonsuz sevgi ve desteklerini benden esirgemeyen canım babam, annem, abim ve tüm aileme sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Elvin Quliyev

Haziran 2021 / Kayseri

MENSTRUAL SIKLUS ORTOGNATİK CERRAHİYE BAĞLI MORBİDİTEYİ ETKİLER Mİ? PROSPEKTİF ÇALIŞMA

Elvin QULİYEV

**Erciyes Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı
Doktora Tezi, Haziran 2021**

Danışmanlar: Doç. Dr. Ahmet Emin DEMİRBAŞ, Dr. Öğr. Üyesi Fatma DOĞRUEL

ÖZET

Ortognatik cerrahi, çene-yüz cerrahisindeki majör cerrahi operasyonlardan biri olup bu ameliyat sonrasında hastalarda fiziksel durumu etkileyen postoperatif morbitideler sık görülmektedir. Menstrual siklus kadınlarda ilk âdet kanamasından sonuncuya kadar hormonlar tarafından düzenlenen ve 21-35 günde bir tekrarlayan, foliküler ve luteal fazları içeren döngüsel değişim olarak tanımlanır. Kadınlarda bu döngü sırasında meydana gelen hormonal değişimler, başta ağrı mekanizması olmak üzere merkezi nöromodülasyon mekanizmaları üzerinde etkili olabilmektedir. Bu çalışmada menstrual siklus fazlarının ortognatik cerrahide postoperatif morbitide üzerinde farklı etkileri olabileceği düşünülmektedir. Bu çalışmanın amacı farklı menstrual siklus fazlarında çift çene osteotomisi yapılan yetişkin kadın hastalarda menstrual siklusun postoperatif morbitideye olan etkisinin araştırılmasıdır.

Bu klinik çalışma tek merkezli, prospektif, çift kör, randomize bir çalışma olarak planlanmıştır. Çalışmaya dâhil edilen sınıf 3 anomaliye sahip 18-35 yaş aralığında düzenli menstrual siklusa sahip kadın hastalar menstrual siklus döngü süreçlerindeki ovaryan siklus aşamalarına göre iki gruba ayrılmıştır. Bu fazlar hastanın adet tarihine göre hesaplanarak belirlenmiştir. Grup I foliküler faz, Grup II luteal faz olarak belirlenmiştir. Ağrı ölçümü için VAS skalası postoperatif 1, 2, 3, 6, 9, 12, 24, 36, 48, 60, 72 saat ve 4, 5, 6, 7. gün olarak kaydedilmiştir. Ayrıca toplam analjezi tüketimi de kaydedilmiştir. Postoperatif ödem stereofotogrametri (3dMD Vultus) yöntemi ile postoperatif 1, 2, 3, 7, 14. gün ile 1, 2, 3. aylarda yapılan ölçümler ile kaydedilmiştir. Bulantı ve kusma postoperatif dönemde takip edilmiş ve kaydedilmiştir. Hastaların ayrıca yaş, ameliyat süresi, intraoperatif kanama miktarı, cerrahi hareket miktarları diğer değişkenler olarak belirlenmiş ve kaydedilmiştir. Veriler TURCOSA (Turcosa

Analitik Çözümlemeler Ltd. Şti, www.turcosa.com.tr) istatistik yazılımında gerçekleştirilmiş ve anlamlılık düzeyi $p<0,05$ olarak kabul edilmiştir.

Çalışmaya toplam 24 hasta dahil edilmiştir. Foliküler faz grubunda ($n=12$) hastaların yaş ortalaması 20.0 (19.0-21.8) iken luteal faz grubunda ($n=12$) ise 21.0 (19.3-22.8) olarak bulunmuştur. Hastalarda yaş, ameliyat süresi, cerrahi hareket miktarları benzer bulunmuş ve gruplar arasında istatistiksel bir farklılığın olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). İntraoperatif kanama luteal fazda foliküler faza göre daha az olmasına rağmen anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0.068$). Total ortalama VAS değerleri luteal faz hastalarında foliküler faz hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu ($p=0,039$). Postoperatif ödem açısından luteal fazda foliküler faza göre 7, 14, ve 21. günde ödem daha düşük ölçüldü ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p <0,05$).

Bu çalışmanın sonuçlarına göre ortognatik cerrahi ameliyatı planlanan kadın hastalarda menstrual siklusun luteal fazında ameliyatın yapılması postoperatif morbiditeyi azaltmak için tercih edilebilir. Bununla birlikte bu çalışmanın sonuçlarının daha iyi yorumlanabilmesi ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Menstrual siklus; Morbidite; Ortognatik cerrahi; Postoperatif ağrı; Postoperatif ödem.

DOES MENSTRUAL CYCLE AFFECT MORBIDITY RELATED TO ORTHOGNATHIC SURGERY? PROSPECTIVE STUDY

Elvin QULIYEV

Erciyes University, Institute of Health Sciences

Department of Oral and Maxillofacial Surgery

PhD Thesis, June 2021

Advisors: Assoc. Dr. Ahmet Emin DEMİRBAŞ, Dr. Lecturer Fatma DOĞRUEL

ABSTRACT

Orthognathic surgery is one of the major surgical operations in maxillofacial surgery and postoperative morbidities affecting the physical condition are common after this surgery. The menstrual cycle that includes follicular and luteal phases is defined as the cyclical change that is regulated by hormones from the first to the last menstrual period in women and repeats every 21-35 days. Hormonal changes that occur during this cycle in women may have an effect on central neuromodulation mechanisms, primarily the pain mechanism. In this study, it is hypothesized that menstrual cycle phases may have different effects on postoperative morbidity in orthognathic surgery. The aim of this study was to investigate the effect of the menstrual cycle on postoperative morbidity in adult female patients who underwent double jaw osteotomy in different menstrual cycle phases.

This clinical study was planned as a single-center, controlled, prospective, double-blind, randomized study. Female patients have regular menstrual cycles between the ages of 18-35 with class 3 anomalies included in the study and were divided into two groups according to the ovarian cycle stages in the menstrual cycle processes. These phases were calculated and determined according to the patient's menstrual date. Group I was determined as the follicular phase, while group II was the luteal phase. The VAS scale for pain measurement was recorded as 1, 2, 3, 6, 9, 12, 24, 36, 48, 60, 72 hours and 4, 5, 6, 7th days postoperatively. In addition, the total consumption of analgesia was also recorded. Postoperative edema was recorded by stereophotogrammetry (3dMD Vultus) method, with measurements performed on postoperative 1st, 2nd, 3rd, 7th, 14th days and 1st, 2nd, and 3rd months. Nausea and vomiting were followed up and recorded in

the postoperative period. Also, age, operation time, intraoperative bleeding amount, and amount of the surgical movement of the patients were determined and recorded as other variables. The data were performed in TURCOSA (Turcosa Analytics Ltd. Şti, www.turcosa.com.tr) statistical software and the level of significance was accepted as $p < 0.05$.

A total of 24 patients were included in the study. While the mean age of the patients in the follicular phase group ($n = 12$) was 20.0 (19.0-21.8), it was 21.0 (19.3-22.8) in the luteal phase group ($n = 12$). The age, operation time, and the amount of surgical movements in the patients were found to be similar, and there was no statistical difference between the groups ($p > 0.05$). Although intraoperative bleeding was less in the luteal phase compared to the follicular phase, no significant difference was found ($p = 0.068$). Total mean VAS values were significantly lower in the luteal phase compared to the follicular phase ($p = 0.039$). In terms of the postoperative edema, the edema in the luteal phase was lower on the 7th, 14th, and 21st days compared to the follicular phase and a statistically significant difference was found ($p < 0.05$).

According to the results of this study, orthognathic surgery may be performed in the luteal phase of the menstrual cycle in female patients to reduce postoperative morbidity. However, further studies are needed to better understand the results of this study.

Keywords: Menstrual cycle; Morbidity; Orthognathic surgery; Postoperative edema; Postoperative pain.

İÇİNDEKİLER

İÇ KAPAK.....	i
BİLİMSEL ETİĞE UYGUNLUK.....	ii
YÖNERGEYE UYGUNLUK SAYFASI.....	iii
ONAY	iv
ÖZET.....	vi
ABSTRACT.....	viii
İÇİNDEKİLER	x
KISALTMALAR.....	xiv
TABLolar LİSTESİ.....	xv
ŞEKİLLER LİSTESİ	xvi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ortognatik Cerrahi.....	3
2.1.1. Mandibular Osteotomilerin Tarihçesi.....	4
2.1.1.1. Mandibular Ortognatik Cerrahi Teknikler.....	7
2.1.1.2. Bilateral Sagital Split Ramus Osteotomisi	7
2.1.2. Maksiller Osteotomilerin Tarihçesi	11
2.1.3. Maksiller Ortognatik Cerrahi Teknikleri.....	12
2.1.3.1. Le Fort I Osteotomi	12
2.1.4. Ortognatik Cerrahinin Komplikasyonları.....	15
2.2. Ödem	17
2.2.1. Ödem Kontrol Yöntemleri.....	18
2.2.2.Ödem Ölçüm Yöntemleri	21
2.2.2.1.Stereofotogrametri	22
2.2.2.2. 3dMDface Sistemi	23

2.3.Ağrı.....	24
2.3.1.Ağrının Sınıflandırılması.....	24
2.3.2. Ağrının Nörofizyolojisi	27
2.3.3.Ağrı Yolakları.....	29
2.3.3.1.Birinci Sıra Nöronlar	29
2.3.3.2.İkinci Sıra Nöronlar	29
2.3.3.3.Üçüncü Sıra Nöronlar	31
2.3.4.Nosisepsiyon.....	34
2.3.4.1.Transdüksiyon.....	34
2.3.4.2.Transmisyon	34
2.3.4.3.Modülasyon	35
2.3.4.4.Persepsiyon (algılama).....	35
2.3.5.Periferal Sensitizasyon	35
2.3.6.Santral Sensitizasyon.....	36
2.3.7. Postoperatif Ağrı	36
2.3.7.1. Postoperatif Ağrı Tanımı	36
2.3.7.2.Ortognatik Cerrahi Sonrası Postoperatif Ağrı	37
2.3.7.3.Postoperatif Ağrının Akut ve Kronik Etkileri	38
2.3.7.4.Postoperatif Ağrıda Sistemik Yanıtlar.....	39
2.3.7.5.Postoperatif Ağrının Değerlendirilmesi.....	40
2.3.7.6.Postoperatif Ağrı Tedavisi.....	45
2.3.8. Sistemik Analjezik Teknikler	48
2.3.8.1. Opioidler	48
2.3.8.2. Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar	49
2.3.8.2.1.Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların sınıflandırılması	52

2.3.8.2.2. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların yan etkileri	52
2.3.8.3.Ketamin.....	54
2.3.8.4. Tramadol.....	54
2.3.9. Hasta Kontrollü Analjezi (HKA).....	55
2.4. Menstrual Siklus.....	57
2.4.1. Hipotalamo-Hipofizer Aks:	58
2.4.1.1. Ön hipofiz hormonları:	59
2.4.1.2. Arka hipofiz hormonu:	59
2.4.2.Ovaryan siklus:	60
2.4.3.Foliküler faz:	61
2.4.3.1.Primordial folikül:	61
2.4.3.2. Preantral Folikül:	62
2.4.3.3. Antral Folikül:	63
2.4.3.4. Preovulatuar Folikül:	65
2.4.4. Luteal Faz:	68
2.5. Endometriyal Siklus	69
2.5.1. Proliferatif Faz.....	70
2.5.2. Sekretuar Faz	70
2.6. Seks Steroid Hormonları:	71
2.6.1. Östrojen:	71
2.6.2. Progesteron:	71
2.7. Menstrual siklus ve ağrı mekanizması	72
3. GEREÇ VE YÖNTEM	75
3.1.Çalışma Dizaynı	75
3.2.Hasta Seçim Kriterleri.....	75
3.3.Ameliyat Öncesi İlaç Uygulamaları:	76

3.4.Cerrahi Prosedür:.....	76
3.5.Postoperatif Hasta Bakımı.....	78
3.6.Ağrının Değerlendirilmesi.....	79
3.7.Ödemin Değerlendirilmesi	80
3.8.İstatistiksel Analiz	82
3.9.Tezimizde post pover analizi yapılmıştır	83
4. BULGULAR.....	84
4.1. Demografik Bulgular	84
4.2. Analjezik kullanımı.....	87
4.3. Ödem Bulguları.....	89
4.4. Bulantı ve Kusma.....	91
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	92
6. KAYNAKLAR	103
EKLER	
ÖZGEÇMİŞ	

KISALTMALAR

ACCS :	Analog Renkli Devamlı Skala Analogue Chromatic Continuous Scale
ACTH:	Adrenokortikotropik hormon
ADH:	Antidiüretik hormon
ADH:	Antidiüretik hormon
AML:	Anti-Müllerian hormone
BMP:	Bone mineral protein veya kemik morfogenetik protein
CMM:	Karşıt yöntem karşılaştırılması
DPQ :	Dartmouth Ağrı Anketi
FSH:	Folikül Stimüle Hormon
GnRH:	Gondotropin salgılayıcı hormon
HKA :	Hasta Kontrollü Analjezi
LH:	Luteinleştirici hormon
MEAK:	Minimum etkili analjezik konsantrasyonu
MLD :	Manuel lenf drenajı
MMP:	Matris mettaloproteinaz
MPAC:	Hatırlatıcılı Ağrı Değerlendirme Kartı
MPQ :	McGill Ağrı Anketi
NO :	Nitrik oksit
NRS :	Sayısal Değerlendirme Skalaları Numerical Rating Scale
NSAID :	Non-steroidal antiinflamatuar ilaçlar
OMI :	Oosit olgunlaşma inhibitörü
PPP:	Ağrı Algılama Profili
TENS:	Transkütan elektriksel sinir stimülasyonu
TME:	Temporomandibular eklem
VAP :	Vazoaktif İntestinal peptid
VAS :	Görsel Analog Skala Visual Analogue Scale
VAS:	Vizuel Analog <i>Skalası</i>
VDS :	Sözel Tanımlama Skalaları Verbal Descriptor Scales

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 2.1.	Ortognatik cerrahi sonrasında maksillada karşılaşılabilecek komplikasyonlar.....	16
Tablo 2.2.	Ortognatik cerrahi sonrası mandibulada görülebilecek komplikasyonlar.....	16
Tablo 2.3.	Ağrı Değerlendirme Yöntemleri	42
Tablo 2.4.	Postoperatif Ağrının Yan Etkileri	45
Tablo 2.5.	Postoperatif analjezinin monitörizasyonu ve kaydedilmesi.....	48
Tablo 2.6.	NSAİİ'lerin sınıflandırılması	52
Tablo 2.7.	Fazlar ve gelişim basamakları.....	60
Tablo 4.1.	Demografik veriler.....	84
Tablo 4.2.	Operasyon ile ilgili değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması.	85
Tablo 4.3.	VAS ortalamalarının zamana göre ve gruplar arası karşılaştırılması	86
Tablo 4.4.	Postoperatif analjezik ihtiyacının değerlendirilmesi.....	87
Tablo 4.5.	Postoperatif ödem ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması.....	90

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 2.1.	Hullihen'in mandibular subapikal osteotomisi	4
Şekil 2.2.	(A) Blair'in mandibular "body" osteotomisi, (B) Blair'in mandibular ramus osteotomisi, (C) Limberg'in oblik ramus osteotomisi	5
Şekil 2.3.	(A) Ters "L" osteotomisi, (B) "C" osteotomisi.....	6
Şekil 2.4.	Sagittal split ramus osteotomisinin modifikasyonları. (A) Obwegeser ve Trauner'in tekniği, (B) DalPont modifikasyonu, (C) Hunsuck modifikasyonu.....	7
Şekil 2.5.	Sagittal Split Ramus Osteotomisinin Modifikasyonları.....	8
Şekil 2.6.	(A) Mukoza insizyonu, (B) Subperiostal diseksiyon, (C) Lingulanın tanımlanması (Reyneke, 2003).....	9
Şekil 2.7.	(A) Medial horizontal kemik kesisi, (B) Mandibular vertikal gövde kesisi (Reyneke, 2003)	10
Şekil 2.8.	Split Aşamasında seperatörlerin yerleştirilmesi(Reyneke, 2003)	11
Şekil 2.9.	(A) Horizontal İnsizyon, (B) Mukoperiostal Flep Diseksiyonu.....	13
Şekil 2.10.	(A) Bukkal kortikal kemik kesisi, (B) Pterygomaksiller birleşimin ayrılması	14
Şekil 2.11.	(A) Anterior maksillaya uygulanan parmak basıncı ile downfracture, (B) Maksillanın tüm yönlerde mobilizasyonu	14
Şekil 2.12.	Ağrı Yolakları	33
Şekil 2.13.	Ağrı yolağı ve etkilenebildiği noktalar.....	33
Şekil 2.14.	VAS, VRS, NRS gibi ağrı değerlendirme skalaları 107	44
Şekil 2.15.	COX mekanizması	51
Şekil 2.17.	Oogoniumların oosite dönüşümü	62
Şekil 2.18.	Folikülün büyümesi (DA, no date).....	65
Şekil 2.19.	Gonadotropinler ve ovaryan hormonlar (Hoffman and Williams, 2012)....	66
Şekil 3.1.	VAS skalası.....	79
Şekil 3.2.	3dMD Face Sistemi ile 3 boyutlu fotoğrafların alınması.....	80
Şekil 3.3.	3 boyutlu görüntülerin karşılaştırılması	81

Şekil 3.4.	Hacim Değerlendirmesi.....	82
Şekil 4.1.	Grupların ortalama VAS değerlerinin zamana göre karşılaştırılması	87
Şekil 4.2.	Postoperatif Tramadol hidroklorür ihtiyacının ortalama ve maksimum dozunun gösterilmiştir.....	88
Şekil 4.3.	Postoperatif parasetamol ihtiyacının ortalama ve maksimum dozunun gösterilmesi	89
Şekil 4.4.	Postoperatif ödem değerlerinin zamana göre seyri	91



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ortognatik cerrahinin temel hedefi konjenital veya gelişimsel olarak oluşan dentofasiyal deformiteleri düzeltmektir (Gonçales *et al.* 2014). Ortognatik cerrahi sonrasında postoperatif dönemde doku hasarıyla meydana gelen inflamasyon sonucu hastalarda ağrı, ödem, bulantı, kusma, gibi fiziksel durumu etkileyen morbidite ile sosyal ve fonksiyonel yetersizlikler sık görülmektedir (Phillips and Blakey III, 2008; Phillips, Blakey III and Jaskolka, 2008). Ameliyat sonrası genelde ilk 2 hafta içerisinde ödem dışındaki semptomlar gerileme göstermektedir (Jaskolka, 2008). Hasta memnuniyetini değerlendiren çalışmalar incelendiğinde ortognatik cerrahi sonrasında ağrı, ödem, uyuşukluk, konuşma bozuklukları ve beklenti farkının büyük olması hasta memnuniyetinin düştüğünü göstermiştir (Flanary and Alexander, 1983; Kiyak *et al.* 1984; Kiyak, Vitaliano and Crinean, 1988; Neal and Kiyak, 1991). Ameliyat sonrasındaki inflamasyonun yönetimi bu nedenle önemlidir. Maksillofasiyal cerrahide inflamasyon yanıtını kontrol etmek için çeşitli yöntemler tarif edilmiştir. İnflamasyonun belirtilerinden olan ağrı ve ödemin kontrolünde steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAİİ), kortikosteroidler ve opioid analjezikler kullanılabilir.

İnflamasyon belirteçleri hormonal düzeylerden de etkilenmektedir. Kadınlarda menstrual siklus; yumurtlamadan önce ortalama 10-14 gün önce süren foliküler fazı; yumurtlamadan ortalama 14 gün sonra süren luteal fazı içerir.

Foliküler fazda östrojen baskın iken, progesteron konsantrasyonları düşük kalır. Ancak adet döngüsünün ikinci yarısı olan luteal (sekretuar) fazda progesteron korpus luteumdan salgılanır ve böylece baskın steroid hormon haline gelir (Vander, Sherman and Luciano, 1998). Bu hormonların ağrı duyarlılığı üzerindeki net etkisi muhtemelen onların pronosiseptif ve antinosiseptif etkilerinin toplamına (Martin, 2009) ve/ veya östrojen ve progesteron arasındaki etkileşime bağlıdır. Hormonlar ve nosisepsiyon arasındaki ilişki ve altta yatan mekanizmalar henüz aydınlatılmamasına rağmen (Sherman and LeResche, 2006; Klatzkin, Mechlin and Girdler, 2010), hayvanlarda

östrojen ve progesteronun analjezik etkileri belgelenmiştir (Fillingim and Ness, 2000). Menstrual siklustaki sodyum ve su tutulumunun hormonlara bağlı olarak değişim gösterdiği bilinmektedir. Östradiol, endotelde vazodilatasyonu artırırken ve progesteron vasküler geçirgenliği artırır. Bu amaçla menstrual siklusun postoperatif morbidite üzerindeki etkisini incelemek amacıyla invivo ve invitro pek çok çalışma yapılmaktadır.

Menstrual siklus fazlarının ortognatik cerrahide postoperatif morbitide üzerinde farklı etkileri olabileceği düşünülmektedir ve literatürde ortognatik cerrahi ile menstrual siklusun postoperatif morbitiye olan etkisini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı farklı menstrual siklus fazlarında çift çene osteotomisi yapılan yetişkin kadın hastalarda menstrual siklusun postoperatif morbitideye olan etkisinin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ortognatik Cerrahi

Ortognatik cerrahi büyüme ve gelişim döneminde edinsel ya da konjenital deformiteler nedeniyle meydana gelen şiddetli iskeletsel bozukluğu tedavi etmek için uygulanan majör girişimleri kapsar (Gonçales *et al.* 2014). Bu deformiteler estetik, fonksiyonel ve fonasyonel bozukluklara neden olmaktadır. Ortaya çıkan bu bozukluk bağlı olduğu sistemleri ve organları etkiler. Fiziksel etkilerinin yanı sıra bireylerin yaşam kalitesini de etkileyerek psikososyal sorunlara neden olmaktadır (Reyneke, 2003). Bu amaçla ortognatik cerrahi ameliyatı fonksiyon ve fonasyonun düzeltilmesinin yanı sıra, yüz estetiğinin de beklenen forma ulaşmasını sağlamalıdır (Reyneke, 2003). Ortognatik cerrahi, estetik amacıyla yapılabileceği gibi, hastanın mevcut durumdaki okluzyonunu düzelterek çiğneme ve fonksiyon bozukluklarının düzeltilmesini amaçlamalıdır. Ayrıca nefes almada yaşanan zorlukların düzeltilmesi ve konuşma problemlerinin giderilmesi amacıyla da yapılmaktadır. Ortognatik tedavi, genellikle ameliyattan önce ve ameliyat sonrasında ortodonti ile birlikte uzun yıllar sürebilen multidisipliner takım çalışması gerektirmektedir (Shaw, Kumar and Dodds, 2010).

Ortognatik cerrahinin endikasyonları arasında;

- Sınıf 2 ve Sınıf 3 iskeletsel deformite nedenli çene anomalisi olan hastalar
- Anterior açık kapanış ve çene asimetrisi gibi iskeletsel dental anomalileri bulunan hastalar,
- Temporomandibular eklem problemi olan hastalar,
- Obstrüktif uyku apnesi olan hastalar,
- Dudak damak yarıklı hastalar,
- Hemifasial mikrosomi gibi konjenital deformitelere sahip hastalar,

- Travma sonrası oluşan kemik deformiteleri ve maloklüzyonlar yer alır (Larsen, 2017).

Dentofasiyal deformitelerin düzeltilmesi amacıyla en sık uygulanan cerrahi işlem üst çenede uygulanan Le Fort I osteotomisi ve alt çenede uygulanan bilateral sagittal split ramus osteotomisidir (BSSO). İdeal ve stabil okluzyona ortodontik tedavi ile ortognatik cerrahinin iş birliği sonucunda ulaşılır.

2.1.1. Mandibular Osteotomilerin Tarihçesi

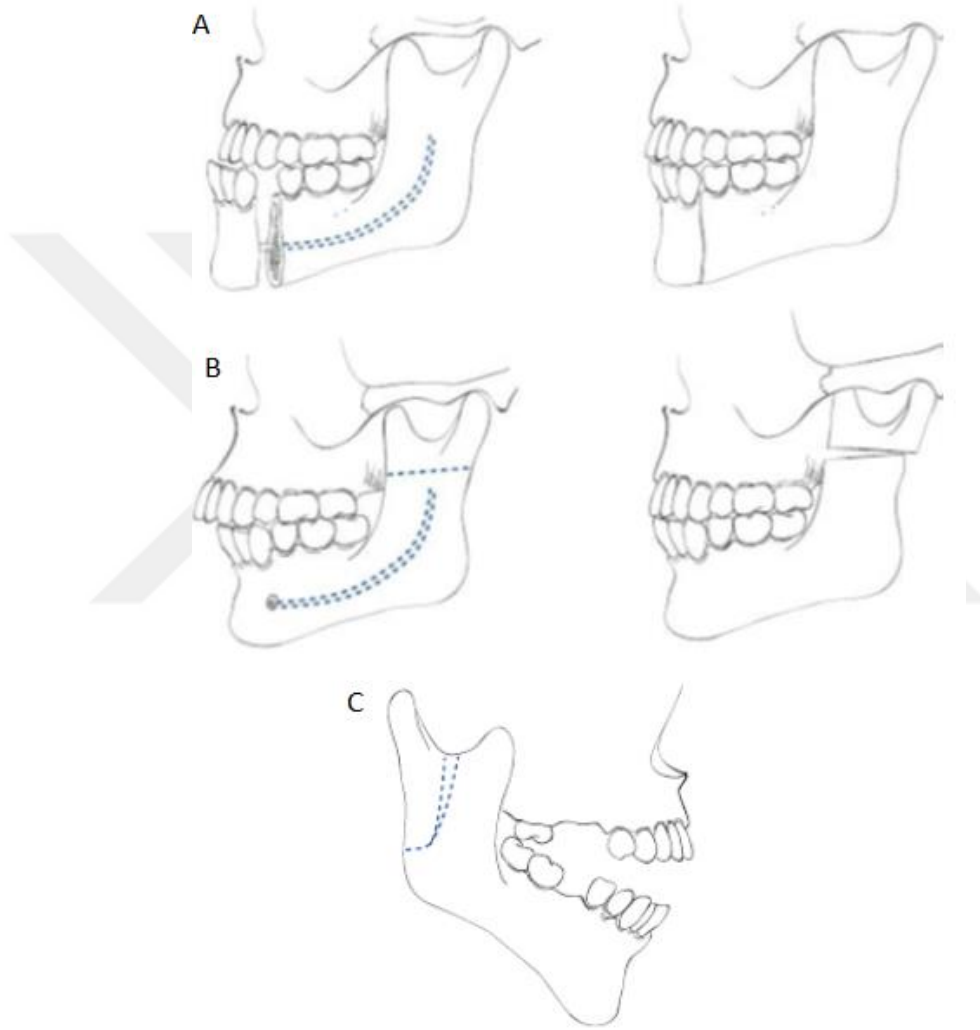
Ortognatik cerrahi günümüze kadar pek çok araştırmacı tarafından tanımlanmıştır. 1849 yılında ilk mandibular osteotomi Hullinhen tarafından anterior open bite nedenli mandibular prognatizm hastasına uygulanmıştır. Anterior subapikal osteotomi olarak adlandırılan günümüzdeki uygulamaya benzer bir teknik ile maloklüzyonları tedavi etmeye çalışmıştır (Şekil 1.1) (Bloomquist and Lee, 2004)



Şekil 2.1. Hullihen'in mandibular subapikal osteotomisi (Bloomquist and Lee, 2004).

İlk tanımlanan halinden sonra üzerinde çok fazla çalışma bulunmayan bu teknik 1906 yılında Blair tarafından mandibular prognatisi olan bir hastaya “body” osteotomisi ile geliştirilmiştir. Günümüzde geçerliliğini yitirseye, Blair tarafından tanımlanan bu yöntem 1970’li yıllara kadar modifikasyona uğramadan kullanılmıştır (Hausamen, 2001)(Şekil 1.2A). Ek olarak Blair 1907 yılında mandibulanın horizontal düzlemdeki anomalilerinin düzeltilmek amacıyla ilk defa Horizontal Ramus Osteotomisi’ni uygulamıştır (Şekil 1.2B) (Bloomquist and Lee, 2004).

Limberg 1925 yılında osteotomi hattını ramusun posterior sınırına yakın olacak şekilde mandibulanın sigmoid çentiğinden angulusun üst kısmına uzanan oblik bir kesi olacak şekilde taşıyarak subkondiler posterior oblik ramus osteotomisini tanımlamıştır (Şekil 2.2C) (Bloomquist and Lee, 2004).

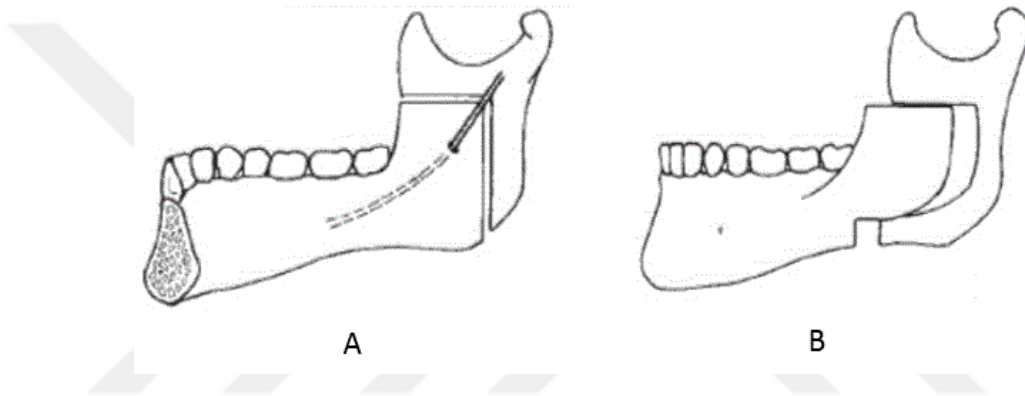


Şekil 2.2. (A) Blair'in mandibular "body" osteotomisi, **(B)** Blair'in mandibular ramus osteotomisi, **(C)** Limberg'in oblik ramus osteotomisi (Bloomquist and Lee, 2004)

Caldwell ve Letterman, Limberg tarafından tanımlanan subkondikoler posterior ramus osteotomisini 1954 yılında modifiye etmişlerdir. Vertikal Ramus Osteotomisi olarak tanımlanan bu cerrahi teknikte osteotomi hattı sigmoid çentikten başlayarak angulusun anterior kısmında mandibula alt kenarına kadar uzatılmıştır. Bu teknikte osteotomi hattı mandibular foramenin posterioruna taşınarak sinir hasarı riski düşürülmüştür. Hinds ve arkadaşlarının 1970 yılında tanımladıkları İntraoral Ramus Osteotomisi günümüzde ileri

derecede mandibular prognatisi olan hastaların tedavisinde hala klinik geçerliliğini sürdüren bir teknik olmuştur (Mathes and Hentz, 2006).

Ters “L” osteotomisi; subkondiler posterior oblik ramus osteotomisi modifiye edilerek 1927 yılında Wassmund tarafından tanımlanmıştır (Şekil 1.3A). Bu osteotomi 1968 yılında Caldwell ve arkadaşları tarafından mandibula alt kenarı hizasında horizontal bir kesi yapılarak modifiye edilmiş ve “C” osteotomi olarak adlandırılmıştır (Şekil 1.3B). Eklenen bu osteotomi hattı mandibular ilerletme cerrahisinde greftleme ihtiyacını ortadan kaldırmıştır (Bloomquist and Lee, 2004).

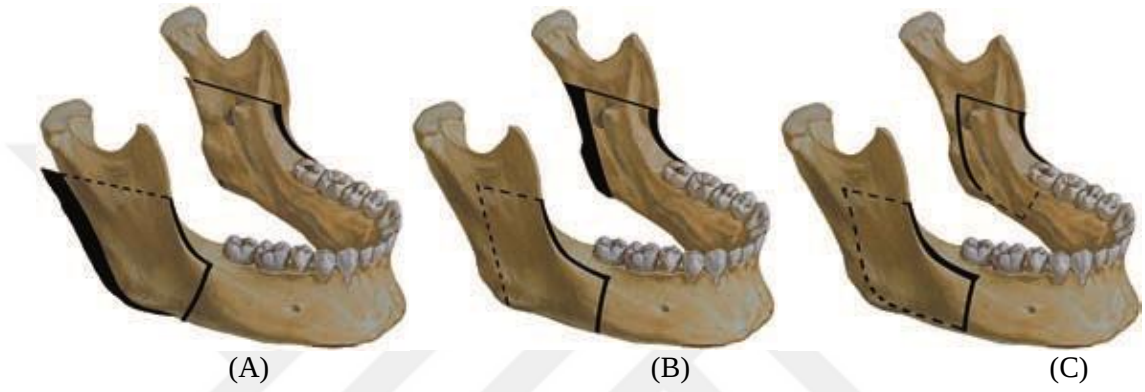


Şekil 2.3. (A) Ters “L” osteotomisi, (B) “C” osteotomisi (Bloomquist and Lee, 2004)

Mandibulanın geriye doğru hareket ettirilmesinde kullanılan cerrahi yöntemler, ilerletilmesine yönelik cerrahi yöntemlere göre daha yaygın olarak kullanılmaktadır. Temel sebeplerden biri alt çenenin ilerletme hareketine karşı suprahyooid kas grubunun karşıt aktivitesi nedeniyle yeterli stabilitenin sağlanmayacağının düşünülmesi ve sıklıkla ortaya çıkan greftleme ihtiyacıdır (Bloomquist and Lee, 2004).

1957 yılında literatüre büyük katkı sağlayan Hugo Obwegeser ve Richard Trauner tarafından mandibular prognati ve mandibular retrognatinin düzeltilmesi için tanımlanan sagittal split ramus osteotomisi tekniğiyle mandibular ortognatik cerrahide yeni bir dönem başlamıştır. Bu yöntemle mandibulada oluşturulan osteotomi hattı sonrasında proksimal ve distal segment olarak iki segment elde edilmiş ve temas artırılarak greft gerekliliği en aza inmiştir (Bloomquist and Lee, 2004). Sagittal split ramus osteotomisi 1961 yılında Dalpont modifiye etmiştir. Dalpont yaptığı modifikasyonla mandibular bukkal kemikteki osteotomi hattını distaldeki molar dişin posterioruna kadar vertikal şekilde uzatarak segmentler arasındaki temas alanını artırmıştır (Şekil 1.4B) (Dal, 1961).

1968’de Hunsuck medial kortikal kesi hattını ramusun arka kenarından lingulanın hemen arkasına taşıyarak tekniği güvenilir ve kolaylıkla uygulanabilir forma getirmiştir. Musculus pterygoideus medialisin proksimal segmentteki insersiyosu korunarak mandibular ilerletme ve rotasyonlarda distal segmentin hareket etmesini engellemenin önüne geçilmiştir (Şekil 1.4C) (Mathes and Hentz, 2006).



Şekil 2.4. Sagittal split ramus osteotomisinin modifikasyonları. **(A)** Obwegeser ve Trauner’in tekniği, **(B)** DalPont modifikasyonu, **(C)** Hunsuck modifikasyonu (Bogusiak and Arkuszewski, 2013)

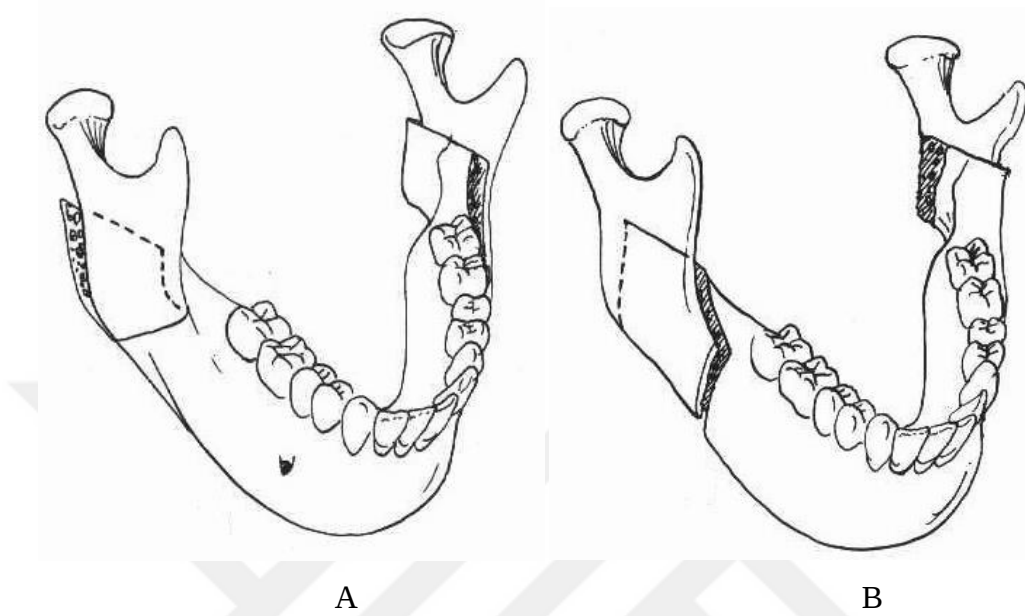
Bilateral sagittal split ramus osteotomisi (BSSO) günümüzde mandibular ortognatik cerrahi yöntemler içerisinde en yaygın olarak kullanılan yöntemidir. Bu teknik mandibulanın istenilen pozisyon ve yönlerde tekraradan konumlandırılmasına olanak sağlamakta olup uygulaması kolaydır. Kemik temas yüzeyinin genişlemesi sayesinde stabilitenin korunmasına imkan sağlayarak İMF gereksinimini azaltmaktadır (Stearns, Fonseca and Saker, 2000; Bloomquist and Lee, 2004).

2.1.1.1. Mandibular Ortognatik Cerrahi Teknikler

2.1.1.2. Bilateral Sagittal Split Ramus Osteotomisi

Bilateral sagittal split osteotomisi 1957 yılında Obwegeser ve Trauner tarafından tanımlanmıştır (Şekil 1.5A). 1961’de Dalpont BSSO da yaptığı modifikasyonla mandibular prognati ve retrognatinin tedavisinde etkin rol oynamıştır (Şekil 1.5B). Bilateral sagittal split osteotomisi simetrik veya asimetrik ileri ya da geri konumlandırma için kullanılır (Lupori, Kewitt and Van Sickels, 2000). Horizontal

yöndeki deformitelrin tedavisi de dahil olmak üzere etkin bir yöntemdir (Bloomquist and Lee, 2004).



Şekil 2.5. Sagittal Split Ramus Osteotomisinin Modifikasyonları.

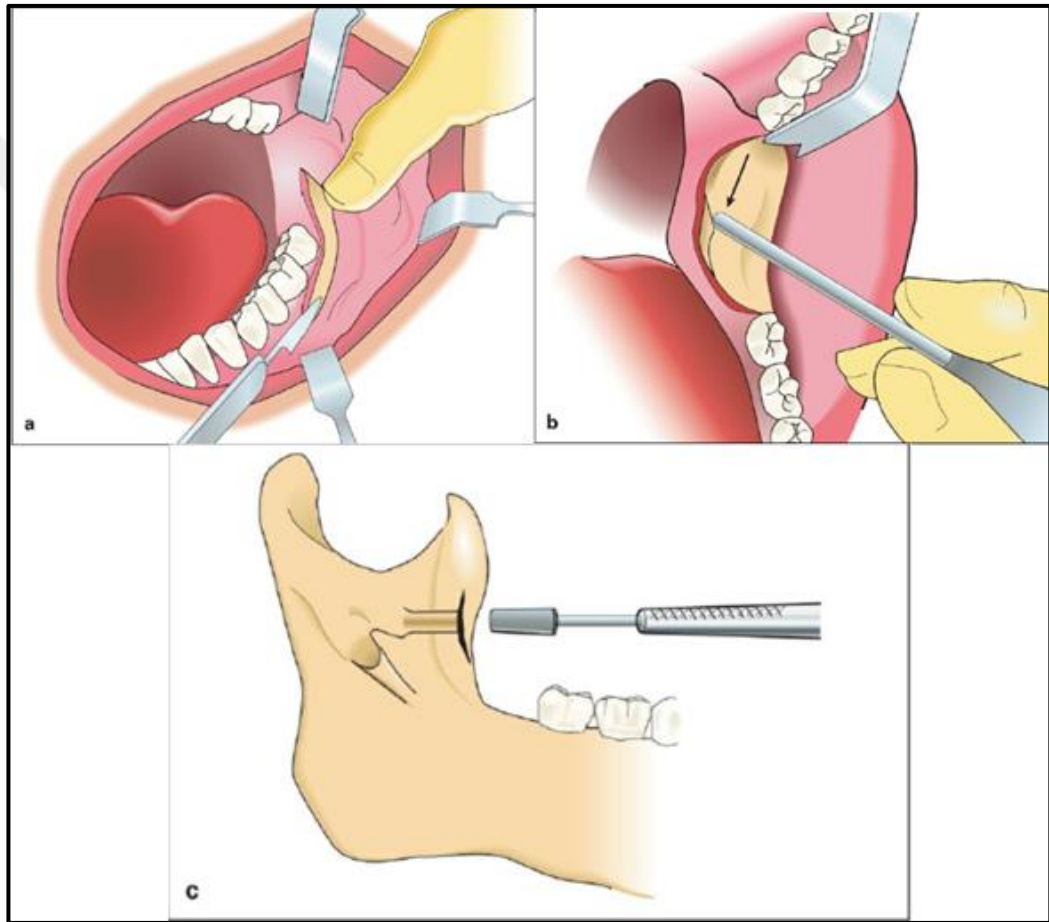
A: Obwegeser ve Trauner'in Tekniği (Obwegeser, 1955)

B: Dalpont Modifikasyonu (Dal, 1961)

Cerrahi teknik

- Hasta genel anestezi altında nazotrakeal entübe edilir ve ameliyathane sterilizasyon şartlarına uygun şekilde hazırlanır.
- Cerrahi sahada anestezi sağlanması ve vazokonstriksiyon amaçlı 10 dakika önce ramusun bukkali ve lingualine, mandibulanın angulus ve korpus bölgelerine vazokonstriktör içeren bir lokal anestetik (1:100000 konsantrasyonda epinefrin) yapılır. Dudak bölgesine cerrahi prosedür süresince steroidli pomad uygulanmalıdır (Reyneke, 2003).
- İnsizyon mukoza, kas ve periostu içerecek şekilde ramusun anterior kenarının üçte iki üst kısmından başlar, birinci molar dişin distaline kadar uzanır (Şekil 2.4.A). Mukoperiosteal flepin kapatılabilmesi ve suturasyonun kolay olması için insizyonun kenarında en az 5 mm'lik nonkeratinize dişeti bırakılmalıdır (Reyneke, 2003).

