

## مقایسه‌ی اثر دو داروی سلکوکسیب و پردنیزولون در مهار درد پس از جراحی پریدنتال

گلپر رادافشار<sup>\*</sup>، سیده فاطمه معصومی<sup>\*\*</sup>

<sup>\*</sup> استادیار گروه پرودنتیکس، مرکز تحقیقات دندانپزشکی، دانشکده‌ی دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی گیلان  
<sup>\*\*</sup> دندانپزشک عمومی

### چکیده

**درآمد:** سلکوکسیب یک داروی ضد التهابی غیر استروئیدی (NSAID) از گروه داروهای کوکسیب، به جهت مهار انتخابی ایزوآنزیم‌های سیکلواکسیژناز ۲ (Cox2) از آسیب‌های جانبی کمتری نسبت به NSAID های معمول برخوردار است. از سوی دیگر بررسی‌هایی ناچیز در زمینه‌ی کورتیکواستروئیدها برای تسکین درد پس از جراحی‌های پریدنتال انجام گرفته است.

**هدف:** هدف از این بررسی، مقایسه‌ی اثربخشی سلکوکسیب و پردنیزولون در پیشگیری و مهار درد پس از جراحی فلپ پریدنتال بود.

**مواد و روش:** این بررسی به گونه‌ی کارآزمایی بالینی دوسوکور، ضربدری، تصادفی و مهار شده با دارونما (Placebo-control) انجام شد. در این بررسی، شمار بیست بیمار بزرگسال از مراجعین به درمانگاه خصوصی، مبتلا به پریدنتیت مزمن ژنرالیزه متوسط تا پیشرفته شرکت نمودند. همه‌ی بیماران نیاز به جراحی فلپ موکوپروستتال همراه جراحی محدود استخوان در حداقل سه کوادران داشتند. هر کوادران به گونه‌ی تصادفی انتخاب شد، تا یک برنامه‌ی دارویی متفاوت را در هر جراحی برای مهار درد پس از عمل دریافت نماید. شدت درد طی هشت ساعت نخست و نیز روز پس از جراحی توسط دو مقیاس بصری (VAS) و گفتاری (VRS-5) سنجش درد اندازه‌گیری و ثبت گردید. داده‌ها به کمک آزمون‌های آماری فریدمن، همبستگی اسپیرمن (Spearman rank correlation)، آنالیز واریانس یکطرفه و توکی واکاوی شدند.

**یافته‌ها:** بین دو روش اندازه‌گیری درد VAS و VRS-5 همبستگی معنادار آماری وجود داشت ( $p < 0/001$  و  $r = 0/9$ ). با مقیاس VAS و VRS-5، بین سه داروی مصرفی در میانگین نمره‌ی درد اختلاف معنادار آماری مشاهده شد (بیشترین میزان  $p$  به ترتیب:  $0/03$  و  $0/01$ ). میانگین درد با مصرف پردنیزولون و سلکوکسیب نسبت به دارونما در همه‌ی ساعت‌ها کمتر بود، همچنین بامصرف سلکوکسیب بیماران میزان درد کمتری را در تمام مقاطع اندازه‌گیری نسبت به پردنیزولون گزارش نمودند. میان میانگین شماردفعات مصرف داروی کمکی، درمراهی با پردنیزولون، سلکوکسیب، و دارونما، اختلاف معنادار آماری وجود داشته ( $p < 0/001$ ) و در مقایسه دوتایی، این تفاوت تنها بین سلکوکسیب و دارونما مشاهده شد ( $p < 0/001$ ).

**نتیجه‌گیری:** نتایج این بررسی بیان‌کننده‌ی اثر مثبت هر دو داروی سلکوکسیب و پردنیزولون در پیشگیری و کاهش درد پس از جراحی فلپ پریدنتال به همراه تصحیح محدود استخوان است. گر چه طی هشت ساعت نخست پس از جراحی سلکوکسیب از نظر استمرار و مدت زمان کاهش درد نسبت به پردنیزولون و دارونما موثرتر عمل نمود.

**واژگان کلیدی:** پردنیزولون، پرودنتیکس، درد پس از عمل جراحی، سلکوکسیب

## درآمد

اثرات مثبت آن‌ها در کاهش تورم و درد پس از جراحی‌های دندان مولر سوم به دفعات پژوهش‌هایی انجام گرفته است. با توجه به نیمه‌ی عمر پلاسمایی نسبتاً بالای هر دو داروی سلکوکسیب و پردنیزولون و فاصله‌ی تجویز دراز مدت‌تر این داروها نسبت به داروهای NSAID معمول، همکاری و راحتی بیماران در استفاده از این داروها بیشتر بوده و از سوی دیگر با توجه به پژوهش‌هایی ناچیز در زمینه‌ی کاربرد داروهای استروئیدی در جراحی‌های پریدونتال، ارزیابی بیشتر و نیز، آزمون داروهای استروئیدی متفاوت را طلب می‌نماید. در این راستا هدف از این بررسی مهار شده، مقایسه‌ی کارایی سلکوکسیب و پردنیزولون در پیشگیری و مهار درد پس از جراحی پریدونتال بود.

