

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه علوم پزشکی شیراز

دانشکده دندانپزشکی شیراز

**پایان نامه جهت دریافت درجه دکترای عمومی در رشته دندانپزشکی**

عنوان:

**مقایسه اثربخشی تجویز قبل از شروع درمان سلکوکسیب و ژلوفن  
بر کاهش درد پس از درمان اندودنتیک در دندانهای ویتال**

استاد راهنما:

جناب آقای دکتر عدنان اتبایی

استاد مشاور:

جناب آقای دکتر فریبرز معظمی

نگارش:

امیر کاوسی - مهدی میرزایی

۱۳۸۹/۲/۹

مدیریت منابع انسانی  
شیراز

شهریور ماه ۱۳۸۷


۱۳۵۲۹۸

## بنام خدا

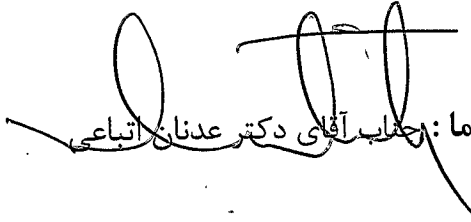
### ارزیابی پایان نامه

پایان نامه شماره : ۱۱۰۴

پایان نامه جهت دریافت مدرک دکترای عمومی دندانپزشکی تحت عنوان " مقایسه اثربخشی تجویز قبل از شروع درمان سلکوکسیب و ژلوفن بر کاهش درد پس از درمان اندودنتیک " توسط " مهدی میرزایی و امیر کاوسی " در تاریخ : ..... در کمیته بررسی پایان نامه مطرح و با نمره ..... و با درجه ..... به تصویب رسید .



استاد مشاور : جناب آقای دکتر فریبرز معظمی



استاد راهنما : جناب آقای دکتر عدنان انبغی

اساتید هیئت داوران :

- ۱- دکتر شمس الدین
- ۲- دکتر بهادر زیدی
- ۳- دکتر آناهیتا منوری

محبوب!

به بیچ آسمانی دل سپرده ایم مگر به آسمان نگاه مهربانت و به بیچ بختی امید بسته ایم مگر به  
خشنودی و تبسم تو که ما را به عرش می رساند و به شکوه و بزرگی بنده نوازیت نزدیک می کند.

تقدیم به:

استاد راهنمای ارجمندمان جناب آقای دکتر عدنان اسماعی و استاد مشاور عزیزمان جناب آقای دکتر فریدبرز معظمی که بابت دل توجبه و

الطاف بی شائبه شان ما را در انجام این مهم یاور بودند.

تقدیم به:

۱- جناب آقای دکتر شکر الهی

۲- جناب آقای دکتر درفش

۳- سرکار خانم دکتر صفری

آنانی که محبت های صمیمانه شان همواره روشن گر راهمان بود.

تقدیم به:

الگوی وفا و مهربانی

سرچشمه تاابد جاری عشق

مادرم

او که همواره تندیس مهر بود و مصداق فداکاری

تقدیم به:

الگوی شہامت و صداقت

ستون استوار زندگی

پدرم

او که تلاش یک عمرش پرورش دهنده نهال وجودم بود.

به پاس یک عمر ایثارشان بوسه ای به عظمت آفرینش بردستان همیشه پر تلاششان خواهیم نهاد

تقدیم به:

خواهران و برادران عزیزم به پاس همه محبتها و جایتهای همیشگی شان

تقدیم بہ:

نہایت احسانم

ساکنان قلم

آنان کہ ہمارے دوستان دارم

پدر و مادر کے تقدیم

تقدیم بہ:

خواہر و برادران عزیزم

یاوران دیرین

دوستان ہمیشگی ام

(ہمدی)

تقدیم بہ ہمہ کسانیکہ دوستمان داریم



## چکیده:

مقایسه اثربخشی تجویز قبل از شروع درمان سلکوکسیب و ژلوفن بر کاهش درد پس از درمان اندودنتیک در دندانهای وایتال