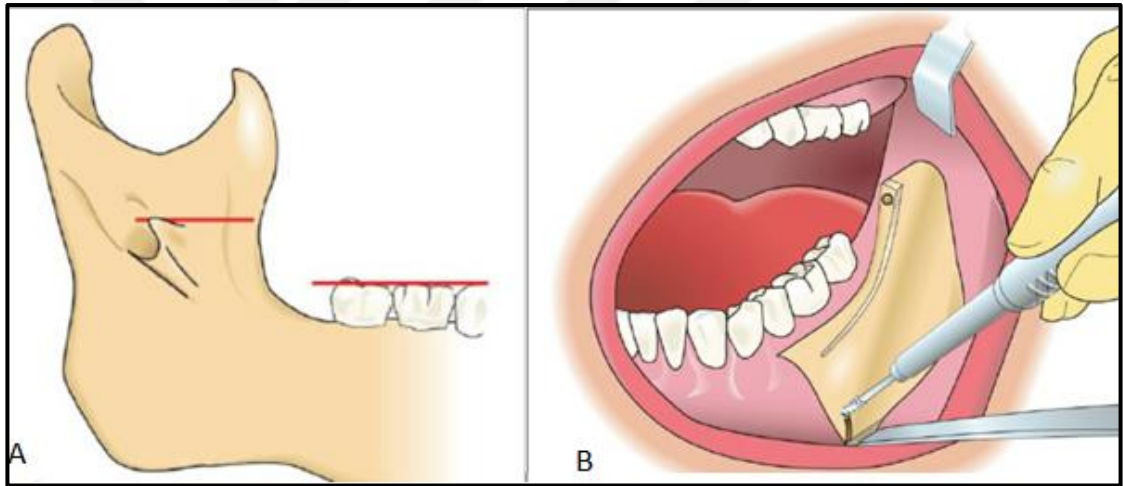
- Cerrah mukoperiosteal flebi mümkün olduğunca bukkale ve yukarıya doğru genişletilerek temporal ve massater kas atışmanlarını diseke etmelidir. Böylece ameliyat sahasının rahat görülmesine ve fiksasyonun daha rahat yapılmasına olanak sağlanır (Reyneke, 2003).
- Lingualde yapılacak olan diseksiyonda oblik sırttan başlanarak kemik teması kaybedilmeden mukoperiosteal flep kaldırılmalıdır (Şekil 2.4.B). Böylece lingula görülür kılınarak yeri belirlenmiş olur (Şekil 2.4.C) (Reyneke, 2003)



Şekil 2.6. (A) Mukoza insizyonu, (B) Subperiostal diseksiyon, (C) Lingulanın tanımlanması (Reyneke, 2003)

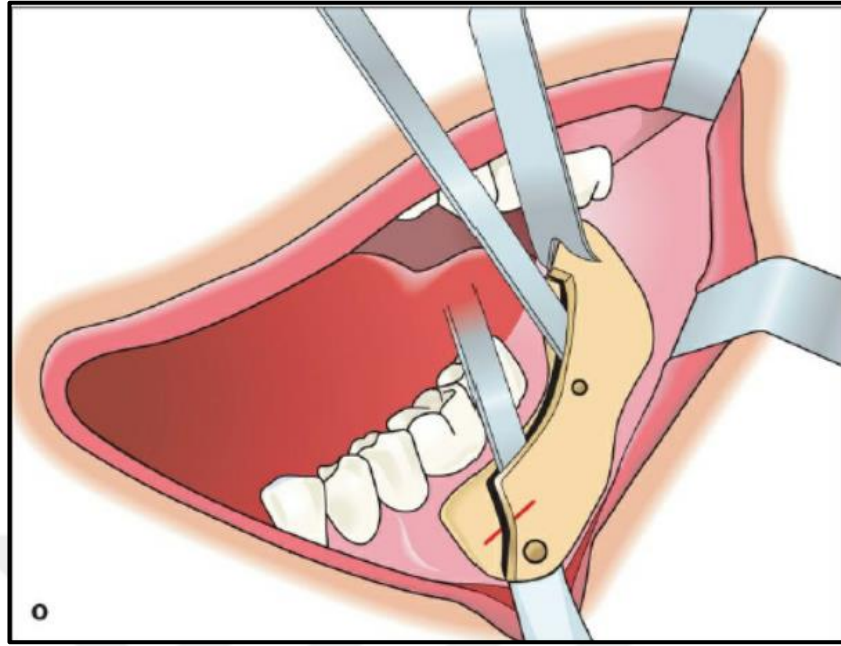
- Lingula diseksiyonu tanımlandıktan sonra, medial ramusta oluşturulan osteotomi fissür frez ya da Lindeman frezi ile okluzal yüzeye paralel şekilde yapılır. Osteotomi hattı lingulanın posterioruna uzanır ve lingual korteks üzerinde mandibulanın medüller kemiğine kadar devam edilir (Şekil 2.5.A) (Reyneke, 2003).

- Horizontal osteotomi medial kesinin süperiorundan başlar ve ikinci molar dişin mezialine kadar uzatılır. Kesi hattının bukkal korteks boyunca kemiğin medüller tabakasında yaklaşık 5 mm derinlikte yapıldığından emin olunmalıdır (Reyneke, 2003).
- Vertikal kesi hattını oluşturabilmek için mandibulaya body ekartörü yerleştirilir. Vertikal osteotomi hattı horizontal osteotomi hattının sonladığı 2. Molar dişin mesialinden mandibulanın inferior kenarına doğru tamamlanır (Şekil 2.5B).
- Mandibula corpusunun alt kenarının osteotomiye dâhil olması gerekmektedir. BSSO sınırı alt sınırdan kalmalı ve lingual korteksi içine almalıdır. İnferior alveolar sinirin bukkal kortekse ve alt kenara çok yakın olduğu hastalarda cerrah bu kesi hattını oluştururken dikkatli olmalıdır (Reyneke, 2003)



Şekil 2.7. (A) Medial horizontal kemik kesisi, (B) Mandibular vertikal gövde kesisi (Reyneke, 2003)

- Kesi hatları oluşturulduktan sonra devamlılığı kontrol edilmeli ve osteotom yardımıyla (10 mm genişliğinde) tamamen ayrılmalıdır. Osteotom bukkal kortekste kalmalı ve mandibula desteklenmelidir (Reyneke, 2003).
- Osteotomi tamamlandığında mandibula spreaderlar yardımı ile açılarak iki segmente ayrılır. Distal ve proksimal segmentler arasında akan nörovasküler paket kontrol edilmelidir (Şekil 2.6). Nörovasküle demet proksimal segmentte kaldı ise nazik bir şekilde distal segmente taşınmalıdır (Reyneke, 2003).



Şekil 2.8. Split Aşamasında seperatörlerin yerleştirilmesi(Reyneke, 2003)

- Ayırma işleminden sonra mandibulanın önceden planlan konumuna taşınması için rehber splintler yardımıyla intermaksiller fiksasyon yapılır. Proksimal segmentin pasif pozisyonu kontrol edilerek kondilde olası sapmaların önüne geçilir. Mandibula böylece yeni konumunda rijit olarak fikse edilir (Reyneke, 2003).

2.1.2. Maksiller Osteotomilerin Tarihçesi

Rene Le Fort tarafından kadavralar ile yapılan çalışmalarda tanımlanan farklı şiddet ve yönlerde künt travmalar günümüzde Le Fort sınıflandırması olarak bilinen maksiller yüz kırıklarını ve yüz kırıklarının düzlemlerini tariflemiştir. Le Fort I, II ve III tipi osteotomi çeşitleri Le Fort kırığına olan benzerliklerinden kaynaklanmaktadır(Naini and Gill, 2017). Von Langenback ilk maksiller osteotomiyi 1859 yılında nazal polip eksizyonunda kullanmıştır. Okluzyon problemlerini gidermek amacıyla anterior segmentte maksiller osteotomi ilk olarak 1921 yılında Chon-Stock tarafından yapılmıştır. Maksillanın bir bütün halinde sadece palatinal vasküler yapılarla beslenebileceği anlaşılan kadar segmental osteotomilere devam edilmiştir. Orta yüz deformitelerinin düzeltilmesi için Rene Le Fort tarafından tanımlanan Le Fort I osteotomisini Wassmund 1927 yılında uygulamıştır. Ancak maksillanın total mobilizasyonu ve yeniden konumlandırılması Axhausen tarafından 1934’de gerçekleştirilmiştir (Perciaccante and Bays, 2004).

1942 yılında maksillanın hareketlendirilebilmesi için pterigomaksiller bileşke ayrılmış ve eksternal traksiyon yöntemi ile iki aşamadan oluşan cerrahi girişimi denenmiştir.

Hugo Obwegeser 1965 yılında maksillanın tek seferde tüm düzlemlerde ayrılmasını sağlayarak stabil pozisyonlandırılmasını sağlamıştır. Bell ve ark. Le Fort I “down fracture” tekniğini maymunlar üzerinde yaptığı çalışma ile down fracture sonrası palatal, bukkal ve gingival mukozanın sağlam kaldığı durumlarda; palatinal arterin desteği kaybolursa bile maksiller segmentin beslendiği gösterilmiştir. Bell ve ark. total maksiller osteotomiyi takiben revaskülarizasyon fenomenini ve osseöz iyileşmeyi göstermişlerdir (Perciaccante and Bays, 2004).

Le Fort I osteotomi, maksiller ortognatik cerrahide en güvenilir ve en sık tercih edilen osteotomi yöntemidir.

2.1.3. Maksiller Ortognatik Cerrahi Teknikleri

2.1.3.1. Le Fort I Osteotomi

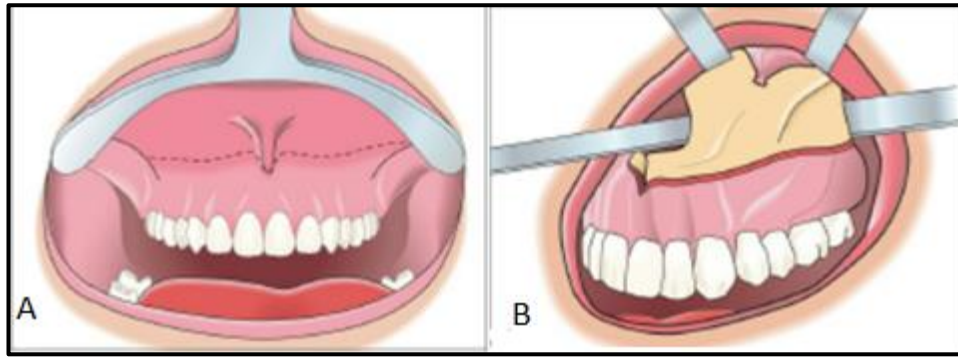
Ortognatik cerrahi prosedürleri içinde Le Fort I osteotomi, en güvenilir ve en sık tercih edilen osteotomi yöntemidir. Hastaların estetik ve fonksiyonel problemlerini etkin ve stabil bir şekilde düzeltmesi ve uyulmasının kolay olması sık tercih edilmesinin ana nedenleridir (Hoffman and Islam, 2008).

Maksillada uygulanan Le Fort I osteotomisi, maksillanın öne, arkaya, aşağı ve yukarı yönlerde hareket ederek yeniden konumlandırılmasını sağlar. Alt çene cerrahisi ile kombine edilebilir ve sonuçları öngörülebilir stabil bir prosedürdür (Proffit, White and Sarver, 2003). Le Fort I osteotomisi endikasyonları arasında; üst çenenin asimetrisi, üst çene hipoplazileri, üst çenenin vertikal yetersizliği veya fazlalığı olarak sayılabilir (Yamauchi *et al.* 2005). Alt çene kaynaklı open bite hastalarında da mandibular cerrahiye ek olarak uygulanması tedavinin stabilitesini artırmaktadır (Hausamen, 2001).

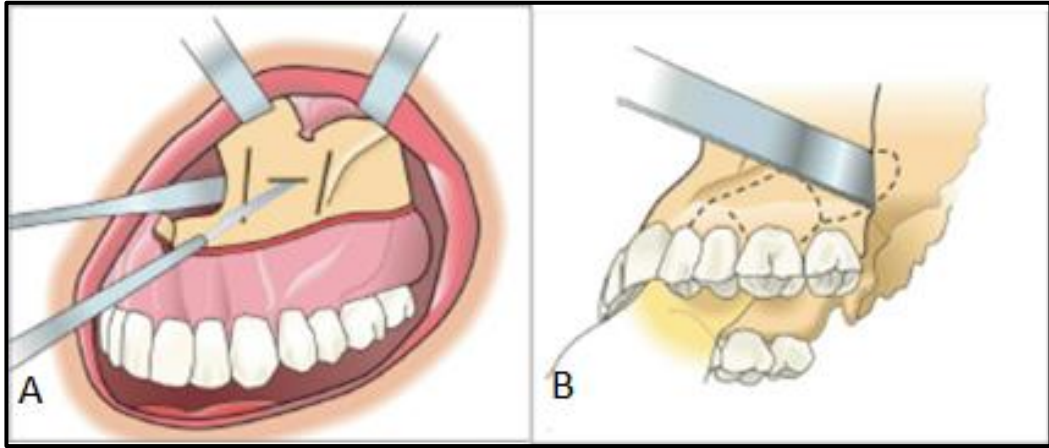
Cerrahi Teknik

- Le Fort I osteotomi genel anestezi altında hipotansif anestezi ile yapılarak kanamanın azaltılması amaçlanır.

- Maksillada vertikal değişimleri ölçebilmek için pek çok cerrah tarafından nasion bölgesine vida veya K teli konurken günümüzde metilen mavisi ile hareketsi stabil dokuda işaretleme sağlanmaktadır.
- İşleme başlamadan 10 dk önce vazokonstrüktör içeren (1:100000 konsantrasyonda epinefrin) bir lokal anestezi maksiller sulkusa ve tüber bölgesine subperiosteal olarak enjekte edilir.
- Vestibül sulkusta horizontal insizyon 15 nolu bistüri kullanılarak 16-26 nolu dişler arasında kalan alanda mukogingival bileşimin 2-3mm altında kalacak şekilde tam kat olarak yapılır (Şekil 2.1A) (Perciaccante and Bays, 2004; Reyneke, 2011).
- Subperiosteal flep kaldırılmasını takiben çift taraflı apertura priformisler açığa çıkarılır, anterior nasal spina diseke edilir. Mukoperiosteal flep pterygoid plaklara kadar masiller sinüsün lateral duvarını takip edecek şekilde bir bütün halinde kaldırılır. Nazal mukoza lateral nazal duvarlardan ve nazal tabandan dikkatlice ayrılarak diseke edilir. (Şekil 2.1B) (Perciaccante and Bays, 2004).

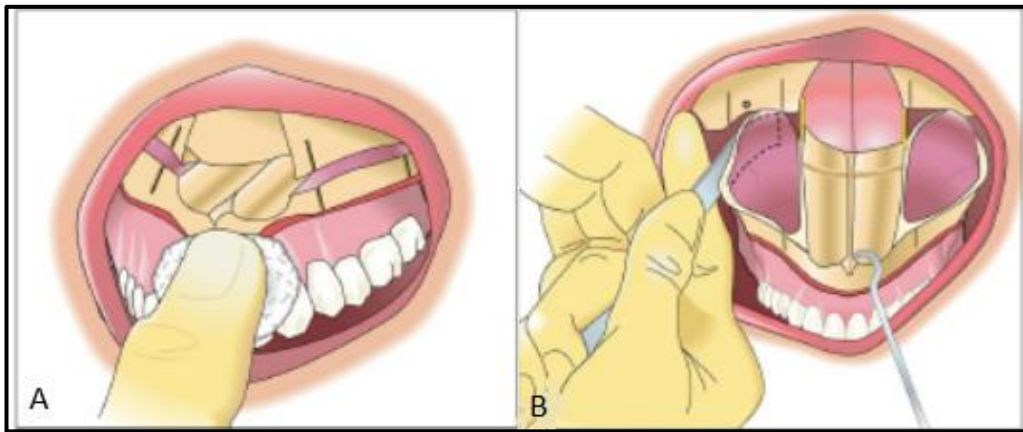


Şekil 2.9. (A) Horizontal İnsizyon, (B) Mukoperiosteal Flep Diseksiyonu (Perciaccante and Bays, 2004).



Şekil 2.10. (A) Bukkal kortikal kemik kesisi, (B) Pterygomaksiller birleşimin ayrılması (Perciaccante and Bays, 2004).

- Planlanan osteotomi hattı apetura priformisten başlayarak sinüs lateral duvarından pterygomaksiller birleşim bölgesine doğru okluzal düzleme paralel ve diş köklerinden en az 3mm uzakta olacak şekilde oluşturulur. Kesi sırasında nazal mukoza perforasyonundan korunmak için nasal mukoza periost elevatörü yarımıyla korunmalıdır.(Şekil 2.2.A)(Perciaccante and Bays, 2004).
- Osteotomiler tamamlandıktan sonra eğri uçlu bir osteotom pterygomaksiller butresse yerleştirilir. Ayırma işlemi sırasında bir parmak palatinalde hamulus bölgesine yerleştirilerek osteotomun terinden emin olunur. Osteotomi tamamlandıktan sonra kanama kontrol edilir. Daha sonra lateral nasal duvarlar ve nasal septum uygun bir şekilde ayrılır (Şekil 2.2.B) (Perciaccante and Bays, 2004; Reyneke, 2011).



Şekil 2.11. (A) Anterior maksillaya uygulanan parmak basıncı ile downfracture, (B) Maksillanın tüm yönlerde mobilizasyonu (Perciaccante and Bays, 2004).

- Maksilla anteriora basit bir manüplasyon ile harektlendirilir (Şekil 2.3.A). Hook ve tesiyerler yardımıyla tam mobilizasyonun sağlanan maksillanın down fracture hareketi kontrol edilir (Şekil 2.3B) (Perciaccante and Bays, 2004).
- Maksiller hareketin miktarına ve şekline göre hareketi yapmasına engel olan kemik ve kıkırdak yapılar üzerinde traşlama yapılır. Eğer maksiller gömme planlanıyorsa (impaction) kesi hattında gömme miktarı kadar paralel bir kemik kesisi yapılarak aradan kemik fragman çıkartılır.
- Maksillanın öngörülen konumuna uygun hazırlana rehber splintler ile intermaksiller fiksasyon uygulanır. İntermaksiller fiksasyon sırasında mandibula kondilinin aşağıdan yukarıya doğru bastırılarak yerine oturması sağlanır. Maksillada istenilen harekete uygun olacak şekilde kemik redüksiyonun sağlanmasının ve prematür temasların yok edilmesinin ardından maksilla yeni pozisyonunda mini plak ve mini vidalar yardımı ile fikse edilir (Perciaccante and Bays, 2004).
- Kanama kontrolü yapılır ve yara kenarları 3/0 ipek veya rezorbe olan sutur ile kapatılır.

2.1.4. Ortognatik Cerrahinin Komplikasyonları

Ortognatik cerrahiden sonra birçok intraoperatif ve postoperatif komplikasyon ortaya çıkabilir (O'RYAN, 1990; Panula, Finne and Oikarinen, 2001; Thomas, Sarver and Tucker, 2003). Tabloda, maksillada (Tablo 1.1) ve mandibulada (Tablo 1.2) ortognatik cerrahinin intraoperatif ve postoperatif komplikasyonları gösterilmiştir.

Tablo 2.1. Ortognatik cerrahi sonrasında maksillada karşılaşılabilecek komplikasyonlar (O'RYAN, 1990; Panula, Finne and Oikarinen, 2001; Thomas, Sarver and Tucker, 2003)

MAKSİLLA	İntraoperatif Komplikasyonlar	Postoperatif Komplikasyonlar
	1. Beklenmeyen kanama 2. Uygun olmayan ayrılmalar, kırıklar 3. Sinir yaralanmaları 4. Antral veya nazal fistül 5. Segmentlerin yanlış pozisyonlandırılması	1. Bulantı, kusma ve dehidratasyon 2. Şiddetli ödem 3. Hemoraji ve hematoma 4. Epifora 5. Nazal form bozuklukları 6. Enfeksiyon 7. Nörolojik disfonksiyon 8. TME disfonksiyonu 9. Dental ve periodontal problemler 10. Sinüs semptomları 11. Fibröz iyileşme (Nonunion) 12. Yanlış iyileşme (Malunion) 13. Uzamış fiksasyon süresi veya fiksasyon başarısızlığı 14. Oklüzal uyumsuzluklar 15. Vaskülarite ve segment kaybı 16. Relaps

Tablo 2.2. Ortognatik cerrahi sonrası mandibulada görülebilecek komplikasyonlar (O'RYAN, 1990; Panula, Finne and Oikarinen, 2001; Thomas, Sarver and Tucker, 2003)

MANDİBULA	İntraoperatif Komplikasyonlar	Postoperatif Komplikasyonlar
	1. Beklenmedik kanamalar 2. Uygun olmayan ayrılmalar, kırıklar 3. Sinir yaralanmaları 4. Segmentlerin yanlış pozisyonlandırılması	1. Bulantı, kusma ve dehidratasyon 2. Şiddetli ödem 3. Hemoraji ve hematoma 4. Enfeksiyon 5. Nörolojik disfonksiyon 6. TME disfonksiyonu 7. Dental ve periodontal problemler 8. Fibröz iyileşme (Nonunion) 9. Yanlış iyileşme (Malunion) 10. Uzamış fiksasyon süresi veya fiksasyon başarısızlığı 11. Oklüzal uyumsuzluklar 12. Kondil rezorpsiyonu 13. Vaskülarite ve segment kaybı 14. Relaps

Ortognatik cerrahiden sonra en sık görülen postoperatif komplikasyonlar arasında ağrı, ödem, bulantı ve kusma, trismus, işlevsel bozukluklar vardır (Phillips and Blakey III, 2008; Phillips, Blakey III and Jaskolka, 2008). Ödem dışında oluşan semptomlar genellikle ameliyattan sonraki ilk hafta içinde kaybolur (Jaskolka, 2008). Çalışmalar, ortognatik cerrahi sonrası hasta memnuniyetini olumsuz etkileyen ana faktörlerin postoperatif ağrı, ödem, duyu kaybı, hasta beklentileri ile cerrahi sonuçlar arasındaki fark ve postoperatif konuşma problemleri olduğunu göstermiştir (Flanary and Alexander, 1983; Kiyak *et al.* 1984; Kiyak, Vitaliano and Crinean, 1988; Neal and Kiyak, 1991). Ortognatik cerrahi sonrası hastaneye yatışların başlıca nedenleri ameliyat sonrası ağrı ve şişliktir. Ortognatik cerrahi sonrası hastalar genellikle postoperatif bakım ve acil durumlar için birkaç gün hastaneye kaldırılır (Peacock *et al.* 2014; Gupta *et al.* 2017).

2.2. Ödem

Su, insan vücut ağırlığının%60'ını oluşturur. Bu suyun%40'ı hücre içi alanda, %20'si ise hücre dışı alanda oluşur. Ödem terimi; hücreler veya vücut boşlukları arasındaki boşlukta anormal sıvı birikimi anlamına gelir (Isselbacher *et al.* 1994). Ödem, genellikle ekstraselüler alanda görülebilen, ancak bazen intraselüler bölgede görülen aşırı sıvının birikmesidir. Kılcal damarlardan aşırı sıvı çıkışı ve yetersiz lenf drenajı nedeniyle interstisyel boşluktan venöz boşluğa bozulmuş sıvı dönüşü ekstraselüler boşluktaki ödemin ana nedenleridir (Aukland, 1994). Çene cerrahisi ameliyatları sırasında oluşan doku hasarından dolayı yara bölgesinde ozmotik basınç artar. Ozmotik basınç arttıkça hiperemi, vazodilatasyon ve kılcal geçirgenlik artar. Sonuç olarak, hücreler arası alanda granülosit ve monosit göçü gözlenir. Ödem, eksüda ve transüda oluşumu ile ortaya çıkar. Enflamatuar ödem, artmış vasküler geçirgenlik ve plazma protein ekspresyonu eşlik eder, böylece dokuda ekspansiyon oluşur (Trowbridge and Emling, 1993; López-Ramírez *et al.* 2012). İki tür ödem vardır: iltihabi ödem ve iltihabi olmayan ödem (hemodinamik ödem). Hemodinamik ödem sıvısı az miktarda protein ve kolloid içerir ve transüda (inflamatuar olmayan ödem sıvısı) olarak adlandırılır. Öte yandan iltihabi ödem, protein ve hücreler açısından zengindir ve eksüda (enflamatuar iltihaplı ödem sıvısı) olarak adlandırılır. Hücreler arası boşlukta sıvı birikimi, damarın venöz kapasitesini ve lenfatik dolaşımını aşarak yumuşak doku

ödemine neden olabilir. Lokal olarak artmış vasküler geçirgenlik, yetersiz venöz dönüş, artmış kılcal basınç, lenfatik obstrüksiyon ve lenfatik damar hasarı lokal ödem oluşturan mekanizmalardır. Ameliyat sonrası ödem de ameliyat sırasında lenfatik damarların hasar görmesi ile ilgilidir. Hücre içi ödem genellikle hücre içindeki metabolik sistemin inhibisyonu ve hücre distrofisi ile ilgilidir. Bu nedenlerle hücre zarındaki iyon pompası engellenir; hücrelerde artmış sıvı ve ödem oluşur (Auckland, 1994). Ödem cerrahiden 24-48 saat sonra maksimuma ulaşır, zamanla azalır ve 5-7 gün içinde farkedilmeyecek konuma gelir (López-Ramírez *et al.* 2012). Ortognatik cerrahide, büyük mukoperiosteal flep dizaynı ve osteotomi, postoperatif dönemde çeşitli seviyelerde ödeme neden olabilir. Ödem varlığı hava yolunu, hastanın rehabilitasyonunu ve cerrahi sonuçlarını ciddi şekilde etkiler (Chegini and Dhariwal, 2012). Ödemin miktarı, hastanın cinsiyeti, yaşı, genel durumu, ameliyat süresi, osteotomi sırasında yetersiz veya uygunsuz irigasyon, cerrahi travmanın ciddiyeti, doku hasarının derecesi ve periosteal flebin genişliği gibi birçok faktörden etkilenir.

2.2.1. Ödem Kontrol Yöntemleri

Ameliyat sonrası ağrı ve ödem yeterince kontrol edilemezse; iyileşmenin gecikmesi, hastanede kalış süresinin ve hastanın hastaneye yatış ihtiyacının artması, tedavi maliyetinin artması ve hasta memnuniyetsizliği gibi dezavantajlar izlenebilir. Baş ve boyun cerrahisi ile bağlantılı enflamatuar tepkiyi kontrol etmek için çeşitli yöntemler tarif edilmiştir. Analjezikler, kortikosteroidler (Schaberg, Stuller and Edwards, 1984; Montgomery *et al.* 1990; Hazrati, Weber and Griffin, 1995; Üstün *et al.* 2003; Widar *et al.* 2015) proteolitik enzimler-sistemik enzim tedavisi (Shetty and Mohan, 2013), düşük doz lazer tedavisi (Gasperini, de Siqueira and Costa, 2014; Alan *et al.* 2016), manuel lenf drenajı (MLD) (Yaedú *et al.* 2017) gibi tedavi yöntemlerini içerir. Ayrıca çene-yüz cerrahisinde elastik bandaj uygulaması, buz uygulaması (Rana *et al.* 2011), dren yerleştirilmesi ve hipoterapi (Moro *et al.* 2011; Rana *et al.* 2011; Glass, Waterhouse and Shakib, 2016) gibi fiziksel yöntemler de kullanılmaktadır.

Kortikosteroidler

Kortikosteroidler üçgene benzer şekilde ve bir endokrin bez olan surrenal bezlerde üretilir ve salgılanır. Surrenal bezler; dışta korteks ve içte medulla olmak üzere iki kısma ayrılır. Surrenal bezlerin temel işlevi, gerginlik veya stres dönemlerinde steroid

ve katekolamin salmaktır. Kortikosteroidler, adrenal korteksten salgılanan doğal steroidleri ve sentetik analogları ifade eder. Kortikosteroidler, glukokortikoidler ve mineralokortikoidler olmak üzere iki temel formda bulunur (Ngeow and Lim, 2016). İnsan vücudundaki doğal glukokortikoid hidrokortizondur ve adrenal bezlerden her gün 15-30 mg salınır (Alexander and Thronson, 2000). Halka opentanoperhidrofenantren (steroid) çekirdeğinin çekirdeği 21 karbon bileşiği içerir, bu Dr. William C. Kendal tarafından saflaştırılmıştır.

1948'de Hence ve arkadaşları tarafından kortizon ve kortikotropin, romatoid artritin inflamatuvar sürecini inhibe etmek için kullanıldı (Montgomery *et al.* 1990). Bu çalışma örnek alınarak, çeşitli kortikosteroid formları sentezlendi. Araştırmacılar, kortikosteroidlerin biyolojik özelliklerinin, belirli kimyasal grupların ve moleküler yapılarındaki ince değişikliklerin kaldırılmasıyla değiştirilebileceğini buldular (Messer and Keller, 1975; Ngeow and Lim, 2016). Steroid çekirdeğindeki C1 pozisyonunun dehidrojenasyonu nedeniyle, prednizolonun antiinflamatuvar etkisi 4-5 kat artar. 1957 yılında Arth ve ark. C16 konumuna bir metil grubu ve C9 konumuna bir flor atomu ekleyerek deksametazonu sentezledi. C9 pozisyonuna eklenen flor, anti-enflamatuvar etkiyi büyük ölçüde artırır. Deksametazonun mg aktivitesi prednizon ve prednizolonunkinin 5-10 katı ve kortizonun 30 katıdır (Messer and Keller, 1975; Ngeow and Lim, 2016). Enflamasyonun bastırılmasının, glukokortikoidlerin etki mekanizmasının sonucu olduğuna inanılmaktadır. Lökosit göçünü ve fagositozu azaltırlar, dolaşımdaki lenfositlerin, bazofillerin, eozinofillerin ve monositlerin sayısını azaltırlar, kollajen sentezini ve fibroblast proliferasyonunu azaltarak granülasyon dokusunun azalmasına yol açarlar. Enflamasyonu engellemenin ana işlevi, vazodilatör maddelerin (prostaglandinler ve lökotrienler gibi) sentezini engellemek ve sitokin miktarını azaltmaktır. Ayrıca lipolitik enzimlerin ve proteolitik enzimlerin (fosfolipaz, kollajenaz, elastaz gibi) salgılanmasını da azaltabilir (Alexander and Thronson, 2000). Glukokortikoidler, lizozim salınımını azaltır ve kılcal damarların geçirgenliğini azaltır, böylece kılcal damarlardan doku boşluğuna sıvı ve plazma proteinlerinin çıkışını azaltır. Ancak bradikinin oluşumunu engelleyerek vazodilasyonu önlerler. Bu mekanizma sayesinde ödemin azalmasına bağlı olarak postoperatif ödem ve postoperatif ağrı skoru azaltılabilir (Messer and Keller, 1975). Kortikosteroidlerin uygulanmasının prostaglandin sentezinin inhibisyonunu artırarak analjezik etkiler sağlayabileceğine inanılmaktadır (Arth *et al.* 1958).

1960'ların sonlarında ve 1970'lerin başlarında, kortikosteroidler ödemi en aza indirmek, postoperatif ağrıyı hafifletmek ve sinir yenilenmesini desteklemek için çeşitli oral cerrahi prosedürler yoluyla kullanıldı (Hooley and Francis, 1969; Guernsey and DeChamplain, 1971). Müdahale sonrası ağrı, beslenme problemleri ve hava yolunun kontrolü amacıyla hastanın stabil durumunu kontrol etmek için hospitalizasyon gerekir. Kısa süreli yüksek doz kortikosteroidlerin uzun süreli kullanımı, ameliyat sonrası ağrıyı azaltabilir, riski en aza indirebilir ve hastanede kalış süresini kısaltabilir. Ünlü Oral ve Maksillofasiyal Cerrahi Derneği, ortognatik cerrahide glukokortikoid kullanımı için kesin bir protokol sağlamasa da, bu uygulama birçok merkezde standart tedavi haline gelmiştir (Hazrati, Weber and Griffin, 1995; Moro *et al.* 2011; Chegini and Dhariwal, 2012). Kortikosteroid kullanımının, ortognatik cerrahi dahil birçok cerrahi prosedürden sonra postoperatif ağrı, ödem, trismus, bulantı ve kusmayı azalttığı düşünülmektedir (Chegini and Dhariwal, 2012). Dentoalveolar cerrahisinde en yaygın kullanılan kortikosteroidler deksametazon (po), deksametazon asetat (im), deksametazon sodyum fosfat (im / iv), metilprednizolon (po), metilprednizolondur. Uzun (im / iv) ve metilprednizolon sodyum süksinat (im / iv) (Alexander and Thronson, 2000; Ngeow and Lim, 2016). Ortognatik cerrahiden sonra şişliği azaltmak için çeşitli yöntemler kullanılmıştır. En sık kullanılan lokal uygulama yöntemi soğuk uygulamadır (Schaubel, 1946; Moro *et al.* 2011). Terapötik soğuk kompreslerin ödem, ağrı ve inflamasyon üzerinde olumlu etkisi olduğuna inanılmakta, ayrıca kanama ve hematoma oluşumunu azalttığı da bildirilmektedir.

Hiloterapi sistemi, konturlu bir maske ile cerrahi yara bölgesine soğuk uygulanabilen geleneksel soğuk kompres teknolojilerine bir alternatiftir. Hiloterapi maskesi yüz şekline göre tasarlanmıştır ve cilde temas eden tüp vasıtasıyla belirli bir derecede soğutulmuş su sağlar. Sabit 15 ° C sıcaklıkta soğutma tedavisi uygulamak ve hastanın rahatsızlığını izlemek, onları geleneksel kriyoterapi ve iyatrojenik soğuk yaralanmalarının komplikasyonlarından koruyabilir (Belli, Rendine and Mazzone, 2009). Raporlara göre düşük doz tedavi postoperatif ağrı, ödem, triseps ve hasta memnuniyeti açısından faydalı bir uygulamadır ve geleneksel buz paketlerinden daha etkili bir uygulama yöntemidir (Bates and Knepil, 2016).

2.2.2. Ödem Ölçüm Yöntemleri

Literatürde pek çok ödem ölçüm yöntemin kullanıldığı görülmektedir. Subjektif ödem değerlendirme yöntemleri (klinik gözlemsel ödem değerlendirmesi gibi), zamanla değişen ölçütlere dayalı nesnel değerlendirme yöntemleriyle değiştirilmiştir. MacGregor ve Ady, klinik deneyimlerine dayanarak postoperatif ödemi değerlendirmek için "0-1-2-3" ölçeğini kullanmıştır (MacGregor and Addy, 1980). Henrikson ve ark. hastalara "0-1-2-3" derecelendirmesi vererek ve aynanın önünde kendilerini değerlendirmelerini istemişlerdir (Henrikson, Thilander and Wåhlander, 1985). Standardizasyonu sağlamak için ölçüm noktalarını metilen mavisi (Henrikson, Thilander and Wåhlander, 1985) ile işaretlemiştir. Amin ve ark. mandibula ve gözün lateral kantusu arasındaki mesafeyi ölçerek ödemi değerlendirmek için benzer bir yöntem kullanmıştır (Amin and Laskin, 1983). Daha sonraki dönemlerde ödemin ölçümü, facebow ve sefalostat yardımıyla yapıldı (Krekmanov and Nordenram, 1986; Berge, 1988). Beirne ve ark., ancak facebow ile yapılan ölçümlerin başarılı olduğu bildirilmiştir (Beirne and Hollander, 1986). Günaydın ve arkadaşları bukkal mukoza ile masseter ve bukkal kaslar arasındaki mesafeyi ölçmek için ultrasonografi kullanmıştır (Günaydın *et al.* 1985). Teknolojinin gelişmesiyle birlikte postoperatif ödem değerlendirmesinde birçok teknoloji geliştirilmiş, eski teknolojiler yerini daha objektif veriler sağlayan üç boyutlu değerlendirme yöntemlerine bırakmıştır. Üç boyutlu görüntüleme ekipmanı, internal yumuşak doku ve sert doku ekipmanı veya eksternal yüzey tarayıcıları olarak sınıflandırılabilir.

Postoperatif dönemde yumuşak dokudaki değişimlerin değerlendirilmesinde kullanılan antropometrik yöntemler, iyonlaştırıcı radyasyon (X-ışını ve X-ışını olmayan yöntemler) ve cihaz ile yakalanan nesne arasındaki fiziksel temasa (temaslı ve temassız yöntemler) göre sınıflandırılabilir (Menezes and Sforza, 2010). Dahili görüntüleme ekipmanı, geleneksel üç boyutlu ve koni ışınlı bilgisayarlı tomografi tarayıcılarını (Danforth, Peck and Hall, 2003; Kau *et al.* 2005), manyetik rezonans görüntüleme ekipmanını (Kau, Cronin and Richmond, 2007; Meisami *et al.* 2007) ve ultrason ekipmanını (Shetty and Mohan, 2013) içerir. Bahsedilen ekipmanlar klinik veri sağlar, yüksek radyasyon dozu ve pahalı olması gibi dezavantajları vardır. Eksternal tarayıcılar daha az invaziv olması ve fiyatının düşük olması gibi avantajlara sahiptir. Bunlar, ışık tabanlı hareli saçılma teknolojisi (Takasaki, 1970) lazer tarayıcılar (Harrison *et al.*

2004; Marmulla *et al.* 2004) ve stereofotogramometri (Hajeer *et al.* 2002) kullanan ekipmanı içerir.

2.2.2.1. Stereofotogrametri

Fotogrametri, fotoğrafları ölçme bilimidir ve tıpta ve diş hekimliğinde 1940'lardan beri kullanılmaktadır (Berghagen, 1951). Stereofotogrametri, bir dizi optik, matematiksel ve fotografik ilkeye dayanan bir ölçüm tekniğidir. Amaç, yere veya bir uçağa monte edilmiş iki kamera ile çekilen fotoğrafları kullanarak fotoğrafı çekilen nesnenin şekli ve yapısı hakkında bilgi elde etmektir (Aytaç, 1958). Stereofotogrametri bir veya daha fazla eşzamanlı olup, aynı anda görüntü alarak ve bunları dijital ortamda birleştirerek 3D görüntüler elde edebilen invaziv olmayan bir sistemdir. Bu teknik ilk olarak 1967'de Burke ve Beard tarafından hastanın pozisyonunu sabitlemek için sefalostat ile kullanılmıştır (Burke and Beard, 1967).

Sistem, iki stereo kamera, bir lens sistemi ve sistem arasına monte edilmiş özel bir flaş içerir. Tıbbi fotogrametri araştırmalarında görülen avantaj ve dezavantajlar aşağıdaki gibidir (Mitchell and Newton, 2002).

Avantajlar:

1. Bu fotoğraf temelli bir yöntem olduğu için hastaya herhangi bir zarar gelmeyecektir.
2. Yumuşak doku ve hareketli nesneleri geleneksel yöntemlerle ölçmek zordur, ancak fotogrametride bu sorun aynı anda iki kamera kullanılarak aşılabılır.
3. Fotoğrafik veriler üzerinde çeşitli matematiksel işlemler yapılabilir.
4. Hastanın fotografik görüntüleme ve ölçüm kayıtları kalıcıdır

Dezavantajlar:

1. Fotoğraf ve analiz sürecinde nitelikli personel ve ekipman sağlamak zordur.
2. Metrik kameralar ve analiz ekipmanı çok pahalıdır ve yalnızca belirli merkezlerde bulunabilir.
3. Fotoğraflar farklı merkezlerde çekilir ve analiz edilirse, klinisyenler ve analistler arasındaki işbirliği zor olacaktır.

Bir 3D görüntüleme sistemi kullanılarak, tek seferde hastanın aynı pozisyonundan ve farklı açılardan 3D görüntüler elde edilebilir. Bu farklı lokasyonlardan ayrı olarak alınan görüntülerin standardizasyonu ve geçen süre en önemli avantajlarıdır. Ancak birden fazla stereofotogrametrinin çekmenin değerlendirilmesinde, kamera ile hasta arasındaki

mesafe, kameranın açısı, hastanın kafasının konumu, fotoğraf çekim protokolündeki fark birer dezavantajdır ve iki fotoğrafı karşılaştırırken tutarsızlıklara neden olabilir. Stereofotogrametri sistemleri, lazer tarama sistemlerine alternatif olarak geliştirilmiş ve 50 yılı aşkın süredir maksillofasiyal görüntüleme için kullanılmaktadır. Lazer tarayıcılarla karşılaştırıldığında, özellikle burun delikleri gibi girintili alanlarda daha doğru ve net görüntüler elde edilebilir (Germec-Cakan *et al.* 2010). Aynı anda en az iki kamera yakalamaya dayalı bir sistem kullanılarak kısa sürede görüntü elde edilebilir.

Çeşitli sendromlara sahip ve değerlendirmenin zor olduğu hastaların (mental retarde ve yarık dudaklı bebekler) değerlendirilmesine yardımcı olur (Weinberg *et al.* 2004; Singh, Levy-Bercowski and Santiago, 2005). Ayoub ve ark. çalışmasında stereo fotogrametri tekniğini ultrasonik ölçüm sistemi ile karşılaştırmışlar ve sonuçların kabul edilebilir olduğunu iddia etmişlerdir (Ayoub *et al.* 2003).. Stereofotogrametri sisteminde, hata payları genel hatanın 0.6 mm'sinden azdır. Diğer 3D görüntüleme sistemleriyle karşılaştırıldığında en önemli avantajı, görüntüleri hızlı bir şekilde alabilmesidir, böylece küçük hastalardan ve hatta bebeklerden 3D görüntüler alınabilir (Ayoub *et al.* 2003).

2.2.2.2. 3dMDface Sistemi

3dMD Yüz sistemi (3dMD, Atlanta, Georgia), stereofotogrametri teknolojisine dayalı bir sistemdir. Çalışma mekanizması, nesneye rastgele bir ışık demeti göndermeye ve belirli bir açıda ayarlanmış senkronize kameralar ile görüntüyü elde etmeye dayanmaktadır. Sistemde birden fazla kamera seti bulunmakta, her kamera setinde toplam 3 kamera, bir renkli kamera ve iki kızılötesi kamera bulunmaktadır. Sistem, iyonlaştırıcı radyasyon olmadan insan yüzlerini görebilir ve çok kolaydır (Singh *et al.* 2007). En uzun çekim süresi 1,5 milisaniyedir ve çekim kalitesi yüksektir. Bu sistemin en büyük avantajı, özellikle bebeklerde, çocuklarda hızlı, kaliteli görüntüler elde edebilmesidir. Sistem, hastaların fotoğraflarını bir kulaktan diğerine ve kafa derisinden çene altına kadar çekebilir. Ancak, sisteme bir kamera ekleyerek, görüntü yakalama hızını değiştirmeden daha geniş bir alan görüntülenebilir (Weinberg *et al.* 2006). Üreticinin verilerine göre sistemin karekök görüntüsündeki hata aralığı 0,5 mm'den azdır ve yüksek doğruluğa sahiptir (Hajeer *et al.* 2002). 3dMDface sistemi, yüz estetik değerlendirmesi (Singh *et al.* 2007; Weinberg *et al.* 2008; Seager *et al.* 2009), yüz

anormalliği değerlendirmesi (Singh *et al.* 2007; Weinberg *et al.* 2008) gibi birçok alanda kullanılmaktadır. Weinberg vd. (Weinberg *et al.* 2006) ve Wong ve ark. (Wong *et al.* 2008) araştırmalarında, 3dMDface sisteminin ölçülecek ve karşılaştırılacak noktaların belirlenmesinde ve mesafe ölçümlerinde doğru ve az hata paylı sonuçlar verdiği gösterilmiştir.

2.3. Ağrı

Ağrı, tanımlanması zor bir kavramdır, sadece bir duyguyu değil, aynı zamanda çok boyutlu bir deneyimi ifade eder. Ağrının nörofizyolojik, biyokimyasal ve psikolojik yönleri vardır. Cezalandırma, intikam ve işkence anlamına gelen Latince "poena" dan türemiştir. Uluslararası Ağrı alışmaları Derneği (IASP) Sınıflandırma Komitesi, 1979'da en yaygın kabul gören tanımda ağrıyı "olası veya mevcut doku hasarına eşlik eden veya bunu tanıyan hoş olmayan duyuşsal ve duygusal deneyimler" olarak tanımladı. Uyarıların ve kişisel korku, depresyon, anksiyete ve önceki ağrı deneyimi ve diğer duygusal faktörlerin rol oynadığı merkezi düzenleme olarak ortaya çıkan karmaşık bir hastalıktır (Anestezi, Bakım and Ağrı, no date; Kayhan, 2004). Bu tanım, ağrının nesnel, öznel, duygusal ve psikolojik bileşenlerini içerir. Tüm bu çevresel faktörler ve kişisel faktörler, kişinin ağrı eşiği olarak adlandırılan ağrıya tepkisinde önemli bir rol oynar Ağrıya tepki kişiden kişiye değişmekle birlikte, aynı kişi farklı zamanlarda da farklı olabilir.

2.3.1. Ağrının Sınıflandırılması

Ağrı yönetiminde sınıflandırma, ayrıntılı değerlendirmesi açısından önemlidir.

Ağrı:

- a. Klinik fizyolojik
- b. Zamana göre
- c. Orijin bölgesine
- d. Mekanizmasına göre sınıflandırılabilir (zatamer *et al.* 2002).

Fizyolojik-Klinik ağrı sınıflaması

Fizyolojik ağrı sadece insan vücudu için bir koruma sistemi değil, aynı zamanda insan vücudu için bir uyarım sistemidir. Doku hasarına neden olabilecek ısı, soğuk, donuk ve diğer uyarımlar, nosiseptörleri uyarabilir ve insanları zararlı uyarılardan uzak tutabilir.