## مواد و روش

در این بررسی کارآزمایی، بالینی، تصادفی، دو سوکور، و مهار شده با دارونما، شمار ۲۰ بیمار بزرگسال با میانگین سنی ۲۰ تا ۵۴ سال شامل ۱۵ زن و پنج مرد از مراجعین به درمانگاه خصوصی که مبتلا به پریدونتیت مزمن متوسط تا پیشرفته بوده و کاندید جراحی فلب موکوپریوستتال به همراه جراحی محدود استخوان (Mucoperiosteal flap+minor osseous surgery) در دست کم سه کوادران بودند، شرکت نمودند. بیماران همه در گونه‌ی درمان و میزان پیشرفت بیماری یکسان انتخاب گردیدند. همچنین، بیماران با پیشینه‌ی بیماری‌های سیستمیک همچون دیابت ملیتوس، فشار خون مهار نشده و زخم معده، زنان باردار و شیرده و دارای حساسیت به هر دارویی که در بررسی استفاده می‌شد و یا در خطر اندوکارдит عفونی بودند از این بررسی کنار گذاشته شدند. ماهیت بررسی از پیش به هر بیمار توضیح داده شد و یک برگه‌ی رضایت نامه توسط بیماران به امضاء رسید.

چون تنیدگی و اضطراب از بیماری به بیمار دیگر متفاوت بوده و ممکن بود بر روی احساس درد اثر بگذارد، برای از میان بردن اثر این متغیر در آغاز بررسی، پرسش‌نامه‌ی تغییر یافته‌ی اضطراب (Modified dental anxiety scale) <sup>(۸)</sup> به کار برده شد، تا پیوند تنیدگی و اضطراب را میان میزان درد گزارش شده توسط بیماران در طول پژوهش بررسی کند. پایایی (Reliability) این آزمون بر پایه‌ی بررسی‌های پیشین <sup>(۹ و ۱۰)</sup>، و با اعتبار محتوایی  $ICC = 0.92$  و روایی (Validity) آن نیز با مشاوره‌ی متخصصین روانپزشکی دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گیلان تأیید

درد پس از اعمال جراحی پریدونتال یک رخداد شایع بوده و احساس آن به میزان زیادی فردی است بنابراین، به گونه‌ای چشمگیر میان افراد متفاوت است <sup>(۱)</sup>. عوامل زیادی همچون ماهیت، مدت و گسترش ناحیه جراحی و جنبه‌های روانی همچون تنیدگی (Stress) و اضطراب، ممکن است بر روی شدت درد اثر بگذارد <sup>(۲ و ۳)</sup>. واسطه‌های شیمیایی التهابی زیادی در نتیجه‌ی آسیب بافتی آزاد می‌شوند، که به علت ضربه‌ی جراحی به بافت‌های پریدونتال ایجاد شده‌اند <sup>(۴)</sup>. هم اکنون از رایج‌ترین داروهای مورد استفاده برای پیشگیری و یا تسکین درد پس از اعمال جراحی پریدونتال، گروه داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی NSAID (Non Steroidal Anti Inflammatory Drugs) است. این داروها در کنار اثرات ضد دردی، ضد تب و ضد التهابی دارای اثرات سوء گوارشی و کاهش کارکرد پلاکتی بوده که این اثرات به دلیل مهار آنزیم‌های سیکلواکسیژناز ۱ و ۲ به گونه‌ی همزمان توسط آن‌ها به وجود می‌آید، به همین دلیل اثرات آن‌ها غیر انتخابی به شمار می‌رود. سلکوکسیب (Celecoxib) یک NSAID از گروه داروهای کوکسیب (Coxib) است، که به گونه‌ی انتخابی ایزوآنزیم‌های سیکلواکسیژناز ۲ (Cyclooxygenase2: Cox2) را که به طور اولیه در طول التهاب تولید می‌شوند، مهار می‌کند. بنابراین، از تشکیل و آزاد شدن پروستاگلاندین‌های مرتبط با درد جلوگیری می‌کند و اثرات سوء گوارشی، کلیوی و انعقاد خون که در داروهای NSAID معمول دیده می‌شود را کاهش می‌دهد، چرا که ایزوآنزیم‌های کوکسیب ۱ به میزان زیادی تحت اثر قرار نمی‌گیرد <sup>(۵ و ۶)</sup>.

پردنیزولون یک داروی ضد التهاب استروئیدی است، که فسفولیپاز A<sub>2</sub> را مهار می‌کند. بنابراین، بر سنتز PGها و لکوترین‌ها اثر می‌گذارد. کموتاکسی PMN ها را کاهش می‌دهد، همچنین تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن و اکسید نیتریک را به وسیله‌ی سلول‌های اندوتلیال مهار می‌کند. افزون بر این، داروهای ضد التهابی استروئیدی قادر هستند، که سیتوکاین‌های پیش التهابی زیادی همچون IL1β (Inter Lukin)، IL-8، IL-12 و αTNF (αTumor Necrotizing Factor) که در روند التهابی و پاسخ‌های ایمنی وجود دارند را کاهش دهند <sup>(۴ و ۷)</sup>. بر پایه‌ی متون و مقاله‌های موجود، استفاده از داروهای ضد درد استروئیدی در جراحی‌های پریدونتال کمتر بررسی شده در حالی که در زمینه‌ی

نمی‌کرد از آزمون فریدمن غیر پارامتریک استفاده شد. آزمون اسپیرمن رانک کرلیشن برای ارزیابی همبستگی بین دو روش اندازه‌گیری شدت درد با یکدیگر، و همچنین برای ارزیابی همبستگی میان میزان اضطراب گزارش شده و میزان درد موجود استفاده شد. از آزمون آنالیز واریانس یکطرفه برای مقایسه‌ی شمار داروی کمکی مصرف شده در هر یک از گروه‌ها استفاده گردیده و به منظور مقایسه‌ی های دوتایی از آزمون توکی استفاده شد.  $p$  value کمتر از ۰/۰۵ در این بررسی، سطح معنادار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

در این بررسی روی هم رفته شمار ۲۰ بیمار که معیارهای ورود را دارا بودند شرکت نمودند. این شمار از میان ۳۰ بیمار انتخاب شدند، که ۱۰ مورد به دلیل کامل نبودن پرسشنامه‌ها، انجام کامل درمان و غیره از بررسی کنار گذاشته شدند.