سابقه و هدف: کنترل درد قبل و بعد از درمان کانال ریشه همواره یک مقوله مهم در دندانپزشکی است. داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (NSAIDs) متداولترین گروه دارویی برای کنترل درد پس از درمان کانال ریشه بوده، بصورت پیش درمانی هنگام درمان بیماران نیازمند به درمان کانال ریشه نیز بکار می روند. طی دهه گذشته نسل جدیدی از داروهای NSAIDs ساخته شده اند که اثربخشی بالایی دارند مثل سلکوکسیب که COX-2 را مهار می کند و عوارض گوارشی کمتری دارد و همچنین ژلوفن که کپسول ژلاتینی از ایبوپروفن 400 mg است که به دلیل فرم ژلاتینی خود نسبت به ایبوپروفن عوارض گوارشی کمتر و اثربخشی بالاتری دارد.

از آنجا که مطالعات کافی در زمینه قدرت تسکین بخشی این گروه از داروها در مقایسه با سایر مسکن های متداول در کنترل درد بیماران تحت درمان کانال ریشه صورت نگرفته، لذا تحقیق با هدف مقایسه اثر ضد دردی سلکوکسیب 200 mg ( مهار کننده انتخابی آنزیم سیکلواکسیژناز-۲ ) با ژلوفن 400 mg (کپسول ژلاتینی از ایبوپروفن 400 mg) با تجویز پیش از درمان در کنترل درد پس از درمان کانال ریشه انجام پذیرفت.

مواد و روشها: در این مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دوسوکور، تعداد ۹۰ بیمار انتخاب شده، تحت درمان کانال ریشه (RCT) قرار گرفتند. بیماران به ۳ گروه ۳۰ نفری تقسیم شدند.

تعداد بیماران مرد، ۳۴ نفر و تعداد بیماران زن ۵۶ نفر بودند همچنین طیف سنی، بیماران ۱۹ تا ۵۱ ساله را شامل می شد. کپسول ها که شامل سلوکوکسیب، ژلوفن و دارونما بودند ۱ ساعت قبل از شروع درمان به صورت دوسوکور به بیماران داده شدند به طوریکه دانشجو و بیمار از نوع دارو اطلاع نداشتند. سپس در طی یک پرسشنامه که به بیماران داده شد در فواصل زمانی مختلف (قبل از درمان، ۴، ۸، ۱۲، ۲۴، و ۴۸ ساعت پس از شروع درمان) میزان درد بیماران با استفاده از معیار (Visual Analog Scale)VAS ثبت شد. یافته های بدست آمده با استفاده از آزمونهای *Multiple Comparisons, repeated measurement* ، *oneway Anova* با کمک نرم افزار آماری SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند و مقادیر  $P < 0/05$  معنی دار تلقی گردید.

**یافته ها:** نتایج مطالعه نشان داد که اولاً گذشت زمان خود عامل موثری در کاهش درد به دنبال انجام RCT بوده است. ضمناً در این مطالعه طبق آزمون های آماری چون با خنثی کردن تاثیر دارو، اثر متغیرهای سن و جنس و فک و نوع دندان بی تاثیر نشان داده شد، تنها تاثیر متغیرهای گذشت زمان و نوع دارو بررسی گردید. در ساعات ۸ و ۱۲، سلوکوکسیب و ژلوفن اختلاف معنی داری را در مقایسه با پلاسبو نشان دادند و هر دو به صورت معنی داری درد را در مقایسه با دارو نما کاهش دادند ولی اختلاف معنی داری بین ژلوفن و سلوکوکسیب نبود (با وجودیکه سلوکوکسیب در این ساعات درد را کمی بیشتر از ژلوفن کاهش داده بود). در ساعات ۴، ۲۴، و ۴۸ پس از درمان، اختلاف بین ۳ گروه معنی دار نبود (با وجودیکه در ساعت ۴ میانگین کاهش

α

درد در دارونما مثبت ارزیابی شد و درد کمی افزایش پیدا کرده بود، در حالیکه در دو داروی دیگر میانگین کاهش درد منفی گزارش شد و درد را کاسته بودند).