Bu bakımdan fizyolojik ağrının sağlık üzerinde koruyucu ve önleyici bir etkisi vardır (Özatamer *et al.* 2002).

Zamanına göre ağrı sınıflaması

Akut Ağrı

Akut ağrı, doku hasarına bağlı olarak aniden başlayan, zararlı olan, lokalize, şiddeti ve zaman açısından yaralanma yerine bağlı olan ve doku iyileştikçe giderek azalan akut ağrı olarak adlandırılır. Yaygın türleri doğum, travma ve postoperatif ağrıdır (Cousins, 1994; Lubemm, Ivankovich and McCarthy, 1995). Nedeni ne olursa olsun akut ağrı, doku hasarının başlangıcı ile iyileşme arasında bir süreçtir. Başka bir deyişle, doku travmasına fizyolojik bir tepkidir. Genellikle bariz hastalık veya doku hasarı nedeniyle aniden ortaya çıkar. Akut ağrının süresi, ağrının başlaması ile önlenmesi arasındaki süreye bağlıdır. Anestezistler tarafından sıklıkla karşılaşılan postoperatif ağrı, akut bir ağrı problemidir. Kronik ağrıdan en büyük farkı kolay ve erken tedavi edilebiliyor olmasıdır. Akut ağrının tedavisi gecikir veya yetersiz kalırsa kronikleşir. Bu bakımdan akut ağrı, doku hasarı ile başlar ve geniş ve kalıcı bir davranış sürecinin başlangıcıdır.

Kronik Ağrı

Kronik ağrı, akut ağrı durumunun normal seyrine veya bir yaralanmanın iyileşme süresine göre uzun bir süre devam eden ağrıyı ifade eder. Ağrıyı kronik olarak nitelendirmek için 3-6 ay sürmesi gerekir. Kanser ağrısı ve nöropatik ağrı, kronik ağrı örnekleridir. Akut ağrı kıyaslandığında, kronik ağrının mekanizması belirsizdir. Geleneksel tedavi yöntemleri ve normal iyileşme ile neredeyse kontrol edilemeyen kalıcı bir ağrıdır. Kronik ağrısı olan hastaların genellikle psikolojik semptomları vardır.

Orijin aldığı bölgeye göre ağrı sınıflaması

Somatik Ağrı

Somatik sinir lifleri tarafından iletilen somatik ağrı, kendine özgü özelliklerle ani bir başlangıç gösterir ve lokalizasyonu kolaydır; batma, sızlama ve zonklama şeklinde bir ağrıdır. Travma, kırık ve çıkık sonrası oluşan ağrıya somatik ağrı denir (Morgan *et al.* 2006).

Visseral ağrı

İç organların veya iç organları örten zarların (parietal plevra, perikardiyum ve periton) fonksiyonel olarak hasarı sonucu oluşan ağrı türüdür ve dört alt tipe ayrılır.

- Tam lokalize visseral ağrı
- Lokalize parietal ağrı
- Yansıyan visseral ağrı
- Yansıyan parietal ağrı

Sempatik veya parasempatik aktiviteye (kusma, bulantı, terleme, tansiyon değişiklikleri ve kalp atışı) genellikle ağrı eşlik eder. Bu, iç organların neden olduğu, genellikle künt, kademeli olarak artan, lokalizasyonu zor olan ve diğer alanlara da yansıyabilen ağrıdır. Bir örnek, pankreas ağrısının sağ omzuna yayılmasıdır. Benzer şekilde, her organa özgü cilt bölgeleri de aşırı duyarlılığa sahiptir (son derece hassas). Parietal ağrı; genellikle keskin ve sık sık batan bir ağrıdır. Ağrı, hastanın organlarının çevresinde oluşturulabilir ve uzağa yansıyabilir. Embriyonik gelişim ve doku göçüne bağlı olarak, belirli cilt bölgelerindeki viseral veya üst duvar ağrısı, merkezi sinir sisteminin viseral veya somatik algıya tepkisi ile ilişkilidir (Morgan *et al.* 2006).

Simpatik ağrı

Simpatik ağrı; hastalıktan birkaç hafta hatta aylar sonra başlayan ve giderek kötüleşen simpatik sinir sisteminden kaynaklanan bir ağrı türüdür. Diğer ağrılarla karşılaştırıldığında farklı işlevleri vardır. Cilt hassas ve soğuktur. Yanan ağrı, kendine özgü özelliklerinden biridir. Ağrı, özellikle geceleri daha da kötüleşir. Zamanla ağrıya ek olarak uzuvlarda da rahatsızlık görebilirsiniz. Vasküler yapıların neden olduğu ağrı, simpatik nevraljiye bir örnektir (Özatamer *et al.* 2002).

Mekanizmalarına göre ağrı sınıflaması

Nosiseptif ağrı

Birçok fizyolojik ve patolojik olay ve süreçte, nosiseptör adı verilen ağrı reseptörlerinin uyarılmasına bağlı olarak ortaya çıkan ağrı, nosiseptif ağrı olarak adlandırılır (Özatamer *et al.* 2002).

Nöropatik ağrı

Bu, periferik veya merkezi sinir sistemine verilen hasarın neden olduğu ağrıdır. Batma, yanma, şiddetli veya elektrik çarpması şeklinde olabilir. Bu, yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir ağrı türüdür. Nöropatik ağrı genellikle altta yatan hastalığa göre sınıflandırılır. Postherpetik nevralji, diyabetik nöropati, fantom ağrısı, HIV nöropatisi ve omurilik yaralanması nöropatik ağrının nedenleridir. Ek olarak, sinir dokusunun doğrudan infiltrasyonu, periferik veya merkezi sinirler üzerindeki baskı, kemoterapi sonrası ağrılı polinöropati ve postoperatif sinir hasarı, kanser hastalarında nöropatik ağrının önemli nedenleridir (Woolf and Mannion, 1999).

Deaferantasyon ağrısı

Bu, periferik veya merkezi sinir sistemi hastalıklarının neden olduğu merkezi sinir sistemindeki somatosensoriyel stimülasyonun engellemesinden kaynaklanan ağrıdır. Brakiyal plexus avülsiyonu, post-herpetik nevralji ve travmatik parapleji örneklerdir. Normal şartlar altında bilgi omuriliğe oradan da CNS'ye iletilir; nörolojik travma nedeniyle kesilir. Sinir boşalmalarındaki kısa devrelerle, kendileri ağrıya neden olan lezyonlara dönüşürler. Yanıcı bir tiptir. Başlangıcın ilk birkaç ayında tedavi edilmezse uzun süreli kronik ağrıya neden olabilir.

Reaktif ağrı

Miyofasiyal ağrı sendromu refleks sempatik distrofide ortaya çıkar, vücudun çeşitli durumlara tepkisidir ve simpatik sinirlerin hareketi ve refleks aktivasyonu yoluyla nosiseptörleri uyarır (Özatamer *et al.* 2002).

Psikosomatik ağrı

Hastaların psikolojik sorunlarını ağrı şeklinde ifade etmeleridir. Somatizasyon bir örnek olarak kullanılabilir (Özatamer *et al.* 2002).

2.3.2. Ağrının Nörofizyolojisi

Ağrı hissi, periferik ağrıya duyarlı nosiseptörlerin aktivasyonu veya hasarlı dokulardan salınan kimyasal araçların omuriliğe ve dorsal boynuz nöronlarının üst merkeze aktarılmasıyla oluşur. Nosiseptörler, terminalleri ağrılı uyarıma duyarlı olan birincil

afferent nöronlardır. Doku hasarının meydana gelmesi ile insanların ağrı algısı arasında meydana gelen karmaşık olaylar dizisine nosisepsiyon denir. Nosisepsiyon, nosiseptörlerle merkezi sinir sistemine nosisepsiyon iletimi ve tepki mekanizmasının aktivasyonu sonucu oluşan ağrıdır. Görsel deneyim, konumlandırma, şekil, fotoreseptörler ve somatik reseptörler gibi çeşitli faktörler de burada rol oynar (Yücel, 1998).

Ağrılı uyaranlar

Doku hasarına sebep olan ya da olabilecek uyaranlara "ağrılı uyaranlar" denir. Ağrılı uyaranların ortak özelliği dokulara zararlı olmalarıdır. Deride ve diğer organlarda özel reseptörler bulunur ve sadece ağrılı uyaranlar tespit edilebilir. Bu reseptörlere nosiseptörler denir. Nosiseptörler, serbest sinir uçlarında bulunan mekanik, termal ve kimyasal uyaranlara duyarlı reseptörlerdir. Bu reseptörler tarafından algılanan ilk ağrı uyarısı, ağrı iletimi ile ilgili afferent sinir lifleri (A-ve C) yoluyla iletilir. Ağrılı uyarı 3 gruba ayrılabilir. Bunlar; 1. Fiziksel: mekanik veya termal ağrılı uyarım, 2. Laktik asit birikimine neden olan: iskemik uyarı, 3. Toksinler, enfeksiyonlar ve kimyasalların neden olduğu enflamasyondur (Kurt, 2003).

Ağrı reseptörleri (Nosiseptörler)

Reseptörler; mekanoreseptörler, kemoreseptörler, termoreseptörler, fotoreseptörler ve nosiseptörler olarak sınıflandırılmaktadır. Özellikle ağrılı uyaranlara duyarlı olan uyaranlara veya devam ederlerse acı veren uyaranlara hassas reseptörlere nosiseptör denir. Nosiseptörler, serbest sinir uçlarında bulunur. Mekanik, termal ve kimyasal uyaranlara duyarlıdır. Derinin serbest sinir uçlarında, derin dokularda ve organlarda bulunan sinir aracılarının salgılanması ile uyarılabilirler. Birkaç tür nosiseptör tanımlanmıştır. Bunlar;

- 1- Mekanik nosiseptörler: iğne batmasına duyarlıdır.
- 2- Sessiz reseptör: Normal koşullar altında uyarılması zordur. Bununla birlikte, hassas hale gelirler ve iltihaplanma gibi durumlardan kolayca uyarılıp, normal koşullarda uyarılması zorludur.
- 3- Polimodal mekanotermik reseptörler: Aşırı basınç ve ısı ile harekete geçerler.
- 4-Viseral nosiseptörler: Bunlar, sessiz ve multimodal reseptörler dâhil özel reseptörlerdir (Byers and Bonica, 2001).

Nöromediatörler:

Nöromodulatorler kimyasal olarak 3 grupta incelenebilir:

- 1- Amino asit yapılı (GABA, glutamik asit, aspartik asit, glisin)
- 2- Amin yapılı (dopamin, norepinefrin, asetilkolin, epinefrin, serotonin, histamin)
- 4- Peptit yapılı maddeler (kalsitonin geniyle ilişkili peptid (CGRP), P maddesi, vazoaaktif intestinal peptid (VAP), endojen opioid peptidler, somatostatin) (Kayhan, 2004).

2.3.3. Ağrı Yolakları

Çevreden serebral kortekse ağrıyı getirmenin üç yolu vardır. Çevresinden ağrılı uyarıcı lifleri taşıyan hücre gövdesi, nöronun arka kök ganglionlarında bulunur. Buradan gelen lifler omuriliğe ve jelatinin arka boynuz hücrelerine ve tip II varlıklara girer. Bir dizi nöronla sinaps oluştururlar. İkinci nöronun aksonu orta hattı geçer ve karşı tarafta spinotalamik bir yol oluşturur. Spinotalamik yol boyunca yükselen lifler aynı zamanda kortekse arka merkezde sonlanır (Kayhan, 2004; Morgan *et al.* 2006).

2.3.3.1. Birinci Sıra Nöronlar

Birincil afferent nöronların hücre gövdeleri, spinal sinir kökünün dorsal kök ganglionlarını ve kafa çiftlerinden trigeminal ganglion gibi sinirlerin duysal gangliyonlarını oluşturur. Nosiseptif iletim A δ ve C liflerinden arka kökten omuriliğe geçer (Morgan *et al.* 2006). Nadiren bazı anatomik değişikliklerde, lifler ön köke kadar uzanır veya omuriliğe doğrudan ulaşabilir (Peacock *et al.* 2014) Periferik sinirler A (alt gruplar; A α , A β , A γ ve A δ), B ve C'ye ayrılır. Bunların arasında, A ve B lifleri miyelinlidir ve C lifleri miyelinli değildir. Nosiseptörler, nosiseptif bilgiyi omuriliğe ileten A ve C liflerinin uçlarıdır. Uyarının türüne bağlı olarak, miyelinli A δ ince liflerin uçlarına genellikle mekanik nosiseptörler veya termal nosiseptörler denir ve keskin, dikenli yerel ağrı olacaktır. Bu nosiseptörlerden gelen sinyaller 5-30 m/ sn hızda iletilir. Multimodal nosiseptörler (bağlanmamış C liflerinin uçları) güçlü mekanokimyasal etki, son derece yüksek ısı ve soğuk uyarılar ile aktive edilir. Yavaş iletim hızıyla (0,5-2 m / sn) künt, yaygın ağrı ve hiperestezi üretir.

2.3.3.2. İkinci Sıra Nöronlar

İlk nöron sırası omuriliğe girdiğinde, kalınlıklarına göre demetler oluştururlar, içte daha kalın miyelinli lifleri, dışta daha ince miyelinsiz lifleri toplarlar. Birinci dereceden

nöronlar genellikle ikinci dereceden nöronlarla internöron nöronları aracılığıyla iletişim kurar.

Dorsal boynuz hücreleri

- a) Projeksiyon nöronları: Nosiseptif bilgiyi üst merkeze ileten nöronları,
- b) Uyarıcı internöronlar: Nosiseptif iletimi projeksiyon nöronlarına ve diğer internöronlara iletir,
- c) İnhibitör internöronlar: Nosiseptif iletimi inhibe eden üç nörona ayrılırlar. Omuriliğin arka boynuzu katmanlı bir yapıya sahiptir. Toplam 10 dilim tanımlanmıştır.

Omuriliğin arka boynuzu katmanlı bir yapıya sahiptir. Toplam 10 lamina tanımlanmıştır. Buna göre; laminalar I ila VI'nın dorsal boynuzları, laminalar VII ila IX'un ventral boynuzları ve lamina X, omuriliğin merkezi kanalını çevreleyen hücreler içerir. Dorsal boynuzu oluşturan lamina I'in marjinal alanı ve lamina II'yi oluşturan jelatinimsi madde, ağrı aktarımında önemli bir rol oynar (Yücel, 1998; Terman and Bonica, 2001). Dorsal boynuzu tüm afferent nöral aktiviteyi işgal eder.

Asenden ve desenden yolaklar, ağrıyı sinirsel yollarla düzenleyen ana bölgelerdir. İkinci dereceden nöronlar, nosiseptif spesifik veya "geniş dinamik aralık" (WDR) nöronlardır (Morgan *et al.* 2006).

Nosiseptif-spesifik nöronlar:

Sadece ağırlı uyaranlarla ilgilidir. I. laminada bulunurlar, bir büyüme modelinde düzenlenirler ve ayrı bir somatik hücre sensör alanına sahiptirler. Nosiseptif C liflerinin çoğu, ikincil dalları, lamina I ve II'deki (daha az yaygın olan lamina V) ikinci dereceden nöronlara gönderir veya sonlandırır. Aksine, nosiseptif Aδ lifleri esas olarak I ve V lamina sinapslarında bulunurken, X katmanındaki sinapslar daha az şiddetlidir (Morgan *et al.* 2006).

WDR nöronları:

A, Aδ ve C liflerinden ağırlı uyaranlar ve ağrısız afferent uyaranlar alırlar. Arka boynuzda en sık görülen hücre tipidir ve lameller V'de daha yaygındır. Tekrarlanan uyarı sırasında uyaran yoğunluğu aynı kalsa bile, ateşleme hızını kademeli olarak artıracaklardır ("hızlanma"). Alıcı alanları ayrıca yaralanmaya özgü nöronlardan daha

büyüktür (Morgan *et al.* 2006). Üniteye bu kadar geniş bir spektrum girilerek, uyarı akış hızı ayarlanabilir.

Spinotalamik Yol

Talamik medulladaki beyaz cevherin anterolateral kısmını oluşturan talamus yolu, ağrı iletiminin klasik ve ana yolu olarak kabul edilir. Lateral spinotalamik yol, talamusun arka ventrolateral çekirdeğinde sona erer. Bu yol, lokasyon, süre ve şiddet gibi ağrıyı ayırt edebilen özelliklerin sağlanmasında rol oynar. Omuriliğin medial talamik yolu talamusun medial kısmına götürür. Otonom ve duygusal acı algısından sorumludur. Vücut distal ucundan gelen nöronlar dışarıda, proksimal uçtaki nöronlar ise içeride bulunur (Anestezi, Bakım and Ağrı, no date).

Alternatif Ağrı Yolları

Ağrının yayılması esas olarak omuriliğin anterolateral kısmından gelir. Spinotalamik yol, anterolateral nosiseptif iletimin en önemli yoludur. Diğer anterolateral nosiseptif iletim yollar şunlardır; spinoretiküler yol, dorsal post-sinaptik omurilik medulla sistemi, spinomezensefalik yol, ventral spinotalamik yol ve propriospinal multisinaptik çıkan sistem. Spinoretiküler yol, ağrıya verilen otonom tepkiden sorumludur ve spinal orta beyin yolu, anti-nosiseptif desen yolunun aktivasyonundan sorumludur. Spinohipotalamik ve spinoensefalik hücre yolları, hipotalamusun duygusal davranışını aktive etmekten sorumludur (Terman and Bonica, 2001). Somatik ve viseral afferent sinirler birbirlerine omurilik, beyin sapı ve daha üst merkezlerde, motor ve simpatik sistemler aracılığıyla bağlanır. Gelen dorsal boynuz hücreleri, ön gövde motor nöronları ile doğrudan ve dolaylı olarak sinaps yapar. Bu sinapslar, ağrı ile ilgili kas aktivitesinden sorumludur. Afferent nosiseptif nöronlar ve medial lateral kolonda bulunan simpatik nöronların simpatik sinaps simpatik refleks vazokonstriksiyonu düz kas spazmının, lokal ve adrenal katekolamin deşarjını sağlar (Morgan *et al.* 2006).

2.3.3.3. Üçüncü Sıra Nöronlar

Üçüncü sıra nöronlar hipotalamus, talamus ve retiküler formasyonda bulunur. Motor, otonom ve duygusal işlevlerin düzenlenmesi, retiküler formasyonun ana işlevidir. Ağ yapısının ağrının motivasyonel bileşeni ve ağrıya yanıt olarak otonom sinirlerin gelişimi ve motor davranışla ilişkili olduğu kabul edilmiştir. Otonom sinir sisteminin çeşitli uyarılara (ağrı dâhil) tepkisi, otonom sinir sistemi düzenleyici hipotalamus tarafından kontrol edilir. Limbik sistem retiküler formasyondan girdi alır ve serebral korteksin

çeşitli bölümlerine, özellikle frontal ve temporal kortekse uzanır. Mizaç ve ağrı deneyimi dâhil olmak üzere ağrının motivasyonel ve duygusal yönlerini içerir (Anestezi, Bakım and Ağrı, no date). Lateral talamik çekirdek ana somato-duyusal kortekse doğru çıkıntı yapar. İntralaminar ve medial nükleuslar ise anterior singulat girusa projeksiyon gerçekleştirirler.

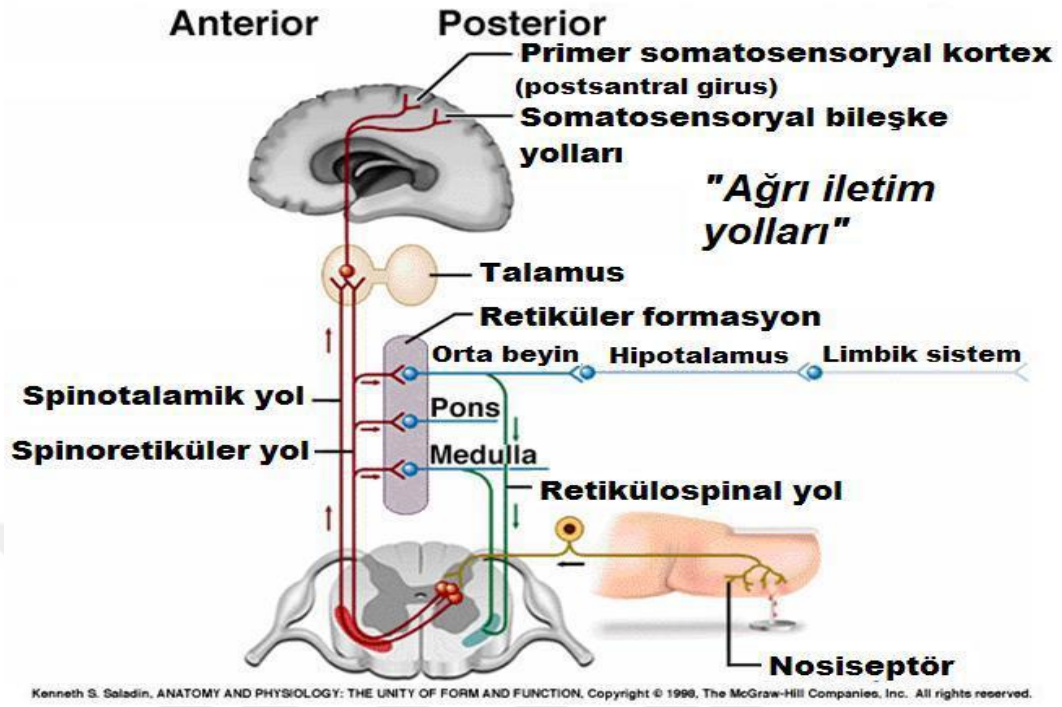
Ağrıya neden olan ağrılı ve duyusal faktörlerin nedeni olarak kabul edilirler ve insanların genel bilinci ve ağrıya motor tepkisi ile ilişkilidir Ağrının algılanması ve lokalizasyonu kortekste gerçekleştirilir. Kortekste ağrı ile ilgili bölümler:

- Birinci ve ikinci duyu bölgeleri,
- Frontal lobun 9. ve 12. alanı,
- Arka parietal alan ve bu bölgeleri birbirine bağlayan assosiyatif lifler.

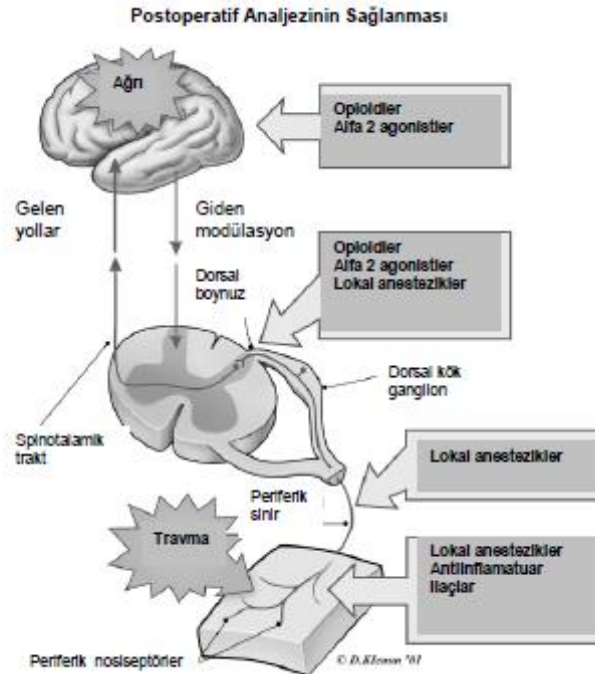
1. duyusal bölge (postsantral girus) ağrının ayırt edilmesiyle ilişlidir. Parietal lobun arka duvarı ve frontal lob (9-12 bölgeleri) ağrının sembolize edildiği bölgelerdir. Frontal lobun 9. ve 12. bölgeleri ile talamus arasındaki ilişki bozulursa ağrı algısı oluşur ancak hasta bunlardan şikâyet etmez ve ağrıya bağlı duygusal tepkisi kaybolur.

Ağrılı uyarıları baskılayan inen (efferent) antinosiseptif yollar

Spinal seviye üzerinde oluşan ağrıyı kontrol etmekten ve enkefalinerjik internöronlarla sinapsdan sorumludurlar ve onları uyarırlar. Buradan çıkan nöron aksonları omuriliğin arka boynuzuna ve beşinci kranial sinirin duyu çekirdeğine ulaşır. İkinci inhibitör yol, retiküler formasyonun çekirdeğinden başlayan ve omuriliğin arka boynuzunda biten noradrenerjik liflerin oluşturduğu bir yoldur. Supraspinal analjezi, bu yolların başında opioid reseptörlerini aktive ederek sağlanabilir. Bu yollar, omurilikteki ağrının kontrolünden sorumludur. Ayrıca merkezi girusta enkefalinerjik internöronlarla sinaps yaparlar ve onları uyarırlar (Kurt, 2003).



Şekil 2.12. Ağrı Yolakları (Saladin and Miller, 1998)



Şekil 2.13. Ağrı yolağı ve etkilenebildiği noktalar (Kehlet and Dahl, 1993)

2.3.4. Nosisepsiyon

Doku hasarının başlangıcından ağrı algısının sonuna kadar bir dizi karmaşık fizyolojik olaya nosisepsiyon denir. Nosisepsiyon, ağrı iletimi ile ilgili dört fizyolojik aşamayı ifade eder. Bu aşamalar şunlardır:

- Transdüksiyon
- Transmisyon
- Modülasyon
- Persepsiyon

2.3.4.1. Transdüksiyon

Nosiseptörler, zararlı uyarılardan türetilen kimyasal, mekanik veya termal enerjiyi sinir uyarılarına, yani elektriksel aktiviteye dönüştürür. Olay, transdüksiyon olarak tanımlanır. Ağrı reseptörleri (nosiseptörler), belirli enerji biçimlerini aksiyon potansiyellerine dönüştürür. Nosiseptörler, doku bütünlüğünü tehdit eden veya doku hasarına neden olan uyarılar tarafından aktive edilir. Tüm nosiseptörler, ince çaplı miyelin (A-delta) veya miyelinsiz (C) sinir lifleri tarafından innerve edilir. Hızlı iletken A-delta lifleri esas olarak iyi konumlandırılmış, keskin, delici ağrıdan, yani başlangıçtaki ağrıdan sorumludur, oysa serbest sinir uçlarında sonlanan miyelinsiz C-multimodal lifler küntlüğe, yanıklara ve yerinin belirlenmesinin zor olan ağrıdan sorumludur. C lifleri uyarılara daha yavaş yanıt verir. Bu tür ağrılara ikinci ağrı denir ve ilk ağrıdan kısa süre sonra fark edilir. Sinir uçlarının uyarılmasına neden olan maddeler; bradikinin, prostaglandinler, P maddesi, lökotrienler, histamin, hidrojen, potasyum ve asetilkolin gibi analjezikler (Anestezi, Bakım and Ağrı, no date).

2.3.4.2. Transmisyon

Elektriksel uyarımın yayılması, tüm sinir sisteminin ağırlı uyarılmasının sonucudur. Periferden alınan ağrıyı kortekse ileten üç nöronlu sinir yolağı vardır. Birincil afferent nöronlar, dorsal kök ganglionlarında bulunur. Her omurilik seviyesinde vertebral foramende bulunurlar. Aksonları periferik dokularda bulunur, diğer nöron omuriliğin dorsal boynuzunda bulunur. Dorsal boynuzunda, birincil afferent nöronlar, ikinci dereceden nöronlarla sinaps yapar. İkinci nöronun aksonu orta hattı geçer ve kontralateral spinothalamik yolda yukarı doğru hareket ederek talamusa ulaşır. İkinci

sıradaki nöronlar talamik çekirdekdeki üçüncü nöron sırası ile sinaps yapar. Bu üçüncü nöronların projeksiyonları, iç kapsül ve korona radiata yoluyla serebral korteksin postsantral gyrusuna ulaşır.

2.3.4.3. Modülasyon

Esas olarak omurilik seviyesinde meydana gelen bir olaydır. Nonsiseptif bilgiler, endojen mekanizmaların dönüşümünü içerir (örneğin, ilk sinyalin ortadan kaldırılması veya daha fazla geliştirilmesi gibi). Modülasyon için en önemli yer, medüla spinalisin sorsal boynuzudur. Düzenleme, interneuronlar veya talamus ve beyin sapından gelen inhibe edici yollar aracılığıyla gerçekleşir.

2.3.4.4. Persepsiyon (algılama)

Uyaranın medulla spinalisten traktus yoluyla üst merkeze geçmesiyle oluşan ağrı hissine denir. Nonsiseptif bilgilerin yaklaşan psikolojik durum üzerindeki etkisiyle ilgilidir. Ağrı ancak kişinin psikolojik ve duygusal durumu ile etkileşime geçtikten sonra hissedilebilir (Willis and Westlund, 1997).

2.3.5. Periferel Sensitizasyon

Nosiseptif birincil aferentler, doku hasarı oluşmadan önce daha az spontan aktiviteye sahiptir. Doku hasarının gelişmesiyle birlikte, ara maddelerin salınması, serbest sinir uçlarını hassas hale getirecektir. A-delta ve C sinir liflerinin uçları, mast hücreleri ve daha küçük vasküler yapılarla fonksiyonel birimler oluşturur. Doku hasarı ilerledikçe, P maddesi ve glutamat içeren nörotransmitterler salgılanır. Aynı zamanda, araşidonik asit metabolitlerinde (prostaglandinler, lökotrienler) lokal bir artış gözlenmektedir. Araşidonik asidin ürün metabolitleri doğrudan C liflerini aktive ederek mast hücre degranülasyonuna veya plazma ekstrasvazasyonuna ve ödem oluşumuna yol açar. Mast hücrelerinden salınan ara maddeler ayrıca nosiseptörlerin duyarlılaşmasına veya aktivasyonuna neden olabilir. Sonuç olarak, duyarlılığın artması nedeniyle, doku hasarı alanındaki düşük yoğunluklu mekanik stimülasyon bile ağrı olarak kabul edilir (Willis and Westlund, 1997).

2.3.6. Santral Sensitizasyon

Merkezi sinir sistemindeki nosiseptif nöronların afferent uyarılara normal veya eşik altına artan tepkisi olarak tanımlanır. Doku hasarının bir sonucu olarak, merkezi sinir sisteminde de duyarlılaşma meydana gelebilir ve bu duyarlılığa neden olan zararlı uyarı geçse bile devam edebilir. Doku hasarından sonra, C- nosiseptörler aktive olur ve aksiyon potansiyelleri omuriliğe iletilir. Bu durum sinapsların güçlenmesine neden olacak ve dorsal boynuzda bulunan nöronlar, belirli uyarılara yanıtlarını artıracak ve süresi uzayacaktır. Sonuç olarak, dorsal boynuz hücreleri sınırlarının dışında olan uyarılara yanıt vermeye başlar. Ek olarak, bir yanıt oluşturmak için gereken eşik değeri azaltılır. Bu duruma klinikte primerhiperaljezi (ağrılı uyarım alanlarının artan duyarlılığı) ve sekonder hiperaljezi (çevre dokuların artan duyarlılığı) denir.

Periferik sensitizasyon, düşük yoğunluklu uyarılar A-delta ve C liflerinin duyarlılığını artırarak; ağrıya aşırı duyarlılığa neden olur. Merkezi sensitizasyonda, bu durumun aksine, A-β lifleri merkezi sinir sistemindeki değişiklikler nedeniyle ağrı üretmeye başlar. Santral duyarlılık, ağrının klinik değerlendirmesinde önemli bir rol oynar. Ağrıyı kontrol altına almak için aşırı duyarlılık engellenmelidir. Bu nedenle, ameliyat öncesi santral duyarlılık başlamasını önlemek gerekir. Bu nedenle multimodal anestezi teknikleri geliştirmeye çalışılır. Merkezi duyarlılığın hücresel boyutları: Aδ ve C liflerini uyarak, P maddesi, nörokinin A ve glutamat presinaptik bölgeden salınır. Bu durum nedeniyle, yavaş bir sinaptik potansiyel oluşumu gözlenir. Tekrarlayan ve düşük frekanslı ağrılı uyarım potansiyeli nedeniyle, dorsal boynuz nöronları uzun vadeli, kademeli ve artan depolarizasyona uğrar. Sonuç olarak, kısa süreli C fiber stimülasyonu, dorsal boynuz nöronlarında birkaç dakikalık depolarizasyona neden olabilir. Bu fenomen, NMDA reseptörü üzerindeki glutamatın ve takikinin reseptörü üzerindeki takikininin uyarılması ile sağlanır (Baykara, 2000; Kissin and Weiskopf, 2000).

2.3.7. Postoperatif Ağrı

2.3.7.1. Postoperatif Ağrı Tanımı

Ameliyat sonrası ağrı akut bir ağrıdır, ameliyat sırasında doku hasarından başlar ve doku iyileşmesi tamamlandığında giderek azalır ve kaybolur. Postoperatif ağrı farklı şekillerde ortaya çıkar ve kronik ağrıya göre daha iyi toleransı vardır. Daha kolay ve

daha hızlı tedavi edilebilmesine rağmen, başlangıçta yeterli ve zamanında tedavi verilmezse kronik ağrıya dönüşebilir (Kayhan, 2004). Ameliyat sonrası ağrı üç bölümden oluşur. Bunlar: kutanöz, derin somatik ve viseral bileşenlerdir. Kutanöz ağrı türü sinir hasarına bağlı olarak ağrıya neden olan maddelerin salınmasından sonra ortaya çıkan keskin ve kolay lokalize edilebilir. Derin somatik bileşeni, ağrı üreten maddelerin salınması ve nonsiseptif eşiğinin düşmesi ile ortaya çıkan yaygın ağrı şeklindeki ağrıdır. Visseral bileşen ise stimülasyonun sürekli gerçekleşmesine neden olur. Ağrının özellikleri künt, yaygın ve sızı tarzındadır.

Ameliyat sonrası ağrının neden olduğu rahatsızlık hastadan hastaya değişir. Bu nedenle ağrının şiddetini ve etkili faktörleri belirlemek zordur. Ameliyat sonrası ağrı:

- Hastanın yaşı, cinsiyeti ve duygusal durumu,
- Farmakolojik değişkenler,
- Ameliyatın türü, yeri ve süresi gibi diğer özellikleri,
- Ameliyat sonrası komplikasyonlar, anestezi uygulaması,
- Postoperatif dönemdeki kaliteden etkilenebilir.

Bu faktörlerden en önemlisi cerrahi yerleşim yeridir. Raporlara göre, en şiddetli ağrı skoru göğüs ve üst karın bölgesine yapılan müdahalededir (Kayhan, 2004).

Doku hasarının (örneğin, cerrahi kesiler, diseksiyonlar, yanıklar) veya doğrudan sinir hasarının neden olduğu inflamasyon (nörotomi, germe, kompresyon) ağrıya neden olabilir. Hastaların afferent yolak boyunca hissettikleri ağrı çeşitli farmakolojik ajanlardan etkilenir. Doku travmasından sonra, lokal enflamatuar mediatör salınır; çeşitli mekanizmalar yoluyla hiperaleji ve alodiniye neden olabilir. Ağrılı uyarımdan önceki periferik ve merkezi yanıt süreci analjeziklerin kullanımıyla değişebilir. Bu şekilde hiperaleji ve alodini de azaltılabilir (Kelly, Ahmad and Brull, 2001).

2.3.7.2. Ortognatik Cerrahi Sonrası Postoperatif Ağrı

Ortognatik cerrahi yetişkin hastalarda maksillofasiyal deformiteleri düzeltmek için yapılır. Yaşlı hastalarda, bu cerrahi genellikle obstrüktif uyku apnesinin tedavisi için veya temporomandibular eklem (TME) cerrahisine ve kozmetik cerrahiye ek olarak kullanılır. Ortognatik cerrahi sonrası hastaneye yatışların başlıca nedenleri ameliyat sonrası ağrı ve şişliktir. Ameliyat olan hastaların çoğu, postoperatif bakım ve olası acil durumlar için iki gün veya daha kısa süre hastanede kalmaktadır (Peacock *et al.* 2014; Gupta *et al.* 2017).

Nosiseptif ağrı, cerrahi yaralanmaya yanıt olarak dokulardaki serbest sinir uçlarının uyarılmasıyla oluşur. Baş ve boyunda bu his vücudun diğer bölgelerine göre daha fazla oluşur. Duyusal bilgiyi trigeminal sinirden trigeminal gangliona ve oradan da beyin sapına ileten dalların sayısına göre baş ve boyun bölgesi zengin bir duyusal girdiye sahiptir (Scrivani and Spierings, 2016).

Farklı cerrahi yaklaşımlar, farklı derecelerde doku hasarına neden olabilir. "Kemik cerrahisi", diğer doku operasyonlarından çok daha ağrılıdır. Ortognatik cerrahi, kas ve periosteumdaki doku hasarına ek olarak kemik hasarını da içerir. Bu prosedürlerin şiddetli postoperatif ağrı ve daha yüksek postoperatif analjezi gereksinimlerine neden olduğuna inanılmaktadır. Periosteum, tüm vücut yapıları arasında en düşük ağrı eşiğine sahiptir (Chung, Ritchie and Su, 1997). Bimaksiller cerrahinin orta ila şiddetli ağrıya neden olabileceği ve narkotik ilaç kullanımını gerektirdiği iyi bilinmektedir (Phillips *et al.* 2004; Phillips and Blakey III, 2008; Phillips, Blakey III and Jaskolka, 2008). LeFort I ve BSSO sırasında koterler, driller, frezeler, osteotomlar ve ayırıcılar kullanılmaktadır. Diğer oral ve maksillofasiyal cerrahi ile karşılaştırıldığında postoperatif ağrı skoru en yüksektir (Niederhagen *et al.* 1997). Kemik ve yumuşak doku kesilerinin neden olduğu doku hasarından başlayan uyaranlar, ameliyat sonrası orta veya şiddetli ağrıya neden olabilir (Evans, Levine and Bahn, 1976; Precious *et al.* 1997; Nagatsuka, Ichinohe and Kaneko, 2000).

2.3.7.3. Postoperatif Ağrının Akut ve Kronik Etkileri

Ameliyat sonrası ağrı kontrolü sağlanmazsa birçok akut ve kronik sonuca yol açabilir. Merkezi sinir sistemine zararlı girdileri azaltmak ve ameliyat sırasında perioperatif analjeziyi optimize etmek, komplikasyonları azaltabilir ve hastanın iyileşmesini hızlandırabilir (Miller and Pardo, 2011). Yetersiz ağrı tedavisi hastaların iyileşmesini olumsuz etkileyen önemli bir faktördür. Hasta, doktor veya kullanılan tedavi planı yetersiz tedaviye neden olabilir. Yetersiz ağrı tedavisinin nedenleri şunları içerir:

1. Hastaların ağrı kesici ihtiyacındaki farklılıklar,
2. Kandaki ilaç seviyelerinde dalgalanmalar,
3. Hasta, ağrının cerrahi sürecin kaçınılmaz sonucu olduğuna inanması,
4. Objektif ve ideal ağrı değerlendirme yöntemlerinin olmaması,
5. Değerlendirme süresince düzenli kayıt tutulmaması,

6. Tedavinin yeterliliğini kontrol etmek için uzman doktor ve hemşire olmaması gibi birçok neden vardır.

Perioperatif dönem, nonsişteft uyanarla başlar ve farklı patofizyolojik reaksiyonlarla devam eder. Perioperatif dönemde kontrol edilemeyen ağrı, perioperatif dönemde bazı patofizyolojilere neden olabilir.

Postoperatif ağrıda stres yanıt

Nosişteft uyanların periferden merkezi sinir sistemine geçişi, nöroendokrin stres tepkisine, kombine lokal enflamatuar maddelerin (sitokinler, prostaglandinler, lökotrienler) salınmasına ve nöroendokrin tepkinin sistemik araçlarının salınımına neden olur. Ağrıya ana nöroendokrin yanıt; hipotalamus-hipofiz-adrenal korteks ve sempatik adrenal bezlerin etkileşimi ile gerçekleşir. Ağrıya suprasegmental refleks yanıt; artmış simpatik tonus, katekolamin ve katabolik hormonların salgılanmasında artış (kortizol, adrenokortikotropik hormon (ACTH), antidiüretik hormon (ADH), glukagon, aldosteron, renin, Anjiyotensin II) ve anabolik hormon sekresyonu azalış meydana gelir. Stres yanıtının boyutu, anestezi tipi ve cerrahi travmanın derecesi gibi pekçok faktörden etkilenmektedir. Negatif nitrojen dengesi ve protein katabolizması hastaların iyileşme cevabını geciktirir. Nöroendokrin stres tepkisi başka yıkıcı etkiler yaratabilir. Örneğin, postoperatif hiperkoagülasyonun gelişmesinde önemli bir faktördür. Hiperkoagülasyonla ilgili olayların insidansında artışa neden olabilir (DVT, vasküler greft kaybı ve miyokard enfarktüsü gibi). Stres tepkisine bağlı hiperglisemi, yara iyileşmesinin bozulmasında ve bağışıklık fonksiyonunun baskılanmasında da rol oynar.

2.3.7.4. Postoperatif Ağrıda Sistemik Yanıtlar

Solunum sistemine etkileri

Ağrı, vücutta oksijen tüketiminin ve karbondioksit üretiminin artmasına neden olabilir. Sonuç olarak, solunum hacmi ve dakikadaki yük artar. Özellikle göğüs ve karın bölgesinde ameliyat sonrası ağrılı uyarılar eşliğinde spinal refleksinde kas spazmları görülebilir. Göğüs duvarı hareketinin kısıtlanması, tidal hacimde ve fonksiyonel rezidüel kapasitede bir azalmaya neden olabilir. Bu, ateletazi, hipoksemi, hipoventilasyon ve intrapulmoner şantta artışa neden olabilir. Akciğer kapasitesi azaldıkça öksürme ve sekresyonların geçmesi zorlaşarak ateletaziye neden olur. Cerrahi travmadan sonra aktifleşen nosişteftörler, çeşitli yıkıcı spinal refleksleri

tetikleyebilir. Bu hastalar, yetersiz ağrı kontrolü ile derin postoperatif pulmoner komplikasyonlar için uygundur (Lubemm, Ivankovich and McCarthy, 1995; Karanikolas and Swarm, 2000)

Kalp damar sistemi üzerine etkileri

Ağrının neden olduğu artan simpatik sinir aktivitesi, hipertansiyon, taşikardi ve sistemik vasküler direncin artmasına neden olur. Normal kalp fonksiyonu olan hastalarda kalp debisi artarken, ventriküler yetmezliği olan hastalarda kalp debisi azalmıştır. Ağrı, miyokardiyal oksijen talebinin artmasına ve miyokardiyal iskemide artışa yol açabilir. Ameliyat sonrası ağrı kontrol edilemiyorsa simpatik sinir sistemi harekete geçirilebilir. Simpatik sinir aktivitesi nedeniyle miyokardın O₂ ihtiyacı artar. Simpatik sinir aktivitesindeki artış, miyokardiyal iskemi ve enfarktüsün gelişmesinde önemlidir (Karanikolas and Swarm, 2000).

Gastrointestinal ve üriner sistem üzerindeki etkiler

Ağrıya eşlik eden artan simpatik sinir aktivitesi nedeniyle bağırsak hareketinde ve mesane hareketinde azalma gözlenir, bunun sonucunda önce bağırsak tıkanıklığı daha sonra idrar retansiyonu oluşabilir. Mide asidi salgısının artması, stresin neden olduğu ülserlere yol açabilir. Motilite azalmasına ek olarak bulantı, kusma ve kabızlık oluşabilir (Lubemm, Ivankovich and McCarthy, 1995; Morgan *et al.* 2006).

Psikolojik etkiler

Görünür anksiyete, ölüm korkusu, depresyon oluşabilir. Hasta ile iletişim çok önemlidir (Karanikolas and Swarm, 2000; Miller and Pardo, 2011).

Kronik etkiler

Akut ağrının kronik ağrıya neden olduğu tartışmalı da olsa, son çalışmalar bu geçişin çok hızlı olduğunu ve uzun vadeli davranışsal ve nörobiyolojik değişikliklere neden olduğunu göstermiştir.