هیچ گونه آسیب‌های ایدیوسنکرازی چون آسیب‌های پوستی- گوارشی از جمله راش، کهیر، خارش و تهوع از سوی بیماران گزارش نشد. با کاربرد آزمون اسپیرمن هیچ گونه پیوندی میان نمره‌ی درد و درجه‌ی اضطراب بیماران (که با استفاده از پرسش‌نامه‌ی تغییر یافته‌ی اضطراب مورد ارزیابی قرار گرفته بود) وجود نداشت ( $p = ۰/۹۳۵$ ) ( $r = ۰/۰۱۳$ ) میان میانگین نمره‌ی VAS و VRS-5 با کاربرد واکاوی آماری همبستگی اسپیرمن رابطه‌ی معنادار آماری نشان داده شد ( $p = ۰/۰۰۱$ ) ( $r = ۰/۰۹$ ).

آزمون آنالیز واریانس یک طرفه نشان داد که بین سه گروه داروی مصرفی از نظر میانگین شمار دفعات مصرف داروی کمکی اختلاف معنا دار آماری وجود دارد ( $p < ۰/۰۰۱$ ). متعاقباً با استفاده از آزمون توکی نشان داده شد که گروه سلوکسیب و پلاسبو از جهت میانگین شمار دفعات داروی کمکی استفاده شده اختلاف معنادار آماری پرندیزولون، همچنین گروه پرندیزولون و پلاسبو از جهت میانگین شمار دفعات داروی کمکی استفاده شده اختلاف معنادار آماری نداشتند (به ترتیب  $p = ۰/۰۸۳$ ،  $p = ۰/۱۶۶$ ). بیشترین شمار داروی کمکی مصرف شده (۲۸ عدد) در بیماران گروه پلاسبو بود، پس از آن بیماران گروه پرندیزولون بیشترین میزان دارو (۱۶ عدد) را مصرف نمودند و سرانجام بیماران گروه سلوکسیب کمترین میزان دارو (۷ عدد) را مصرف نمودند. برای هر سه داروی مصرفی،

گردید. به منظور دریافت تصادفی سه دارو در هر دوره توسط هر بیمار از بلوکهای تصادفی استفاده شد: ابتدا پس از کد گذاری داروها به شکل A,B,C، شش احتمال قرارگیری این سه حرف در کنار یکدیگر مشخص گردیده و سپس با استفاده از جدول اعداد تصادفی، برای هر بیمار یکی از شش الگوی دریافت دارو مشخص شد. درمان کننده و بیمار هیچیک از نوع داروی مصرفی اطلاعی نداشتند. داروها و دستور مصرف توسط فرد مسوول کدگذاری آنها به بیماران با شرح موارد زیر تحویل داده می‌شدند:

دارونما: یک کپسول دارونما یک ساعت پیش از جراحی و دوز بعدی هشت ساعت پس از دوز نخست. (از کپسول‌های حاوی نشاسته بعنوان دارونما استفاده شد).

پردنیزولون: ۱۰ میلی‌گرم یک ساعت پیش از جراحی و دوز بعدی هشت ساعت پس از دوز نخست.

سلوکسیب: ۲۰۰ میلی‌گرم یک ساعت پیش از جراحی و دوز بعدی دوازده ساعت پس از دوز نخست.

برای هر کوادران یک فلپ موکوپریوستال تحت بی‌حسی موضعی لیدوکائین دو درصد با اپی‌نفرین یک بر هشتاد هزار فراهم شد. با کاربرد کورت‌های گریسی (Gracy) و استفاده از وسایل اولتراسونیک دبریدمان به گونه‌ی کامل انجام گردید. دست کم یک فاصله‌ی چهار هفته‌ای میان جلسات جراحی برای ترمیم کافی تنظیم شد. بیماران آگاه شدند، که یک برنامه‌ی روزانه‌ی درد را هر یک ساعت طی هشت ساعت نخست پس از جراحی و سه بار در روز طی روز پس از جراحی تکمیل کنند.

دو روش اندازه‌گیری شدت درد در این بررسی به کار برده شد: ۱- مقیاس بصری (Visual Analogue Scale): شامل یک خط ده سانتی‌متری است، که دو انتها دارد. یک انتها نشان‌دهنده‌ی نبود درد و انتهای دیگر نشان‌دهنده‌ی درد خیلی شدید است. ۲- مقیاس گفتاری (Verbal Rating Scale): از بیماران درخواست گردید، که یک مورد از پنج مورد، نبود درد، درد کم، درد متوسط، درد شدید و درد تحمل نشدنی را انتخاب کنند.