میانگین کاهش درد در گروه ها بدین ترتیب بودند:

گروه ژلوفن < گروه سلکوکسیب < گروه دارونما : در ۴ ساعت

(گروه ژلوفن = گروه سلکوکسیب) < گروه دارونما : در ۸ ساعت

گروه سلکوکسیب < گروه ژلوفن < گروه دارونما : در ۱۲ ساعت

گروه سلکوکسیب = گروه ژلوفن = گروه دارونما: در ۲۴ و ۴۸ ساعت

نتیجه گیری:

مصرف پیش از درمان دو عدد کپسول سلکوکسیب 200 mg یا ۲ عدد کپسول ژلوفن 400 mg درد پس از درمان کانال ریشه را مخصوصاً در روز اول پس از درمان که میزان درد پس از درمان بیشترین حد خود را دارد، کاسته و از آنها می توان به عنوان داروهای موثر قبل از درمان کانال ریشه جهت کاهش درد اندودنتیک به بیماران تجویز کرد و با توجه به اثر طولانی مدت تر سلکوکسیب همچنین عوارض گوارشی کمتر آن می توان از سلکوکسیب به عنوان داروی Choice جهت بیمارانی که تعداد دوزهای دارویی کمتر در کنار عوارض جانبی گوارشی پایین تر دارویی برای آنها اهمیت دارد برای پیش درمانی اندودنتیک استفاده کرد. (در ساعات اولیه پس از درمان ژلوفن از سلکوکسیب اثر بخش تر است ولی با گذشت زمان و کاهش تاثیر ژلوفن سلکوکسیب با اثر طولانی مدت تر خود از ژلوفن بهتر عمل می کند).

واژگان کلیدی: درد، درمان کانال ریشه، سلکوکسیب، ژلوفن، دارونما

## فهرست

عنوان	صفحه
فصل اول: مقدمه	
- تعریف درد	۱
- مکانیسم درد پالپی	۲
- درد دندانی	۶
- عوامل پیش‌گویی‌کننده درد پس از درمان اندودنتیک	۷
۱. عوامل محرک موجود در پالپ و وضعیت بافت پری‌اپیکال	۱۰
۲. فاکتورهای Iatrogenic (operator controlled)	۱۱
الف) کوتاهتر بودن یا بلندتر بودن طول پکردگی نسبت به اپکس (short of apex / over filling).....	۱۱
ب) باز نگه داشتن دندان	۱۱
ج) استفاده از محرک‌ها و داروهای مختلف داخل کانالی	۱۲
د) بلند بودن پکردگی موقت و در نتیجه اکلوژن	۱۲
ه) پاکسازی ناقص کانال	۱۲
و) over instrumentation	۱۲
ز) درمان یک جلسه‌ای یا دو جلسه‌ای	۱۲
۳. فاکتورهای وابسته به میزبان	۱۵
الف) تحمل بیمار و وجود یا عدم وجود اطمینان (confidence) او به مراحل درمانی	۱۵
ب) وجود درد پیش از درمان (pre-operative pain)	۱۶
ج) سن (age)	۱۷
د) جنس (sex)	۱۸

- ۱۸ ..... گروه دندانی
- ۱۹ ..... سایز ضایعه پری اپیکال
- ۲۰ ..... وجود "sinus tract"
- ۲۰ ..... درمان مجدد اندو (retreatment)
- ۲۱ ..... ۴. فاکتورهای عمومی و سیستمیک

- ۲۲ ..... - استراتژی کنترل درد
- ۲۴ ..... الف) ضد دردهای غیر مخدر
- ۲۷ ..... \* سلکوکسیب و تحقیقات انجام شده در مورد آن
- ۳۴ ..... \* زلوفن و تحقیقات انجام شده در مورد ایبوپروفن
- ۴۰ ..... ب) ضد دردهای مخدر
- ۴۱ ..... ج) کورتیکواستروئیدها
- ۴۳ ..... د) آنتی بیوتیک ها