2.3.7.5. Postoperatif Ağrının Değerlendirilmesi

Hastalarının doğru teşhis ve tedavisinin en kritik aşaması şüphesiz hastanın ağrısının tam ve doğru değerlendirilmesidir. Doktorlar ağrının karmaşık ve çok yönlü olduğunu bilmelidir. Ağrı kişisel bir durumdur. Dört bileşeni vardır: Sensoriyal-diskriminatif, kognitif, affektif (emosyonel), vejetatif-somatomotor (Morgan *et al.* 2006).

Akut ağrının değerlendirilmesi için;

1. Hekim tarafından yapılan ağrı değerlendirmesinde hastanın aktif rol alması,
 2. Hastalara düzenli olarak ağrının derecesi sorulmalı,
 3. Dinlenirken ve hareket ederken hastanın ağrısı ayrı ayrı değerlendirilmeli,
 4. Pameliyat sonrası süreçte ağrı beklenenden fazla artarsa, hastanın operasyonunu gerçekleştiren cerrah tarafından tekrar değerlendirilmelidir.
- Bu durumda kullanılan analjezik rejimler değerlendirilmelidir.

Ağrının ölçümünü yaparken;

- Ağrının şiddetini, niteliğini ve süresini belirlemek
- Ağrıya neden olan patolojiyi teşhis etmek
- Gerekli tedaviyi seçmek
- Hekimlerin farklı tedavilerin etkililiğini karşılaştırmalarına yardımcı olabilir (Özatamer *et al.* 2002). Ağrının şiddetini ve verilen ağrı tedavisine yanıtı değerlendirmenin birçok yolu vardır. Ancak ağrıyı ölçmenin objektif bir yolu yoktur. Ağrının değerlendirilmesinde hiperaljezi (mekanik geri çekilme eşiği), stres yanıtı (plazma kortizol konsantrasyonu), davranışsal yanıt (yüz ifadesi), işlev bozukluğu (öksürme, yataktan kalkma) veya fizyolojik yanıt (kalp atış hızındaki değişiklikler) gibi faktörler yararlı olabilir. Ek olarak, hasta kontrollü analjezi (PCA) yöntemleriyle kullanılan opioid dozları genellikle ağrı ölçümüne yardımcıdır. Ağrıyı ölçmek için altın standart hastanın kendi söylemidir.

Tablo 2.3. Ağrı Değerlendirme Yöntemleri (Miller and Pardo, 2011)

1. Tek boyutlu bireysel ağrı değerlendirme yöntemleri	a. Sözel Tanımlama Skalaları (Verbal Descriptor Scales, VDS) b. Sayısal Değerlendirme Skalaları (Numerical Rating Scale, NRS) c. Görsel Analog Skala (Visual Analogue Scale, VAS): d. Analog Renkli Devamlı Skala (Analogue Chromatic Continuous Scale, ACCS) e. Yüz ifadesi Skalası (Face Scale, FS) f. Dermatomal Ağrı Çizimi
2. Çok boyutlu bireysel ağrı değerlendirme yöntemleri	a. McGill Ağrı Anketi (MPQ) b. Dartmouth Ağrı Anketi (DPQ) c. Hatırlatıcılı Ağrı Değerlendirme Kartı (MPAC) d. Ağrı Algılama Profili (PPP) e. Karşıt yöntem karşılaştırılması (CMM)
3. Objektif kriterli ağrı değerlendirme yöntemleri	a. Davranışsal Ölçümler b. Fizyolojik Ölçümler c. Nörofarmakolojik Yöntemler d. Biyokimyasal Ölçümler e. Elektroensefalografik Değerlendirme

Subjektif kriterli ağrı değerlendirme yöntemleri

Hastaların kendilerini değerlendirmek için kullandıkları yöntemlerdir. Ağrıyı doğrudan ölçerken (sıra, sayı, sözlü ifade) tercih ederler.

Tek boyutlu bireysel ağrı değerlendirme yöntemleri

Sözel tarif skalaları (Verbal Descriptor Scales; VDS)

Ağrının şiddeti, "şiddetli-orta-hafif-hiç" gibi 4 kategoriye ayrılmıştır. Hasta, durumuna en uygun kategoriye belirtir.

Sözel değerlendirme skalası (Verbal rating scale; VRS)

Ağrının tanımını, şiddetini ve değişkenliğini değerlendirmek için kullanılabilecek bir yöntemdir. Skor, ağrının şiddetine göre "0" dan başlayıp "5" e kadar sıralanır.

0: Hiç ağrı yok

1: Hafif ağrı

2: Orta şiddette ağrı

3: Şiddetli ağrı

4: Çok şiddetli ağrı

5: Dayanılmaz ağrı

Ağrıyı birçok yönden başarıyla değerlendirebilmesine rağmen kişisel faktörlerden etkilenmesi bir dezavantajdır.

Sayısal değerlendirme skalası (Numerical rating scale; NRS)

Ağrının şiddetini değerlendirmede kullanılmaktadır. Ağrının şiddetine ilişkin sayısal bir açıklama sağlar. Ölçek ağrısız (0) ile dayanılmaz ağrı (10-100 vb.) arasında değişmektedir (Tulunay and Tulunay, 2000).

Görsel analog skalası (Visual analog scale; VAS)

Ağrının şiddetini ve tedavi cevabını ölçmede kullanılmaktadır. Genellikle 10 cm uzunluğunda olup dikey veya yatay olarak değerlendirilir, "ağrısız" ile başlayan ve "çok şiddetli ağrı" ile biten cetvel şeklinde bir cetveldir.

Çok Boyutlu Bireysel Ağrı Değerlendirme Yöntemleri

McGill ağrı anketi (McGill pain questionnaire; MPQ)

Ağrının şiddetini, yerini ve zamanın seyrini ve ayrıca duyu (hareket, karıncalanma, keskin), duygu (korku, yorucu, ölümcül gibi) ve değerli (çirkin, korkunç, dayanılmaz acı) gibi terimleri değerlendirir. MPQ'da standart olarak ağrı şiddeti ve toplam ağrı şiddeti skorları kullanılır. Esas olarak kronik ağrı sendromunu değerlendirmek için kullanılır. Kısaltılmış form (kısa MPQ), ameliyat sonrası ağrı değerlendirmesi için ilk tercihtir.

Hatırlatıcı ağrı değerlendirme kartı (Memorial pain assesment card; MPAC)

MPAC, ağrıyı, tedaviye yanıtı, hastanın ruh halini ve ağrı yoğunluğunu hızlı bir şekilde değerlendirmek için kullanılan VAS ölçeğinin daha ayrıntılı bir şeklidir.

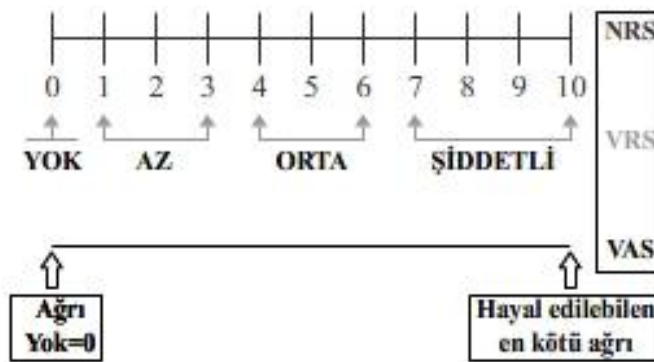
Ağrı Giderilmesinin Ölçümü Ağrı Giderilmesi Skalası (Pain Relief Scale; PRS)

Tedaviden sonra ağrıyı hafifletmesi beklenen durumlar için kullanılır. Önceki değerlendirmelerin sonuçları burada değişkenler olarak kullanılır. Tedavileri karşılaştırmak için uygundur (Anestezi, Bakım and Ağrı, no date; Güzeldemir, 1995).

Yetişkin hastalarda akut ağrıyı değerlendirmek için şu anda görsel analog ölçek (VAS), sözel tanımlama skalası (VDS) ve sayısal değerlendirme skalası (NRS) kullanılmaktadır (Şekil 2.13.).

Çok sayıda hastanın ağrı düzeyini değerlendiren bir çalışmada, çalışma VAS, VDS ve NRS'yi karşılaştırırken, VAS ve NRS'nin daha etkili olabileceğini gösterdi. NRS, 0'dan 10'a kadar sayıları listeleyen yatay bir çizgiden oluşur. 0 "ağrı yok" ve 10 "akla gelebilecek en kötü" acıdır. İstatistiksel olarak VAS'dan daha düşük etkili olmasına rağmen klinik önemi çok düşüktür.

VAS ağrının ölçeklendirilmesinde en çok kullanılan skaladır. Bu şekilde 10 cm yatay cetvel şeklinde bir çizgi kullanılabilir. Sol uç "ağrı yok" ve sağ uç "akla gelebilecek en kötü ağrı" anlamına gelir.



Şekil 2.14. VAS, VRS, NRS gibi ağrı değerlendirme skalaları 107

VAS skalasının avantajları

1. Diğer ölçeklere göre uygulaması kolay ve hızlıdır.
2. Noktalama ve yüzde seçeneklerine izin verir.
3. Beş yaş üstü çocuklar için uygundur.
4. Parametrelerin istatistiksel olarak test edilmesini sağlar.

VAS skalasının dezavantajları

1. VDS ve NRS'den daha yüksek bilişsel becerilere ihtiyacınız vardır.
 2. İlaç tedavisi, uyku ve etki gibi faktörler hastanın değerlendirmesini etkileyebilir.
- Başlıca dezavantajı, ağrının yalnızca şiddetine göre değerlendirilmesidir.

2.3.7.6. Postoperatif Ağrı Tedavisi

Ameliyat öncesinde hastayı en çok endişlendiren etmen hastanın ameliyat sonrası karşılaşacağı ağrı ve şişliktir. Güncel değerlendirmelerde hastaların %80'i yeterli postoperatif ağrı kontrolü sağlayamamaktadır. Kontrollü ağrı yönetimi sadece hastanın rahatsızlık hissini azaltmanın yanı sıra, olası pek çok yan etkiyi de önler.

Tablo 2.4. Postoperatif Ağrının Yan Etkileri

Kardiyovasküler
- Taşikardi
- Hipertansiyon
- Miyokard oksijen talebinin artışı
Solunumsal
- Vital kapasitede azalma
- Fonksiyonel rezidüel kapasitede azalma
- Tidal volümde azalma
- Atelektazi
- Enfeksiyonlar
Gastrointestinal
- Bulantı ve kusma
- İleus
Diğer etkiler
- Üriner ve tansiyon
- Derin ven trombozu
- Pulmoner emboli

Ameliyat sonrası ağrıyı kontrol altına almak; komplikasyon riskini ve hastanede kalış süresini azaltmanın yanı sıra maliyetlerini düşürmede de avantajlara sahiptir. Postoperatif analjezinin üç farklı aşaması olduğu düşünülmektedir.

1. Postoperatif ilk dönem: Analjeziklerin ve ilaçların "isteğe bağlı" uygulama dönemidir. Yetersiz dozaj ve aralık nedeniyle yeterli analjezi sağlanamamaktadır. Son yıllarda yaygın olarak kullanılan PCA yöntemi, periferik sinir bloğu ve infiltrasyon tekniği daha iyi ağrı kontrolü sağlayabilir.

2. Ara dönem ("analjezik açık"): Büyük bir ameliyat geçiren bir hasta, parenteral ilaçları ve epidural kateterleri çıkardıktan sonra veya taburcu olduktan sonraki ilk saatten sonra, ağrı şikâyeti hemen gözlenmektedir. İlk hasta grubunda oral opioidler uygun olsa da ikinci hasta grubunda tramadol ve NSAID kombinasyonu yeterli olabilir.

3. Geç dönem: Cerrahinin neden olduğu sinir yaralanması, ameliyat sonrası akut nöropatik ağrıya neden olur. Örneğin, sternotomi uygulanan hastaların yaklaşık %50'si ameliyat sonrası erken dönemde disesteziilerden şikâyetçidir. Pelvik travma cerrahisinden sonra alt ekstremitelerde nöropatik ağrı şikayetleri de yaygındır.

Tedavi yöntemleri

Bugüne kadar ideal bir postoperatif analjezi yöntemi yoktur. Fiziksel durum, ağrının şiddeti, beklenen şiddetli ağrı süresi, ameliyatın yeri ve tipi, personelin kabiliyetleri ve teknik imkânları, yöntemin ne getireceği gibi birçok faktörü göz önünde bulundurarak ideal analjezi yöntemini belirlemeye çalışılmaktadır (Kayhan, 2004). Ağrı tedavisi aşağıdaki kategorilere ayrılabilir:

Tedavi başlangıç zamanına göre

1. Preoperatif veya preinsizyonel (preemptif),
2. İntraoperatif veya postinsizyonel (preventif),
3. Postoperatif olarak ayrılabilir.

Uygulama tekniğine göre

1. Topikal,
2. İntermittan boluslar,
3. Sürekli infüzyon,
4. Hasta kontrollü analjezi olarak ayrılabilir.

Kullanılan materyale göre

1. Farmakolojik tedavi
2. Farmakolojik olmayan tedavi

Postoperatif ağrının farmakolojik tedavisinde,

1. Opioidler
2. Nonopioid analjezikler
3. Lokal anesteziyikler
4. İkincil analjezik etkili ilaçlar

Postoperatif ağrının farmakolojik olmayan tedavisinde ise,

1. Transkütan elektriksel sinir stimülasyonu (TENS)
2. Akupunktur
3. Kriyoanaljezi
4. Psikolojik yöntemler (süreç hakkında bilgi verme, derin soluk alma teknikleri, hipnoz, eğitim vs.) gibi yöntemler kullanılabilir.

Uygulama tekniğine göre

Postoperatif ağrı yönetimi; oral, dilaltı, intranazal, rektal, kas içi, intravenöz, perkütan, deri altı, epidural, intratekal, kuyruk, periferik sinir bloğu, yara infiltrasyonu, intraplevral, intraartiküler şekilde olabilir. Ve uygulama için interkostal sinir bloğu (Yücel, 1998) Sistemik ve lokal analjezi dahil olmak üzere postoperatif ağrı için birçok tedavi vardır. Klinisyenler, her hasta için postoperatif analjeziyi hastanın tercihlerine ve kişisel risk ve faydalara göre belirlemelidir. Tablo 2.5, postoperatif analjezi hastaları için kullanılan protokolleri göstermektedir.

Tablo 2.5. Postoperatif aneljezinin monitörizasyonu ve kaydedilmesi

Aneljezik Uygulaması
- İlacın isim, konsantrasyon ve dozu - HKA cihazının programlanması: istem dozu, kilitli kalma süresi, devamlı infüzyon - Uygulanan ilaç miktarı (verilen ve verilmeyen ilaç dozları) - Limitlerin ayarlanması (1 ve 4 saat limitleri) - Ek veya kaçak aneljezikler
Rutin Monitörizasyon
- Vital bulgular: ısı, kalp atım hızı, kan basıncı, solunum hızı - Aneljezi - o Dinlenme ve hareket sırasında ağrı, ağrının gerilemesi - o Önceden planlanmamış ilaç uygulamaları
Yan Etkiler
- Kardiyovasküler: hipotansiyon, bradikardi, taşikardi - Solunumsal durum: solunum hızı, sedasyon derecesi - Bulantı ve kusma - Kaşıntı, üriner retansiyon - Nörolojik değerlendirme - o Motor blok veya fonksiyon, duyuusal seviye - o Epidural hematoma belirtileri
Yapılması Gerekenler
- Yan etkilerin tedavisi - Diğer SSS depresanlarının birlikte kullanımı - İlgili hekimin gözlemleri 24 saat / 7 gün iletişim kurma olanağı ve bilgi desteği HKA cihazı bozulursa acil ağrı tedavisi sağlanması

2.3.8. Sistemik Analjezik Teknikler

2.3.8.1. Opioidler

Opioid analjezikler, postoperatif ağrı yönetiminde önemli rol oynar. Bu ilaçların periferik opioid reseptörleri ile etkileşime girdiğini gösteren veriler olmasına rağmen, genellikle merkezi sinir sisteminde μ reseptörleri aracılığıyla analjezik etkiler üretirler.

Opioidlerin analjeziklere tolerans gösterme, bulantı, kusma, sedasyon veya solunum depresyonu gibi yan etkiler oluşturma potansiyeli vardır. Opioidler deri altından, deri içinden ve mukozal yoldan verilebilir. Bununla birlikte, genellikle oral, intravenöz ve intramüsküler uygulama tercih edilir. Opioidler genellikle ameliyat sonrası orta ila şiddetli ağrıyı tedavi etmek için parenteral olarak uygulanır. Böylece daha hızlı ve daha gerçekçi analjezi sağlamaktadır. Hasta oral olarak kullanmaya başladığında ve ameliyattan sonra ağrı parenteral opioidler ile giderildiğinde, oral tedaviye devam edilebilir (Woolf and Chong, 1993; Møiniche, Kehlet and Dahl, 2002).

Morfin ve diğer tam opioid agonistleri (yani oksikodon, hidromorfon, kodein ve fentanil gibi ilaçlar) gibi opioid analjezikler, opioid reseptörlerini aktive eder (δ (DOP), κ (KOP) ve μ (MOP)). Ameliyat sonrası şiddetli ağrıyı tedavi etmek için yaygın olarak kullanılır. Opioidleri akut postoperatif ağrının tedavisinde bu kadar etkili kılan, merkezi analjezik etkileridir (Becker and Phero, 2005; Becker, 2010; Fletcher and Spera, 2012). Opioidler şiddetli ağrının tedavisinde çok etkili olmalarına rağmen, öforiye neden oldukları, tolerans, kötüye kullanım ve bağımlılık ile ilişkili oldukları bilinmektedir (Fletcher and Spera, 2012).

Opioidlerin Sınıflandırılması

Opioidler üç kategoriye ayrılır: doğal, sentetik ve yarı sentetik (Pathan and Williams, 2012).

- a) Doğal opioidler-fenantren türevleri, morfin, kodein, tebain-benzil izokinolin türevleri: papaverin
- b) Sentetik opioid-morfin türevleri: Levorfan-diamfetamin veya metadon türevleri: metadon, d-propoksibenzo14-benzomorfin türevleri: tezosin, fenazosin-benzen Piperidin türevleri: fentanil, sufentanil, alfentanil, remifentanil, petidin
- c) Yarı sentetik opioidler-Tabain türevleri (oksimorfon ve oksikodon), eroin, dihidromorfon / morfinon.

2.3.8.2. Nonsteroidal Antiinflamatuvar İlaçlar

Narkotik olmayan analjezikler, farmakolojik etki mekanizmaları için daha uygun olan non-steroidal antiinflamatuvar ilaçlar (NSAID'ler) veya opioid olmayan (opioid olmayan) analjezikler olarak adlandırılır (SO, 2002). NSAID, periferik duyarlılaşma

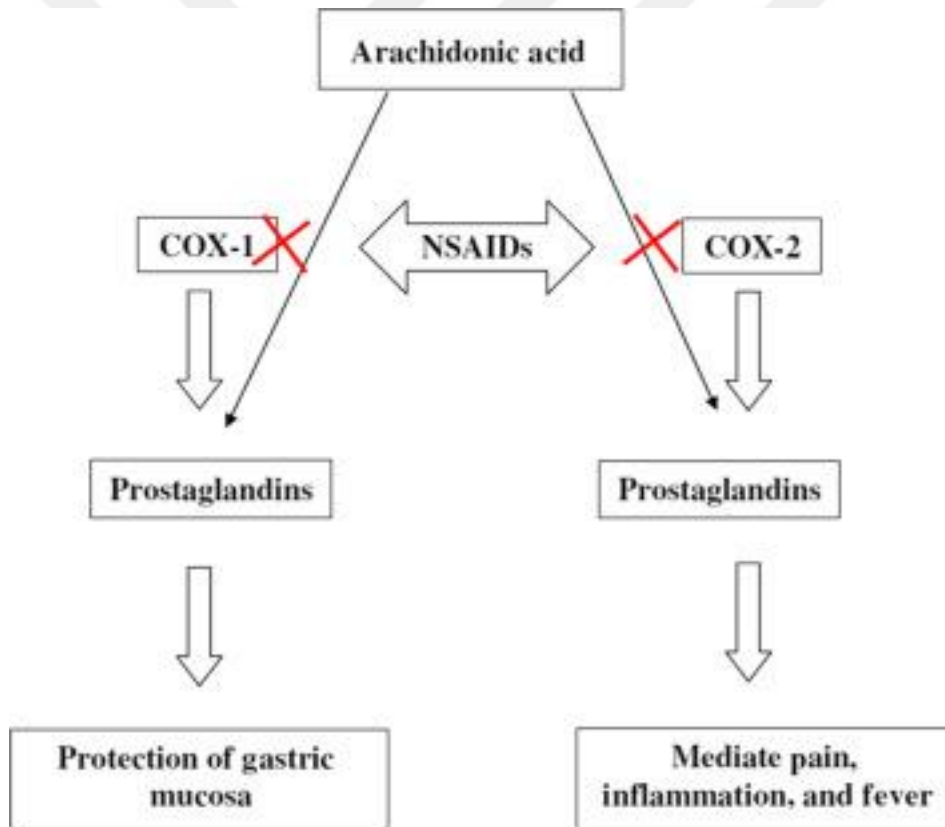
yoluyla analjezik bir etki ve hiperalejiyi inhibe eden önemli bir aracıdır. Bu mediatörler, siklooksijenaz (COX) ve prostaglandinlerdir (Miller and Pardo, 2011). Hemen hemen tüm NSAID'lerin ortak özelliği, araşidonik asidin prostaglandinleri ve bazı eikosanoitleri sentezlemesini sağlayan siklazlar (COX-1 ve COX-2) üzerindeki inhibe edici etkileridir (SO, 2002). Steroid olmayan anti-enflamatuar ilaçların analjezik etkileri, bazıları tamamen mevcut olan periferik etkilerine oldukça bağlıdır. Merkezi sinir sistemi ağrı ile ilişkili sinapslarda prostaglandinlerin rolünü azaltarak kısmi analjezi gösterebilirler. Kimyasal veya mekanik stimülasyonunun periferde prostaglandinlerin sentezini artırabileceği ve periferik afferent sinir uçlarının ağrı stimülasyonuna duyarlılığını artırabileceği iyi bilinmektedir (SO, 2002; Katzung, 2012). NSAID'lerin analjezik plazma konsantrasyonu ile antiinflamatuar etkiler gösteren konsantrasyon arasında doğrusal bir ilişki olduğu ispatlanmıştır. Bu, analjezik etkinin antiinflamatuar etkiye bağlı olduğunu doğrulamaktadır (SO, 2002). Steroid olmayan anti-enflamatuar ilaçların anti-enflamatuar aktivitesi, steroidlerinkinden daha düşüktür ve analjezik aktivite, opioid analjeziklerden daha düşüktür. İlaça bağımlılık, uyuşukluk ve kafa karışıklığı gibi yan etkilerin olmaması en önemli tercih nedenlerindendir (Katzung, 2012).

Steroid olmayan antiinflamatuar ilaçların çoğu analjezik, antiinflamatuar ve antipiretik etkilere sahiptir. Asetaminofen gibi bazı grupların sadece analjezik ve antipiretik etkileri vardır (Katzung, 2012). Hücre zarlarındaki fosfolipidler, araşidonik asit metabolitleri üretmek için fosfolipaz A2 tarafından ayrıştırılır. NSAID, COX enziminin aktivitesini inhibe ederek COX yolundan sentezlenen inflammatuar mediyatörlerin sentezinde bir azalmaya yol açar. Bu ilaçların antiinflamatuar aktivitesi ile COX enzimini inhibe etme potansiyelleri arasında yakın bir pozitif korelasyon vardır (SO, 2002).

Siklooksijenazın bilinen iki formu vardır; COX-1 ve COX-2. Yapısal bir enzim olarak COX-1, birçok fizyolojik olayda düzenleyici bir rol oynar. COX-1 tarafından sentezlenen prostaglandin, PG ve tromboksanın fizyolojik etkilerinden sorumludur. COX-2, iltihaplanma ile ifade edilen bir enzimdir. NSAID, bu iki enzim için farklı seçiciliğe sahiptir. Seçici olmayan inhibisyonda, COX-1 ve COX-2 enzimlerinin inhibitör etkileri aynı anda meydana geldiğinden, COX-1 enziminin inhibe edici etkilerinin neden olduğu yan etkiler ortaya çıkar. COX'u seçici olarak inhibe ederek, yan etkiler olmaksızın iltihap önlenir. COX-1 ve COX-2 izoformlarının yapısal benzerliği %60'tır. Her iki izoformu prostaglandinleri sentezlemek için benzer

potansiyeye sahiptir. Raporlara göre, düşük COX-2 / COX-1 oranına sahip ilaçların diğer ilaçlara göre daha az yan etkisi var. Klasik NSAID her iki enzimin aktivitesini aynı anda inhibe etmesine rağmen, COX-2 inhibitörleri, yan etkiler olmaksızın indüklenebilir COX-2'yi inhibe ederek inflamasyonu önler (SO, 2002; Katzung, 2012) (Şekil 2.5).

Tek başlarına genelde hafif ve orta şiddette ağrıda etkilik gösterirler. Ek olarak, NSAID'ler, orta ve şiddetli ağrıda opioidlere faydalı bir eklenti olarak da kullanılabilir. NSAID, oral veya parenteral formda kullanılabilir. Farklı analjezi indüksiyon mekanizmaları nedeniyle opioidler ve lokal anestetiklerle multimodal analjezi için kullanılırlar. Bu nedenle, opioidlerin analjezik dozunu düşürerek opioidlerle ilişkili yan etkileri azaltırlar.



Şekil 2.15: COX mekanizması

NSAID'lerin kullanımının opioid yan etkilerini azalttığı gözlemlenmemiş olsa da, NSAID kullanımının gastrointestinal fonksiyonun iyileşmesini ve hasta memnuniyetini artırabileceği ve bulantı ve solunum depresyonu sıklığını azaltabileceği bulunmuştur (Ballantyne, 1998; Miller and Pardo, 2011). Postoperatif ağrıya birçok doku değişikliği, nöronal faktör ve doku hasarı neden olur. Periferik ve merkezi hassasiyete neden olur.

Opioidler, asetaminofen, NSAID'ler, N-metil-D-aspartat reseptör (NMDAR) antagonistleri ve uzun etkili lokal anestetikler bu durumu modüle etmek için kullanılabilir (Becker and Phero, 2005; Fletcher and Spera, 2012). Asetaminofen ve steroidal olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, opioidlerle kombine edildiğinde sinerjistik bir etkiye sahiptir ve ortognatik cerrahiden sonra ağrıyı tedavi etmek için kullanılabilir (Nagatsuka, Ichinohe and Kaneko, 2000; Becker and Phero, 2005; Becker, 2010; Öncül *et al.* 2011).

2.3.8.2.1. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların sınıflandırılması

NSAİİ sınılaması aşağıdaki Tablo2.6'da ki gibidir.

Tablo 2.6. NSAİİ'lerin sınıflandırılması

Asidik ilaçlar 1. Salisilik asit türevleri: Aspirin, sodyum salisilat, kolin magnezyum trisalisilat, salsalat, salisilik asit, sulfasalazin 2. Propiyonik asit türevleri: İbuprofen, naproksen, flurbiprofen, ketoprofen, fenoprofen, tiaprofenik asit, oksaprozin 3. Asetik asit türevleri a) İndolasetik asit: İndometazin, sulindak, etodolak, tolmetin b) Heteroaril asetik asit: ketorolak c) Fenilasetik asit: diklofenak 4. Fenamik asit türevleri: Mefenamik asit, meklofenamik asit, flufenamik asit, etofenamat 5. Enolik asit türevleri a) Oksikamlar: piroksikam, tenoksikam, lornoksikam b) Pirazolonlar: fenilbutazon, oksifenbutazon, dipiron (metamizol), azoprapazon B) Non-asidik ilaçlar Alkanonlar: nabumeton, prokuazon COX-2 selektif inhibitörleri: nimesulid, meloksikam COX-2 spesifik inhibitörleri: selekoksib, rofekoksib C) Analjezik antipiretik ilaçlar: paraaminofenol türevleri (asetaminofen)
--

2.3.8.2.2. Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçların yan etkileri

Gastrointestinal sistem üzerine yan etkileri

NSAID ile tedavi olanların %25'inde dispepsi, yanma hissi, karın ağrısı ve hazımsızlık gibi yan etkiler meydana gelmektedir. Ayrıca midede ve bağırsakta ülser ve bunu takip eden kanama, delinme ve ölüm gibi hayatı tehdit eden komplikasyonlar bildirilmiştir. Araştırmalar, bu risklerin 3 ila 10 kat arasında değiştiğini göstermiştir. Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların neden olduğu gastrointestinal mukozal lezyonlar,

gastropatiler veya analjezikler için steroidal olmayan antiinflamatuvar ilaçlar olarak adlandırılır. Lokal ve sistemik mekanizmalar bu lezyonların gelişiminde kapsamlı bir rol oynar. Mukozal epitelde doğrudan hasar ve mide ile duodenumun yüzeysel ekimozu gizli kanamaya veya şiddetli akut kanamaya neden olabilir. Ayrıca COX enziminin inhibisyonuna sebep olarak sitoprotektif koruyucu prostaglandinlerin sentezinde bir azalmaya neden olurlar. NSAID kullanırken normal sağlıklı hastalarda profilaktik yaklaşıma gerek yoktur. Bununla birlikte, bir veya daha fazla risk faktörü mevcutsa, profilaksi uygunluğu düşünülmelidir (McCarthy, 1998; Solomon, 2020).

Renal sistem üzerine yan etkiler:

NSAID'ler PGE2 ve prostasiklin sentezini inhibe eder ve PGE2 ve prostasiklin böbrekte vazodilatör etkiye sahiptir. Bu, renal kan akışında, renin sekresyonunda ve glomerüler filtrasyon hızında bir azalmaya yol açar. Su ve tuz atılımını azaltarak tutmaya neden olur. Sonuç olarak hipertansif hastalarda kan basıncının yükselmesine neden olabilir. Bu nedenle, yaşlı hastaların veya yüksek doz steroidal olmayan antiinflamatuvar ilaç kullanan hastaların akut böbrek yetmezliği geliştirebileceği dikkate alınmalıdır. Nadiren de olsa, steroidal olmayan antiinflamatuvar ilaçlar, interstisyel nefrit, nefrotik sendrom, akut böbrek yetmezliği veya akut tübüler nekroz gibi daha ciddi böbrek hastalıklarına neden olabilir. Ağrı kesici kullanımı ile böbrek hastalığı arasında yakın bir ilişki olmasına rağmen, bu ilişki sadece NSAİİ'lerin değil ağrı kesicilerin kombine kullanımını kapsamaktadır. NSAID'ye başladıktan sonraki 2 hafta içinde, serum kreatinin seviyesi geçici olarak artacaktır. Ancak uyuşturucu kullanmaya devam etseniz bile bu durum zamanla normale dönecektir. NSAID'lerin kullanımıyla ilişkili böbrek hastalığı gelişimi için risk faktörleri arasında böbrek hastalığı öyküsü, diüretik tedavi veya hipoalbuminemi ve hacim azalmasıyla ilişkili karaciğer hastalığı yer alır (Solomon, 2020).

Kardiyovasküler sistem üzerine yan etkileri

Yüksek dozlarda NSAID kullanımı dolaşımda artan kan hacminine ve taşikardiye neden olabilir. Ayrıca hiperkalemiye bağlı elektrokardiyogram değişiklikleri de görülebilmektedir. Ateroskleroz, enflamatuvar özelliklere sahip bir hastalıktır. Seçici COX-2 inhibitörleri, enflamasyonu inhibe ederek anti-aterosklerotik etkilere sahip olabilir. Diğer yandan COX-2 antagonistleri, vazodilatör ve antikoagülan etkileri olan

prostosiklin sentezinde azalmaya neden olur ve prethrombotic aktivitede artışa neden olabilir. Aterosklerozlu hastalarda PGI₂ üretimi yalnızca COX-1 yoluyla değil, aynı zamanda COX-2 yoluyla da gerçekleşir. Başka bir deyişle, COX-2 inhibitörleri, trombositlerde COX-1'i düşürmeden vasküler epitelde COX-2'yi inhibe ederek PGI₂ üretimini azaltır. Bu nedenle, geleneksel NSAID'lerle karşılaştırıldığında, seçici COX-2 inhibitörleri tromboz ve miyokard enfarktüsü olasılığını artırabilir (Kawai, Kojima and Kusunoki, 2005).

Pulmoner ve alerjik yan etkiler

Prostaglandin sentezinin inhibisyonu bronkospazma neden olabilir. Salisilik aside duyarlı hastalarda daha yaygındır. Prostaglandinlerin sentezini inhibe etmek, mast hücrelerinin stabilizasyonun bozulmasına ve vazoaktif aminlerin (histamin gibi) salınmasıyla sonuçlanabilir. Sonuç olarak, astım atakları, ürtiker, serum hastalığı veya anjiyoödem gibi olumsuz durumlar ortaya çıkabilir. Lipoksijenaz yolu lökotrien C₄ ve lökotrien B₄'ün de bu olaylarda etkili olduğuna inanılmaktadır. Salisilik asit ve NSAID'ler nedeniyle pekçok alerjik reaksiyon gözlenmiştir. Bunlardan en sık görülenleri kaşıntı, şişme, deri döküntüsü, rinit, astım semptomları ve anafilaksidir. Astım hastalarının yaklaşık %10'unda NSAID kullanımı astım semptomlarını artıracaktır. Astım, kronik sinüzit ve nazal poliplerden muzdaripseniz, NSAID alerjisi riski %40 artar. Steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçların kullanımı kronik ürtikerli hastaların cilt reaksiyonunu kötüleştirebilir (Simon, 2009).

2.3.8.3. Ketamin

NMDA reseptör antagonisti olan ketamin operasyon sırasında kullanılan anesteziiktir. Ameliyat sonrası analjezide, düşük dozlarda kullanılması, opioid toleransını ve santral sentizasyonu azalttığı için yaygın bir uygulamadır. Opioid analjeziklerle karşılaştırıldığında, düşük doz ketamin halüsinasyonlar, bilişsel bozukluklar, baş dönmesi, bulantı ve kusma gibi daha düşük yan etki insidansına sahiptir (Miller and Pardo, 2011)

2.3.8.4. Tramadol

Tramadol, zayıf mu reseptör agonist aktivitesine sahip sentetik bir opioiddir ve serotonin ve norepinefrinin geri alımını inhibe eden yapay opioiddir. Tramadol, orta şiddette postoperatif ağrının tedavisinde etkilidir. Tramadol, postoperatif analjezide göreceli olmakla birlikte, solunum depresyonu, majör organ toksisitesi, gastrointestinal

motilite baskılanması ve düşük bağımlılık potansiyeli gibi avantajlara sahiptir. Epilepsi öyküsü, artmış kafa içi basıncı ve monoamin oksidaz öyküsü olan hastalar tramadolü dikkatli kullanılmalıdır (Edwards, McQuay and Moore, 2002). Tramadol, zayıf mu opioid reseptörlerine selektif afinite yoluyla analjezi sağlayan merkezi bir ilaçtır. Analjezik aktivitesi morfinin 1 / 10'una eşittir (Biasi *et al.* 1998). Raporlara göre, merkezi analjezik etkisine ek olarak, tramadol lokal olarak periferik sinirler üzerinde de sağlanabilir (Pang *et al.* 1999). Tramadol rasemik bir karışımdır ve sadece enantiyomerlerden daha etkilidir. Tramadol yapısındaki (+) enantiyomer, mu reseptörüne bağlanır ve serotonin alımını engeller. (-) Enantiyomerik yapı, norepinefrin alımını inhibe eder ve $\alpha 2$ -adrenerjik reseptörleri uyarır (Roberts *et al.* 2001). Tramadol karaciğerde metabolize olur ve idrarla atılır. Aktif metaboliti Odemetil tramadol, opioid reseptörlerine afiniteye sahiptir. Odemetil dışındaki ara ürünlerin farmakolojik aktivitesi yoktur (Pang *et al.* 1998) Tramadolün yarı ömrü 6 saattir ve aktif metaboliti odemetilin 7.5 saattir. Önerilen doz iv 1-2 mg / kg oral veya 50-100 mg / 4-6 saat ağızdan kapsül şeklinde ve 100-200 mg / 12 saat ağızdan geciktirilmiş formdur. Analjezik etki oral uygulamadan 1 saat sonra başlar ve 2-3 saat içinde zirveye ulaşır. Analjezik etkinin süresi 6 saattir ve maksimum günlük doz 400 mg'dır (Roberts *et al.* 2001).

Yan Etkileri

Tramadol kullanmanın yaygın yan etkileri mide bulantısı, kusma, ağız kuruluğu, baş dönmesi, sedasyon ve baş ağrısıdır. Solunum depresyonunun riski morfinden daha düşüktür. Yüksek dozlarda kabızlık ve konvülsiyonlar da ortaya çıkabilir (Schug, 2007). Kabızlık ve sedasyon diğer opioidlerden daha az yaygındır. Nalokson, tramadolün tüm etkilerini tersine çevirebilir. Bununla birlikte, nalokson nöbet riskini artırabilir. Bağımlılık potansiyeli diğer opioidlere göre çok düşük olmasına rağmen kötüye kullanım ve bağımlılık gelişiminin meydana geldiği bildirilmektedir.

Tramadol, serotoninin salınımı inhibe ettiği için monoamin oksidaz inhibitörleri alan hastalar için önerilmez (Raffa and Friderichs, 2003).

2.3.9. Hasta Kontrollü Analjezi (HKA)

Teknolojinin gelişmesiyle birlikte hasta kontrollü anestezi (HKA-PCA) gibi metodlar ağrı tedavisinde kullanılmaktadır. Ağrıyı tedavi ederken klinisyenler, hastanın

güvenliğiyle tedaviye bağlı olarak karşılaşılabilecek risklerini ve yetersiz ağrı tedavisinin yan etkilerini dengelemelidir. PCA'nın etkinliğindeki anahtar faktör hasta kontrolüdür. Sistem postoperatif aşamada kişiden kişiye farklılıkları ortadan kaldıracak şekilde programlanabilir ve hastanın kendisi tarafından kontrol edilerek hastanın kaygısını azaltabilir (Yücel, 1998). Hastalar arasındaki büyük farklılıklar nedeniyle, analjezi ihtiyacı, serum ilaç seviyelerindeki değişiklikler ve uygulamadaki gecikmeler, yetersiz postoperatif ağrı yönetimine yol açmıştır. Bu sorunlar PCA ile çözümlenebilir (Anestezi, Bakım and Ağrı, no date). PCA etkinliğini kontrol eden faktörler arasında hastanın sosyokültürel durumu ve inançları da etkilidir. Hastaların aldıkları ilaçlar bağımlılık, bulantı ve kusmaya neden olabileceğinden bazı endişelere neden olabilir. Preoperatif muayene sırasında HKA yöntemi ve ekipmanın kullanımı hastaya detaylı olarak anlatılmalıdır. Ayrıca kullanılan ilaçlara bağlı oluşabilecek yan etkiler (bulantı, kusma, idrar tutulması, kaşıntı, kabızlık vb.) hakkında bilgilendirilmelidir. Opioidler, lokal anestetikler, steroid olmayan anti-enflamatuar ilaçlar, klonidin ve ketamin, hasta kontrollü analjezi için kullanılabilen ilaç örnekleri olarak kullanılabilir. Bunlar arasında opioid analjezikler en sık kullanılan ilaç grubudur (Macintyre, 2001).

Intravenöz PCA'de temel değişkenler

Yükleme dozu: Minimum etkili analjezik konsantrasyonu (MEAK) ilk analjezi düzeyini oluşturmak için gereken ilaç miktarıdır.

Bolus dozu: Büyük dozları ayarlarken, takviyelerin konsantrasyonunu korumaya dikkat etmelisiniz. En iyi bolus dozu; etkili analjezi sağlayabilir ve yan etki riskini en aza indirebilir.

Kilitlenme süresi: Hastanın bolus dozunu aldığı andan cihazın kilitlendiği zamana kadar geçen süredir, cihaz bolus dozu talebine yanıt vermez. Opioid için genellikle 5 ila 12 dakika sürer. Gereksiz endişe nedeniyle kilit süresini bu süreden daha uzun veya daha kısa yapmak, PCA ilkesinin sapması anlamına gelir.

İnfüzyon: Opioid talebinin total talebin %50'sinden az olması önerilir (Benzon *et al.* 2013).

PCA endikasyonları

Yetişkinler ameliyat, travma ve ağrılı müdahaleler gibi durumlarda akut ağrı yaşarlar. Bireyler için sistemi kullanacak bilgi ve fiziksel becerilere sahip olmak önemlidir.

PCA kontrendikasyonları

Aşırı yaştaki hastalar için kullanılması yasaktır çünkü hastanın reddi, bilişsel ve bilişsel bozukluğu, hastaların güvenli kullanımına engel olabilir. Ek olarak, kontrendikasyonlar arasında ciddi metabolik bozukluklar (sepsisemi), şiddetli elektrolit bozuklukları, şiddetli böbrek ve karaciğer hastalığı, şiddetli KOAH ve uyku apnesi bulunur. Bu kontrendikasyonlar belirsizdir. Özellikle çocuklarda hangi yaştan itibaren kullanıma uygun olduğu tartışılır. 6-9 yaş altı çocuklar için uygun değildir. Unutkanlık ve demans gibi nedenlerle yaşlı hastalarda kullanılması etkili sonuçlar vermeyebilir. Yaş sınırı kesin değildir.

2.4. Menstrual Siklus

İnsan vücudunda overlerdeki steroid hormonları tarafından endometriyal işleyiş düzenlenir. Ovulasyon sonrası döllenme meydana gelirse yüksek düzeylerde progesteron salınımı ile corpus luteumun endometriyuma tutunması sağlanır. Döllenme olmadığında corpus luteum küçülür ve dolaşımdaki progesteron salınımı azalır. Endometriyal tabakada artan lökosit infiltrasyonu sitokin salınımı ve matris mettaloproteinaz (MMP) aktivasyonu sonucu inflamatuvar yanıt gelişir ve endometriyal tabakanın üçte ikisi koparak ayrılır (Jabbour *et al.* 2006). Buna menstrual kanama denir. Adet döngüsü ilgili bilinmesi gereken ana terimler şunlardır.

Menarş: Bu ilk âdet kanamasıdır. İlk kanama genellikle östradiolün endometriyum yüzeyi üzerindeki etkisinden kaynaklanır ve ovülasyonla ilgili değildir. Ergenlikten sonraki düzenli normal döngüdeki menstruasyon, yumurtalıkların ürettiği östradiol ile progesteron arasındaki etkileşimden kaynaklanmaktadır.

Menopoz: Menstruasyonun sona ermesiyle üreme kapasitesinin sonlanmasıdır.

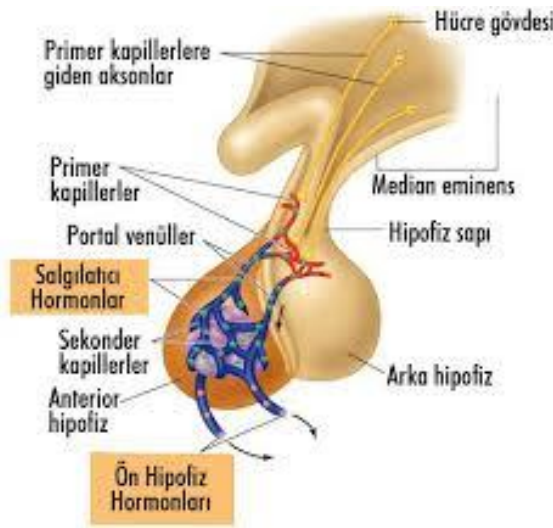
Menstrual siklus: İlk âdet kanamasından sonuncuya kadar hormonlar tarafından düzenlenen döngüsel değişim, 21-35 günde bir tekrarlayan ve 20-80 ml kanama ortalama 2-8 gün sürer. Vajinal kanamanın ilk günü döngünün ilk günü, bir sonraki kanamanın ilk gününe kadar geçen süreç ise menstrual siklus süresidir (Fritz and Speroff, 2012). Bu süreçler gelişime göre değişmektedir. Adölesanda ortalama 21-45 gündür ve reproduktif dönemde 24-48 gündür, ancak menarştan sonraki ilk iki yıl ve menopozdan önceki üç yıl genellikle düzensizdir.