به دلیل رعایت ملاحظات اخلاقی پژوهش، به همه‌ی شرکت‌کنندگان داروی کمکی استامینوفن ۵۰۰ میلی‌گرم تجویز گردید و به آن‌ها آموزش داده شد، که این دارو را در صورت نیاز استفاده کنند و چگونگی استفاده‌ی آن شامل ساعت‌های مصرف و شمار داروی مصرفی را در برنامه‌ی روزانه خود یادداشت کنند. از آنجایی که نمره‌های درد بیماران از توزیع طبیعی پیروی

جدول ۱ میانگین، (انحراف معیار) و میانه‌ی نمره درد با کاربرد VAS در سه گروه سلکوکسیب، پردنیزولون و دارونما در هر دوره زمانی

زمان	سلکوکسیب	پردنیزولون	دارونما	برآورد آماری*
ساعت نخست	۱۳ A † (۱۴/۳۳) ۱۵/۳۵	۱۴ A (۲۵/۸۰) ۲۵/۴۵	۸ A (۲۵/۸۶) ۳۵/۵۰	$p = ۰/۰۰۸$
ساعت دوم	۱۲ A (۲۱/۸۲) ۱۷/۳۵	۱۹/۵ AB (۲۶/۴۵) ۲۹/۵۵	۸ A (۲۷/۴۹) ۳۳/۵۰	$p = ۰/۰۱۲$
ساعت سوم	۸/۵ A (۱۷/۶۱) ۱۲/۸۵	۱۸/۵ B (۲۷/۶) ۳۰/۰۵	۵ B (۲۳/۶۴) ۳۶/۵	$p = ۰/۰۱۵$
ساعت چهارم	۵ A (۱۳/۰۶) ۱۰/۳۵	۱۱ A (۲۴/۴۸) ۲۳/۰۵	۴ B (۲۵/۴۱) ۳۹/۱۵	$p = ۰/۰۰۳$
ساعت پنجم	۰ A (۱۷/۶۰) ۱۰/۰۵	۱۲ B (۲۴/۹۹) ۲۲/۶۰	۲ B (۲۷/۰۲) ۳۱/۵۵	$p = ۰/۰۰۲$
ساعت ششم	۰ A (۱۵/۷۵) ۷/۹۵	۷/۵ B (۲۵/۷۹) ۲۰/۷۰	۲ B (۲۳/۹۹) ۲۵/۴۵	$p = ۰/۰۳۴$
ساعت هفتم	۰ A (۱۴/۴۲) ۷/۲۰	۰/۵ A (۲۵/۵۶) ۱۶/۰	۸ A (۲۳/۴۳) ۲۱/۵۵	$p = ۰/۰۲$
ساعت هشتم	۰ A (۱۳/۸۷) ۶/۵۵	۰/۵ A (۱۳/۴۴) ۸/۴۰	۷ A (۲۰/۲۴) ۱۵/۲	$p = ۰/۰۰۹$
صبح	۰ A (۸/۶۹) ۳/۹۵	۰ A (۵/۸۵) ۳/۰	۹ B (۲۱/۳۱) ۱۵/۸۵	$p = ۰/۰۰۱$
پس از ظهر	۰ A (۱۲/۲۴) ۳/۷۵	۰ A (۱۲/۴۳) ۵/۵	۶/۵ B (۱۸/۱۷) ۱۵/۸۰	$p = ۰/۰۰۴$
شب بعد	۰ A (۶/۴۲) ۲/۴۵	۰ A (۱۰/۶۷) ۴/۵	۷ B (۲۰/۲۳) ۱۴/۳۵	$p = ۰/۰۰۳$

† حروف غیر مشابه نشان‌دهنده‌ی اختلاف معنادار آماری می‌باشد.

\* آزمون غیر پارامتریک Friedman Test

زمان‌های تعیین شده پس از جراحی درد کم تا شدید را گزارش نمودند، در نمودار ۲ آمده است. درصد افرادی که وجود درد را گزارش نمودند در گروه پلاسبو نسبت به دو گروه دیگر در اغلب مقاطع زمانی بیشتر بود. در مقابل، درصد افرادی که وجود درد را گزارش نمودند در گروه سلکوکسیب در همه‌ی مقاطع زمانی کمترین میزان بود. درصد افرادی که در هر یک از مقاطع زمانی تعیین شده از داروی کمکی استفاده نمودند در نمودار ۳ آمده است.

### بحث

گر چه جراحی‌های دندان مولر سوم نهفته پذیرفتنی‌ترین الگو برای بررسی اثر داروی ضد درد و ضد التهابی هستند ولی، از آنجا که جراحی‌های پرودنتال معمولاً با درد، تورم و التهاب موضعی در بافت در حال ترمیم همراه هستند، انتخاب داروهای ضد درد و ضد التهابی با کارایی مطلوب و آسیب‌های جانبی بسیار کم، از اهمیت ویژه‌ای برای درمانگر و بیمار برخوردار است.

پژوهش‌های گوناگونی به بررسی میزان درد پس از درمان‌های پرودنتال پرداخته‌اند<sup>(۱۱ و ۱۲)</sup>. بر پایه‌ی بررسی کورتیس (Curtis) و همکاران، به گونه‌ی کلی جراحی پرودنتال با درد کم تا متوسط همراه بوده و در این میان جراحی موکوژینژیوال، سه و نیم برابر جراحی استخوان ایجاد درد را به همراه دارد<sup>(۱۳)</sup>.

در این بررسی از دو مقیاس پذیرفته شده‌ی سنجش درد یعنی VAS و VRS-5 استفاده شد و میان میانگین نمره‌ی درد گزارش شده توسط بیماران به دو روش بالا، پیوند معنادار آماری وجود داشت ( $p = ۰/۰۰۱$ )، ( $r = ۰/۰۹$ ).