- ۴۴ ..... - روشهای کنترل فارماکوکینتیک درد
- ۴۴ ..... ۱. استفاده از بی حس کننده های طولانی اثر (long- Action)
- ۴۴ ..... ۲. Flexible Plan
- ۴۵ ..... ۳. تجویز دارو بر طبق برنامه زمان بندی شده
- ۴۶ ..... ۴. پیش درمانی با ضد دردها

۴۹.....	فصل دوم ( مواد و روشها
۵۳.....	آنالیز آماری
۵۴.....	فصل سوم) یافته ها

#### جداول و نمودارها

۵۸.....	جدول ۱.....
۵۸.....	جدول ۲.....
۵۹.....	جدول ۳.....
۶۰.....	جدول ۴.....
۶۱.....	نمودار.....
۶۲.....	فصل چهارم ( بحث و نتیجه گیری
۶۸.....	نمونه پرونده:
۶۹.....	فرم رضایت نامه
۷۰.....	فصل پنجم) مراجع

# فصل اول :

## مقدمه

## مقدمه:

### تعریف درد:

درد یک احساس ساده نیست، بلکه یک رفتار عصبی پیچیده است که حداقل از دو جزء درست شده است: جزء اول، تشخیص یا درک یک تحریک می باشد که توسط پایانه های عصبی ویژه که مسئول انتقال اطلاعات مربوط به تحریک بافتی هستند (nociception) ، حاصل می شود و جزء دوم، واکنش تشخیصی به این درک می باشد.

این حقیقت که تعریف، بیان و فهم درد مشکل است به این دلیل است که راههای زیادی برای توضیح درد وجود دارد. فرهنگ پزشکی دولند، درد را بصورت یک حس کم و بیش لوکالیزه از ناراحتی، اضطراب یا درد ورنج که از تخریب پایانه های عصبی ویژه ناشی می شود، تعریف کرده است. (1) Fields درد را بصورت یک احساس ناخوشایند تعریف نموده که در نقطه خاصی از بدن درک می شود. (2) یک تعریف جامع تر بوسیله انجمن بین المللی مطالعه درد یا IASP (International Association for the study of pain) ارائه شده است که بیان می کند درد یک حس و تجربه روحی ناخوشایند است که در ارتباط با تخریب بالقوه یا بالفعل نسجی یا در ارتباط با عواملی می باشد که چنین تخریب نسجی را ایجاد می کنند. (3)



## مکانیسم درد پالپی:

علت دردهای اندودنتیک تحریکات مضر فیزیکی و یا آزادسازی مدیاتورهای التهابی است که باعث تحریک انتهای اعصاب حس گر درد (nociceptive) می شوند.

دو نوع اصلی اعصاب حس گر درد داریم: A دلتا و C که در پالپ دندان رشته های C بدون میلین در مقایسه با رشته های A دلتا حداقل 3 تا 8 برابر می باشد. (4)

الیاف C نقش اصلی را در دریافت دردهای با منشأ پالپی و پری رادیکولر دارند. سیگنال های حاصل از تحریک A دلتا و C از طریق عصب تری ژمینال به هسته کودالیس (شاخ خلفی مدولاری) در مدولا می رسند. (5) در هسته کودالیس پیام های ورودی ممکن است دچار افزایش (هایپرآلژزیا)، کاهش (آنالژزیا) یا تفسیر اشتباه (referral pain) شوند.

\*سه مشخصه هایپر آلژزیا(پر دردی) عبارتند از:

۱- درد خود به خود

۲- کاهش آستانه درد (allodynia)

۳- افزایش پاسخ دردناک به محرک ها

به واسطه تست های تشخیصی و علائم و نشانه ها می توان به وجود هایپر آلژزیا پی برد: مثلا تست دق در یک دندان نرمال منجر به ناراحتی بیمار نمی شود اما در یک دندان دچار بیماری پالپ و پری رادیکولر به علت کاهش آستانه دردالیاف PDL، دق منجر به درد ناراحت کننده می شود.

گاهی آستانه درد به حدی کاهش می یابد که حرارت ۳۷ درجه بدن هم باعث بروز درد می شود و یا افزایش فشار طی فاز سیستول قلبی، درد ایجاد می کند.