Menstrual siklusun düzenli olması için hipotalamus-hipofiz aksının normal çalışması gerekir. Bu nedenle hipotalamustan pulsatif GnRH uyarısı oluşmalı ve hipofizden

yumurtalıkları uyarmak için gonadatropin salınmalıdır. Yumurtalıkların uyarılabilen bir folikülü olması gerekir. Böylece foliküller östrojen ve progesteron salgılayarak yanıt verir, stimülasyonu iletebilen endometrial doku kan salgılayabilmeli ve anatomik yapı normal olmalıdır.

2.4.1. Hipotalamo-Hipofizer Aks:

Hipotalamus, endokrin sistemin kontrol merkezidir ve uyarımları hipofiz bezine ileterek vücudun endokrin sisteminin çoğunu etkileyen hormonların salınmasını sağlar. Beynin alt kısmında, optik kiazma ve hipofiz bezinin hemen üzerinde bulunur. Hipotalamik-hipofiz aksı doğrudan tiroidi, böbreküstü bezlerini, gonadları, süt üretimini ve su dengesini etkilemektedir. Hormonların çoğu sistemik dolaşım yoluyla yayılıp tüm vücudu etkilese de, hipotalamik hormonlar hipofiz portal sisteminde yüksek konsantrasyonlara sahip küçük peptidlerdir ve hipofiz hedef hücrelerinde yüksek seviyelere ulaşmak için özel bir dolaşıma sahiptir. Hipotalamustaki bazı nöronlar median eminense uzanır. Burada hormonlar doğrudan primer kılcık pleksusa salınır. Bu kapillerler portal venöz sirkülasyonla hipofiz sapından geçer ve sekonder kılcık pleksusa ulaşır. Bu nedenle hipotalamustan salınan hormonlar, periferik dolaşımda seyreltilmeden doğrudan yüksek konsantrasyonlarda hedef hücrelere ulaşır (Şekil3.1).



Şekil 2.16. Hipotalamus- Hipofiz Portal Sistemi

Hipotalamik nöronlar, arkuat nükleus ve mediobasal hipotalamustan geçmeden önce olfaktör traktus ve olfaktör bulbusa girer. Böyle bir göçün yokluğunda, Kallman

Sendromu adı verilen hipogonadizm, kısırlık ve uykusuzluk ile karakterize bir hastalık ortaya çıkacaktır (Skynner, Sim and Herbison, 1999). Hipotalamustan salgılanan hormonların işlevi, ön hipofiz bezinden salgılanacak olan hormonları kontrol etmektir. GnRH'nin (Gonadotropin-Serbestleştirici Hormon) salınımı, FSH ve LH'nin salınmasını uyarır. GnRH, menstrual döngünün farklı dönemlerinde farklı frekanslarda ve genliklerde salgılanır. Genellikle düşük pulstaki frekansı FSH (Erken foliküler faz); yüksek puls frekansı LH'nin (geç foliküler faz) salınmasına neden olur. Böylece gonadlardan östradiol, progesteron, testosteron ve androstenedion, inhibin ve aktivin gibi steroid hormonları üretir. GnRH'nin salınımı, katekolaminler, opioidler, nöropeptid Y, galanin, kortikotropin salgılayan hormon, afinite peptidi, nörokinin B, denorfin, prolaktin ve Gonadal steroidler dâhil olmak üzere birçok nörotransmitter ve nörohormon tarafından kontrol edilir. Seks steroidlerinin GnRH salınımı üzerinde olumlu ve olumsuz geri bildirim etkileri vardır. Ancak mekanizması tam olarak çözülmemiştir (Roy, Angelini and Belsham, 1999).

2.4.1.1. Ön hipofiz hormonları

Cinsel döngü sırasında meydana gelen yumurtalık değişiklikleri, tamamen ön hipofizden salgılanan FSH ve LH gonadotropinlerine bağlıdır. Bu hormonların yokluğunda yumurtalıklar, çocuklukta olduğu gibi gonadotropin salgılamayacaktır. Hipofiz bezi 9 ila 12 yaşları arasında giderek daha fazla FSH ve LH salgılamaya başlar. Normal aylık döngünün 11-15 yaşları arasında başlamasına neden olur.

2.4.1.2. Arka hipofiz hormonu

Arka hipofiz bezine nörohipofiz de denir. Hipofiz bezi adı verilen hücrelerden oluşur. Bu bölgede bulunan pituisit hücreleri hormon salgılamaz. Hipotalamusun paraventriküler ve supraoptik çekirdeğinden gelen sinir demetleri, hipofiz sapından nörohipofize geçer. Sinir uçları, çok sayıda salgı granülü içeren yuvarlak ayaklardır. Bu uçlar kılcal damarların yüzeyinde ve iki arka hipofiz hormonunda bulunur:

- (a) Vazopressin olarak da adlandırılan antidiüretik hormon (ADH)
- (b) Oksitosin salgılarları.

Over ve endometriyumdaki değişiklikler döngü boyunca birbiriyle ilişkili olsada, adet döngüsünü ovaryan ve endometriyal siklus olarak iki kısma ayırmak anlaşılmasını kolaylaştırır (Ferin and Reproduction, 1974).

2.4.2. Ovaryan siklus

Ovaryan siklus; yumurtlamadan önce ortalama 10-14 gün önce süren **foliküler fazı**; yumurtlamadan ortalama 14 gün sonra süren **luteal fazı** içerir. Bu aşamalar endometriyumdaki çoğalma ve salgılama dönemine karşılık gelir (SHERMAN, WEST and KORENMAN, 1976) Tablo 3.1 de ovaryan siklusun gelişim basamakları verilmiştir.

- **Foliküler faz** (10-14 gün): Baskın bir folikül seçilip yumurtlamanın başlangıcına kadar olan dönem
- Ovulasyon
- **Luteal faz** (14 gün): Yumurtlamadan adet ilk gününe kadar olan dönem

Tablo 2.7. Fazlar ve gelişim basamakları

Foliküler faz (10-14 gün)		
a.primordial folikül -latent primordial folikül -aktif primordial folikül (tek katlı primer follikül)		
b.preantral folikül (çok katlı primer follikül)		
c.antral folikül (sekonder follikül)		
d. preovulatuvar folikül(graaf follikül)		
	Ovulasyon	Luteal faz (14 gün)

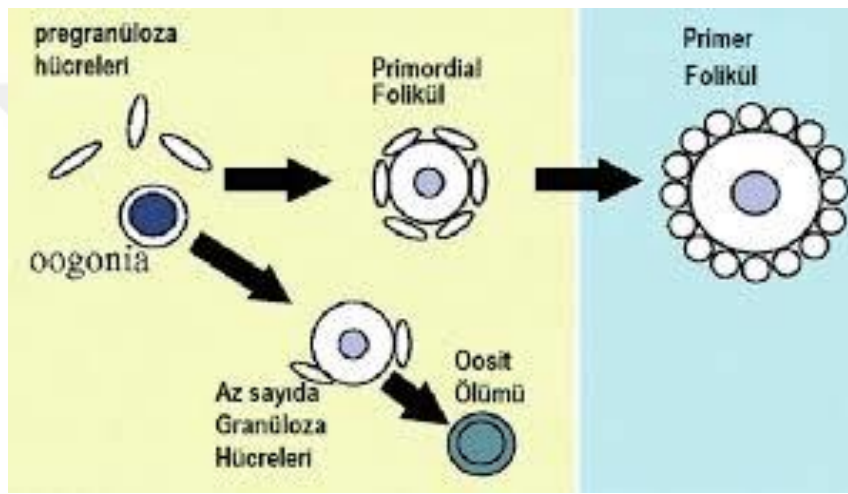
2.4.3. Foliküler faz

2.4.3.1. Primordial folikül

Over üç temel hücreden gelişmektedir: primer oogonia, granüloza ve stroma stroması. Stroma; gonadal kabarıklığın mezenkimal hücrelerinden, granüloza çölemik epitel hücrelerinden köken alır. Primordial germ hücreleri, gebeliğin ilk üç haftasında yolk kesesinin endoderminden gelişir ve gebeliğin altıncı haftasında gonadal sırta göç ederek primer seks kordunu oluşturur. Primordial germ hücreleri gonadlara ulaşır ve mitozlar ile 8-10 haftalardan sonra oogoniuma dönüşür. Oogoniumlar 20. Haftada maksimum seviyeye ulaşır ve ikinci x kromozomunun kontrolü altında apoptoz başlar. Bir fetüsün yumurtalıklarında yaklaşık 7 milyon oogonium varken doğum sırasında bu sayı 1-2 milyona iner (Peters, Byskov and Grinsted, 1978). Ergenlik çağında 400.000'e düşse de sadece 500 yumurta ovulasyona uğrar (Granot and Dekel, 1997). Hamileliğin 12. haftasından itibaren primer oogonium mayoz girer ve primer oosite (2n kromozom) dönüşür (Peters, Byskov and Grinsted, 1978). Çocukluk boyunca, primer oositler mayoz I'in diploid aşamasında durur ve mayozun ön fazında kalır. Tek bir katmanda yassı granüloza hücrelerle çevrili primer oositler, primordial folikülleri oluşturur; ince bir bazal membranla stromal hücrelerden ayrılır. Doğumda overlerde bulunan primordial foliküldür. Ergenlikle beraber primordial foliküllerin birkaçı olgunlaşır ve her ay primer folikül haline gelir. (Şekil 3.2.)

Granüloza hücrelerinin kübik şekil alması ve nükleusun (oosit nükleusu 20 µm üzerine çıkar) büyümesi latent primordial foliküllerin olgulaştığını gösterir. Granüloza hücrelerinden salınan intra-over faktörleri aktivasyonda etkilidir. Granüloza hücreleri ve oositler arasında besinleri, metabolitleri ve sinyal iletimini sağlamak için bağlantı vardır. Bu bağlantı yoluyla, oositlerin olgunlaşması granüloza hücreleri tarafından LH bir zirveye ulaşmaya kadar inhibe edilir ve oositlerin büyümesi oosit türevli düzenleyiciler tarafından kontrol edilir. Bağlantılar, connexin adı verilen protein kombinasyonlarının oluşturduğu kanallardan oluşur. FSH, connexin ve açık kanalları koruyabilir. LH, bağlantıları azaltarak kanalları kapatır (Butt, Crooke and Ryle, 1970; Granot and Dekel, 2002; Trombly, Woodruff and Mayo, 2009). Primordial foliküllerin oluşumu, TGF-β ailesi (transforme edici büyüme faktörü) (aktivin, inhibin, AML (anti-Müllerian hormon), BMP (kemik morfogenetik protein) proteini ve nörotrofin) dâhil

olmak üzere pekçok faktör tarafından kontrol edilir. Benzer şekilde, primordial foliküllerin gelişimi de AMH tarafından inhibisyona uğrarak ve BMP bunu aktifleştirir (Butt, Crooke and Ryle, 1970). Primordial foliküllerde FSH reseptörü bulunmadığından foliküler aktivasyonda rol oynamaz. Primordial folikül seçimi ve seçilen foliküllerin gelişiminin gonadotropinlerle ilgisi yoktur (Oktay, Briggs and Gosden, 1997). Granüloza hücrelerindeki FSHa ait reseptörler ilk defa preantral fazda ortaya çıkar (Nixon, Aitken and McLaughlin, 2007).



Şekil 2.17. Oogoniumların oosite dönüşümü (Peters, Byskov and Grinsted, 1978).

2.4.3.2. Preantral Folikül

Oosit büyür ve zona pellusida adı verilen hücresiz bir zarla çevrilidir. Zona pellusida, spermin akrozom başındaki reseptörlerle etkileşime giren ZP3 adlı bir protein içerir (akrozom içeriği serbest bırakılır, zona pellucida delinir ve döllenir). Zona pellusida, yumurtanın birden fazla spermce döllenmesini engeller (Chabab *et al.* 1986). Granüloza hücrelerinin proliferasyonu ve çok katlı tabaka haline gelmesiyle, primordial folikül çok katmanlı primer foliküle yani preantral foliküle dönüşmektedir. Granüloza hücreleri, bazal tabakadaki slavyanski membranı yoluyla stromal hücrelerden ayrılır. FSH reseptör sayısı regüle edilir ve aktivitesi artırılarak aromataz enzimi artar. Androjen baskın ortamda 5-alfa redüktaz aktive olur ve östrojen sentezlenir (Kobayashi, Nakano and Ooshima, 1990; Greisen, Ledet and Ovesen, 2001).

2.4.3.3. Antral Folikül

Östrojen ve FSH hormonlarının etkisiyle oluşan büyüme faktörleri ve sitokinler yönünden zengin sıvı folikülde birikerek antrum adı verilen bir boşluk oluşturur. Preantral foliküllerin bazılarında antral foliküller gelişir. Folikül hacim artışına devam ederken, folikülün teka tabakası çevreleyen matrinden ayrılır ve iki eşmerkezli tabakaya, teka interna tabakası ve teka eksterna tabakasına ayrılır. Teka eksterna, gelişen bir folikülün kese zarı olarak kullanılabilen vasküler bağ dokusu yapısına sahiptir. Teka interna granulosa hücreleri gibi epitel benzeri bir yapıya sahiptir ve steroid hormonları sentezleyebilmektedir.

FSH reseptörü çoğalır ve foliküldeki erken östrojen salınımı, folikülün düşük FSH konsantrasyonlarına yanıt vermesini sağlar. Androjenler, düşük konsantrasyonlarda foliküler gelişimi destekler, granuloza hücrelerinin proliferasyonu ile aromataz aktivitesini artırır ve programlanmış hücre ölümü azaltır. FSH reseptörü yetersiz olduğunda hücre içinde androjen artışı olur. 5α – redüktaz enzimi yeterli düzeyde olmadığında hiperandrojenik ortamda folikül atrofiye olur (Andersen, 1993). Normalde siklus ortasına kadar olamayan LH yükselirse folikülde yine androjen düzeyi ve dejenerasyon artar. Dominant folikül seçimi, döngünün 5-7. günlerindedir. En yüksek östrojen konsantrasyonunu, en düşük androjen / östrojen oranını ve daha fazla FSH reseptörünü içeren antral folikülün sağlıklı oositler içermesi muhtemeldir (Montgomery Rice *et al.* 1998).

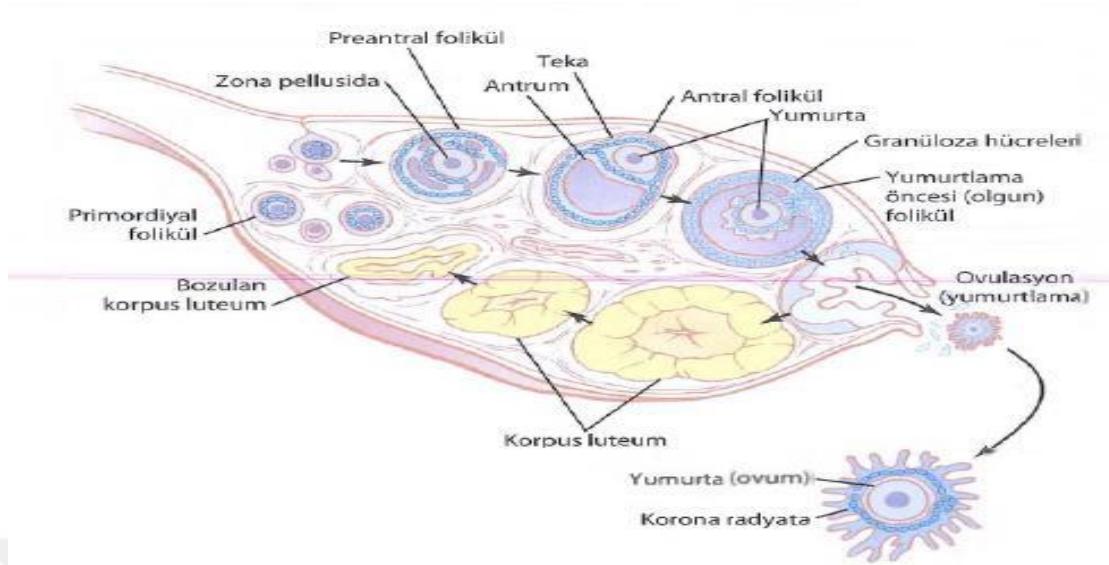
Östrojen FSH ile lokal olarak etkileşir ve etkisini gösterir, santral seviyede ise negatif feed-back ile gonadotropin desteği azalır ve östrojen üretimi azalarak apoptozlar başlar. Apoptozun başlamasıyla, granuloza hücreleri, baskın folikül dışında östrodiolün FSH uyarmasını engelleyen TNF α üretecektir (RICHARDS *et al.* 1987). TNF α üretimi artmış granuloza hücrelerinde gonadotropin uyarımı azaltılır ve baskın folikülde gonadotropinlere yanıt artar. Dominant folikülün çok sayıda FSH reseptörünün bulunması santral FSH salınımının azalmasından etkilenememesini sağlar. Ayrıca dominant foliküllerde granuloza hücre proliferasyonunun artması ile tekal damarlarının gelişimi yükselir, dolayısıyla FSH diğer foliküllere göre daha baskındır.

FSH, döngünün 9. gününde LH reseptörlerinin granuloza hücreleri içinde artmasını sağlarken folikül içindeki artan FSH ve östrojen düzeyi FSH reseptörleri yerine LH

reseptörlerini uyarak sayısını artırır (JIA and HSUEH, 1984; Filicori *et al.* 2002). LH ayrıca yüksek östrojen için androjen üretimi sağlar. LH ovulasyon ve korpus luteum gelişiminden sorumlu olduğu kadar sağlıklı oosit oluşumunu da kontrol eder (Filicori, Cognigni and Ciampaglia, 2003). Anti-Müllerian hormonu, küçük antral foliküllerde maksimum seviyede olup puberte öncesi kanda rastalanmaz (Streuli *et al.* 2008). Bu nedenle serumdaki AMH düzeyi oral kontraseptif kullanımı bile olsa; ovaryan gelişimi ve fertilité düzeyini kontrol etmede kullanılabilir (FILICORI *et al.* 1986).

Foliküler fazın sonunda, östradiol keskin bir şekilde artar. Bu östradiol, hipotalamus ve hipofiz bezinin pozitif feedback mekanizması ile GnRH ve LH artar (YOUNG and JAFFE, 1976). Gonadotropin dalgasının oluşması için östradiolün en az 50 saat 200 pg / ml'nin üstünde kalmalıdır (Rivier, Rivier and Vale, 1986).

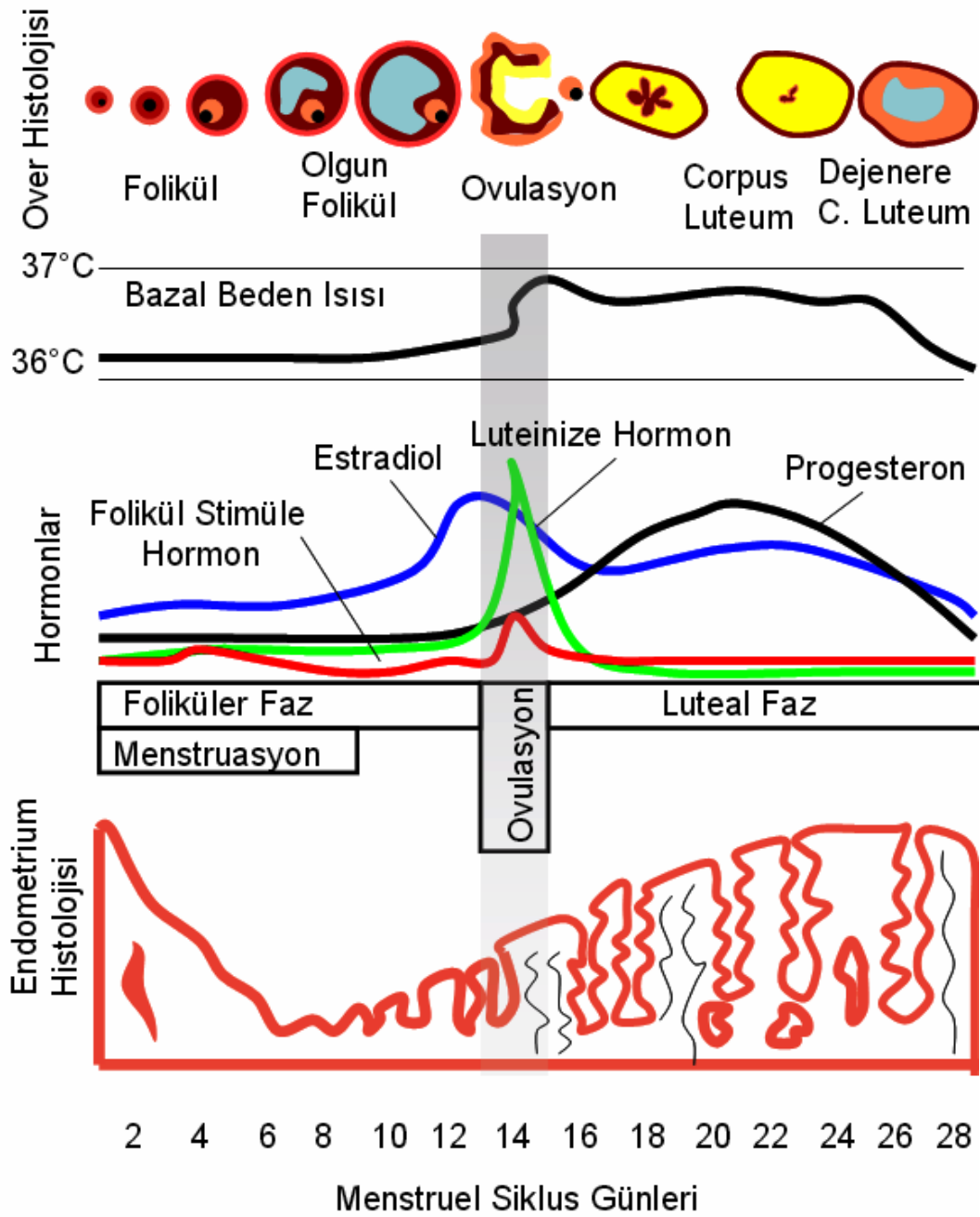
FSH'nin etkisi altında, inhibin aktivin gibi birçok peptid yumurtalıktan sentezlenir ve dolaşım sistemine salınır (Blumenfeld, 2001). Aktivin, inhibin ve follistatin yumurtalıklarda (granüloza hücreleri) ve hipofiz bezinde sentezlemektedir. Aktivin, GnRH reseptörlerinin sayısını artırır, FSH salınımını artırır ve prolaktin, ACTH ve büyüme hormonunun tepkisini inhibe eder (Besecke *et al.* 1997). Etkisi inhibin ve follistatin tarafından bloke edilir. Follistatin (aktivin bağlayıcı protein), aktivine bağlanarak FSH'nin etkisini azaltır (Blumenfeld, 2001). FSH'nin GnRH'ye tepkisini azaltır. Aynı zamanda FSH inhibitör proteini olarak da adlandırılır (McLachlan *et al.* 1987). İnhibin GnRH reseptörlerinin sayısını azaltır ve FSH salınımını inhibe eder (Meyer *et al.* 2000). İnhibin A ve inhibin B olmak üzere 2 formu vardır. İnhibin B maksimum değerine orta foliküler fazda ve en düşük luteal fazda ulaşır. İnhibin B, FSH'nin dominant olmayan foliküllerden çekilmesini artırarak dominant folikül gelişimini sağlamanın etkilerinden biridir. İnhibin B salgılayan fibroidler varsa, FSH inhibisyonuna bağlı olarak sekonder amenore ve kısırlığa yol açabilir (Schipper, De Jong and Fauser, 1998). İnhibin ayrıca GnRH, epidermal büyüme faktörü ve insülin benzeri büyüme faktörü I (IGF-1) tarafından kontrol edilir. Luteal fazda inhibin LH kontrolüne girer ve inhibin A salınmaya başlar ve luteal fazın ortasında en yüksek seviyesine ulaşır (Şekil3.3)(Pauerstein *et al.* 1978).



Şekil 2.18. Folikülün büyümesi (DA, no date).

2.4.3.4. Preovulatuar Folikül

Overlerde streoid artışı sonucu granuloza hücreleri büyüyerek 16-20 mm'ye ulaşır. Oosit, granuloza hücreleri ile çevrelenerek kenara itilir ve lipitle kaplanır. Oositte mayoz tekrarlanır. Östrojen üretimi artar ve ovulasyondan 24-36 saat önce pik yapar (Couzinet *et al.* 1992). Östradiol en yüksek seviyesine (200pg / ml, yaklaşık 50 saat) ulaştığında, Luteinize edici hormon (LH) (döngünün 10. günü) granuloza hücrelerinden progesteron üretmeye başlar (Meyer *et al.* 2000). Progesteron, doza ve zamana bağlı olarak östrojeni etkiler. Ortamda yeteri kadar östrojen varsa progesteronun hipofiz bezi üzerindeki direkt etkisi kolaylaşır ve eşik değeri normalden düşük olsa bile LH'de ani bir artışa neden olabilir (Mais *et al.* 1986). Östrojen yetersizse veya progesteron çok yüksekse, LH aniden artmayacaktır. Progesteron, kolajenazı aktive eder ve foliküler duvardaki bağ dokusunun dejenerasyonuna neden olur. Progesteron FSHı aktive eder (Mais *et al.* 1986). FSH aniden artar; granuloza hücreleri plazminojen aktivatör üretimini arttırarak hücre duvarını tahrip eder. Hiyalüronik asit matrikste birikerek kümülüs hücre genişlemesi ve seyrelmesi nedeniyle oositin kümülüs hücre kütlesi sıvıda serbestçe dolaşır (Şekil 3.4).



Şekil 2.19. Gonadotropinler ve ovaryan hormonlar (Hoffman and Williams, 2012)

Ovulasyon

Döngünün ilk kısmında preovulatuvar faza ulaşacak olan baskın folikül yaklaşık olarak 85 günde belirlenir (Yoshimura and Wallach, 1987). Preantral faza kadar FSh reseptörü taşımayan granüloza hücreleri nedenli gonadotropinler bu evreden sonra folikül gelişimine etki etmeye başlar (Nixon, Aitken and McLaughlin, 2007). Ovulasyona uğrayacak folikül son luteal-foliküler faz geçişinde hazırlanan foliküllerdendir. Gonadotropinlerde ani artış gözlenir. Ovulasyon öncesi LH deşarjı;

- Folikül içi kanlanmayı artırarak duvar gerginliği sağlar
- Gap-junctionları kapatır
- Oositler ile granüloza hücrelerinin bağlantısını keser
- Konneksin yapımını azaltır

Oosit atılmadan önce oosit maturasyon inhibitörü oosite geçemez ve bu şekilde oositte mayoz başlar. LH'nin bu dalgalanması ile mayoz 1 sekonder oositler (n kromozom) ve polar cisimler oluşur. Fertilite gerçekleşmezse c-mos proteini tarafından salınan pp39 metafaz 2 safhasında mayoz bölünmeyi duraklatır.

Granüloza ve teka hücrelerinde progesteron üretimi LH artışı ile başlar, proteolitik enzimlerin aktivitesi artar, foliküler duvardaki kolajen sindirilir, prostaglandinler (başlıca PGE₂) ve diğer eikosanoidler (HETE; hidroksil) Eikosatetraenoik asit) salgılanır (Yoshimura and Wallach, 1987). Bu ürünlerin araşidonik asitten sentezlenmesini inhibe eden prostaglandin sentez inhibitörleri gibi ilaçlar ovulasyonu engelleyebilir ve infertil hastalarda kullanımına dikkat edilmelidir (Tedeschi *et al.* 1992).

Granüloza hücrelerinden salınan OMI (oosit olgunlaşma inhibitörü), progesteron üretimini engelleyen lokal aktivin üretimi (Pauerstein *et al.* 1978) yoluyla vasküler endotel hücrelerinden salınan endotelin I (Sela-Abramovich *et al.* 2008), oositler ile granüloza hücreleri arasındaki ilişkiyi sürdürür NO (nitrik oksit) interstisyel bağlantıda foliküler sıvıda prostaglandin F₂ α sentezini azaltır, bu da folikül çevresindeki düz kas liflerinin kasılmasına neden olur. Bu nedenle yumurtlama, LH salımının artışının başlamasından 24-36 saat sonra, LH pikinden yaklaşık 10-12 saat sonra ve östradiolün zirveye ulaşmasından yaklaşık 24-36 saat sonra gerçekleşir (Hoff and Quigley, 1983). Sekonder oositler antral sıvı vb batına atılır ve fallop tüpü aktivitesi en üst düzeydedir. Folikülün rüptüre olmasından yaklaşık 34-36 saat önce meydana gelen LH artımı, yaklaşan ovulasyonun en güvenilir göstergesidir ve genelde 48-50 saat sürmektedir

(Miceli *et al.* 2001). Oositlerin olgunlaşmasını tamamlamak için LH konsantrasyonunun 14-27 saatlik bir eşik değerinde tutulması gerekir (Welt *et al.* 2003). Ek olarak, artan bazal vücut ısı, kalın servikal mukus, sekretuar endometriyum, önceki ultrason muayenesinde görülebilen foliküllerin kaybolması serum içinde saptanan progesteronun 3ng / ml den büyük olması ovulasyonun başka bir göstergesidir. LH pikinin sonu tam olarak anlaşılmassa da; östradiol azaldıkça pozitif uyarıcı etkisi ortadan kalkar, progesteronun negatif feed-back etkisi artar, LH hipotalamik salınım yoluyla negatif feed back yapar ve LH'deki ani artış durur. Ek olarak, GnRH frekansı veya steroid düzeylerindeki değişiklikler nedeniyle GnRH reseptörlerinin azalması hipofizier LH'yi azaltır (Fritz and Speroff, 2012).

2.4.4. Luteal Faz

Ovulasyon sonrası geride kalan foliküllerde LH uyarısıyla luteinizasyon denilen değişim başlar ve korpus luteum oluşmaya başlar. Granülozalar büyüyerek lutein (sarı bir pigment) biriktirir ve vakuol görünümü oluşturur. Teka ve stroma farklılaşarak corpus luteumu oluşturur. Foliküler fazda yetersiz FSH; ovulasyondan önce düşük östradiol, korpus luteumda progesteron azalması ve korpus luteum hücre sayısının azalmasına neden olur. Diğer bir deyişle, düzgün luteal faz işlevi için yeterli foliküler faz olmalıdır (Ludwig and Spornitz, 1991). Luteal fazın 8-9. gününde östradiol ve progesteronun doruk noktasına ulaştığı ovulasyondan 2 gün sonra vaskülarizasyon başlar. Nadiren ameliyat gerektiren kanamaya neden olabilir. Granüloza hücrelerinde üretilen LH kaynaklı VEGF (vasküler endotelial büyüme faktörü) ve anjiyogenin, anjiyogeneze önemli bir rol oynar. Korpus luteumda korpus luteum hücrelerine ek olarak endotel hücreleri, makrofajlar ve fibroblastlar gibi başka hücreler de vardır. Hücrelerin yaklaşık %35'i, luteolizise yol açan endotel hücreleridir (Wilcox, Baird and Weinberg, 1999). Korpus luteum, IL-1, TNF α , anjiyogeneze, steroid üretimi, prostaglandinler ve büyüme faktörlerinde rol alan lizozimler gibi birçok sitokinin kaynağıdır (Kabir-Salmani *et al.* 2005).

Luteal fazda progesteron hâkim olan hormon iken foliküler fazda östrojen hâkimdir. Progesteron yumurtlamadan sonra artarak ve LH' nin pik yaptığı günden yaklaşık 8 gün sonra maksimuma ulaşır (orta luteal faz, döngünün 21. günü). Progesteron, korpus luteumda LH ile indüklenen sentezi artırır ve apoptozu inhibe eder (Carson, Tang and

Julian, 1993). Bu süre, blastokistin implantasyon için en uygun zaman olan siklusun 20-24 günüdür. Normal döngüde, luteal faz yaklaşık 14 gün stabildir. Yumurtlamadan ortalama 9-11 gün sonra korpus luteumun kan akışı azalır, korpus luteum LH reseptörlerini kaybetmeye başlar, östrojen progesteron salınımı önemli ölçüde azalır ve korpus luteum apoptoz durumuna girer ve fibroz oluşur. Sonuç olarak, korpus luteum hızla küçülür ve beyaz gövde (beyaz gövde) haline dönüşür. Luteal hücre dejenerasyonuna korpus luteum tarafından üretilen östradiol neden olur (Navot *et al.* 1991).

Nitrik oksit, koryonik gonadotropinin zıt etkisine sahiptir, luteal prostaglandin sentezini uyarır, progesteron üretimini ve luteal hücre apoptozunu azaltır. Luteinizasyon için son uyarı, yumurtalıklarda lokal luteal östrojene karşı üretilen prostaglandin F2a'dır. En yüksek değere adet döngüsü sırasında ulaşılır. Prostaglandin F2a, endotelin üretimini uyarır ve endotelin 1, luteal steroid üretimini inhibe eder ve luteal hücrelerde prostaglandin üretimini ve TNF-alfa salınımını uyarır. Özellikle, fibroblastlardan salgılanan MMP, luteal hücreler tarafından salınan metaloproteinazın (TIMP) doku inhibitörü tarafından kontrol edilen ana proteolitik enzimdir. hCG; TIMP üretimi artırarak ve MMP'deki artışı engelleyerek luteal inhibiyonu sağlar.

Döllenme meydana gelirse sinsitiotrofoblast hücreleri tarafından salınan hCG, korpus luteum üzerindeki LH reseptörünü aktive ederek korpus luteum yıkımını engeller. hCG, hamileliğin ilk trimesterinde (plasentada steroid üretimi yeterli olana kadar) korpus luteumda steroid üretimini uyarır ve endometriyumun yıkımını engeller.

Korpus luteumun dejenerasyonu ile östradiol ve progesteronun inhibin seviyeleri en düşük seviyeye indirilir. Luteinize edici steroidlerin hipotalamusa negatif feed backi azaldığında, GnRH'nin pulsatil salınımı değişmektedir. Östradiolün geri çekilmesi, GnRH nabzının artması ve inhibin A'nın azalması ile hipofiz bezinin FSH basıncı ortadan kalkar. LH ile karşılaştırıldığında, salgılama sıklığı ve aralıklı salınım daha fazla artmıştır. Menstruasyonun başlangıcından yaklaşık 2 gün önce meydana gelen FSH artışı ile dominant folikül seçilir ve bu artış diğer folikülleri atrizyondan kurtarır.

2.5. Endometriyal Siklus

Endometriyum; uterusun kanalını örten 3/4 lük fonksiyonel tabaka ve miyometriyumu kaplayan alt 1/3 lük kısım olan bazal tabaka olmak üzere 2 tabakadan oluşur. Fonksiyonel tabakada arterioller bulunur ve blastokist implantasyonuna hazırlık yapar.

Bazal tabaka ise menstrual siklusa korunarak östrojen etkisiyle proliferer olur ve endometriyumun yenilenmesinde görev alır.

Yumurtlama sonrası döllenme olmazsa östrojen ve progesteron seviyeleri düşer korpus luteum gerileyerek endometriyal tabakanın fonksiyonel kısmıyla atılır. Katabolitler, arterial kan, prostoglandinler bu atıkları oluşturur. Prostoglandinler damar kaslarda kasılmayı sağlayarak endometriyumun beslenmesini bozar iskemiye ve intrauterin bölgede kramplara neden olur. Yoğun olmayan kanamada fibrinolizin pıhtıyı eritir. Uterin siklusu 2 fazdan oluşur.

2.5.1. Proliferatif Faz

Overin foliküler fazına denk gelen bu evrede hızlı hücre büyümesi olur. Reepitelize olan basal tabaka adet 5-6. günlerinde tamamen reepitelize olur ve stroma kalınlaşır. Endometriyal bezler giderek katlanır ve çok katlı epitele dönüşür. Menstrual siklusun sonunda 1-2 mm inen kalınlık Lh pikine doğru 12mm ye ulaşır.

2.5.2. Sekretuar Faz

Overin luteal fazına denk gelen bu dönemde östrojenden çok progesteron baskın forma geçerek vaskülarizasyonun artmasına, mitozun azalmasına neden olur. Yumurtlamayı takip eden 3. günde epitelin proliferasyonu durarak kalınlık stabil hale gelir. Endometriyal tabakanın beslenmesini sağlayan spinal arterler ve glikojen zengin vakuoller artmaya başlar. Progesteron etkisiyle lümene glikoprotein, peptid, transüda gibi içeriklerini boşaltırlar. Ovulasyonun 6. gününde maksimuma ulaşır. Blastokist tutunmadığında hCG salgısı oluşmaz ve korpus luteuma dönüşür. Spiral arterler iskemiye uğrar, proteolitik lizozomal enzimler yıkım yapar, MMP salınır. Arteriyal spazm yapan PGF2 α basal tabak hariç tüm herşeyin dışarı atılımını sağlar.

Ovulasyon gerçekleşmediğinde östrojen üretimi endometriyal kalınlaşma devam eder. Bu düzensiz kalınlaşan tabaka anovulator kanamalara neden olur.

2.6. Seks Steroid Hormonları

Östrojen, androjen ve progesterinler bu grupta yer almaktadır.

2.6.1. Östrojen

Östrojen bir steroid hormonudur ve hedef doku büyümesi, farklılaşması ve fonksiyonunun anahtar düzenleyicisidir. Kadın ve erkek üreme organlarında, meme bezinde, iskelet ve kalp damar sisteminde bulunur. Biyolojik etkisini hüce içinde östrojen reseptörü- α ve reseptör- β olmak üzere iki reseptörle gösterir. Her ikisi de belirli genler tarafından kodlanmıştır (Giguère, Tremblay and Tremblay, 1998). Çalışmalar, östrojen reseptörü alfa' nın esas olarak rahim, rahim ağzı, vajina, meme ve bazı hedef dokularda bulunduğunu, östrojen reseptör beta ise yumurtalıklarda, prostatta, testislerde, dalakta, akciğerlerde, timusta ve hipotalamusta ve bulunduğunu göstermiştir (Couse *et al.* 1997).

Östradiol, östriol ve östrojen olmak üzere üç formdadır. Östradiol en kuvvetli formu olup, esas olarak granüloza ve lutein hücrelerince üretilen en etkili yumurtalık östrojendir. Yumurtalık, testis, plasenta ve çevre dokular tarafından üretilir. Estron esas olarak erkek ve kadınların periferik dokularında androstenedionun metabolize edilmesiyle oluşur. Fertilité dönemindeki kadınlarda daha yüksek östradiol düzeylerine sahipken, menopoz sonrasında estron düzeyi daha baskın hale gelmektedir (MacDonald, Dombroski and Casey, 1991). Östradiol ve estron, estriole metabolize edilir. Östriol, idrardaki en yaygın östrojen şeklidir (Mariotti, 1994). Östrojen, stromal hücrelerin artışının uyarılmasını, yumurtanın fallop tüpüne itilmesini, damarlanmayı ve endometriyal bezleri uyarmaktadır. Kadınlarda östrojen; meme bezlerini gelişimini, vajinal mukozanın kalınlaşmasını, uterusun ve ikincil karakterlerin gelişimini ve merkezi sinir sisteminden LH'ın pulsatil bir şekilde salınmasını kontrol eder.

2.6.2. Progesteron

Progesteron, endometriyumda proliferasyonu inhibe ederek farklılaşmayı tetikler (Wang *et al.* 1998). İnsan endometriyumunda ovulasyon sonrasında artan progesteron östrojene duyarlı endometriyal bez hücrelerinde değişikliklere neden olarak, bu endometriyal sekretuar faz için önemli olan aktif birçok maddeyi (glikoproteinler gibi) üretmektedir (Uchida *et al.* 2005). Endometriyum hiperplazisi ve displastik değişimlerinin progesteron salınımının olmadığı sadece östrojene maruz kalan dokuda

meydana geldiği düşünülmektedir. Progesteron tedavisinin amacı, endometriyal hiperplazide östrojenin artmasına karşı koymak ve endometriyumda uygun farklılaşma sağlamaktır (McKenna and O'Malley, 2002).

2.7. Menstrual siklus ve ağrı mekanizması

Menstrual siklus içinde önemli bir yer edinen gonadal hormonlar, merkezi sinir sistemi (MSS) işlevini etkiler ve reseptörleri, ağrı iletimi ve modülasyonu dâhil olmak üzere birçok beyin bölgesinde bulunur. Kadınlarda adet döngüsü sırasında meydana gelen hormonal dalgalanma, ağrı mekanizmasındaki birçok değişkenden biri olup, merkezi nöromodülasyon mekanizmaları üzerinde etkili olabilmektedir. Ağrı, nöronal durumuna bağlı olarak çok karmaşık bir işlemdir (Tracey and Mantyh, 2007). Ağrının modülasyonu, birincil aferentlerde, omurilikte, beyin sapında ve serebrumda çeşitli bölgelerde meydana gelir (Fields, 1999). Sinir sistemi boyunca gonadal hormon reseptörleri tanımlandığından (Deroo and Korach, 2006), bu hormonların ağrıyı modüle etmek için çok sayıda bölgeyi etkilemesi mümkündür. Nitekim, gonadal hormonların periferik ve merkezi sinir sisteminin pek çok seviyesinde nosiseptif süreçlerle etkileşime girdiği gösterilmiştir (Fillingim and Ness, 2000; Aloisi and Bonifazi, 2006; Puri *et al.* 2006; Roglio *et al.* 2008; Martin, 2009). Gonadal hormonların nosisepsiyon ve ağrının modüle edilmesinde altta yatan mekanizmalar ve kesin rolü karmaşıktır ve tam olarak anlaşılmamıştır (Robins, Berkley and Sato, 1992; Frye and Duncan, 1994; Gaumond, Arsenault and Marchand, 2005; Kuba *et al.* 2006). Bu hormonlar ile ağrı algısı arasındaki ilişki konusunda tutarsızlık vardır, öyle ki östrojen ve progesteronun, ağrı yolları üzerinde hem antinosiseptif hem de pronosiseptif etkiler yarattığı paradoksal olarak gözlemlenmiştir (Craft, Mogil and Aloisi, 2004; Martin, 2009). Yetişkinlerde seks steroidleri, nörotransmisyonu modüle ederek beyin fonksiyonlarını etkiler ve “nöroaktif steroidler” olarak hareket eder; örneğin, östrojenler dorsal kök gangliyonlarında sinir büyüme faktörünü artırır ve c-Fos ekspresyonunu indükler. Ayrıca hipokampal nöronlarda dendrit ve uyarıcı sinapsların sayısını arttıırırlar ve serebral korteks, serebellum ve hipokampustaki nöronları hızla uyarırlar. Östradiol, glutamatın N-metil-D-aspartat (NMDA) reseptörlerine bağlanmasını güçlendirir ve dorsal kök gangliyon hücreleri üzerinde etki ederek ağrı veya strese yatkınlığı artırabilen yapısal ve fonksiyonel değişiklikleri belirler (Aloisi and Bonifazi, 2006). Östradiol'ün MSS'deki γ -aminobütirik asit (GABA) sistemi ile etkileşimi modülasyonda

önemlidir. Östrojenin, CA1 piramidal hücrelerin GABAA aracılı inhibisyonunu geçici olarak baskıladığı (Rudick and Woolley, 2000) ve östradiolün, piramidal hücrelerde uyarıcı güdüyü etkili bir şekilde artırdığı görülen (Murphy *et al.* 1998) hipokampustaki GABAerjik inhibisyonu azalttığı bildirilmiştir. Östrojen plazma seviyelerindeki değişikliklere ayrıca serotonin (5-HT), asetilkolin, dopamin ve β -endorfinler dâhil olmak üzere çeşitli diğer nörotransmitterlerdeki değişiklikler eşlik eder (Aloisi and Bonifazi, 2006). Yüksek veya dalgalı östrojen seviyeleri, glutaminerjik mekanizmalar (McRoberts *et al.* 2007) veya nörotrofin sentezinin artmasıyla (Pezet and McMahon, 2006) afferent duyuşal girdiyi de artırabilir. Ayrıca, östrojenin inflamatuvar ve stres tepkileri yoluyla pronosiseptif etkilerinin kanıtları vardır (Fillingim *et al.* 1997; Martin, 2009). Östrojenin ağrıyı artırdığını savunan diğer mekanizma ise sırasıyla kortizol salgılanmasını artıran gama interferon gibi periferik sitokinlerin salınmasıdır. Kortizol salınımındaki uzun süreli artışlar kas, kemik ve sinir dokusunun harabiyetine neden olarak çeşitli kronik ağrı durumlarının temelini oluşturabilir (Melzack, 1999). Östrojene benzer şekilde, hayvanlarda progesteronun analjezik, nöroprotektif ve antiinflamatuvar etkileri iyi bir şekilde belgelenmiştir (Ogata *et al.* 1993; Fillingim and Ness, 2000; Craft, Mogil and Aloisi, 2004). Progesteron, inhibitör GABAerjik sistem aracılığıyla afferent duyuşal girdiyi modüle eder. İnsanların oksipital korteksindeki GABA düzeylerinin adet döngüsü boyunca azaldığı ve GABA ile hem östrojen hem de progesteron düzeyleri arasında negatif bir ilişki olduğu bulunmuştur (Epperson *et al.* 2002). GABA, MSS'deki ana inhibitör nörotransmitter olduğundan, azalmış GABA konsantrasyonları, azalmış ağrı inhibisyonu ve dolayısıyla artan ağrı ile sonuçlanabilir. Öte yandan, progesteron ve metabolitlerinin de esas olarak GABAA reseptör kompleksi yoluyla antinosiseptif etkiler gösterdiği bildirilmiştir (Twyman and Macdonald, 1992; Frye and Duncan, 1994). Ovulasyon, üreme hormonlarındaki regüle edilmiş döngüsel varyasyonlarla karakterizedir. Kısaca foliküler (proliferatif) faz, genellikle 1. gün olarak adlandırılan, adet ilk gününden 14. gün civarında meydana gelen ovulasyona kadar sürer. Menstrüasyon sırasında, dört baskın üreme hormonunun, yani luteinize edici hormon (LH), folikül uyarıcı hormon (FSH) konsantrasyonları, östrojen ve progesteron düşüktür. Östrojen seviyeleri 5. günden itibaren kademeli olarak artar ve foliküler fazın sonuna doğru hızla zirveye ulaşır. Östrojendeki artış, 14. gün civarında ovulasyona yol açan LH salgılanmasını uyarır. Foliküler fazda östrojen baskın iken, progesteron konsantrasyonları düşük kalır. Ancak adet döngüsünün ikinci yarısı olan luteal

(sekretuar) fazda progesteron korpus luteumdan salgılanır ve böylece baskın steroid hormon haline gelir (Vander, Sherman and Luciano, 1998). Bu hormonların ağrı duyarlılığı üzerindeki net etkisi muhtemelen onların pronosiseptif ve antinosiseptif etkilerinin toplamına (Martin, 2009) ve/ veya östrojen ve progesteron arasındaki etkileşime bağlıdır. Hayvan çalışmaları, proeströz faz sırasında ağrıya duyarlılığın zirveye ulaştığını göstermektedir.