میانگین (انحراف معیار) و میانه‌ی نمره‌ی درد که توسط VAS بررسی شده بود در جدول ۱ و نیز میانگین و انحراف معیار نمره درد با مقیاس VRS-5 در جدول ۲ آشکار شده است. میان گروه‌های سلکوکسیب و پلاسبو در زمان‌های دو، سه، چهار، پنج و شش ساعت پس از جراحی و همچنین در صبح، پس از ظهر و شب بعد، اختلاف معنادار آماری وجود داشت. میان گروه‌های پردنیزولون و پلاسبو در زمان چهار ساعت پس از جراحی و همچنین در صبح، پس از ظهر و شب بعد اختلاف معنادار آماری دیده شد. نمایه‌ی آماری میانه در هر یک از سه گروه با استفاده از مقیاس سنجش درد VAS در نمودار ۱ آمده است.

جدول ۲ میانگین و (انحراف معیار) نمره درد با کاربرد VRS در سه گروه سلکوکسیب، پردنیزولون و دارونما در هر دوره زمانی

زمان	سلکوکسیب	پردنیزولون	دارونما	برآورد آماری*
ساعت نخست	۱/۷ (۰/۷۳) ۲/۳۵	۲/۳۵ (۰/۹۳) ۲/۳۵	۲/۴۵ (۰/۸۸) ۲/۴۵	$p = ۰/۰۶۲$
ساعت دوم	۱/۷۵ (۰/۷۸) ۱/۷۵	۲/۵۵ (۰/۹۴) ۲/۵۵	۲/۵ (۰/۸۸) ۲/۵	$p = ۰/۰۰۷$
ساعت سوم	۱/۵۵ (۰/۶۸) ۱/۵۵	۲/۵۵ (۰/۹۴) ۲/۵۵	۲/۶ (۰/۷۵) ۲/۶	$p = ۰/۰۰۰۱$
ساعت چهارم	۱/۵ (۰/۶) ۲/۲۵	۲/۲۵ (۰/۹۱) ۲/۲۵	۲/۶ (۰/۹۴) ۲/۶	$p = ۰/۰۰۰۱$
ساعت پنجم	۱/۴ (۰/۸۲) ۱/۴	۲/۱۵ (۰/۸۷) ۲/۱۵	۲/۳ (۰/۹۷) ۲/۳	$p = ۰/۰۰۳$
ساعت ششم	۱/۳۵ (۰/۷۴) ۱/۳۵	۲/۰۵ (۰/۹۴) ۲/۰۵	۲/۰۵ (۰/۹۴) ۲/۰۵	$p = ۰/۰۰۹$
ساعت هفتم	۱/۲۵ (۰/۵۵) ۱/۲۵	۱/۸ (۰/۹۵) ۱/۸	۲/۰ (۰/۹۱) ۲/۰	$p = ۰/۰۰۲$
ساعت هشتم	۱/۲۵ (۰/۵۵) ۱/۲۵	۱/۸۵ (۰/۸۷) ۱/۸۵	۱/۸ (۰/۷۶) ۱/۸	$p = ۰/۰۱۵$
صبح	۱/۲ (۰/۴۱) ۱/۲	۱/۲ (۰/۴۱) ۱/۲	۱/۸ (۰/۸۳) ۱/۸	$p = ۰/۰۰۳$
پس از ظهر	۱/۲ (۰/۵۲) ۱/۲	۱/۳ (۰/۵۷) ۱/۳	۱/۸ (۰/۷۶) ۱/۸	$p = ۰/۰۰۲$
شب بعد	۱/۱۵ (۰/۳۶) ۱/۲۵	۱/۲۵ (۰/۵۵) ۱/۲۵	۱/۷ (۰/۸۶) ۱/۷	$p = ۰/۰۰۸$

\* آزمون فریدمن غیر پارامتریک

در مقیاس سنجش درد VRS، هیچ یک از بیماران میزان درد تحمل نشدنی را گزارش نمودند. درصد بیمارانی که در



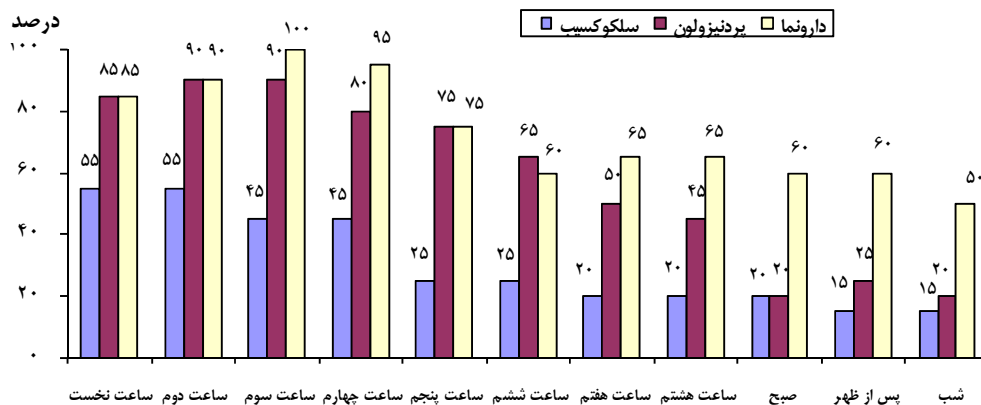
نمودار ۱ میان‌هی نمره‌ی درد در مقیاس VAS در سه گروه سلکوکسیب، پرورنیزولون و پلاسبو در هر دوره‌ی زمانی

نخست پس از جراحی در سه دفعه‌ی زمانی (سه، پنج و شش) نسبت به پرورنیزولون در مهار درد بیماران موثرتر بوده است و گرچه در هشت دفعه‌ی زمانی برجا مانده‌ی دیگر تفاوت معنادار آماری در شدت درد گزارش شده توسط بیماران میان دو دارو دیده نشد ولی نمره‌ی درد در همه‌ی دفعه‌ها با مصرف داروی سلکوکسیب کمتر از پرورنیزولون به دست آمد (جدول ۱).