هایپر آلژزیا توسط دو مکانیسم محیطی و مرکزی ایجاد می شود. (6)

Fields، پروسه درد را از تحریک گیرنده های درد اولیه اوران تا تجربه سابژکتیو درد، در چهار مرحله تقسیم بندی کرده است:

القـا (Transduction)، انتقال (Transmission)، تعدیل (modulation) و درک (perception)

القـاء، عبارتست از فعالیت گیرنده اولیه الیاف اوران که بوسیله گرمای شدید، محرک مکانیکی، مواد شیمیایی مضر و سرمای زیان آور تحریک می شوند. این گیرنده ها همچنین بر اثر تحریک مواد شیمیایی دردزا مثل محصولات اسید آراشیدونیک (پروستاگلندین ها و لوکترین ها)، برادی کینین، هیستامین و سروتونین که از بدن در پاسخ به آسیب بافتی تولید شده نیز فعال می شوند. (3)

شواهد نشان می دهند که التهاب و واسطه های التهابی بویژه پروستاگلاندین ها نقش مهمی در ایجاد دردهای دندانی بر عهده دارند. (7) پروستاگلاندینها از یک سو گیرنده های درد را نسبت به تحریک واسطه های التهابی دیگر نظیر برادی کینین و هیستامین حساس می کنند و سبب تقویت اثرات این واسطه های التهابی در ایجاد درد می شوند (8,9) و از سوی دیگر با اثرات عروقی شان به افزایش فشار داخل بافت و تحریک فیزیکی گیرنده های درد منجر می شوند. (8) آسیب غشاء سلولی به همراه آنزیم فسفولیپاز- $A_2$  به تجزیه فسفولیپیدهای غشاء سلولی به اسید آراشیدونیک منجر می گردد. (8,10)

اسید آراشیدونیک توسط آنزیم های سیکلواکسیژناز و لپواکسیژناز به پروستاگلندینها و دیگر واسطه های التهابی تبدیل می شود. (10,11) دو ایزوفرم از آنزیم سیکلواکسیژناز در بدن یافت می شود: سیکلواکسیژناز-1 (COX-1) و سیکلواکسیژناز-2 (COX-2). COX-1 در اکثر سلولها به عنوان آنزیم ساختمانی محسوب می شود (house keeping enzyme) و به نظر می آید پروستاگلوئیدهای حاصل از آن در هموستازهای (homeostasis) نرمال بدن مانند: تنظیم واکنشهای عروقی، هماهنگ کردن اعمال هورمونهای در گردش، ترشح بیکربنات در مخاط معده، تنظیم جریان خونی کلیوی و عملکرد نرمال پلاکت نقش دارند. (10,12)

آنزیم سیکلواکسیژناز-2 به طور طبیعی در بافتها (بجز کلیه) حضور ندارند. این آنزیم به هنگام التهاب، توسط محرکهای شیمیایی نظیر سایتوکاینها (TNF-alfa, IL-1 beta) لپوپولی ساکارید، فاکتورهای رشد TGF-beta، فاکتور رشد اپیدرمال، فاکتور رشد مشتق از پلاکت و فاکتور رشد فیبروبلاست و رادیکالهای آزاد تولید شده در بافت های ملتهب ساخته می شود. (10)

مطالعات ایمونوهیستولوژیکی آنزیم سیکلواکسیژناز-2 در پالپ دندان انسان مشخص کرده است که پالپهای ملتهب در بردارنده سلولهای حاوی سیکلواکسیژناز-2 هستند در حالیکه این سلولها به تعداد بسیار کمی در پالپ نرمال یافت می شوند. (12)

همان طور که گفته شد پس از تحریک گیرنده های مخصوص درک درد (nociceptors)، شامل الیاف اوران C و A-delta، اطلاعات از طریق اعصاب تری ژمینال به هسته کودالیس که در بصل النخاع قرار گرفته منتقل می شوند (transmission)

Modulation تا حد زیادی در بصل النخاع و شاخ های خلفی نخاع اتفاق می افتد و درک

(perception) عمدتاً نتیجه فعالیت نواحی بالای مغز نظیر قشر مخ است. (3)