Ortognatik cerrahi, çene-yüz cerrahisindeki majör cerrahi operasyonlardan biri olup ameliyat sonrasında hastalarda ağrı ve ödem gibi fiziksel durumu etkileyen postoperatif morbiditeler ile sosyal ve fonksiyonel yetersizlikler sık görülmektedir. Bu çalışmada menstrual siklus fazlarının ortognatik cerrahide postoperatif morbitide üzerinde farklı etkileri olabileceği düşünülmektedir ve literatürde ortognatik cerrahi ile menstrual siklusun postoperatif morbitiye olan etkisini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı farklı menstrual siklus fazlarında çift çene osteotomisi yapılan yetişkin kadın hastalarda menstrual siklusun postoperatif morbitideye olan etkisinin araştırılmasıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Dizaynı

Bu klinik çalışma tek merkezli, prospektif, çift kör, randomize bir çalışma olarak planlanmıştır. Çalışma Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Anabilim Dalı Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Anabilim Dalı'nda Erciyes Üniversitesi Etik Kurulu (2019/482) onayı ile gerçekleştirildi. İlaç kullanımı, cerrahi prosedürler, olası yan etkiler ve komplikasyonlar hakkında bilgi verilerek tüm gönüllülerden bilgilendirilmiş onam alındı.

3.2. Hasta Seçim Kriterleri

Çalışmaya dahil edilen gönüllüler Erciyes Üniversitesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi hastanesine başvuran iskeletsel sınıf 3 ortodontik anomali sonucunda meydana gelen fonksiyonel, estetik ve fonasyonel şikayetlerini gidermek için bimaxiller cerrahi planlanan hastalar arasından seçildi. Gönüllülere genel anestezi altında Le Fort I ve BSSO ile ortognatik cerrahi işlemi uygunlandı.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri arasında;

- Sınıf 3 dentofasiyal deformiteye sahip olması
- ASA I, sistemik hastalığı ve herhangi bir ilaca karşı alerjisi bulunmaması
- 18-35 yaş arası düzenli menstrual siklus döngüsüne sahip olması
- Ameliyattan 1 hafta öncesine kadar NSAII kullanım öyküsü olmaması

Çalışmaya dâhil edilmeme kriterleri arasında;

- ASA 2 ve üstü
- Karaciğer veya böbrek yetmezliği olan,
- Nörolojik hastalık,
- Uzun süreli NSAII veya opioid türevi ilaç kullanımı öyküsü olan,
- Ameliyat öncesi ağrı, baş ve boyun bölgesinde şişme ve iltihaplanma tarifleyen hastalar
- Emziren hastalar ve düzensiz adet döngüsüne sahip olan hastalar vardı

Çalışmaya dâhil edilen 24 hasta menstrual siklus döngü süreçlerindeki ovaryan siklus aşamalarına göre iki gruba ayrıldı. Grup I foliküler faz (n=12), Grup II luteal faz (n=12) olarak belirlendi. Foliküler faz hastaları takipleri 0-14 gün, luteal faz hastaları ise 14-28 gün arasında yapıldı. Bu fazlar hastanın adet tarihine göre hesaplanarak belirlendi. Çalışmada çift körlüğün sağlanması için ovaryan periyodun belirlenmesi ile postoperatif ödem ve ağrı değerlendirmesi farklı kişiler tarafından yapıldı. Operasyon öncesinde tüm hastalara ağrı değerlendirmesinde kullanılacak olan VAS skalası hakkında bilgi verildi.

3.3. Ameliyat Öncesi İlaç Uygulamaları

Operasyon öncesinde hastaya intravenöz kateter yerleştirildi ve oral antisepsinin sağlanması için klorheksidin gargara kullanıldı. Tüm hastalara ameliyattan 30 dk öncesinde 2 g ampicilin + sulbaktam (Sulcid IM / IV flakon, İbrahim Etham Ulagai ilaç Sanayii AS, İstanbul, Türkiye), 2 mg midazolam (Dormicum Deva Holding, İstanbul, Türkiye), 8 mg ondansetron (Ondaren intravenöz 4 mg / 2 ml ve ilaç, İstanbul, Türkiye) uygulandı.

3.4. Cerrahi Prosedür

Tüm gönüllüler Erciyes Üniversitesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi Hastanesinde genel ameliyathanede aynı anestezi ve cerrahi ekip tarafından ameliyat edildi. Anestezi indüksiyonunda intravenöz olarak 1 µg / kg fentanil, 2 mg / kg propofol ve 0,6 mg / kg rokuronyum uygulandı. İndüksiyondan hemen sonra, 8 mg deksametazon intravenöz

olarak enjekte edildi. Nazal endotrakeal entübasyon sonrası anestezi yarıya yarıya dağılan konsantrasyonlardaki oksijen ve hava içinde %2 sevofluran ile sürdürüldü. Operasyon sırasında kanamayı azaltmak ve daha iyi cerrahi görüş sağlamak için hipotansif anestezi tercih edildi. Hipotansif anestezi için, 1mcg / kg yükleme dozunda remifentanil ve ardından 0.5-20 mcg / kg / dk infüzyonu ile kullanılarak, ortalama kan basıncını 60 mmHg'den düşük olmayacak şekilde dengede tutuldu.

Tüm hastalara 80 mg +%2 articainin+ 1 / 200.000 adrenalin (Ultracain% 2, Sanofi-Aventis, İstanbul, Türkiye) içeren lokal anestezik ile; mandibulada mandibular anesteziye ek olarak çift taraflı bukkal, lingual anestezi ile, maksillada tuber anesteziye ek olarak lokkal infiltratif anesteziler uygulandı.

Le Fort I osteotomisi Bell WH (Bell, 1975) yöntemiyle gerçekleştirildi. İkinci premolar dişlerin arasında bir insizyonun hattı cilt kalemiyle belirlenerek koter yardımıyla vestibüler sulkusta horizontal insizyon oluşturuldu. Bilateral infraorbital foramen, apertura priformisler, zygomatimaxillar ve pterygomaksiller butresleri ortaya çıkarmak için mukoperiosteal flep eleve edildi.

Nasal mukozanın elevasyonundan sonra, bir piezoelektrik testere kullanılarak Le Fort I kesisi oluşturuldu. Pterygoid plak, nazal septum ve lateral nazal duvar osteotom ile ayrıldı. Osteotomi sonrası spreaderlar ve hooklar kullanılarak down fracture yapıldı ve üst çene hareket ettirildi. Ameliyattan önce yapılan splint, maksillayı yeni planlanan pozisyonuna getirmek için kullanıldı. Maksilla yeni konumunda çift taraflı apertura bölgesine ve zygomatik arklara konulan titanyum I şeklinde plaklar ve monokortikal vidalarla rijit fiksasyonu sağlandı.

BSSO, Hunsuck'un (Hunsuck, 1968) modifikasyonuna göre gerçekleştirildi. Elektrokoterle, oblik sırttan mandibular birinci molar dişe doku uzanan insizyon hattı oluşturuldu. Tam kalınlık flep kaldırılırken her iki tarfta lingula, mandibulanın lateral corpusu ve yükselen ramus ile angulus köşeklerinin tam olarak açığa çıkmasına dikkat edildi. Bilateral horizontal medial kortikal kesi, eksternal oblik sırt üzerinde oblik kesi ve oblik sırt sonlanma noktasında ise vertikal kesi Lindeman frez ile oluşturuldu. Osteotomi hatları çekiç ve osteotomlar ile açığa çıkarıldıktan sonra, spreader ve border ayırıcı ile sagittal split çift taraflı gerçekleştirildi. Preoperatif dönemde hazırlanan splint ile internmaksiller fiksasyon elastiklerle sağlandı. Distal segmentin pasif konumu kaydedildikten sonra vida ve titanyum plaklar ile mandibula yeni konumunda sabitlendi. Ameliyat sırasında;

- operasyon süresi,
- toplam intraoperatif kanama ve
- intraoperatif komplikasyonlar kayıt altına alındı.

Operasyon sonunda hastaya intravenöz 2 mg Neostigmin (neostigmin flakonu, 0,5 mg / ml; Adeka, Samsun, Türkiye), 1 mg atropin (atropinsülfat flakon, 0,25 mg / ml; Galen, İstanbul, Türkiye) verildi. Hasta ekstübe edildi. Anestezi süresi ve anesteziye bağlı komplikasyonlar da kaydedildi. Hastaların ödemi kontrol altına almak için basınçlı elastik flasterler (dudaklar, yanaklar ve çene kemiği bölgesi dâhil) uygulandı ve hasta uyandırılarak serviste takibe alındı.

3.5. Postoperatif Hasta Bakımı

Ağrı yönetimi için ameliyattan sonra

- Servis takiplerinde;
 - IV 50 mg Tramadol hidroklorür (Tramadol hidroklorür 50 mg ampül, 100 cc SF içinde Abdi İbrahim ilaç, İstanbul, Türkiye) (ilk 24 saat).
 - İhtiyaç olursa birinci kurtarıcı aneljezik olarak IV 1000 mg parasetamol (Perfalgan 10 mg/mL 100 mL flakon, Bristol-Myers Squibb ilaçları, İstanbul, Türkiye) (12 saatte 1).
 - İhtiyaç olursa ikinci kurtarıcı aneljezik olarak IV 50 mg deksketoprofen trometamol (Arveles 50mg/2mL; UFSA ilaç, İstanbul, Türkiye) (12 saatte 1 kere).

- Hasta taburcu olduğunda;
 - Oral 25 mg deksketoprofen (Arveles 25 mg tablet; UFSA ilaç, İstanbul, Türkiye)(12 saatte 1) reçete edildi.

Ayrıca ödemi kontrol altına almak için buz yardımı ile soğuk kompres ilk 24 saat uygulandı. (Şekil 3.1).

Postoperatif enfeksiyon kontrolü için;

- IV 1000 mg sefazol (Cezol, Deva Holding, İstanbul, Türkiye) 12 saatte 1 uygulandı.

Deksametazon postoperatif 1. gün 3 kere 4 mg, ameliyat sonrası 2. gün 2 kere 4 mg, ameliyat sonrası 3. gün 1 kere 4 mg olarak uygulanarak sonlandırıldı. İhtiyaç halinde antiemetik olarak IV 4 mg ondansetron (Ondaren 4mg/2 mL, Vem ilaç, İstanbul, Türkiye), IV 40 mg omeprazol (Losec 40 mg flakon, AstraZeneca, İstanbul, Türkiye) kullanıldı.

3.6. Ağrının Değerlendirilmesi

Ameliyattan 1, 2, 3, 6, 9, 12, 24, 36, 48, 60, 72 saat, 4, 5, 6, 7, gün sonra hastalara ağrı değerlendirme ve kayıt için VAS skalasının değeri grupları bilmeyen araştırmacı tarafından soruldu. Hastanın ameliyattan sonra servis takibi boyunca aldığı toplam tramadol dozu, ekstra analjezik gereksinimleri ve ekstra analjezik uygulama süresi kaydedildi. Bulantı, kusma, kızarıklık ve kaşıntı gibi ek komplikasyonlar kaydedildi. Ağrı değerlendirmesi için VAS formu kullanıldı Bu ölçekte, "0" değeri ağrı olmadığını ve "100" değeri maksimum ağrı değerini ifade etmektedir. (Şekil 3.1.).

POST OPERATİF AĞRI DEĞERLENDİRME FORMU

VAS SKALA DEĞERLERİ

1.SAAT	:	0.....	50.....	100
2.SAAT	:	0.....	50.....	100
3.SAAT	:	0.....	50.....	100
6.SAAT	:	0.....	50.....	100
9.SAAT	:	0.....	50.....	100
12.SAAT	:	0.....	50.....	100
24.SAAT	:	0.....	50.....	100
36.SAAT	:	0.....	50.....	100
48.SAAT	:	0.....	50.....	100
60.SAAT	:	0.....	50.....	100
72.SAAT	:	0.....	50.....	100
4.GÜN SABAH	:	0.....	50.....	100
AKŞAM	:	0.....	50.....	100
5.GÜN SABAH	:	0.....	50.....	100
AKŞAM	:	0.....	50.....	100
6.GÜN SABAH	:	0.....	50.....	100
AKŞAM	:	0.....	50.....	100
7.GÜN SABAH	:	0.....	50.....	100
AKŞAM	:	0.....	50.....	100

Şekil 3.1. VAS skalası

3.7. Ödemin Değerlendirilmesi

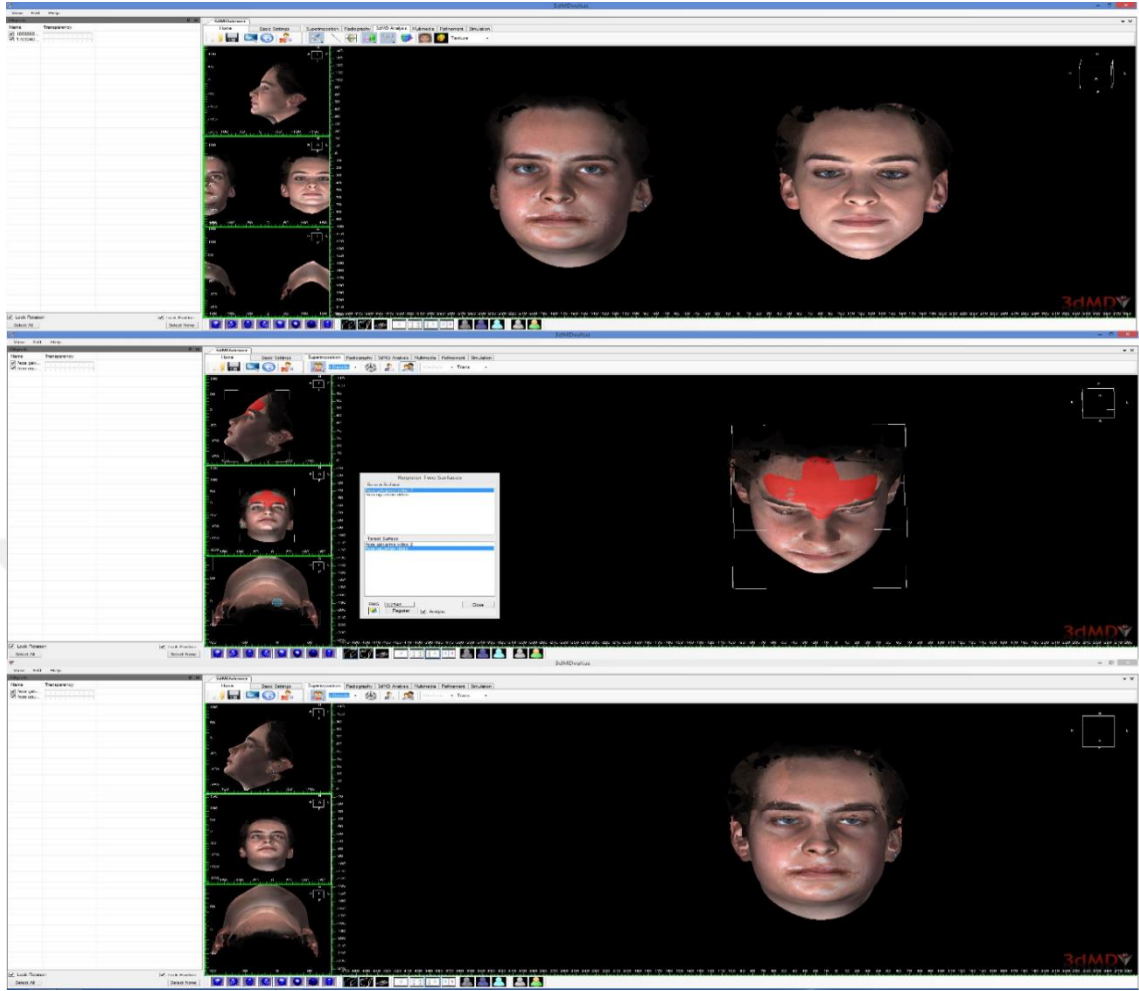
3dMD Face Sistemi (3dMD, Atlanta, Georgia, ABD) postoperatif ödem değerlendirmesinde kullanıldı. Görüntü aynı klinisyen tarafından çekildi. Hastaların görüntüleri doğal baş pozisyonunda, dişler tamamen temasta, dudaklar serbest ve gözler görünecek şekilde kaydedildi (Şekil 3.2).



Şekil 3.2. 3dMD Face Sistemi ile 3 boyutlu fotoğrafların alınması

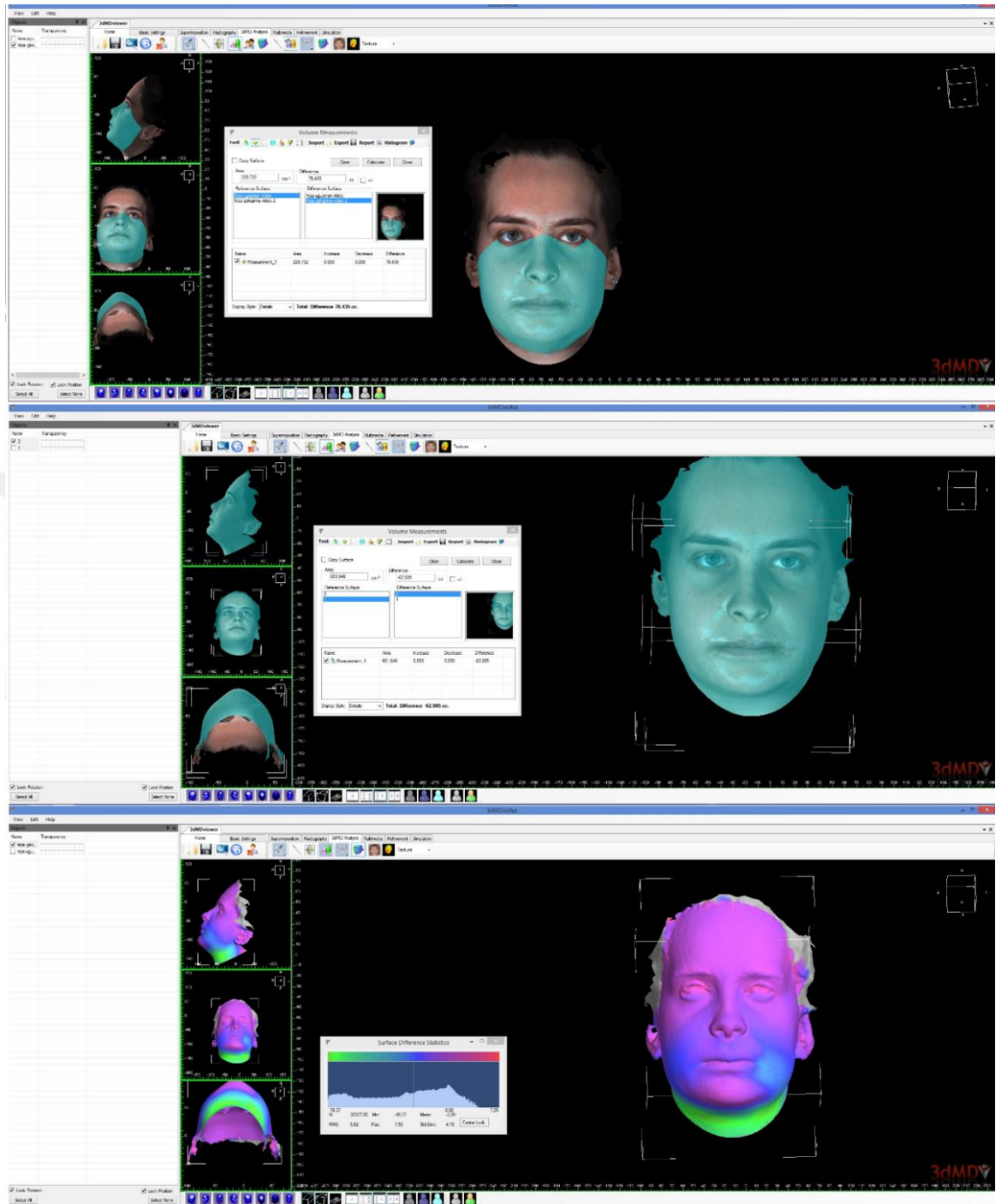
Üç boyutlu görüntüler ameliyattan önceki ilk gün (T0), ameliyattan sonraki ilk gün (T1), üçüncü gün (T3), yedinci gün (T7), ikinci hafta (T14), üçüncü hafta (T21), birinci (T30) ve üçüncü ayda (T90) alındı. Analiz, 3dMD Vultus yazılımı (3dMD, Atlanta, Georgia, ABD) adı verilen bir program kullanılarak gerçekleştirildi (Şekil 3.4).

Elde edilen 3 boyutlu görüntülerden değerlendirme alanı dışındaki parçaları çıkardıktan sonra, medial ve lateral kantus, nasion, tragus, noktaları işaretlenerek karşılaştırma yapıldı (Şekil 3.3). T90 da alınan görüntü ödem ölçümü için referans olarak kullanıldı. Yazılım programı kullanılarak iki görüntünün arasındaki hacim farkı hesaplandı.



Şekil 3.3 3 boyutlu görüntülerin karşılaştırılması

Ek olarak, tüm görüntülerde hacim ölçümü gerçekleştirmek için yazılımdaki tek yüzey hacim ölçüm işlevi kullanıldı. Tüm görüntülerdeki ödem ölçümü ile 90. günde ölçülen ödem arasındaki hacim farkı hesaplandı. Ödemin zamana göre değişimi değerlendirildi (Şekil 3.4).



Şekil 3.4. Hacim Değerlendirmesi

3.8. İstatistiksel Analiz

Verilerin normal dağılıma uygunluğu histogram ve Q-Q grafikleri ve Shapiro-Wilk testi ile değerlendirildi. Varyans homojenliği Levene testi ile test edildi. Gruplar arası karşılaştırmalarda nicel değişkenler için Mann-Whitney U testi ve bağımsız iki örneklem t testi uygulandı. Ölçümler arası karşılaştırmalarda Friedman testi uygulandı.

Kategorik verilerin karşılaştırmalarında Pearson χ^2 analizi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalar için Dunn-Bonferroni testi uygulandı. Veriler TURCOSA (Turcosa Analitik Çözümler Ltd. Şti, www.turcosa.com.tr) istatistik yazılımında gerçekleştirildi. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi

3.9. Tezimizde post pover analizi yapılmıştır.

Test Sonrası Güç Analizleri

Her bir grupta zamana göre alan, hacim ve VAS skor değerleri değişimi üzerinden test sonrası güç analizleri gerçekleştirildi. Buna göre foliküler gruptaki alan, hacim ve VAS skorlarının test sonrası güç istatistikleri tüm değişkenler için %100 bulunurken; luteal grupta ise sırasıyla %60.1, %96 ve %100 olarak elde edilmiştir. Power analizleri SigmaStat 3.5 programında gerçekleştirilmiştir.

4. BULGULAR

Ortognatik cerrahi ameliyatı planlanan iskeletsel Sınıf 3 anomaliye sahip 18-35 yaş aralığında düzenli menstrual siklusa sahip 24 hasta çalışmaya dâhil edildi. Genel anestezi altında Le Fort I ve BSSO ameliyatları Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Ağız Diş ve Çene Cerrahisi hastanesinde gerçekleştirildi. Tüm gönüllüler çalışmaya dâhil edilme kriterlerini karşıladı.

4.1. Demografik Bulgular

Gönüllülerin demografik verileri Tablo 4.1’de gösterilmektedir.

Tablo 4.1. Demografik veriler

Değişken	Gruplar		Toplam	p
	Grup I (Foliküler Faz) (n=12)	Grup II (Luteal Faz) (n=12)		
Yaş (yıl)	20.0(19.0-21.8)	21.0(19.3-22.8)	20.0(19.0-22.0)	0.266
Vücut kitle indeksi	22.10±2.42	22.94±4.15	22.52±3.35	0.552
Veriler ortalama±standart sapma ve n(%) olarak ifade edilmiştir.				

Her iki grupta da çalışmaya 12 adet gönüllü katıldı.

Grup I’de hastaların yaş ortalaması 20.0(19.0-21.8), Grup II’de hastaların yaş ortalaması 21.0(19.3-22.8) olarak hesaplandı. Grup I’ de hastaların vücut kitle indekslerinin ortalaması 22.10±2.42, Grup II’ de ise 22.94±4.15 idi.

Yapılan karşılaştırmalar sonucunda demografik verilerin benzer olduğu ve gruplar arasında istatistiksel bir farklılığın olmadığı saptandı ($p>0,05$).

Operasyon ile ilgili Bulgular

Tablo 4.2. Operasyon ile ilgili değişkenlerin gruplar arası karşılaştırılması.

Değişken	Gruplar		Toplam	p
	Grup I (Foliküler Faz) (n=12)	Grup II (Luteal Faz) (n=12)		
Üst Çene İlerletme (mm)	5.0(3.0-5.8)	4.8(4.0-6.0)	5.0(4.0-6.0)	0.671
Üst Çene Gömme (mm)	2.0(0.0-4.0)	1.0(1.0-1.8)	1.0(0.3-3.8)	0.347
Alt Çene Geriletme (mm)	4.0(2.1-5.0)	4.0(3.0-5.5)	4.0(3.0-5.0)	0.843
İntraoperatif Kanama (ml)	370.0(350.0-485.0)	305.0(242.5-462.5)	350.0(285.0-485.0)	0.068
Ameliyat Süresi (dk)	286.58±40.98	270.42±45.90	278.5±43.34	0.373
Yatış süresi (gün)	2.8(1.8-2.8)	2.4(2.0-2.9)	2.8(2.0-2.9)	0.630
Maliyet (TL)	10566.7(10538.7-11742.06)	10538.7(10467.2-11898.0)	10538.7(10538.4-11811.0)	0.551
<i>Veriler ortalama±standart sapma ve ortanca (1.çeyrek-3.çeyrek) olarak ifade edilmiştir.</i>				

Gruplar arasındaki üst çene ilerletme miktarı, üst çene gömme miktarı, alt çene geriletme miktarı, ameliyat süresi ve intraoperatif kanama değerlerinin ortalamaları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$). Ayrıca postoperatif dönemde hastaların yatış süreleri ve maliyet değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olmadığı tespit edildi ($p > 0,05$).

Foliküler faz grubunda ameliyat süresi ortalama 286.58 ± 40.98 dk iken luteal faz grubunda ameliyat süresi ortalama 270.42 ± 45.90 dk idi. Ameliyat süresi arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı ($p > 0,05$).

Foliküler fazda ortalama 370.0 (350.0-485.0) cc luteal fazda ortalama 305.0 (242.5-462.5) cc intraoperatif kanama görülmesine rağmen gruplar arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p=0,068$).

Ağrı Bulguları

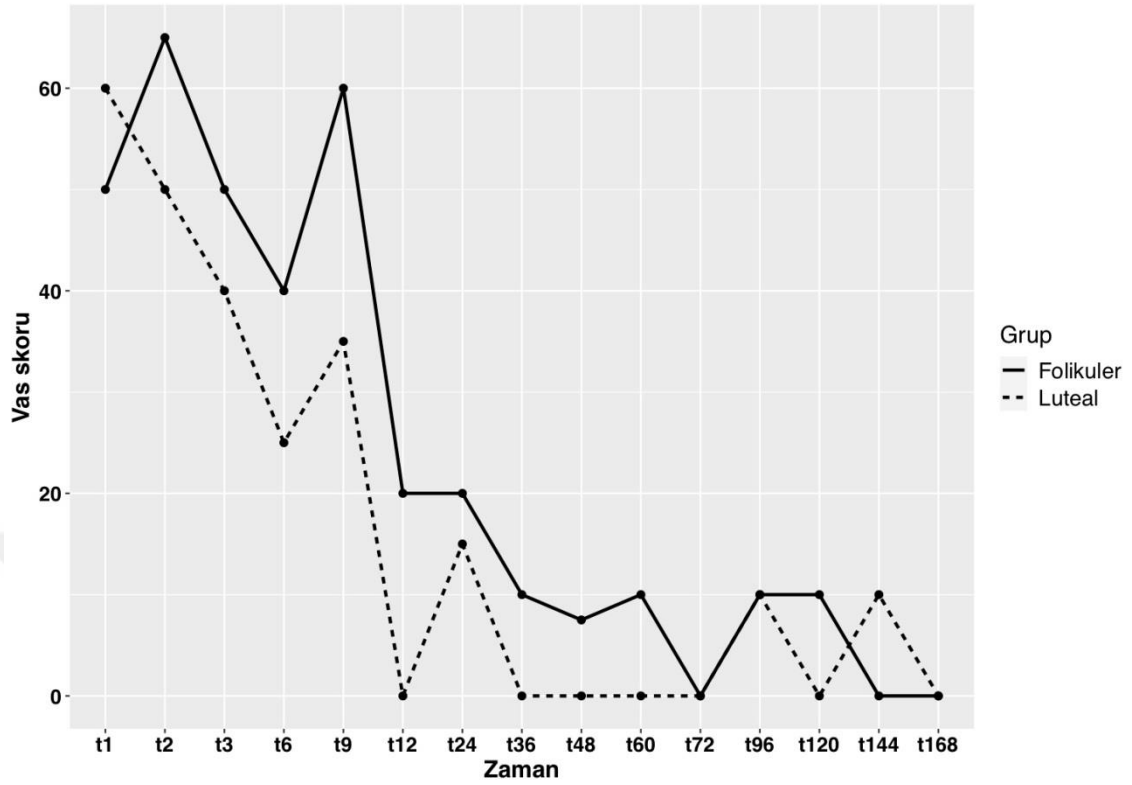
Tablo 4.3. VAS ortalamalarının zamana göre ve gruplar arası karşılaştırılması

Zaman (saat)	Gruplar		Gruplar	$p^{\dagger}$
	Grup I (Foliküler Faz) (n=12)	Grup II (Luteal Faz) (n=12)		
1.	50.0(50.0-77.5) ^a	60.0(50.0-80.0) ^a	50.0(50.0-80.0)	0.999
2.	65.0(50.0-90.0) ^a	50.0(40.0-67.5) ^{ab}	50.0(42.5-77.5)	0.160
3.	50.0(42.5-60.0) ^{ac}	40.0(25.0-50.0) ^{abc}	50.0(40.0-60.0)	0.089
6.	40.0(30.0-50.0) ^{abcd}	25.0(0.0-40.0) ^{abcd}	40.0(20.0-50.0)	0.089
9.	60.0(50.0-77.5) ^a	35.0(0.0-40.0) ^{abcd}	45.0(30.0-60.0)	<0.001
12.	20.0(0.0-37.5) ^{abcde}	0.0(0.0-25.0) ^{bcd}	10.0(0.0-30.0)	0.266
24	20.0(10.0-30.0) ^{abce}	15.0(0.0-47.5) ^{abcd}	20.0(0.0-37.5)	0.843
36	10.0(0.0-20.0) ^{bcd}	0.0(0.0-25.0) ^{cd}	0.0(0.0-20.0)	0.590
48	7.5(0.0-35.0) ^{cde}	0.0(0.0-7.5) ^d	0.0(0.0-10.0)	0.143
60	10.0(0.0-20.0) ^{cde}	0.0(0.0-10.0) ^{cd}	5.0(0.0-17.5)	0.198
72	0.0(0.0-15.0) ^{de}	0.0(0.0-15.0) ^{cd}	0.0(0.0-15.0)	0.999
96	10.0(10.0-30.0) ^{abcde}	10.0(0.0-25.0) ^{abcd}	10.0(0.0-30.0)	0.266
120	10.0(0.0-31.3) ^{bde}	0.0(0.0-7.5) ^d	0.0(0.0-20.0)	0.160
144	0.0(0.0-10.0) ^{bde}	10.0(0.0-17.5) ^{bcd}	5.0(0.0-10.0)	0.410
168	0.0(0.0-0.0) ^e	0.0(0.0-10.0) ^{cd}	0.0(0.0-7.5)	0.551
AUC ilk 24 saat	810.0(606.3-976.3)	442.5(286.3-910.0)	617.5(408.8-976.3)	0.114
AUC ilk 72 saat	1277.5(901.3-2215.0)	650.0(352.5-1508.8)	975.0(616.3-1771.3)	0.033
AUC total	1857.5(1381.3-3535.0)	870.0(692.5-2288.8)	1722.5(776.3-3205.0)	0.039
$p^{\dagger}$	<0.001	<0.001		

Veriler ortanca (1.çeyrek-3.çeyrek) olarak ifade edilmiştir. $p^{\dagger}$: Fazlar arasındaki farkın anlamlılığını, $p^{\ddagger}$: Zamanlar arasındaki farkın anlamlılığını göstermektedir. Aynı sütunda yer alan aynı harfler zamanlar arası benzerliği, farklı harfler farklılığı ifade etmektedir. AUC: Area Under The Curve.

Gruplar arasında VAS ortalama değerlerinin saatlik olarak karşılaştırılması incelendiğinde 9. saat VAS ortalama değerli haricindeki değişkenlerin istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği belirlendi ($p>0,05$) (Tablo 4.3). 9. Saat VAS ortalama değerlerinin grup I (foliküler faz)'de grup II (luteal faz)'ye göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edildi ($p<0,001$). İlk 24 saat VAS ortalamalarında gruplar arasında anlamlı fark bulunamazken ($p=0,114$), ilk 72 saatlik ortalama ve toplam (7 gün) ortalama VAS değerleri luteal faz hastalarında foliküler faz hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulundu ($p=0,033$, $p=0,039$).

En yüksek ağrı skorlarının Grup I için postoperatif 1. ve 2. saatlerde görüldüğü, Grup II hastalarında ise ağrının postoperatif 1. saatten sonra azalmaya başladığı izlenmiştir. Her iki grupta da zamanla ağrının azaldığı ancak postoperatif 9. saatte tekrar bir yükselme gösterdiği belirlendi. Şekil 4.1 de VAS değerlerinin saatlik değişimi ve gruplara göre dağılımı gösterilmiştir.



Şekil 4.1. Grupların ortalama VAS değerlerinin zamana göre karşılaştırılması

4.2. Analjezik kullanımı

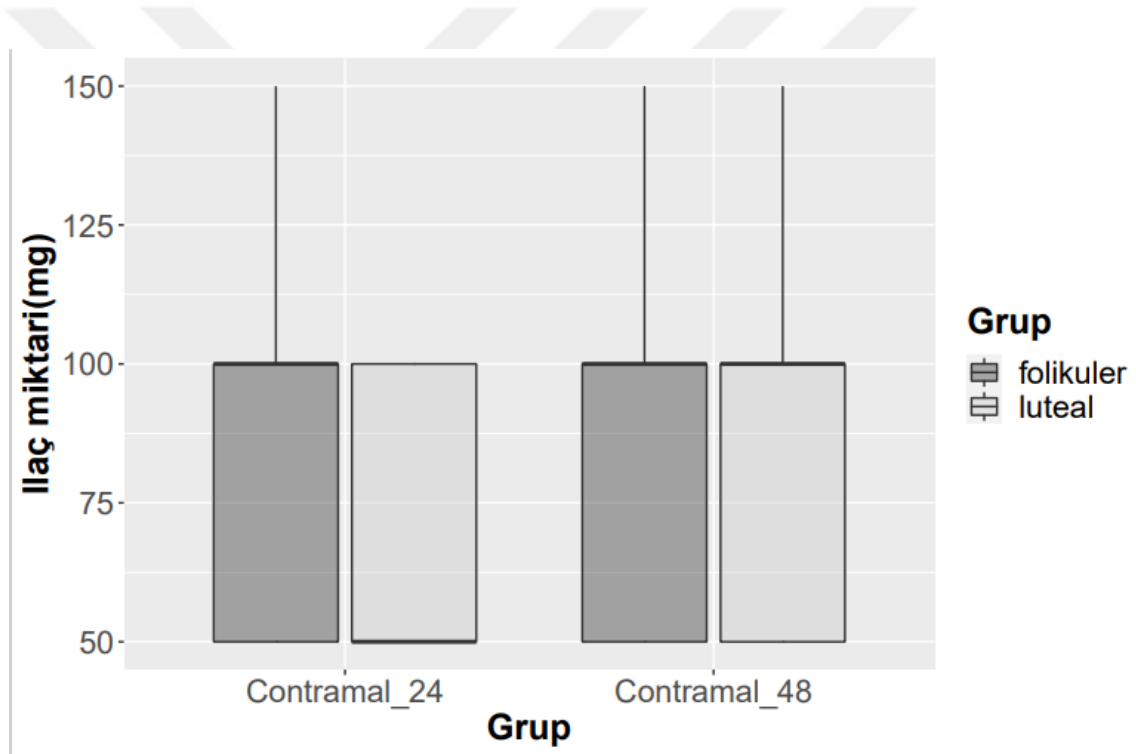
Çalışmaya dâhil edilen hastaların analjezik ihtiyaçları tablodaki gibi verilmiştir.

Tablo 4.4. Postoperatif analjezik ihtiyacının değerlendirilmesi

Değişkenler	Faz		Toplam	p
	Foliküler (n=12)	Luteal (n=12)		
Tramadol hidroklorür (mg) 24	100.0(50.0-100.0)	50.0(50.0-100.0)	75.0(50.0-100.0)	0.410
Tramadol hidroklorür (mg) 48	100.0(50.0-100.0)	100.0(50.0-100.0)	100.0(50.0-100.0)	0.755
Parasetamol (mg) 24	1000.0(1000.0-2000.0)	100.0(50.0-100.0)	1000.0(1000.0-1750.0)	0.941
Parasetamol (mg) 48	2000.0(1000.0-2000.0)	1000.0(1000.0-1500.0)	2000.0(1000.0-2000.0)	0.917

İlk 24 saat içinde hastaların aldıkları tramadol hidroklorür dozları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir.

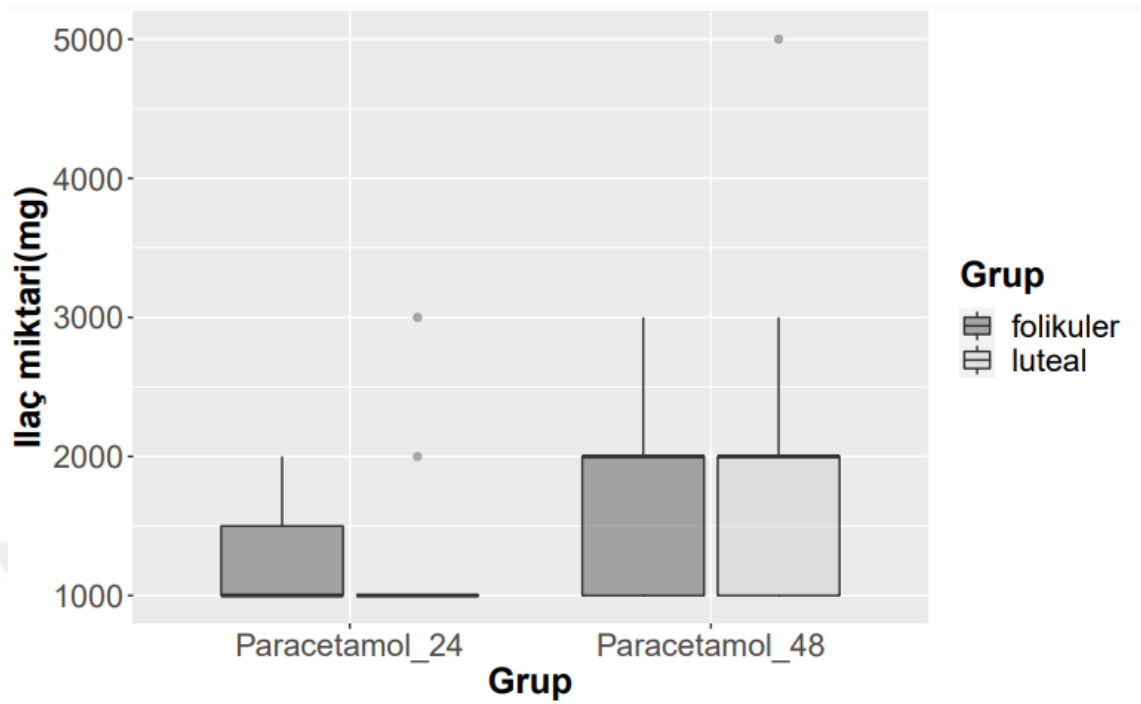
Grafiğe göre; ilk 24 saatde foliküler fazdaki hastalar tramadol hidroklorürü ortalama olarak IV 100 mg almış, maksimum ise IV 150 mg almışlar. İlk 24 saatde luteal fazda ortalama IV 50 mg, ortalama 100 mg, maksimum IV 100 mg almışlar. İkinci gün luteal fazda sadece bir hastada ağrı tramadol hidroklorür dozu verilmiş olup, diğer hastalarda tramadol hidroklorür dozları sadece ilk 24 saat uygulanmıştır. 48. saatde her iki grupta maksimum tramadol hidroklorür dozu IV 150 mg olmuştur. Tramadol hidroklorür kullanımında maximum doz ve ortalama doz şekil 4.2’ de gösterilmiştir.



Şekil 4.2. Postoperatif tramadol hidroklorür ihtiyacının ortalama ve maksimum dozunun gösterilmiştir.

Grafiğe göre; ilk 24 saatte foliküler fazda hastaların ortalama olarak IV 1000 mg parasetamol ihtiyacı olurken, maksimum ise IV 2000 mg olmuştur. İlk 24 saatde luteal fazda ise ek analjezik ortalama değeri IV 1000 mg’ dır. Postoperatif 2. günün sonunda her iki gruptaki hastaların ek analjezik ihtiyacı ortalama olarak IV 2000 mg, maksimum IV 3000 mg’ dır. Her iki grupta da ek analjezik ihtiyacı bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmedi.

Her iki grup içinde ortalama ve maksimum parasetamol dozları Şekil 4.4’ te verilmiştir.