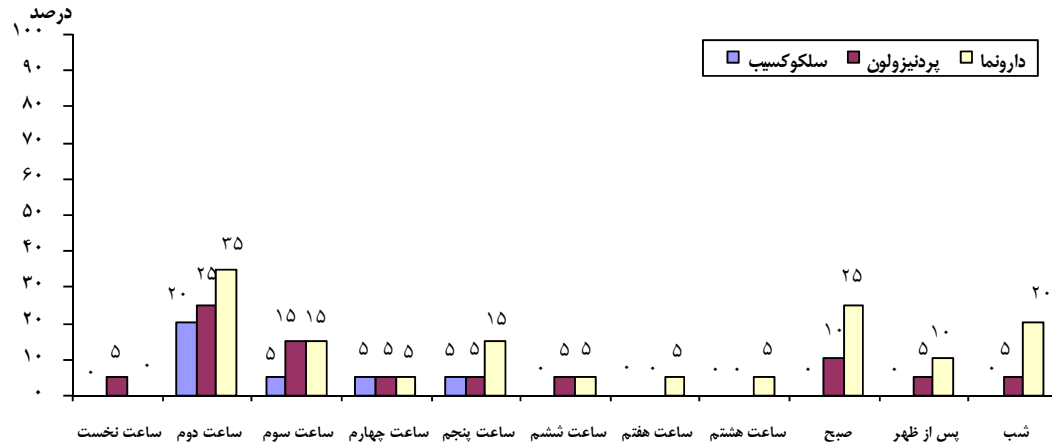
این یافته به خوبی از مقایسه‌ی دو داروی به کار رفته با دارو نما قابل نتیجه‌گیری است. پرورنیزولون طی هشت ساعت نخست پس از جراحی، تنها در یک دفعه‌ی زمانی یعنی ساعت چهارم پس از عمل نسبت به دارو نما تفاوت معنادار آماری را نشان می‌دهد (جدول ۱)، در حالی که در سلکوکسیب طی این مدت به

افزون بر آن پرسشنامه‌ی تغییر یافته‌ی اضطراب جهت سنجش پیوند میان درجه‌ی اضطراب بیماران با تجربه‌ی درد آنها به کار برده شد و رابطه‌ی معنادار آماری میان میزان اضطراب بیماران به عنوان یک عامل مداخله‌گر با میزان دردی که گزارش نمودند به دست نیامد ( $p=0/935$ ).

ارزیابی درد بیماران طی ۱۱ دفعه شامل هشت ساعت نخست پس از جراحی و صبح و پس از ظهر و نخستین شب پس از عمل انجام گرفت و با توجه به کاهش شدت درد گزارش شده در روز پس از عمل توسط بیماران (جدول‌های ۱ و ۲) به نظر می‌رسد که مقاطع زمانی اندازه‌گیری مناسب انتخاب گردیدند. نتایج این بررسی نشان داد، که سلکوکسیب در شش ساعت



نمودار ۲ درصد بیمارانی که در مقیاس سنجش درد VRS-5 وجود درد (کم، متوسط یا شدید) را گزارش نمودند.



نمودار ۳ درصد افرادی که در هر مقطع زمانی از داروی کمکی استفاده نمودند.

سلکوکسیب و ایبوپروفن هر یک با تک دوز ۴۰۰ میلی‌گرم پس از جراحی مولر سوم نهفته پرداخته و نشان دادند، گرچه میزان مهار درد توسط ایبوپروفن طی نیم تا یک و نیم ساعت نخست نسبت به سلکوکسیب بهتر بود ولی سلکوکسیب روی هم رفته میزان مهار درد بهتری در طول نه ساعت پس از جراحی داشته است. زمان متوسط استفاده از داروی کمکی نیز با مصرف سلکوکسیب نسبت به ایبوپروفن بالاتر نشان داده شد<sup>(۱۴)</sup>.

در بررسی کنونی، طی ساعت نخست ۵۵ درصد بیماران در گروه سلکوکسیب وجود میزانی از درد را بر پایه‌ی مقیاس VRS-5 گزارش نمودند (نمودار ۲)، که این میزان برای پردنیزولون و پلاسبو ۸۵ درصد بود.

در ساعت سوم که ۱۰۰ درصد بیماران در گروه پلاسبو میزانی از درد را گزارش نمودند، ۹۰ و ۴۵ درصد از بیماران به ترتیب با مصرف پردنیزولون و سلکوکسیب گزارش میزانی از درد را داده‌اند. پس از هفت ساعت در حالی که ۶۵ درصد بیماران با مصرف پلاسبو میزانی از درد را داشتند، در گروه پردنیزولون ۵۰ درصد در گروه سلکوکسیب تنها ۲۰ درصد وجود درد را گزارش نمودند. با مصرف سلکوکسیب هیچ گونه داروی کمکی پس از پنج ساعت دریافت نگردید و روی هم رفته مقدار مصرف داروی کمکی در گروه سلکوکسیب در کمترین اندازه (۷ عدد در برابر ۲۸ و ۱۶ عدد برای پلاسبو و پردنیزولون) بود (نمودار ۳).