Şekil 4.3. Postoperatif parasetamol ihtiyacının ortalama ve maksimum dozunun gösterilmesi

Her iki fazda hastalara ihtiyaç halinde ikinci kurtarıcı analjezik olarak deksketoprofen trometamol (IV 50 mg) uygulanması planlandı. Folikuler fazda 7 hastaya ameliyat sonrası ilk 24 saatde IV 50 mg deksketoprofen trometamol yapılmıştır. 48. saatde 5 hastaya IV 50 mg, 2 hastaya ise IV 100 mg deksketoprofen trometamol yapılmıştır. Luteal fazda tek hastaya ameliyat sonrası 48. saatde total olarak IV 100 mg deksketoprofen trometamol yapılmıştır. İstatiksel olarak luteal fazda veri yetersizliğinden dolayı değerlendirme yapılamadı.

4.3. Ödem Bulguları

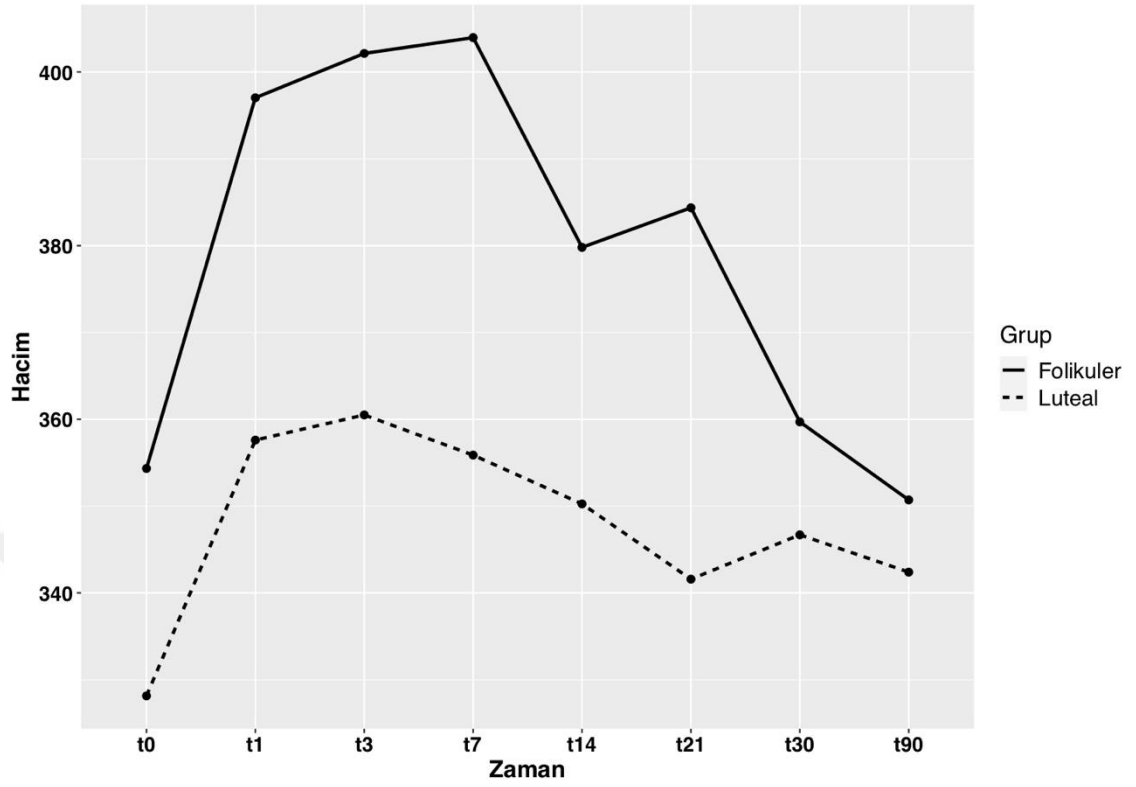
Hastaların tek yüzeyde hacim ölçme yöntemi ile ölçülen postoperatif ödem hacmi ve yüzey alanı ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması sırasıyla Tablo 4.7’de verildi.

Tablo 4.5. Postoperatif ödem ortalama değerlerinin gruplar arası karşılaştırılması

Hacim ölçümleri(gün)	Faz		Toplam	$p^{\dagger}$
	Foliküler (n=12)	Luteal (n=12)		
h0-h90	8.7(-10.7-26.5)	1.2(-30.9-19.8)	7.7(-15.6-20.2)	0.347
h1-h90	43.8(13.0-67.2)	23.0(-4.3-45.5)	37.5(7.3-51.2)	0.078
h3-h90	44.0(28.2-62.7)	16.7(0.2-50.4)	35.0(9.9-57.2)	0.052
h7-h90	48.8(38.5-67.0)	7.1(-10.6-35.3)	36.7(6.9-51.7)	0.002
h14-h90	31.2(23.7-36.8)	6.6(-5.6-26.9)	24.2(0.9-35.1)	0.033
h21-h90	23.4(11.8-49.5)	5.6(-2.5-18.7)	17.0(2.7-24.7)	0.020
h30-h90	14.4(3.7-17.7)	4.2(0.4-16.3)	6.7(1.6-17.5)	0.319
AUC	32850.6(29742.6-36156.7)	31082.9(29487.9-33059.0)	31598.7(29557.7-35121.7)	0.143
$p^{\ddagger}$	<0.001	0.023		
Veriler ortanca(1.çeyrek-3.çeyrek) olarak ifade edilmiştir. $p^{\dagger}$: Fazlar arasındaki farkın anlamlılığını, $p^{\ddagger}$: Zamanlar arasındaki farkın anlamlılığını göstermektedir. Aynı sütunda yer alan aynı harfler zamanlar arası benzerliği, farklı harfler farklılığı ifade etmektedir. AUC: Area Under The Curve.				

Postoperatif ödem ortalama değerleri açısından gruplar arasında 7, 14, ve 21. günde istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu ($p < 0,05$).

Postoperatif ödemin zamana göre seyri şekil 4.2 de gösterilmiştir. Grup I de maksimum şişliğin postoperatif 7. Günde, Grup II de ise postoperatif 3. günde görüldüğü gözlemlenmiştir.



Şekil 4.4. Postoperatif ödem değerlerinin zamana göre seyri

4.4. Bulantı ve Kusma

Çalışmaya dâhil edilen her gruptaki 12 hastadan 2' sinde postoperatif dönemde bulantı ve kusma gözlenmiştir. Veriler yeterli olmadığından dolayı istatistiksel analiz yapılmamıştır.

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Ortognatik cerrahinin temel hedefi konjenital veya gelişimsel olarak oluşan dentofasiyal deformiteleri düzeltmektir (Gonçales *et al.* 2014). Ortognatik cerrahi sonrasında hastalarda sıklıkla ağrı, ödem, bulantı, kusma, gibi fiziksel durumu etkileyen morbidite ile sosyal ve fonksiyonel yetersizlikler sık görülmektedir (Phillips and Blakey III, 2008; Phillips, Blakey III and Jaskolka, 2008). Ameliyat sonrası genelde ilk 2 hafta içerisinde ödem dışındaki semptomlar gerileme göstermektedir (Jaskolka, 2008). Hasta memnuniyetini değerlendiren çalışmalar incelendiğinde ortognatik cerrahi sonrasında ağrı, ödem, uyuşukluk, konuşma bozuklukları ve beklenti farkının büyük olması hasta memnuniyetinin düştüğünü göstermiştir (Flanary and Alexander, 1983; Kiyak *et al.* 1984; Kiyak, Vitaliano and Crinean, 1988; Neal and Kiyak, 1991). Kadınlarda menstrual siklus sırasında meydana gelen hormonal değişimler, başta ağrı mekanizması olmak üzere birçok mekanizmada etkili olabilmektedir. Bu çalışmada da menstrual siklusun ortognatik cerrahi sonrasında kadın hastalarda postoperatif morbiditeyi etkileyebileceği düşünülmüş olup, menstrual siklus fazlarının postoperatif morbidite ile ilişkisinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu amaçla menstrual siklus fazlarının postoperatif dönemde başta ağrı ve ödem olmak üzere bulantı ve kusma, intraoperatif kanama miktarı üzerine etkisinin olup olmadığı değerlendirmiştir. Literatürde ortognatik cerrahi ile menstrual siklusun postoperatif morbitiye olan etkisini değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmanın primer sonucu olarak total (7 gün) ortalama VAS değerleri luteal faz hastalarında foliküler faz hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p=0,039$).

Bimaksiller cerrahi postoperatif dönem ağrı skorları en yüksek olan ameliyatlardan biridir (Nagatsuka, Ichinohe and Kaneko, 2000). BSSO ve Le Fort I osteotomisi sonrası şiddetli ağrı ve ödemin sebebi sadece insizyonun yapılması değildir, ameliyat sırasında, süperior ve/veya infreior alveolar sinirde ya da lingual sinirde görülebilecek yaralanma, cerrahi alanın inflamasyonu, yeni maksillomandibular ilişkiye adapte olmaya çalışan

kas gerginliği ve retraksiyon sırasında oluşan çevre doku hasarını da içerir (Tuzuner *et al.* 2007). Niederhagen ve arkadaşları, ortognatik cerrahinin maksillofasiyal cerrahide en ağırlı operasyon olduğunu bildirmişlerdir (Niederhagen *et al.* 1997). Ameliyat sonrasında genellikle opioid tedavisi gerektiren orta ila şiddetli ağrı görülür (Phillips *et al.* 2004; Phillips and Blakey III, 2008; Phillips, Blakey III and Jaskolka, 2008). Raporlara göre, ortognatik cerrahi sonrası ağrı çoğu hastanın şikayetidir (Precious *et al.* 1997). Ameliyat sonrası ağrı ve ödem yeterince kontrol edilemezse; geç iyileşme, artan hastanede kalma ihtiyaçları, daha uzun hastanede kalış süreleri, artan tedavi maliyetleri ve azalan hasta memnuniyeti gibi olumsuz sonuçlar gözlenebilir. Neil ve ark. ödemin, ortognatik cerrahinin geçici komplikasyonlarından biri olmasına rağmen hastanın cerrahi tedaviye olan bakış açısını etkileyeceğini bildirmişlerdir (Neal and Kiyak, 1991).

Maksillofasiyal cerrahide inflamasyon yanıtını kontrol etmek için çeşitli yöntemler tarif edilmiştir. Bunlar arasında NSAID (Precious *et al.* 1997; Nagatsuka, Ichinohe and Kaneko, 2000; Tuzuner *et al.* 2007; Oncul *et al.* 2011; Mobini, Mehra and Chigurupati, 2018), kortikosteroidler (Schaberg, Stuller and Edwards, 1984; Montgomery *et al.* 1990; Hazrati, Weber and Griffin, 1995; Üstün *et al.* 2003; Widar *et al.* 2015; Semper-Hogg *et al.* 2017), proteolitik enzim-sistemik enzim tedavisi (Shetty and Mohan, 2013), düşük doz lazer tedavisi (López-Ramírez *et al.* 2012; Gasperini, de Siqueira and Costa, 2014; Alan *et al.* 2016), manuel lenf drenaj (MLD) tedavisi bulunmaktadır (Yaedú *et al.* 2017). Ameliyat bölgesine basınçlı elastik bandaj ve buz uygulamak (Rana *et al.* 2011), drenaj tüpleri yerleştirmek ve hiloterapi (Moro *et al.* 2011; Rana *et al.* 2011; Glass, Waterhouse and Shakib, 2016) gibi fiziksel yöntemler de kullanılmaktadır. Postoperatif ağrı kontrolü erken mobilizasyonu sağlar, hastanede kalış süresini kısaltır, hastanede kalış maliyetlerini düşürür ve hasta memnuniyetini artırır (de Beer *et al.* 2005). Şu anda, ortognatik cerrahiden sonra kabul gören bir analjezi prosedürü yoktur. Steroidler (Dan, Thygesen and Pinholt, 2010; Widar *et al.* 2015), hasta kontrollü analjezi (Precious *et al.* 1997; Aoki *et al.* 2014) ve opioidler, steroidal olmayan antiinflamatuvar ilaçlar (Tuzuner *et al.* 2007) ve lokal anestezikler (Nagatsuka, Ichinohe and Kaneko, 2000), antiemetikler (Samieirad *et al.* 2018) analjezi sağlamak için kombinasyon halinde kullanılır. Ortognatik cerrahide postoperatif ağrı ile uğraşırken, hastada bağımlılık ve sedasyon oluşacağı endişesi nedeniyle aşırı anestezik kullanımından kaçınılır. Postoperatif ağrı yönetiminin temel amacı, gerekli analjezi sağlanırken yan etki riskini azaltmak için en küçük dozda ilaç

kullanmaktır (Kehlet and Dahl, 1993). Bununla birlikte, şu anda tüm hastalar için standart bir tedavi yoktur ve yan etkileri olmayan ideal bir ilaç veya yöntem henüz bulunamamıştır (Kehlet and Dahl, 1993).

Bu çalışmada, hastaların ağrı kontrolünü sağlamak amacıyla her iki gruptaki hastalara postoperatif dönemde aynı analjezi protokolü uygulandı. Ayrıca gruplar arasında yaş, ve vücut kitle indeksi değişkenleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı farkın olmadığı tespit edildi ve grupların demografik veriler açısından standardizasyonunun sağlandığı görüldü ($p > 0,05$). İlk 24 saatde foliküler fazdaki hastalar tramadolü ortanca olarak IV 100 mg almış, maksimum ise IV 150 mg almışlar. İlk 24 saatde luteal fazda ortanca IV 50 mg, ortanca 100 mg, maksimum IV 100 mg almışlar. 48. saatde her iki grupta maksimum tramadol dozu IV 150 mg olmuştur. İlk 24 saatte foliküler fazda hastaların ortanca olarak IV 1000 mg parasetamol ihtiyacı olurken, maksimum ise IV 2000 mg olmuştur. İlk 24 saatde luteal fazda ise ek analjezik ortanca değeri IV 1000 mg'dır. Postoperatif 2. günün sonunda her iki gruptaki hastaların ek analjezik ihtiyacı ortanca olarak IV 2000 mg, maksimum IV 3000 mg'dı. Her iki grupta da—tramadol ve parasetamol dozları açısından anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0,05$).

Maksillofasiyal bölgede yapılan ameliyatlar sonrasında postoperatif ağrı ile operasyon süresi arasında pozitif korelasyon olduğu gösterilmiştir (Niederhagen *et al.* 1997; Mobini, Mehra and Chigurupati, 2018). Ameliyat sırasında maksiller gömme ve mandibular gerileme hareketleri sırasında segmentlerden fazla kemik uzaklaştırılır ve bu nedenle osteotomi sırasında oluşan ısı ve doku hasarı artmaktadır. Bu çalışma operasyon tipi ve süresi standardize edilmesi amacıyla bimaksiller cerrahisi planlanan sınıf III iskeletsel ilişkiye sahip 24 hasta üzerinde gerçekleştirildi. Böylece operasyon tipinin ve süresinin standardizasyonu amaçlandı. Ayrıca ameliyat planlamasında yer alan üst çene ilerletme, gömme, alt çene gerileme ve total aktivasyon miktarları kaydedildi. Bu değişkenler hastaların postoperatif dönemde morbiditesini artıran diğer bir faktörler olarak değerlendirilebilir. Bu değişkenler açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$). Ayrıca her iki grupta da operasyon süresi açısından standarsizasyonun bozulmadığı görüldü ($p > 0,05$).

Postoperatif dönemde VAS skorları incelendiğinde; luteal faz grubunun ilk saat dışında ağrı skorlarının daha düşük olduğu görüldü. Ancak VAS skorunun, 9. saatte

luteal fazda düşük olmasının istatistiksel olarak anlamlı olduğu ($p<0.001$), diğer saatlerde fazlar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark göstermediği belirlendi ($p>0,05$). VAS değerlerinin zamana göre değişimi incelendiğinde her iki grupta da postoperatif VAS değerlerinin başlangıca göre 2. saatten sonra zamanla azaldığı ancak postoperatif 9. Saatte tekrar bir yükselme göstererek sonrasında azalmaya devam ettiği görülmektedir. Hastalara uygulanan analjeziklerin ortalama etki sürelerinin 6-8 saat olduğu göz önünde bulundurulduğunda postoperatif 9. saatte ağrı skorlarının artması ilaçların etkilerinin geçmesi ile ilişkilendirilebilir. İlk 24 saat VAS ortalamalarında gruplar arasında anlamlı fark bulunamazken ($p=0,114$), ilk 72 saatlik ortalama VAS değerleri luteal faz hastalarında foliküler faz hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük bulunmuştur ($p=0,033$). Total VAS skoruna bakıldığında ise foliküler fazda luteal faza göre daha yüksek ağrı skorlarına sahip olup istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p=0.039$).

Hayvanlarda östrojen ve progesteronun analjezik etkileri belgelenmiştir (Fillingim and Ness, 2000), ancak hormonlar ve noisepsiyon arasındaki ilişki ve altta yatan mekanizmalar henüz aydınlatılmamıştır (Sherman and LeResche, 2006; Klatzkin, Mechlin and Girdler, 2010). Hayvan modellerinde veya sağlıklı kadınlarda yapılan pekçok psikofiziksel çalışma, adet döngüsü boyunca ağrı algısı değişiklikleri oluşturmaya çalışmıştır. Smith ve ark. yaptığı bir çalışmaya göre sürekli bisiklet kullanan kadınlarda östrojenin sürekli ağrı modeli üzerindeki etkisi incelenmiştir. Çalışmaya göre östradiolün μ -opioid nörotransmisyonunu modüle ettiği gösterilmiştir (Zubieta *et al.* 2002; Sanoja and Cervero, 2010). Bununla birlikte, ağrının östrojenik modülasyonu karmaşık bir fenomendir; çünkü östrojenlerin pronosiseptif veya antinosiseptif etkisi olabilir (Craft, 2007). Ovaryektomi uygulanan sıçanlarda yapılan bir çalışmaya göre amigdalaya yerleştirilen hem progesteron hem de östradiolün stimüle eden implant hormonlar tarafından indüklenen viseral ağrının merkezi bir modülasyonunu düşündürmüştür (Myers, Schulkin and Greenwood-Van Meerveld, 2011). Ayrıca östrojen ve progesteron sıçanların temporomandibular eklemde (TME) sitokinler gibi araçları modüle etmiştir (Torres-Chávez *et al.* 2011). Adet döngüsünün farklı evrelerinde birkaç ağrılı durumun kötüleştiği bildirilmiştir. Bunlar arasında sefalik ağrı (örn. Migren baş ağrısı, TME ağrısı, periodontal ağrı) ve nonsefalik ağrı (örn. FM, irritabl bağırsak sendromu, kronik sırt ve boyun ağrısı) sayılabilir (Martin, 2009). Baş

ağrısı ile adet döngüsü arasındaki ilişki Hipokrat'tan beri bilinmektedir. Migren, üreme çağındaki kadınlarda benzer yaştaki erkeklere göre üç kat daha yaygındır (MacGregor, 2004). Menstrual siklusla ilişkili migren oluşumu da iyi bilinmektedir (MacGregor, 2004). Bazı kronik yüz ağrısı türleri, adet döngüsü sırasında dalgalanma gösterir (Martin, 2009). Bu sendromlardan bazıları, döngüsel hormonal etkiye maruz kalabilen merkezi ağrı kontrol dismodülasyonu (Fernández-de-las-Peñas *et al.* 2009) tarafından da etkilenir. Miyofasiyal ağrı, normal adet döngüsü olan kadınlarda, oral kontraseptif alanlara göre daha şiddetli görünmektedir, bu da yumurtalık hormonlarının TME semptomlarını modüle ettiğini düşündürmektedir (Dao, Knight and Ton-That, 1998). TME ağrısının en şiddetli, geç luteal ve erken foliküler evrelerde olduğu bildirilmiştir (LeResche *et al.* 2003). Ayrıca, supragingival ve subgingival debridman sonrası periodontal ağrı, postmenstrual faza (adetten 14-21 gün sonra) göre perimenstrualde anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur (Ozcaka, Bicakci and Kose, 2005).

Adet döngüsünün eksojen opioid analjeziklere verilen yanıtlar üzerindeki etkisine ilişkin sınırlı veri mevcuttur. Yakın zamanda yapılan bir çalışma, ilaç uygulamasından önce ve sonra elde edilen ısı, iskemik ve basınç ağrı duyarlılığı ölçümleri aracılığıyla menstrual siklus fazının bazal ağrı tepkileri ile morfin ve pentazosin analjezisi üzerindeki etkilerini araştırmıştır (Ribeiro-Dasilva *et al.* 2011). Normal adet döngüsü olan kadınlarda iskemik ağrı için luteal faza kıyasla foliküler faz ağrı için daha fazla morfin ile analjezi göstermiştir, bu da seks hormonlarının opioid yanıtlarını etkileyebileceğini ve ilaç ve ağrı modalitelerinde değişken etkilere sahip olabileceğini düşündürür (Ribeiro-Dasilva *et al.* 2011). Gonadal hormonlar ile ağrı algısı arasındaki etkileşim karmaşıktır ve tam olarak anlaşılamamıştır. Nosiseptif işleme üzerindeki hormonal etkiler muhtemelen periferik sinirden en yüksek kortikal yanıt kadar birçok seviyedeki etkileşimin sonucudur. Klinik ağrı şiddeti, çeşitli ağrı sendromları için adet döngüsü evresine göre değişir. Bu nedenle, araştırmacıların ve klinisyenlerin adet döngüsü aşamasını hem deneysel hem de klinik ağrı için ağrı yanıtlarını etkileyebilecek potansiyel bir değişken olarak değerlendirmeye devam etmeleri gerekmektedir. Literatürü incelediğimizde, bugünkü bilgimize göre, menstrual siklus ve postoperatif ağrı ilişkisini inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Mevcut çalışmanın postoperatif ağrı ile ilgili sonuçlarını incelediğimizde luteal faz grubunda yer alan hastaların ortognatik cerrahi sonrasında ortalama VAS değerleri foliküler faza oranla

istatistiksel olarak anlamlı derecede az bulunmuştur ($p<0,05$). Dolayısıyla Luteal fazda opere edilen ortognatik cerrahi hastalarının postoperatif morbiteden daha az etkilendiği söylenebilir. Luteal fazda ortalama ağrı bulgularının daha az olması menstrual siklus dönemlerindeki hormonal değişimler ile ilişkilendirilebilir. Gonadal hormonların ağrının algılanması ve modüle edilmesi yönündeki mekanizmaları tam olarak anlaşılmamasına karşın çalışmamızda foliküler fazda yani östrojen hâkimiyetinde VAS skorlarının daha yüksek olduğu görüldü. Bu durum östrojenin inflamatuvar ve stres tepkileri yoluyla pronosiseptif etkisinin olduğu, yani ağrıyı artırdığı yönündeki mekanizmaları desteklemektedir.

Ameliyat sonrasında en sık görülen komplikasyonlardan biri olan postoperatif bulantı ve kusma da hastanın konforunu etkileyen en önemli parametlerden biridir. Günümüzde genel anestezinin gelişmesine ve yeni antiemetiklerin ortaya çıkmasına rağmen bulantı ve kusma halen en yaygın postoperatif problemlerden biridir (Watcha and White, 1992). Bulantı, tanımlanması zor olan rahatsız edici bir semptom olarak tanımlanırken, kusma, otonom sinir sistemi ile kasların koordineli aktivasyonu yoluyla gastrik ya da intestinal içeriğinin atılmasıdır. Şuuru ve laringeal refleksleri tam olarak yerinde olmayan hastalar için postoperatif bulantı ve kusma, ek olarak cerrahi komplikasyonlara, morbidite ve mortalitede artışa neden olabilir. Semptomlar ciddi olmamakla birlikte hastanın ameliyat sonrası iyileşmesi hastanede kalış süresini uzatacak bu da hastane maliyetlerinde artışa yol açacaktır (Kovac, 2000). Hipofiz bezinden salınan FSH ve LH hormonları ovulasyon mekanizmasını kontrol eder. Menstrüasyondan sonra foliküllerin gelişimi FSH ve LH hormonlarının etkisiyle başlar, östrojen salgılayan her foliküldeki baskın yumurta ovulasyon ile kopar, yumurta fallop tüpüne atılır ve kopan folikülün hücreleri progesteron salgılar ve folikül korpus luteuma dönüşür. Adet döngüsünün ikinci aşaması olan luteal evre, korpus luteum östrojen ve büyük miktarda progesteron salgılar. Adet döngüsündeki bu hormonal değişikliklerin bulantı ve kusmayı nasıl etkilediği net bir şekilde açıklanmamasına rağmen (Beattie *et al.* 1991), FSH veya östrojen konsantrasyonundaki değişiklikler veya her ikisi de kemoreseptör tetik alanlarını ve / veya kusma merkezlerini etkileyebilir (Fujii, Toyooka and Tanaka, 1998). Bu değişikliğin cerrahi ve anestezi gibi uyarıcı faktörlerle birleştirildiği ve postoperatif bulantı kusmaya neden olduğu bildirilmiştir (Beattie *et al.* 1991). Menopoza yaklaşan kadınlarda postoperatif bulantı kusma görülme sıklığı erkeklerdekiyle aynıdır (Forrest,

Cahalan and Rehder, 1990) ve daha büyük çocuklarda (Rita, Goodarzi and Seleny, 1981) ve menarş sonrası kızlarda postoperatif bulantı ve kusma daha sık görülmekte, bu da hormon değişikliklerinin bulantı ve kusma üzerindeki etkisini arttırmaktadır. Göktuğ ve ark. yaptıkları bir çalışmada, tiroidektomi geçiren fertil kadınların foliküler fazında daha fazla bulantı ve kusma epizodunun görüldüğünü göstermişlerdir(Göktuğ *et al.* 2015). Preoperatif konsültasyon sırasında menstrual dönemin hangi gün olduğunu öğrenmek için preoperatif konsültasyon hastasının sistemi üzerinden adet döneminin sorulması ve mümkünse hastanın operasyonunun ertelenmesi gerektiğini önermişlerdir. Çalışmamızda her iki grupta da postoperatif dönemde 2' şer hastada bulantı ve kusma görülmüş fakat gruplar arasında bir fark bulunamamıştır.

Ortognatik cerrahi, büyük mukoperiostal flep dizaynı ve osteotomi nedeniyle ameliyat sonrasında değişen miktarda ödeme neden olur. Şişliğin varlığı hava yolunu, hastanın rehabilitasyonunu ve operasyonun sonucunu olumsuz etkileyen (Chegini and Dhariwal, 2012) ciddi postoperatif komplikasyonlardan biridir. Ameliyat sonrası dönemde ödemin değerlendirilebilmesi için sefalostat, kumpas gibi mekanik yöntemler, ultrason manyetik rezonans ya da bilgisayarlı tomografi gibi görüntülme yöntemleri gibi çeşitli yöntemler kullanılmıştır (Kau, Cronin and Richmond, 2007; Meisami *et al.* 2007; Al-Khateeb and Nusair, 2008; Erdogan *et al.* 2011). Çene yüz bölgesinde yapılan işlemlerin klinik olarak incelenip değerlendirilmesinde 3D sistemler son zamanlarda önem kazanmıştır. 3D görüntüleme yöntemleri stereofotogrametrik yüz tarama sistemleri ile hastalarda radyasyon maruziyeti olmadan ödemin ölçülmesini sağlar (van der Meer *et al.* 2014). 3dMD sistemiyle hastanın yüzünü bir tarafından diğer tarafa sadece 1,5 ms'de 180° görüntü yakalayan, çoklu kameradan oluşan bir stereofotogrametri sistemidir. Konvansiyonel yöntemlerle maksillofasiyal bölgedeki değişiklikleri değerlendirmek sınırlıdır. Bununla birlikte, 3dMD görüntüleme sistemi hızlı, tekrarlanabilen ve invaziv olmayan dijital platformda saklanabilen güvenli yöntemdir (Asutay *et al.* 2018). 3dMD sistemi, yumuşak dokulardaki noktaları, boşlukları ve hacim değişikliklerini üç boyutlu olarak ölçebilir ve gerçekçi görüntülerle objektif olarak değerlendirilebilir (Lane and Harrell Jr, 2008; Cevitanes *et al.* 2011). Van der Meer vd. tarafından (van der Meer *et al.* 2014), maksillofasiyal bölgenin hacim değişikliği 5,9 mL'yi aştığında, 3dMD stereo fotogrametri sistemi ile değişimin görselleştirilmesi ve değerlendirilmesi için kesin ve güvenilir sonuçlar verdiği bildirilmiştir. Alan vd. (Alan *et al.* 2016), yirmilik diş

çekildikten sonra düşük doz lazer uygulamasının ağrı, şişlik ve trismus üzerindeki etkilerini değerlendirmiş ve 3dMD ekipmanının ödem ölçümünde daha güvenilir sonuçlar verdiğini bildirmişlerdir.

Asutay vd. (Asutay *et al.* 2018) bu sistemin 3. molar cerrahisinden sonra hacim değişiklikleri ve ödem değerlendirmek için objektif veriler sağladığını belirtmektedir. Semper-hogg vd. (Semper-Hogg *et al.* 2017) ve Lin ve ark. (Lin *et al.* 2017) 2017 yılında yaptıkları çalışmada, 3dMD sistemini kullanarak farklı dozlarda deksametazonun ortognatik cerrahi sonrası ödem üzerindeki etkisini değerlendirdiler. Çalışmalarında, diğer seçeneklere kıyasla iyonlaştırıcı radyasyona maruz kalmadan kısa sürede görüntü alabilen, daha az maliyetli ve konvansiyonel yöntemlere göre daha objektif olan 3dMD sistemi kullanılmıştır.

Kau ve ark. (Kau, Cronin and Richmond, 2007) ortognatik ameliyatı sonrasında CBCT görüntüleri üzerinde 3 boyutlu olarak ödem değerlendirdiler ve postoperatif 1. ayda ödemin yaklaşık %60 azaldığını ve yüz şeklinin %83 oranında son formuna kavuştuğunu belirlediler. Postoperatif ilk ayda ödemin büyük ölçüde azaldığı ve yüz morfolojisinin ilk yüz taramasından üçüncü ay sonuna kadar yaklaşık %90 oranında düzeldiği belirtilmiştir (Van Loon *et al.* 2010). Lin vd. (Lin *et al.* 2017), ödemin ameliyattan bir ay sonra yaklaşık %86 oranında azaldığına dikkat çekmiştir. Bu çalışmada, literatüre göre minimal değişiklik olduğu görüşü baz alınarak ameliyattan 90 (t90) gün sonra çekilen 3D görüntü ödemin değerlendirilmesinde referans olarak kullanıldı. Bazı yayınlarda ortognatik cerrahi sonrasında ödemin maksimuma ulaştığı postoperatif ikinci gün (Milles and Desjardins, 1993; Lin *et al.* 2017; Semper-Hogg *et al.* 2017) referans olarak kullanılsa da, farklı çalışmalarda postoperatif ilk gün (Gasperini, de Siqueira and Costa, 2014) ve üçüncü günde (Gasperini, de Siqueira and Costa, 2014) referans olarak kullanılmaktadır. Çalışmamızda literatür bilgisi dikkate alınarak ameliyat sonrası 1.-3.-7.-14.-21.-30.-90. günlerde ödem ölçüldü. Maksimum ödem ameliyat sonrası luteal faz için 3. Günde foliküler faz içinse 7.günde elde edildi. ($p < 0,05$).

Menstrual siklusun luteal fazında, plazma progesteronu, östrojenler, aldosteron ve plazma renin aktivitesindeki artışlar gibi çeşitli hormonal değişimler yaşanmaktadır. Teorik olarak bu durum, böbrekler tarafından sodyumun reabsorbsiyonuna veya

modülasyonuna neden olur (Brown *et al.* 1964; KATZ and ROMFH, 1972). Ayrıca, sodyum retansiyonu nedeniyle premenstrual dönemde kilo alındığına dair yaygın inancıya rağmen, sodyum ve su retansiyonunun menstrual siklusun luteal fazı sırasında meydana geldiğine dair çok kanıt vardır. Tacani ve ark. Yaptıkları çalışmada ödemin ana hormon progesteron olduğunda menstrual siklusun ikinci dönemindeki kadınların %92'sinde yaygın bir şikayet olduğunu bildirmişlerdir. (Tacani *et al.* 2015). Menstrual siklustaki ödem, sodyum ve su tutulumunun hormonlara bağlı olarak değişimi gibi farklı etiyojilere sahip olabilir. Bu retansiyon, östrojen ve progesteronda varyasyonlar olduğunda endokrin bir bozukluğa bağlı olarak ortaya çıkabilir (Stamatelopoulos *et al.* 2012). Dahası, progesteronun etkisi sadece venöz duvarın sarkmasına neden olmakla kalmaz, kanın geri dönüşünü etkiler, aynı zamanda aldosteron için bir agonist görevi görür, bu da natriüresi indükler ve artmış renin sekresyon seviyeleri ile telafi edilir (Nogueira and Pinto e Silva, 2000; Stamatelopoulos *et al.* 2012). Renin–anjyotensin–aldosteron seviyelerindeki değişiklikler de natriüretik olan progesteronu artırır (RODRIGUES, 1910; Nogueira and Pinto e Silva, 2000; Stamatelopoulos *et al.* 2012) Östradiol, endotelde vazodilatasyonu artırırken ve progesteron vasküler geçirgenliği artırır, sıvının interstisyel boşluğa geçişini kolaylaştırır (Nogueira and Pinto e Silva, 2000). Abdominal bölgenin hacmi (epigastrik, umbilikal vd.) lokal anatomi nedeniyle artabilir, çünkü uterus luteal faz sırasında progesteronun etkisiyle geniş çapta vaskülarize olur ve daha fazla su tutulmasına neden olur (El-Lithy *et al.* 2015; Tacani *et al.* 2015). Kompresyon tedavisi, emilimi ve lenfatik venöz akışı arttırdığı için ödemi önlemek ve tedavi etmek için kullanılan ana yöntemlerden biridir (Partsch, 2012). Bu çalışma ortognatik cerrahide menstrual siklusun ödeme olan etkisini değerlendiren ilk çalışmadır. Foliküler fazdaki hastaların ödem ölçümleri luteal fazla kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Bu çalışma ortognatik cerrahide menstrual siklusun ağrı ve ödeme olan etkisini değerlendiren ilk çalışma olması nedeniyle literatüre katkıda bulunmaktadır. Menstrual siklusun foliküler fazında olan hastalar luteal faz ile karşılaştırıldığında, postoperatif total VAS skorlarının daha yüksek olarak gözlendiği ve hasta memnuniyetini olumsuz etkilediği tespit edilmiştir. Mevcut çalışmanın güçlü yönleri çift kör, randomize ve prospektif bir çalışma olmasıdır. Ayrıca gruplar arasında yaş, BMI, deformite tipi ve ameliyat ile ilgili değişkenlerin benzer dağılması da çalışmanın gücünü artıran bir diğer faktör olarak yorumlanabilir. İçinde bulunduğumuz COVID-19 pandemisi nedeni

örnekleme sayısının düşük olması, hasta memnuniyet testlerinin olmaması ise çalışmanın zayıf yönleri olarak değerlendirilebilir.

Sonuç

Ortognatik cerrahi büyüme ve gelişim döneminde edinsel ya da konjenital deformiteler nedeniyle meydana gelen şiddetli iskeletsel bozukluğu tedavi etmek için en sık uygulanan majör girişimsel işlemdir. Ameliyat sonrası ortaya çıkan ağrı ve ödem postoperatif morbiditeyi artıran nedenlerin en başında yer almaktadır. Artan postoperatif morbidite hasta memnuniyetini ve hastaların yatış sürelerini etkilemektedir. Bu nedenle ortognatik cerrahi sonrasında oluşan ağrı ve ödemi kontrol altında tutarak, postoperatif morbiditeyi en aza indirmek için hem farmakolojik hem de fizyolojik çalışmalar yapılmaktadır. Günümüzde postoperatif ağrı ve ödem tedavisi için birçok ilaç ve tedavi yöntemleri geliştirilerek hastanın iyileşme süresinin kısaltılması ile postoperatif morbiditenin azaltılması, hastanede kalış süresinin kısaltılması ve tedavi giderlerinin azaltılması amaçlanmaktadır. Bimaksiller cerrahi yaklaşım, çene-yüz cerrahisi prosedürleri arasında, genellikle opioidlerin kullanımını gerektiren, orta ya da şiddetli düzeyde ağrının ve ciddi boyutlarda ödemin görüldüğü girişimlerdir. Günümüzde menstrual siklusun; bimaksiller cerrahide postoperatif morbidite üzerindeki etkisini inceleyen kabul görmüş bir çalışma mevcut değildir. Bu nedenle, bu çalışmada prospektif olarak menstrual siklusun postoperatif morbiditeye olan etkisi araştırıldı ve sonuç olarak;

1. Çift çene cerrahisi geçiren hastalarda menstrual siklusun foliküler fazında olan hastalar luteal faz ile karşılaştırıldığında, postoperatif total VAS skorları anlamlı derecede daha yüksek olarak bulunmuştur. Bu durumun postoperatif morbiditeyi artırdığı ve dolayısıyla hasta memnuniyetini olumsuz etkilediği tespit edilmiştir.
2. Postoperatif ödem açısından değerlendirildiğinde, luteal faz hastalarında anlamlı derecede daha az ödem tespit edilmiştir. Fakat menstrual siklus ile postoperatif ödem arasındaki ilişkiyi inceleyen daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.
3. Çalışma boyunca her iki gruptaki hastalarda da bulantı ve kusma açısından fark bulunamamıştır.

4. Luteal faz hastalarında intraoperatif kanama foliküler faz hastalarına göre ort. 65 cc daha az olmasına rağmen gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Fakat bu sonuç klinik olarak dikkate alınmayı gerektirmektedir.

Bu çalışmanın sonuçlarına göre ortognatik cerrahi ameliyatı planlanan kadın hastalarda menstrual siklusun luteal fazında ameliyatın yapılması postoperatif morbiditeyi azaltmak için tercih edilebilir. Bununla birlikte bu çalışmanın sonuçlarının daha iyi yorumlanabilmesi için örneklem sayısının daha fazla olduğu, hasta memnuniyet testlerinin de dâhil edildiği ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



6. KAYNAKLAR

- Al-Khateeb TH. and Nusair, Y. Effect of the proteolytic enzyme serrapeptase on swelling, pain and trismus after surgical extraction of mandibular third molars, International journal of oral and maxillofacial surgery, 2008; 37(3):264–268.
- Alan H. Evaluation of the effects of the low-level laser therapy on swelling, pain, and trismus after removal of impacted lower third molar', Head & face medicine, 2016; 12(1): 1–6.
- Alexander RE. and Thronson RR. A review of perioperative corticosteroid use in dentoalveolar surgery, Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology, 2000; 90(4): 406–415.
- Aloisi AM. and Bonifazi M. Sex hormones, central nervous system and pain', Hormones and behavior, 2006; 50(1): 1–7.
- Amin MM. and Laskin DM. Prophylactic use of indomethacin for prevention of postsurgical complications after removal of impacted third molars', Oral surgery, oral medicine, oral pathology, 1983; 55(5): 448–451.
- Andersen CY. Characteristics of human follicular fluid associated with successful conception after in vitro fertilization', The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 1993; 77(5): 1227–1234.
- Anestezi TF. Bakım Y. and Ağrı MN. (no date) Medikal ve Nobel Tıp Kitabevi, 2010'. Konu.
- Aoki Y. Factors that affect intravenous patient-controlled analgesia for postoperative pain following orthognathic surgery for mandibular prognathism, PLoS One, 2014; 9(6): e98548.
- Arth GE. 16-Methylated steroids. II. 16 α -Methyl analogs of cortisone, a new group of anti-inflammatory steroids. 9 α -Halo derivatives, Journal of the American Chemical Society, 1958; 80(12):3161–3163.

- Asutay F. Three-dimensional evaluation of the effect of low-level laser therapy on facial swelling after lower third molar surgery: A randomized, placebocontrolled st', *Nigerian journal of clinical practice*, 2008; 21(9): 1013–1107.
- Aukland K. Why don't our feet swell in the upright position?, *Physiology*, 1994; 9(5): 214–219.
- Ayoub A. Validation of a vision-based, three-dimensional facial imaging system', *The Cleft palate-craniofacial journal*, 2003; 40(5): 523–529.
- Aytaç M. Mühendislikte fotogrametri. İTÜ. 1958.
- Ballantyne JC. Use of nonsteroidal antiinflammatory drugs for acute pain management', *Problems in Anesthesia*, 1998;10:23–36.
- Bates AS. and Knepil GJ. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of hiloterapy following oral and maxillofacial surgery, *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 2016; 45(1):110–117.
- Baykara N. Santral sensitizasyon ve preemtif analjezi', *Sendrom*, 2000; 12(2):69–75.
- Beattie WS. The incidence of postoperative nausea and vomiting in women undergoing laparoscopy is influenced by the day of menstrual cycle, *Canadian Journal of Anaesthesia*, 1991; 38(3):298.
- Becker DE. Pain management: Part 1: Managing acute and postoperative dental pain', *Anesthesia progress*, 2010; 57(2): 67–79.
- Becker DE. and Phero JC. Drug therapy in dental practice: nonopioid and opioid analgesics', *Anesthesia progress*, 2005; 52(4): 140–149.
- de Beer J. de V Efficacy and safety of controlled-release oxycodone and standard therapies for postoperative pain after knee or hip replacement, *Canadian journal of surgery*, 2005; 48(4): 277.
- Beirne OR. and Hollander, B. The effect of methyprednisolone on pain, trismus, and swelling after removal of third molars, *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*, 1986; 61(2):134–138.
- Bell WH. Le Forte I osteotomy for correction of maxillary deformities, *Journal of Oral Surgery (American Dental Association)*: 1975; 1965), 33(6): 412–426.
- Belli E. Rendine, G. and Mazzone, N. Cold therapy in maxillofacial surgery, *Journal of Craniofacial Surgery*, 2009; 20(3): 878–880.
- Benzon H. *Practical Management of Pain E-Book*. Elsevier Health Sciences. 2013.
- Berge TI. Visual analogue scale assessment of postoperative swelling: A study of

- clinical inflammatory variables subsequent to third-molar surgery, *Acta Odontologica Scandinavica*, 1988; 46(4): 233–240.
- Berghagen N. Photogrammetric Principles Applied to Intraoral Radiodontia: A Method for Diagnosis and Therapy in Odontology. Förf. 1951
- Besecke LM. Pituitary follistatin regulates activin-mediated production of follicle-stimulating hormone during the rat estrous cycle, *Endocrinology*, 1997; 138(7):2841–2848.
- Biasi G. Tramadol in the fibromyalgia syndrome: a controlled clinical trial versus placebo.’, *International journal of clinical pharmacology research*, 1998; 18(1); 13–19.
- Bloomquist DS. and Lee JJ. Principles of mandibular orthognathic surgery, *Peterson’s principles of oral and maxillofacial surgery*, 2004; 2: 1135–1183.
- Blumenfeld Z. Response of human fetal pituitary cells to activin, inhibin, hypophysiotropic and neuroregulatory factors in vitro, *Early pregnancy (Online)*, 2001;5(1): 41–42.
- Bogusiak K. and Arkuszewski, P. Single jaw surgeries performed in treating mandibular prognathism–literature review, *Dental and Medical Problems*, 2013; 50(4), pp. 387–403.
- Brown JJ. Variations in plasma renin during the menstrual cycle’, *British medical journal*, 1964;2(5417):. 1114.
- Burke PH. and Beard LFH. Stereophotogrammetry of the face: A preliminary investigation into the accuracy of a simplified system evolved for contour mapping by photography, *American Journal of Orthodontics*, 1967; 53(10): 769–782.
- Butt WR. Crooke AC. and Ryle M. Gonadotrophins and ovarian development. 1970.
- Byers MR. and Bonica, J. J. Peripheral pain mechanisms and nociceptor plasticity, *Bonica’s management of pain*, 2001; 3:26–72.
- Carson DD. Tang JP. and Julian J. Heparan sulfate proteoglycan (perlecan) expression by mouse embryos during acquisition of attachment competence, *Developmental biology*, 1993; 155(1):97–106.
- Cevidanes LHC. Clinical application of 3D imaging for assessment of treatment outcomes’, in *Seminars in orthodontics*. Elsevier, 2011; 72–80.
- Chabab A. Follicular steroids in relation to oocyte development and human ovarian

- stimulation protocols', *Human Reproduction*, 1986; 1(7): 449–454.
- Chegini S. and Dhariwal DK. Review of evidence for the use of steroids in orthognathic surgery', *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2012; 50(2): 97–101.
- Chung F. Ritchie E. and Su J. Postoperative pain in ambulatory surgery, *Anesthesia & Analgesia*, 1997; 85(4): 808–816.
- Couse JF. Tissue distribution and quantitative analysis of estrogen receptor- α (ER α) and estrogen receptor- β (ER β) messenger ribonucleic acid in the wild-type and ER α -knockout mouse', *Endocrinology*, 1997; 138(11): 4613–4621.
- Cousins MJ. Acute and postoperative pain', *Textbook of pain*, 1994; 380.
- Couzinet B. Progesterone stimulates luteinizing hormone secretion by acting directly on the pituitary', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1992; 74(2):374–378.
- Craft RM. Modulation of pain by estrogens, *Pain*, 2007;132: S3–S12.
- Craft RM. Mogil JS. and Aloisi, A. M. 'Sex differences in pain and analgesia: the role of gonadal hormones', *European journal of pain*, 2004;8(5): 397–411.
- DA YHIN. (no date) 'Guyton & Hall-Tibbi Fizyoloji'.
- Dal P. Retromolar osteotomy for the correction of prognathism, *J. oral Surg.* 1961; 19:42–47.
- Dan AEB. Thygesen TH. and Pinholt EM. Corticosteroid administration in oral and orthognathic surgery: a systematic review of the literature and meta-analysis, *Journal of Oral and Maxillofacial surgery*, 2010; 68(9): 2207–2220.
- Danforth RA. Peck J. and Hall P. Cone beam volume tomography: an imaging option for diagnosis of complex mandibular third molar anatomical relationships, *Journal of the California Dental Association*, 2003; 31(11):847–852.
- Dao TTT. Knight K. and Ton-That V. Modulation of myofascial pain by the reproductive hormones: a preliminary report, *The Journal of prosthetic dentistry*, 1998; 79(6); 663–670.
- Deroo BJ. and Korach KS. Estrogen receptors and human disease, *The Journal of clinical investigation*, 2006; 116(3): 61–570.
- Edwards JE. McQuay HJ. and Moore RA. Combination analgesic efficacy: individual patient data meta-analysis of single-dose oral tramadol plus acetaminophen in acute postoperative pain, *Journal of pain and symptom management*, 2002;

23(2): 121–130.

- El-Lithy A. Effect of aerobic exercise on premenstrual symptoms, haematological and hormonal parameters in young women', *Journal of Obstetrics and Gynaecology*, 2015; 35(4): 389–392.
- Epperson CN. Cortical γ -aminobutyric acid levels across the menstrual cycle in healthy women and those with premenstrual dysphoric disorder: A proton magnetic resonance spectroscopy study', *Archives of general psychiatry*, 2002; 59 (9):851–858.
- Erdogan Ö. Influence of two different flap designs on the sequelae of mandibular third molar surgery', *Oral and maxillofacial surgery*, 2012; 15(3):147–152.
- Evans CC. Levine B. and Bahn S. Analgesic requirements after orthognathic surgery, *Journal of Oral Surgery (American Dental Association: 1965)*, 1976; 34(5): 415–420.
- Ferin n M. and Reproduction II. for the S. of H. Biorhythms and human reproduction: a conference sponsored by the International Institute for the Study of Human Reproduction. Wiley. 1974.
- Fernández-de-las-Peñas C. Bilateral widespread mechanical pain sensitivity in women with myofascial temporomandibular disorder: evidence of impairment in central nociceptive processing', *The Journal of Pain*, 2009; 10(11): 1170–1178.
- Fields HL. Central nervous system mechanisms of pain modulation, *Textbook of pain*. 999.
- Filicori M. Stimulation and growth of antral ovarian follicles by selective LH activity administration in women, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2002; 87(3): 1156–1161.
- Filicori M. Characterization of the physiological pattern of episodic gonadotropin secretion throughout the human menstrual cycle, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1986; 62(6): 1136–1144.
- Filicori M. Cognigni GE. and Ciampaglia W. Effects of LH on oocyte yield and developmental competence, *Human Reproduction*, 2003; 18(6): 1357–1358.
- Fillingim RB. Ischemic but not thermal pain sensitivity varies across the menstrual cycle', *Psychosomatic Medicine*, 1997; 59(5): 12–520.
- Fillingim RB. and Ness TJ. Sex-related hormonal influences on pain and analgesic responses, *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 2000; 24(4): 485–501.

- Flanary CM. and Alexander JM. Patient responses to the orthognathic surgical experience: factors leading to dissatisfaction, *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 1983; 41(12): 770–774.
- Fletcher MC. and Spera JF. Management of acute postoperative pain after oral surgery', *Dental Clinics*, 2012; 56(1): 95–111.
- Forrest JB. Cahalan MK. and Rehder K. Multicenter study of anesthesia. II. Results', *Anesthesiology*, 1990; 72: 262–268.
- Fritz MA. and Speroff, L. *Clinical gynecologic endocrinology and infertility*. lippincott Williams & wilkins. 2012.
- Frye CA. and Duncan JE. Progesterone metabolites, effective at the GABAA receptor complex, attenuate pain sensitivity in rats, *Brain research*, 1994; 643(1–2): 194–203.
- Fujii Y. Toyooka H. and Tanaka H. Prevention of postoperative nausea and vomiting in female patients during menstruation: comparison of droperidol, metoclopramide and granisetron.', *British journal of anaesthesia*, 1998; 80(2): 248–249.
- Gasparini G. de Siqueira ICR. and Costa LR. Does low-level laser therapy decrease swelling and pain resulting from orthognathic surgery?', *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 2014; 43(7): 868–873.
- Gaumond I. Arsenault P. and Marchand S. Specificity of female and male sex hormones on excitatory and inhibitory phases of formalin-induced nociceptive responses', *Brain research*, 2005; 1052(1): 105–111.
- Germec-Cakan D. Comparison of facial soft tissue measurements on three-dimensional images and models obtained with different methods', *Journal of Craniofacial Surgery*, 2010; 21(5): 393–1399.
- Giguère V. Tremblay A. and Tremblay GB. Estrogen receptor β : re-evaluation of estrogen and antiestrogen signaling', *Steroids*, 1998; 63(5–6): 335–339.
- Glass GE. Waterhouse N. and Shakib K. Hilootherapy for the management of perioperative pain and swelling in facial surgery: a systematic review and meta-analysis', *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2016; 54(8): 851–856.
- Göktuğ AO. Tiroidektomi Operasyonlarında Menstruel Siklusla Postoperatif Bulantı-Kusma İlişkisi, *Journal of Contemporary Medicine*, 2015; 5(2): 11–115.

- Gonçales ES. Retrospective analysis of the effects of orthognathic surgery on the pharyngeal airway space, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2014; 72(11): 2227–2240.
- Granot I. and Dekel N. Developmental expression and regulation of the gap junction protein and transcript in rat ovaries, *Molecular Reproduction and Development: Incorporating Gamete Research*, 1997; 47(3): 231–239.
- Granot I. and Dekel N. The ovarian gap junction protein connexin43: regulation by gonadotropins, *Trends in Endocrinology & Metabolism*, 2002; 13(7): 310–313.
- Greisen S. Ledet T. and Ovesen P. Effects of androstenedione, insulin and luteinizing hormone on steroidogenesis in human granulosa luteal cells', *Human Reproduction*, 2001; 16(10): 2061–2065.
- Guernsey LH. and DeChamplain RW. Sequelae and complications of the intraoral sagittal osteotomy in the mandibular rami', *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology*, 1971; 32(2):176–192.
- Günaydin Y. Ağız cerrahisinde postoperatif ödemin ultrasonografik yöntemle değerlendirilmesi', *Ankara Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Dergisi*, 1985; 41:197–201.
- Gupta A. Length of stay and cost in patients undergoing orthognathic surgery: Does surgeon volume matter?', *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2017; 75(9): 1948–1957.
- Güzeldemir ME. Ağrı değerlendirme yöntemleri, *Sendrom*, 1995; 7(6): 11–21.
- Hajeer MY. Three-dimensional imaging in orthognathic surgery: the clinical application of a new method.', *The International journal of adult orthodontics and orthognathic surgery*, 2002; 17(4): 318–330.
- Harrison JA. Use of hand-held laser scanning in the assessment of facial swelling: a preliminary study', *British journal of oral and maxillofacial surgery*, 2004; 42(1): 8–17.
- Hausamen JE. The scientific development of maxillofacial surgery in the 20th century and an outlook into the future', *Journal of cranio-maxillofacial surgery*, 2001; 29(1): 2–21.
- Hazrati E. Weber R C. and Griffin MJ. Evaluation of dexamethasone for reducing postoperative edema and inflammatory response after orthognathic surgery. *J. Oral Maxillofac', Plastic and Reconstructive Surgery*, 1995; 96(1): 245.

- Henrikson PÅ. Thilander H. and Wåhlander L Å. Voltaren® as an analgesic after surgical removal of a lower wisdom tooth', *International journal of oral surgery*, 1985; 14(4): 333–338.
- Hoff JD. and Quigley ME. YEN SSC Hormonal dynamics at midcycle: a reevaluation', *J Clin Endocrinol Metab*, 1983; 57(4): 792–796.
- Hoffman BL. and Williams, J. W. Williams gynecology. Univerza v Ljubljani, Medicinska fakulteta. 2012.
- Hoffman GR. and Islam, S. The difficult Le Fort I osteotomy and downfracture: a review with consideration given to an atypical maxillary morphology, *Journal of plastic, reconstructive & aesthetic surgery*, 2008; 61(9): 029–1033.
- Hooley JR. and Francis FH. Betamethasone in traumatic oral surgery.', *Journal of Oral Surgery (American Dental Association)*: 1969; 27(6):398–403.
- Hunsuck EEA modified intraoral sagittal splitting technic for correction of mandibular prognathism', *J Oral Surg*, 1968; 26:49–52.
- Isselbacher KJ. Harrison's Principles of Internal Medicine, 13th edn, vol. 2', Macgraw Hill, New York. 1994
- Jabbour HN. Endocrine regulation of menstruation', *Endocrine reviews*, 2006; 27(1), 17–46.
- Jaskolka MS. Predictors of short term quality of life after orthognathic surgery', *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2008; 66(8):p. 40.
- JIA XC. and HSUEH JW. Homologous regulation of hormone receptors: luteinizing hormone increases its own receptors in cultured rat granulosa cells, *Endocrinology*, 1984; 115(6): 2433–2439.
- Kabir-Salmani, M. Secretory role for human uterodomes (pinopods): secretion of LIF', *Molecular human reproduction*, 2005; 11(8): 53–559.
- Karanikolas M. and Swarm RA. Current trends in perioperative pain management', *Anesthesiology Clinics of North America*, 2000; 18(3): 575–599.
- Katz FH. and Romfh P. Plasma aldosterone and renin activity during the menstrual cycle', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1972; 34(5): 819–821.
- Katzung BG. Basic and clinical pharmacology. Mc Graw Hill. 2012
- Kau CH. Current Products and Practice: Three-dimensional cone beam computerized tomography in orthodontics', *Journal of orthodontics*, 2015; 32(4): 282–293.

- Kau CH. Cronin AJ. and Richmond SA three-dimensional evaluation of postoperative swelling following orthognathic surgery at 6 months', *Plastic and Reconstructive Surgery*, 2007; 119(7): 2192–2199.
- Kawai S. Kojima F. and Kusunok N. Recent advances in nonsteroidal anti-inflammatory drugs', *Allergology International*, 2005; 54(2): 209–215.
- Kayhan Z. Klinik anestezi. 3. baskı', Logos Yayıncılık, İstanbul, 2004; 435–453.
- Kehlet H. and Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment', *Anesthesia & Analgesia*, 1993; 77(5); 1048–1056.
- Kelly DJ. Ahmad M. and Brull SJ. Preemptive analgesia I: physiological pathways and pharmacological modalities, *Canadian journal of anaesthesia*, 2001; 48(10): 1000–1010.
- Kissin I. and Weiskopf, R. B. Preemptive analgesia', *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 2000; 93(4): 1138–1143.
- Kiyak, HA. Psychologic changes in orthognathic surgery patients: a 24-month follow up, *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 1984; 42(8): 506–512.
- Kiyak HA. Vitaliano PP. and Crinean J. Patients' expectations as predictors of orthognathic surgery outcomes. *Health Psychology*, 1988; 7(3): 251.
- Klatzkin RR. Mechlin B. and Girdler SS. Menstrual cycle phase does not influence gender differences in experimental pain sensitivity, *European Journal of Pain*, 2010; 14(1): 77–82.
- Kobayashi M. Nakano R. and Ooshima A. Immunohistochemical localization of pituitary gonadotrophins and gonadal steroids confirms the 'two-cell, two-gonadotrophin' hypothesis of steroidogenesis in the human ovary', *Journal of endocrinology*, 1990; 126(3): 483-NP.
- Kovac A L. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting, *Drugs*, 2000; 59(2): 213–243.
- Krekmano L. and Nordenram Å. Postoperative complications after surgical removal of mandibular third molars: effects of penicillin V and chlorhexidine, *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 1986; 15(1): 25–29.
- Kuba T. Östradiol and progesterone differentially regulate formalin-induced nociception in ovariectomized female rats', *Hormones and behavior*, 2006; 49(4): 441–449.
- Kurt N. Akut ve kronik yara bakımı, Nobel Tıp Kitabevleri, İstanbul. 2003; 34–35.
- Lane C. and Harrell Jr W. Completing the 3-dimensional picture, *American Journal of*

- Orthodontics and Dentofacial Orthopedics, 2008; 133(4): 612–620.
- Larsen M K. 'Indications for Orthognathic Surgery - A Review', *Ohdm*, 2017; 16(2): 1–13.
- LeResche L. 'Changes in temporomandibular pain and other symptoms across the menstrual cycle', *Pain*, 2003; 106(3): 253–261.
- Lin HH. 'Higher dose of Dexamethasone does not further reduce facial swelling after Orthognathic surgery: a randomized controlled trial using 3-dimensional Photogrammetry', *Annals of plastic surgery*, 2017; 78(3): S61–S69.
- Van Loon B. '3D Stereophotogrammetric assessment of pre-and postoperative volumetric changes in the cleft lip and palate nose', *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 2010; 39(6): 534–540.
- López-Ramírez M. 'Efficacy of low-level laser therapy in the management of pain, facial swelling, and postoperative trismus after a lower third molar extraction. A preliminary study', *Lasers in medical science*, 2012; 27(3):559–566.
- Lubemm TR. Ivankovich AD. and McCarthy RJ. 'Management of acute postoperative Pain'. Barash PC: Culler BF, Stoelting RK, *Clinical Anaesthesia*. Philadelphia: JB Lippincott company, 1995.
- Ludwig H. and Spornitz UM. 'Microarchitecture of the human endometrium by scanning electron microscopy: menstrual desquamation and remodeling', *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1991; 622(1): 28–46.
- Lupori JP. Kewitt GF. and Van Sickels JE. 'Bilateral sagittal split osteotomy advancement and setback', *Oral and maxillofacial surgery*, 2000; 2;297–310.
- MacDonald PC. Dombroski RA. and Casey ML. 'Recurrent secretion of progesterone in large amounts: an endocrine/metabolic disorder unique to young women?', *Endocrine reviews*, 1991; 12(4):372–401.
- MacGregor AJ. and Addy A. 'Value of penicillin in the prevention of pain, swelling and trismus following the removal of ectopic mandibular third molars', *International journal of oral surgery*, 1980; 9(3): 166–172.
- MacGregor EA. 'Oestrogen and attacks of migraine with and without aura', *The Lancet Neurology*, 2004; 3(6): 354–361.
- Macintyre PE. 'Safety and efficacy of patient-controlled analgesia', *British journal of anaesthesia*, 2001; 87(1): 36–46.
- Mais V. 'The dependency of folliculogenesis and corpus luteum function on pulsatile

- gonadotropin secretion in cycling women using a gonadotropin-releasing hormone antagonist as a probe', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1986; 62(6): 1250–1255.
- Mariotti A. Sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium', *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 1994; 5(1):27–53.
- Marmulla R. Advanced surface-recording techniques for computer-assisted oral and maxillofacial surgery, *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2004; 42(6): 511–519.
- Martin VT. Ovarian hormones and pain response: a review of clinical and basic science studies, *Gender medicine*, 2009; 6: 168–192.
- Mathes SJ. and Hentz VR. *Plastic Surgery* (8 volume set), Philadelphia, PA: Saunders Elsevier, 2006.
- McCarthy D. Nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastrointestinal toxicity: definitions and epidemiology, *The American journal of medicine*, 1998;105(5): 3S-9S.
- McKenna NJ. and O'Malley BW. Combinatorial control of gene expression by nuclear receptors and coregulators', *Cell*, 2002; 108(4): 465–474.
- McLachlan RI. Circulating immunoreactive inhibin levels during the normal human menstrual cycle, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1987; 65(5): 954–961.
- McRoberts JA. Sex-dependent differences in the activity and modulation of N-methyl-d-aspartic acid receptors in rat dorsal root ganglia neurons, *Neuroscience*, 2007; 148(4): 1015–1020.
- van der Meer WJ. Reliability and validity of measurements of facial swelling with a stereophotogrammetry optical three-dimensional scanner', *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2014; 52(10):922–927.
- Meisami T. Magnetic resonance imaging assessment of airway status after orthognathic surgery', *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2007; 103(4):458–463.
- Melzack R. From the gate to the neuromatrix, *Pain*, 1999; 82: S121–S126.
- Menezes M. de and Sforza, C. What's new in DentistryThree-dimensional face morphometry, *Dental Press Journal of Orthodontics*, 2010; 15(1): 13–15.
- Messer EJ. and Keller JJ. The use of intraoral dexamethasone after extraction of

- mandibular third molars, *Oral surgery, oral medicine, oral pathology*, 1975; 40(5): 594–598.
- Meyer A. C. Secondary amenorrhea and infertility caused by an inhibin-B-producing ovarian fibrothecoma, *Fertility and sterility*, 2000; 73(2): 258–260.
- Miceli F. Endothelins enhance prostaglandin (PGE2 and PGF2 α) biosynthesis and release by human luteal cells: evidence of a new paracrine/autocrine regulation of luteal function, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2001; 86(2): 811–817.
- Miller RD. and Pardo M. *Basics of anesthesia e-book*. Elsevier Health Sciences. 1993
- Milles M. and Desjardins PJ. Reduction of postoperative facial swelling by low-dose methylprednisolone: an experimental study', *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 2011; 51(9): 987–991.
- Mitchell HL. and Newton I. Medical photogrammetric measurement: overview and prospects', *ISPRS journal of photogrammetry and remote sensing*, 2002; 56(5–6): 286–294.
- Mobini A. Mehra P. and Chigurupati R. Postoperative pain and opioid analgesic requirements after orthognathic surgery', *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2018; 76(11): 2285–2295.
- Møiniche S. Kehlet H. and Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for postoperative pain relief: the role of timing of analgesia, *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 2002; 96(3): 725–741.
- Montgomery MT. The use of glucocorticosteroids to lessen the inflammatory sequelae following third molar surgery, *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 1990; 48(2): 179–187.
- Montgomery Rice V. Differential responses of granulosa cells from small and large follicles to follicle stimulating hormone (FSH) during the menstrual cycle and acyclicity: effects of tumour necrosis factor-alpha, *Human reproduction* (Oxford, England), 1998; 13(5): 1285–1291.
- Morgan GE. *Clinical anesthesiology*. Lange Medical Books/McGraw-Hill New York. 2006.
- Moro A. Hilothersm efficacy in controlling postoperative facial edema in patients treated for maxillomandibular malformations, *Journal of Craniofacial Surgery*,

2011; 22(6):2114–2117.

- Murphy DD. Östradiol increases dendritic spine density by reducing GABA neurotransmission in hippocampal neurons', *Journal of Neuroscience*, 1998; 18(7): 2550–2559.
- Myers B. Schulkin J. and Greenwood-Van Meerveld B. Sex steroids localized to the amygdala increase pain responses to visceral stimulation in rats', *The Journal of Pain*, 2011; 12(4):486–494.
- Nagatsuka C. Ichinohe T. and Kaneko Y. Preemptive effects of a combination of preoperative diclofenac, butorphanol, and lidocaine on postoperative pain management following orthognathic surgery. *Anesthesia progress*, 2000; 47(4), p. 119.
- Naini FB. and Gill DS. *Orthognathic surgery: principles, planning and practice*. John Wiley & Sons. 2017
- Navot D. The window of embryo transfer and the efficiency of human conception in vitro, *Fertility and sterility*, 1991; 55(1): 114–118.
- Neal CE. and Kiyak HA. Patient perceptions of pain, paresthesia, and swelling after orthognathic surgery, *The International journal of adult orthodontics and orthognathic surgery*, 1991;6(3): 69–181.
- Ngeow WC. and Lim D. Do corticosteroids still have a role in the management of third molar surgery?, *Advances in therapy*, 2016;33(7): 1105–1139.
- Niederhagen B. Postoperative pain after interventions in the area of the mouth-jaw-face', *Mund-, Kiefer-und Gesichtschirurgie: MKG*, 1997; 1(4): 229–234.
- Nixon B. Aitken RJ. and McLaughlin EA. New insights into the molecular mechanisms of sperm-egg interaction, *Cellular and Molecular Life Sciences*, 2007; 64(14): 1805–1823.
- Nogueira CWM. and Pinto e Silva JL. Prevalência dos sintomas da síndrome pré-menstrual', *Revista brasileira de ginecologia e obstetrícia*, 2000; 22(6); 347–351.
- O'ryan F. Complications of orthognathic surgery, *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*, 1990; 2: 593–613.
- Obwegeser HL. Zur Operationstechnik bei der Progenie und anderer Unterkieferanomalien, *Dtsch. Z. Mund. Kieferheilk*, 1955; 23:1–26.
- Ogata T. Steroid hormones protect spinal cord neurons from glutamate toxicity', *Neuroscience*, 1993; 55(2): 445–449.

- Oktaý K. Briggs D. and Gosden RG. Ontogeny of follicle-stimulating hormone receptor gene expression in isolated human ovarian follicles, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1997; 82(11):3748–3751.
- Oncul AMT. Postoperative analgesia in impacted third molar surgery: the role of preoperative diclofenac sodium, paracetamol and lornoxicam', *Medical principles and practice*, 2011; 20(5):470–476.
- Öncül A.MT. Postoperative analgesia in orthognathic surgery patients: diclofenac sodium or paracetamol?', *British Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2011; 49(2):138–141.
- Özatamer O. Anestezide güncel konular. Nobel Tıp Kitabev, 2002.
- Ozcaka O. Bicakci N. and Kose T. Effect of the menstrual cycle on pain experience associated with periodontal therapy', *Journal of clinical periodontology*, 2005; 32(11): 1170–1174.
- Pang WW. Local anesthetic effect of tramadol, metoclopramide, and lidocaine following intradermal injection', *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 1998; 23(6): 580–583.
- Pang WW. The peripheral analgesic effect of tramadol in reducing propofol injection pain: a comparison with lidocaine, *Regional Anesthesia and Pain Medicine*, 1999; 24(3): 246–249.
- Panula K. Finne K. and Oikarinen, K. Incidence of complications and problems related to orthognathic surgery: a review of 655 patients', *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 2001; 59(10): 1128–1136.
- Partschi H. Compression therapy: clinical and experimental evidence, *Annals of vascular diseases*, p. ra-2012; 12.
- Pathan H. and Williams J. Basic opioid pharmacology: an update, *British journal of pain*, 2012; 6(1): 11–16.
- Pauerstein CJ. Temporal relationships of estrogen, progesterone, and luteinizing hormone levels to ovulation in women and infrahuman primates', *American journal of obstetrics and gynecology*, 1978; 130(8):876–886.
- Peacock ZS. Orthognathic surgery in patients over 40 years of age: indications and special considerations', *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2014; 72(10): 1995–2004.
- Perciaccante VJ. and Bays RA. Maxillary orthognathic surgery, *Principles of oral and*

- maxillofacial surgery. Hamilton-London: BC Decker, 2004;1179–1204.
- Peters H. Byskov AG. and Grinsted J. Follicular growth in fetal and prepubertal ovaries of humans and other primates', *Clinics in endocrinology and metabolism*, 1978; 7(3): 469–485.
- Pezet S. and McMahon SB. Neurotrophins: mediators and modulators of pain', *Annu. Rev. Neurosci.* 2006; 29: 507–538.
- Phillips C. Perceptions of recovery and satisfaction in the short term after orthognathic surgery', *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 2004; 62(5):535–544.
- Phillips C. and Blakey III G. Short-term recovery after orthognathic surgery: A medical daily diary approach', *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 2008; 37(10): 892–896.
- Phillips C. Blakey III, G. and Jaskolka M. Recovery after orthognathic surgery: short-term health-related quality of life outcomes, *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 2008; 66(10): 2110–2115.
- Precious DS. A comparison of patient-controlled and fixed schedule analgesia after orthognathic surgery', *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 1997; 55(1): 33–39.
- Proffit WR. White RP. and Sarver DM. Contemporary treatment of dentofacial deformity. Mosby St. Louis, 2003.
- Puri V. Effects of oestrogen on trigeminal ganglia in culture: implications for hormonal effects on migraine, *Cephalalgia*, 2006; 26(1): 33–42.
- Raffa RB. and Friderichs E. Profile of tramadol and tramadol analog, *Pain-current understanding, emerging therapies, and novel approaches to drug discovery*. New York: Marcel Dekker, 2003; 2: 731–742.
- Rana M. 3D evaluation of postoperative swelling using two different cooling methods following orthognathic surgery: a randomised observer blind prospective pilot study', *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 2011; 40(7): 690–696.
- Reyneke JP. Essentials of orthognathic surgery. Quintessence, 2003.
- Reyneke JP. Reoperative orthognathic surgery', *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics*, 2011;23(1): 73–92.
- Ribeiro-Dasilva MC. Evaluation of menstrual cycle effects on morphine and pentazocine analgesia', *PAIN®*, 2011; 152(3): 614–622.

- Richards JS. Ovarian follicular development: from physiology to molecular biology', in Proceedings of the 1986 Laurentian Hormone Conference. Elsevier, 1987; 16: 231–276.
- Rita L. Goodarzi M. and Seleny F. Effect of low dose droperidol on postoperative vomiting in children, Canadian Journal of Anesthesia/Journal canadien d'anesthésie, 1981; 28(3): 259–262.
- Rivier C. Rivier J. and Vale W. Inhibin-mediated feedback control of follicle-stimulating hormone secretion in the female rat, Science, 1986; 234(4773): 205–208.
- Roberts LJ. Goodman & Gilman's the Pharmacological Basis of Therapeutics, Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout, 2001; 16: 703-716.
- Robins A. Berkle KJ. and Sato Y. Estrous cycle variation of afferent fibers supplying reproductive organs in the female rat, Brain research, 1992; 596(1–2):353–356.
- Rodrigues H. 'de Oliveira', On *Thelazia anolabiata* (Molin, 1860) Railliet & Henry, 1910; 3: 217–222.
- Roglio I. Neuroprotective effects of dihydroprogesterone and progesterone in an experimental model of nerve crush injury, Neuroscience, 2008;155(3): 673–685.
- Roy D. Angelini N. L. and Belsham DD. Estrogen directly represses gonadotropin-releasing hormone (GnRH) gene expression in estrogen receptor- α (ER α)-and ER β -expressing GT1–7 GnRH neurons', Endocrinology, 1999; 140(11): 5045–5053.
- Rudick CN. and Woolley CS. Östradiol induces a phasic Fos response in the hippocampal CA1 and CA3 regions of adult female rats, Hippocampus, 2000; 10(3): 274–283.
- Saladin KS. and Miller L. Anatomy & physiology. WCB/McGraw-Hill New York. 1998
- Samieirad S. Comparison of Ondansetron versus Clonidine efficacy for prevention of postoperative pain, nausea and vomiting after orthognathic surgeries: A triple blind randomized controlled trial, Medicina oral, patologia oral y cirugia bucal, 2018; 23(6): p. e767.
- Sanoja R. and Cervero F. Estrogen-dependent changes in visceral afferent sensitivity, Autonomic Neuroscience, 2010; 153(1–2):84–89.

- Schaberg SJ. Stuller CB. and Edwards SM. Effect of methylprednisolone on swelling after orthognathic surgery, *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 1984; 42(6): 356–361.
- Schaubel HJ. The local use of ice after orthopedic procedures', *The American Journal of Surgery*, 1946; 72(5):711–714.
- Schipper I. De Jong F. H. and Fauser BC. Lack of correlation between maximum early follicular phase serum follicle stimulating hormone concentrations and menstrual cycle characteristics in women under the age of 35 years.', *Human reproduction (Oxford, England)*, 1998; 13(6):1442–1448.
- Schug SA. The role of tramadol in current treatment strategies for musculoskeletal pain, *Therapeutics and clinical risk management*, 2007; 3(5): 717.
- Scrivani SJ. and Spierings ELH. Classification and differential diagnosis of oral and maxillofacial pain, *Oral and Maxillofacial Surgery Clinics*, 2016; 28(3):233–246.
- Seager DC. Facial morphologies of an adult Egyptian population and an adult Houstonian white population compared using 3D imaging, *The Angle Orthodontist*, 2009; 79(5): 991–999.
- Sela-Abramovich S. Inhibition of rat oocyte maturation and ovulation by nitric oxide: mechanism of action, *Biology of reproduction*, 2008; 78(6):1111–1118.
- Semper-Hogg W. The influence of dexamethasone on postoperative swelling and neurosensory disturbances after orthognathic surgery: a randomized controlled clinical trial, *Head & face medicine*, 2017; 13(1):1–9.
- Shaw I. Kumar C. and Dodds C. *Oxford textbook of anaesthesia for oral and maxillofacial surgery*. Oxford University Press. 2010.
- Sherman BM. West JH. and Korenman SG. The menopausal transition: analysis of LH, FSH, östradiol, and progesterone concentrations during menstrual cycles of older women, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1976; 42(4):629–636.
- Sherman JJ. and LeResche L. Does experimental pain response vary across the menstrual cycle? A methodological review, *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2006; 291(2):R245–R256.
- Shetty V. and Mohan A. A prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial comparing the efficacy of systemic enzyme therapy for edema

- control in orthognathic surgery using ultrasound scan to measure facial swelling', *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 2013; 71(7):1261–1267.
- Simon RA. NSAIDs (including aspirin): Allergic and pseudoallergic reactions', UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc, 2009.
- Singh GD. Three-dimensional facial morphology following surgical repair of unilateral cleft lip and palate in patients after nasoalveolar molding', *Orthodontics & craniofacial research*, 2007;10(3):161–166.
- Singh GD. Levy-Bercowski D. and Santiago PE. Three-dimensional nasal changes following nasoalveolar molding in patients with unilateral cleft lip and palate: geometric morphometrics, *The Cleft palate-craniofacial journal*, 2005;42(4): 403–409.
- Skyenner MJ. Sim JA. and Herbison AE. Detection of estrogen receptor α and β messenger ribonucleic acids in adult gonadotropin-releasing hormone neurons, *Endocrinology*, 1999; 140(11):5195–5201.
- SO K. Rasyonel tedavi yönünden tıbbi farmakoloji', *Kolinomimetik ilaçlar: Parasempatomimetik ilaçlar ve antikolinesterazlar*, 2002; 2:1136–1152.
- Solomon DH. Nonselective NSAIDs: Overview of adverse effects, UpToDate, 2020.
- Stamatelopoulos KS. Can premenstrual syndrome affect arterial stiffness or blood pressure?', *Atherosclerosis*, 2002;224(1):170–176.
- Stearns JW. Fonseca RJ. and Saker M. Revascularization and Healing of orthognathic surgical procedures, *Oral and maxillofacial surgery*. Philadelphia, Pa: WB Saunders Co. 2000.
- Streuli I. Serum antimüllerian hormone levels remain stable throughout the menstrual cycle and after oral or vaginal administration of synthetic sex steroids', *Fertility and sterility*, 2008; 90(2):395–400.
- Tacani PM. Characterization of symptoms and edema distribution in premenstrual syndrome', *International journal of women's health*, 2015; 7:297.
- Takasaki H. Moiré topography', *Applied optics*, 1970; 9(6):1467–1472.
- Tedeschi C. Endothelin-1 as a luteinization inhibitor: inhibition of rat granulosa cell progesterone accumulation via selective modulation of key steroidogenic steps affecting both progesterone formation and degradation', *Endocrinology*, 1992; 131(5):2476–2478.
- Terman GW. and Bonica JJ. Spinal mechanisms and their modulation, Bonica's

- management of pain, 2001; 3:73–152.
- Thomas P M. Sarver DM. and Tucker MR. Prevention and management of complications, in *Contemporary Treatment of Dentofacial Deformity*. Mosby/Elsevier St Louis, MO, p. 2003; 695.
- Torres-Chávez K E. Sexual dimorphism on cytokines expression in the temporomandibular joint: the role of gonadal steroid hormones', *Inflammation*, 2011; 34(5): 487–498.
- Tracey I. and Mantyh, P. W. (2007) 'The cerebral signature for pain perception and its modulation', *Neuron*, 55(3): 377–391.
- Trombly D J. Woodruff TK. and Mayo KE. Roles for transforming growth factor beta superfamily proteins in early folliculogenesis', in *Seminars in reproductive medicine*. NIH Public Access, 2009; 14.
- Trowbridge HO. and Emling RC. *Inflammation: a review of the process*. 1993.
- Tulunay M. and Tulunay FC. Ağrının değerlendirilmesi ve ağrı ölçümleri, *Ağrı*, 2000; 1(1): 91–107.
- Tuzuner AM. Preoperative diclofenac sodium and tramadol for pain relief after bimaxillary osteotomy', *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 2007; 65(12):2453–2458.
- Twyman RE. and Macdonald RL. Neurosteroid regulation of GABAA receptor single-channel kinetic properties of mouse spinal cord neurons in culture.', *The Journal of physiology*, 1992;456(1):215–245.
- Uchida H. Histone deacetylase inhibitors induce differentiation of human endometrial adenocarcinoma cells through up-regulation of glycodelin, *Endocrinology*, 2005; 146(12): 5365–5373.
- Üstün Y. Comparison of the effects of 2 doses of methylprednisolone on pain, swelling, and trismus after third molar surgery, *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*, 2003; 96(5):535–539.
- Vander AJ. Sherman JH. and Luciano DS. *Human physiology: the mechanism of body function*. WCB McGraw-Hill Burr Ridge, IL. 1998.
- Wang H. Progesterone receptor subtype B is differentially regulated in human endometrial stroma, *Molecular human reproduction*, 1998; 4(4): 407–412.
- Watcha M F. and White PF. Postoperative nausea and vomiting: its etiology, treatment, and prevention', *The Journal of the American Society of Anesthesiologists*,

1992; 77(1): 162–184.

Weinberg SM. Digital three-dimensional photogrammetry: evaluation of anthropometric precision and accuracy using a Genex 3D camera system, *The Cleft palate-craniofacial journal*, 2004;41(5): 507–518.

Weinberg S M. Anthropometric precision and accuracy of digital three-dimensional photogrammetry: comparing the Genex and 3dMD imaging systems with one another and with direct anthropometry, *Journal of Craniofacial Surgery*, 2006; 17(3): 477–483.

Weinberg SM. Three-dimensional morphometric analysis of craniofacial shape in the unaffected relatives of individuals with nonsyndromic orofacial clefts: A possible marker for genetic susceptibility, *American Journal of Medical Genetics Part A*, 2008; 146(4): 409–420.

Welt CK. Control of follicle-stimulating hormone by östradiol and the inhibins: critical role of östradiol at the hypothalamus during the luteal-follicular transition', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2003; 88(4): 1766–1771.

Widar F. The effects of steroids in preventing facial oedema, pain, and neurosensory disturbances after bilateral sagittal split osteotomy: a randomized controlled trial, *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 2015; 44(2):252–258.

Wilcox AJ. Baird DD. and Weinberg CR. Time of implantation of the conceptus and loss of pregnancy, *New England Journal of Medicine*, 1999;340(23):1796–1799.

Willis WD. and Westlund, KN. Neuroanatomy of the pain system and of the pathways that modulate pain', *Journal of Clinical Neurophysiology*, 1997;14(1): 2–31.

Wong JY. Validity and reliability of craniofacial anthropometric measurement of 3D digital photogrammetric images, *The Cleft Palate-Craniofacial Journal*, 2008; 45(3):232–239.

Woolf CJ. and Chong MS. Preemptive analgesia—treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization', *Anesthesia & Analgesia*, 1993; 77(2): 362–379.

Woolf CJ. and Mannion RJ. Neuropathic pain: aetiology, symptoms, mechanisms, and management', *The lancet*, 1999; 353(9168): 1959–1964.

Yaedú RY. Postoperative orthognathic surgery edema assessment with and without manual lymphatic drainage, *Journal of Craniofacial Surgery*, 2017; 28(7): 1816–

1820.

- Yamauchi K. Use of an alveolar distraction device for repositioning the maxillary segment to correct asymmetry of the maxillomandibular complex', *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 2005; 63(9):1398–1401.
- Yoshimura Y. and Wallach EE. Studies of the mechanism (s) of mammalian ovulation', *Fertility and sterility*, 1987; 47(1):22–34.
- Young JR. and Jaffe RB. Strength-duration characteristics of estrogen effects on gonadotropin response to gonadotropin-releasing hormone in women. II. Effects of varying concentrations of östradiol', *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 1976; 42(3):432–442.
- Yücel A. Hasta kontrollü analjezi. UFUK Reklamcılık & Matbaacılık, 1998.
- Zubieta JK. μ -Opioid receptor-mediated antinociceptive responses differ in men and women, *Journal of Neuroscience*, 2002; 22(12):5100–5107.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011 - KAEK-80)

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Menstral Siklus Ortognatik Cerrahiye Bağlı Morbiditeyi Etkiler Mi? Prospektif Çalışma							
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU									
DEĞERLENİRİLEN BELGELER	BELGE ADI	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili					
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe	☐	İngilizce	☐	Diğer	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe	☐	İngilizce	☐	Diğer	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe	☐	İngilizce	☐	Diğer	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe	☐	İngilizce	☐	Diğer	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	BELGE ADI	Açıklama							
	SIGORTA								
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ								
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU								
	İLAN								
	YILLIK BİLDİRİM								
	SONUÇ RAPORU								
	GÜVENLİK BİLDİRİMLERİ								
KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2019/482	Tarih : 10.07.2019							
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.								

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof. Dr. Sema Kader KÖSE

Unvanı / Adı Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyeti		Araştırma ile İlişki		Katılım (*)	
Prof. Dr. Sema Kader KÖSE	Tıbbi Biyokimya	E.Ü. Tıp Fak.	E	K	E	H	E	H
Prof. Dr. Ahmet ÖZTÜRK	Halk Sağlığı	E.Ü. Tıp Fak.	E	K	E	H	E	H
Prof. Dr. Murat SİPAHOĞLU	İç Hastalıkları	E.Ü. Tıp Fak.	E	K	E	H	E	H
Prof. Dr. Güven KAHRİMAN	Radyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E	K	E	H	E	H
Doç. Dr. Yusuf SEVİM	Genel Cerrahi	Kayseri Eğitim Hast.	E	K	E	H	E	H
Doç. Dr. Emin Murat CANGER	Ağız, Diş ve Çene Radyolojisi	E.Ü. Diş Hek. Fak.	E	K	E	H	E	H
Doç. Dr. Mehmet DOLANBAY	Kadın Hast. ve Doğum	E.Ü. Tıp Fak.	E	K	E	H	E	H
Doç. Dr. Fatih KARDAŞ	Çocuk Sağ. ve Hast.	E.Ü. Tıp Fak.	E	K	E	H	E	H
Doç. Dr. Serpil TAHERİ	Tıbbi Biyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E	K	E	H	E	H
Doç. Dr. Zafer SEZER	Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E	K	E	H	E	H
Doç. Dr. Gökmen ZARARSIZ	Biyostatistik	E.Ü. Tıp Fak.	E	K	E	H	E	H
Dr. Öğr. Üyesi Kemal Erdem BAŞARAN	Fizyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E	K	E	H	E	H
Av. Serhat ÜSTÜNEL	Avukat	Hukuk Müşaviri	E	K	E	H	E	H
Ecz. Şükran TERZİ	Eczacı	Serbest Eczacı	E	K	E	H	E	H
Sevta KOÇER	Sivil Üye	Serbest	E	K	E	H	E	H

*) Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU (2011 - KAEK-80)

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		Menstral Siklus Ortognatik Cerrahiye Bağlı Morbiditeyi Etkiler Mi? Prospektif Çalışma				
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU						
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	ERCIYES ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU				
	AÇIK ADRES	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Melikgazi/KAYSERİ				
	TELEFON	0 352 437 49 10 - 11				
	FAKS	0 352 437 52 85				
	E-POSTA	sukriye@erciyes.edu.tr				
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR / SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI / ADI / SOYADI	Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Emin Demirbaş				
	KOORDİNATÖR SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Ağız Diş ve Çene Cerrahisi				
	KOORDİNATÖR / SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Erciyes Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi, Kayseri				
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ ADI SOYADI					
	DESTEKLEYİCİ					
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)					
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMCİLCİSİ					
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐			
		FAZ 2	☐			
		FAZ 3	☐			
FAZ 4		☐				
Gözişsel ilaç çalışması		☐				
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐				
In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		☐				
İlaç dışı klinik araştırma		☐				
Diğer ise belirtiniz	Doktora Tezi					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEKMERKEZ ☒	ÇOKMERKEZ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐		



T.C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı

Sayı : 96681246/
Konu :

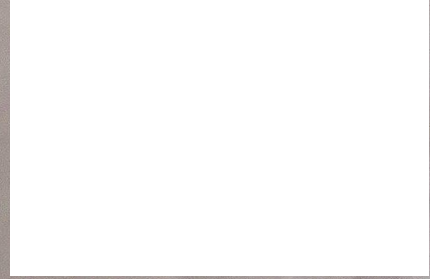
11.07.2019

Sayın; Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Emin Demirbaş
Erciyes Ün. Dış Hekimliği

Erciyes Üniversitesi Klinik Araştırmaları Etik Kurulu tarafından 10.07.2019 tarihinde yapılan toplantıda çalışmanız ile ilgili alınan Etik Kurul Kararı ekte gönderilmiştir.

Bilgilerinizi saygılarımla rica ederim.

Eki: adet



MENSTRUAL SİKLUS ORTOGNATİK CERRAHİYE BAĞLI MORBİDİTEYİ ETKİLER Mİ? PROSPEKTİF ÇALIŞMA

ORJİNALLİK RAPORU

% **18**

BENZERLİK ENDEKSİ

% **6**

İNTERNET KAYNAKLARI

% **2**

YAYINLAR

% **15**

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1	Submitted to Erciyes Üniversitesi Öğrenci Ödevi	% 14
2	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 İnternet Kaynağı	<% 1
3	library.cu.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
4	abis-files.erciyes.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
5	dergipark.org.tr İnternet Kaynağı	<% 1
6	acikarsiv.ankara.edu.tr İnternet Kaynağı	<% 1
7	Iacovides, S., I. Avidon, and F.C. Baker. "Does pain vary across the menstrual cycle? A review", European Journal of Pain, 2015. Yayın	<% 1
8	Submitted to Ataturk Üniversitesi Öğrenci Ödevi	<% 1

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Adı Soyadı: Elvin QULİYEV

Uyruğu: Azərbaycan

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Kurum	Mezuniyet Tarihi
Lisans	Azərbaycan Tıp Universiteti Dış Hekimliğı Fakültesi	2014
İlköğrenimini ve lise	35 nolu okul Sumgayıt / Azərbaycan	2007

AKADEMİK VE MESLEKİ DENEYİMLERİ

2015-2016	Ondokuz Mayıs Universiteti Dış Hekimliğı Fakültesi
	Ağız Dış ve Çene Cerrahisi ABD Doktora eğitimi
2016	Erciyes Universiteti Dış hekimliğı Fakültesi Ağız Dış ve Çene
Yatay geçiş	Cerrahisi ABD Doktora Eğitimi
halen	

YABANCI DİL

İngilizce, Rusca