از دیدگاه فارماکوکینتیک زمانی که حداکثر غلظت پلاسمایی ۲۰۰ میلی‌گرم سلکوکسیب حاصل می‌شود (که این زمان T max نامیده می‌شود) پس از دو تا چهار ساعت از مصرف

گونه‌ی پی در پی از ساعت دوم تا پایان ساعت ششم پس از جراحی، نسبت به دارو نما کارکرد بهتر و تفاوت معنادار آماری را نشان می‌دهد (جدول‌های ۱ و ۲).

به این ترتیب می‌توان یادآوری نمود، که هر دو دارو در مهار درد پس از جراحی موثر بوده‌اند ولی تنها سلکوکسیب نسبت به دارو نما طی شش ساعت نخست پس از جراحی که بیشترین میزان درد توسط بیماران با مصرف دارو نما ثبت گردیده است، تفاوت معنادار آماری داشته است.

گیسن پیلاتی (Gibson Pillatti) و همکاران، در یک بررسی مهار شده با دارونما پس از جراحی فلپ پرودنتال در پرودنتیت متوسط تا پیشرفته اثر دو داروی سلکوکسیب و دگزامتازون را بررسی نموده و نشان دادند، که حس درد به گونه‌ی معنادار با مصرف سلکوکسیب در چهار ساعت نخست پس از جراحی نسبت به پلاسبو پایین‌تر بوده و گرچه سطح درد در گروه دگزامتازون نیز نسبت به دارو نما پایین‌تر ثبت گردید، ولی این تفاوت معنادار نبود. همچنین، از نظر آماری تفاوت معنادار میان دگزامتازون و سلکوکسیب وجود نداشت<sup>(۴)</sup>. دگزامتازون گلوکوکورتیکوئیدی دراز مدت و با توان ضد التهابی چهار برابر پردنیزولون است در حالی که پردنیزولون گلوکوکورتیکوئیدی با اثری کم تا متوسط می‌باشد. یافته‌های بررسی کنونی به یافته‌های پیلاتی و همکاران نزدیک است، از این نظر که مصرف سلکوکسیب در زمان مناسب، بی‌دردی دراز مدت تری به همراه داشته است.

رایموند (Raymond) و همکاران به مقایسه‌ی دو داروی

به جدول ۱ تنها در ساعت چهارم پس از جراحی (که حداکثر میزان درد در گروه پلاسبو گزارش شده است) پردنیزولون به گونه‌ی معنادار موثر عمل نموده است. این یافته را می‌توان از یک سو به کینتیک غیر خطی دارو و از سوی دیگر به چگونگی کارکرد آن نسبت داد. تنظیم ساعت آغاز مصرف دارو و شاید دوز بالاتر دارو لازم است تا بتواند متابولیت‌های اسیدآراشیدونیک را کاهش داده و نیز سنتز بسیاری از سیتوکاین‌های پیش التهابی (همچون ۱۸، ۱۲، ۸، ۶ IL-1B- TNF $\alpha$ ) و نیز رادیکال‌های آزاد اکسیژن را در زمان وجود حداکثر درد و التهاب مهار نماید.

### نتیجه‌گیری

در این بررسی هر دو داروی پردنیزولون و سلوکسیب در پیشگیری و کاهش درد پس از جراحی پرودنتال موثر بودند، گرچه تنها سلوکسیب نسبت به دارو نما شدت درد را به گونه‌ی معنادار کاهش داد. بررسی‌های گسترده‌تر با شمار نمونه‌های بیشتر، به کارگیری برنامه‌های دارویی متفاوت و نیز انتخاب و انجام جراحی‌های موکوژینژیوال که با درد پس از عمل بیشتری همراه هستند در آشکار نمودن اثرات بالقوه‌ی داروهای ضد التهابی به کار رفته و توانایی آنها در کاهش درد پس از عمل و بهبود کیفیت درمان‌های پرودنتال، از زمینه‌های پژوهشی آینده هستند.

### سپاسگزاری

نویسندگان مقاله به این وسیله از زحمات سرکار خانم زهرا عطرکار روشن در بازنگری و مشاوره آماری این تحقیق صمیمانه قدردانی می‌نمایند.

### یادآوری

این مقاله بر پایه‌ی پایان نامه خانم سیده فاطمه معصومی که برای دریافت دکترای دندانپزشکی در دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی گیلان به ثبت رسیده، به رشته تحریر درآمده است و با شماره IRCT138709051081N2 در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی قابل دسترسی می‌باشد.

آن است و نیمه عمر پلاسمایی T یک دوم آن نیز هشت تا یازده ساعت است. این دارو دارای حجم توزیع (VD) Volume of (Distribution) برابر ۴۵۵ لیتر (۶/۵ لیتر بر کیلوگرم<sup>-۱</sup>) است. سطح زیر منحنی غلظت- زمان با افزایش دوز خوراکی میان ۱۰۰ تا ۸۰۰ میلی گرم افزایش نشان می‌دهد.

پس از مصرف ۱۰ میلی گرم پردنیزولون T<sub>max</sub> و T یک دوم به ترتیب برابر یک تا دو و دو تا شش ساعت بوده و VD دارو برابر ۳۰ لیتر (۰/۴ لیتر بر کیلوگرم<sup>-۱</sup>) است. بر پایه‌ی اطلاعات موجود کینتیک پردنیزولون از یک الگوی خطی وابسته به دوز پیروی نموده و در واقع گرچه افزایش دوز دارو سبب افزایش سطح زیر منحنی غلظت- زمان (Plasma Concentration Time Curve-AUC) همچنین مقادیر پالایش (Clearance)، C<sub>max</sub> (حداکثر غلظت پلاسمایی و VD دارو می‌گردد ولی در مسیر متابولیزه شدن و بازگشت، این دوز خطی حفظ نشده و به همین دلیل پردنیزولون به عنوان دارویی با فارماکوکینتیک Non Linear Dose Dependent (وابسته به دوز و غیر خطی) شناخته شده است. به این ترتیب دو برابر نمودن دوز دارو ضرورتاً مقدار داروی در دسترس بافت را دو برابر نخواهد نمود. مهم‌ترین عامل وجود این روند احتمالاً به دلیل اتصال غیر خطی دارو به پروتئین ترانسکرتین (Transcortin) (مسوول حمل آن در پلاسما) است. این پروتئین یک گلوبولین پلاسمایی با میل ترکیبی زیاد و ظرفیت اتصالی کم بوده، افزایش غلظت پردنیزولون از ظرفیت اتصالی آن فراتر رفته و به درصد داروی غیر متصل در پلاسما افزوده می‌گردد<sup>(۱۵ و ۱۶)</sup>.

در یک بررسی، یوکاپ یوستون (Yukup Ustun) و همکاران، پس از تجویز دو دوز متفاوت از متیل پردنیزولون وریدی سیاهرگی یک ساعت پیش از جراحی مولر سوم تفاوت معنادار را از نظر کاهش درد، تورم و تریسموس با دو برنامه‌ی به کار رفته نیافتند<sup>(۱۷)</sup>.

در بررسی کنونی بیشترین اندازه‌ی شدت درد گزارش شده میان دو تا پنج ساعت پس از جراحی بوده است. با توجه به T<sub>max</sub> پردنیزولون (یک تا دو ساعت) و T یک دوم آن به نظر می‌رسد زمان مصرف دارو بایستی به شیوه‌ی تنظیم گردد، که در حداکثر شدت درد، دارو به حداکثر غلظت پلاسمایی رسیده باشد. با توجه

## References

1. Pihlstrom BL, Hargreaves KM, Bouwsma OJ, Myers WR, Goodale MB, Doyle MJ. Pain after periodontal scaling and root planing. *J Am Dent Assoc* 1999; 130: 801-807.
2. Curtis JW Jr, McLain JB, Hutchinson RA. The incidence and severity of complications and pain following periodontal surgery. *J Periodontol* 1985; 56: 597-601.
3. Scott DS, Hirschman R. Psychological aspects of dental anxiety in adults. *J Am Dent Assoc* 1982; 104: 27-31.
4. Pilatti GL, André dos Santos F, Bianchi A, Cavassim R, Tozetto CW. The use of celecoxib and dexamethasone for the prevention and control of postoperative pain after periodontal surgery. *J Periodontol* 2006; 77: 1809-1814.
5. Chen LC, Elliott RA, Ashcroft DM. Systematic review of the analgesic efficacy and tolerability of COX-2 inhibitors in post-operative pain control. *J Clin Pharm Ther* 2004; 29: 215-229.
6. Rømsing J, Møiniche S. A systematic review of COX-2 inhibitors compared with traditional NSAIDs, or different COX-2 inhibitors for post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48: 525-546.
7. Katzung Bertan G. Basic and clinical pharmacology. 10th ed., New York: Mac-Graw-Hill Companies; 2007. 42-50
8. Freeman R, Clarke HM, Humphris GM. Conversion tables for the Corah and Modified Dental Anxiety Scales. *Community Dent Health* 2007; 24: 49-54.
9. Humphris GM, Freeman R, Campbell J, Tuutti H, D'Souza V. Further evidence for the reliability and validity of the Modified Dental Anxiety Scale. *Int Dent J* 2000; 50: 367-370.
10. Humphris GM, Morrison T, Lindsay SJ. The Modified Dental Anxiety Scale: validation and United Kingdom norms. *Community Dent Health* 1995; 12: 143-150.
11. Croog SH, Baume RM, Nalbandian J. Pre-surgery psychological characteristics, pain response, and activities impairment in female patients with repeated periodontal surgery. *J Psychosom Res* 1995; 39: 39-51.
12. Logan DE, Rose JB. Gender differences in post-operative pain and patient controlled analgesia use among adolescent surgical patients. *Pain* 2004; 109: 481-487.
13. Curtis JW Jr, McLain JB, Hutchinson RA. The incidence and severity of complications and pain following periodontal surgery. *J Periodontol* 1985; 56: 597-601.
14. Cheung R, Krishnaswami S, Kowalski K. Analgesic efficacy of celecoxib in postoperative oral surgery pain: a single-dose, two-center, randomized, double-blind, active- and placebo-controlled study. *Clin Ther* 2007; 29 Suppl: 2498-2510.
15. Rose JQ, Yurchak AM, Jusko WJ. Dose dependent pharmacokinetics of prednisone and prednisolone in man. *J Pharmacokinet Biopharm* 1981; 9: 389-417.
16. McAllister WA, Winfield CR, Collins JV. Pharmacokinetics of prednisolone in normal and asthmatic subjects in relation to dose. *Eur J Clin Pharmacol* 1981; 20: 141-145.
17. UStün Y, Erdogan O, Esen E, Karsli ED. Comparison of the effects of 2 doses of methylprednisolone on pain, swelling, and trismus after third molar surgery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2003; 96: 535-539.