

مقایسه اثرات تسکینی استامینوفن کدئین و استامینوفن کدئین- کافئین در دردهای ارتودونتیک میزان تاثیر آنها در حرکت دندان

*ولی ا... آرش (DDS) **علی اکبر مقدم نیا (Ph.D) *** مریم عموزاده (DDS)

چکیده

سابقه و هدف: کنترل درد حین درمان‌های ارتودونتیک یکی از خواسته‌های مهم پزشک و بیمار است. از طرف دیگر تغییر در حرکت دندان در هنگام استفاده از مسکن‌ها نیز از نظر ارتودونتیک مطلوب نمی‌باشد. هدف از انجام این مطالعه، مقایسه اثر تسکینی استامینوفن کدئین تها و استامینوفن کدئین به همراه کافئین در دردهای ارتودونتیک و بررسی میزان تاثیر آنها در حرکت ارتودونتیک دندان‌ها می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دوسو ناگاه بر روی ۱۸ نفر از بیماران داوطلب ارتودونتیک ثابت جهت بررسی درد و حرکت دندان انجام شد. بیماران در دو گروه استامینوفن کدئین ($300\text{ mg} + 20\text{ mg}$) و استامینوفن کدئین + کافئین (40 mg) قرار گرفتند. به بیماران دو دوز دارو، دوز اول $5/5$ ساعت قبل و دوز دوم ۸ ساعت بعد از جایگذاری chain برای حرکت دیستالی دندان نیش (Canine) تجویز شد. سپس میزان درد در این بیماران با استفاده از مقیاس VAS خطی ده سانتی‌متری اندازه‌گیری شد. فاصله بین دندان‌های نیش و آسیاب کوچک (Premolar) دوم قبل از جایگذاری chain دو طرفه فک بالا و نیز در روزهای هفتم و چهاردهم به منظور تعیین میزان حرکت دندانی اندازه‌گیری شد.

یافته‌ها: در روند تغییرات درد، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مشاهده شد ($p=0.048$) و استامینوفن کدئین + کافئین اثر ضد دردی با سرعت بیشتری ایجاد کرد. بیشترین اختلاف در میزان کنترل درد بین دو گروه، ۶ ساعت بعد از درمان رخ داد و از روز دوم به بعد، شدت درد در هر گروه کاهش یافت. حد اکثر شدت درد در گروه استامینوفن کدئین بر اساس مقیاس VAS ($4/67 \pm 0.96$) و در گروه استامینوفن کدئین کافئین ($2/44 \pm 0.07$) بود که در هر دو گروه ۱۷ ساعت بعد از جایگذاری Chain روی داد. در میزان حرکت دندان در دو گروه، اختلاف معنی‌داری مشاهده نشد. استنتاج: کافئین باعث افزایش اثر ضد دردی استامینوفن کدئین گردید اما تغییری در میزان حرکت مشاهده نشد. بنابراین برای کاهش دوز و عوارض جانبی احتمالی داروهای ضد درد از جمله استامینوفن در درمان‌های ارتودونتیک، مصرف همزمان کافئین توصیه می‌شود.

واژه‌های کلیدی: کافئین، استامینوفن کدئین، ارتودونتیک، حرکت دندان

* استادیار ارتودونتیک دانشگاه علوم پزشکی بابل

** دانشیار فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی بابل

*** دندانپزشک عمومی

**** تاریخ دریافت: _____ تاریخ اصلاحات: _____ تاریخ تصویب: _____

مقدمه

استامینوفن اثر قابل توجهی بر حرکت دندانی ندارد، در حالی که آسپرین و ایبوپروفن سبب کاهش حرکت می‌شوند^(۱,۵)، که برای اعمال ارتودونتیک مناسب نمی‌باشدند. لذا می‌توان استامینوفن را داروی ضد درد مناسبی برای کاهش ناراحتی‌های مرتبط با اعمال ارتودونتیک دانست^(۷). با توجه به این که کافین سبب افزایش تحرک دستگاه گوارش می‌شود^(۶,۸)، احتمالاً می‌تواند با افزایش سرعت جذب، منجر به بهبود بازدهی بدنی داروهایی چون استامینوفن کدئین گردد. اثرات تداخلی کافین و ایبوپروفن و استامینوفن قبله به اثبات رسیده است^(۸,۵).

با توجه به مصرف فراوان فراورده‌های استامینوفن حاوی کدئین در ایران و با توجه به اثرات تداخلی کافین، این مطالعه با هدف مقایسه اثرات ضد دردی استامینوفن کدئین تنها و به همراه کافین برای کنترل دردهای ارتودونتیک و اثر بر حرکت دندانی انجام شده است.

مواد و روش‌ها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دو سو نآگاه انجام گردید.

داروها:

داروهای مورد استفاده در این تحقیق، استامینوفن (۳۲۵ میلی گرم) کدئین (۲۰ میلی گرم تهیه شده از تولیدات ساخت داخل) و کافین (۴۰ میلی گرم از شرکت سیگما) بود.

بیماران:

این مطالعه بر روی ۲۲ نفر و در دو گروه انجام گردید. چهار نفر از شرکت کنندگان بنا به دلایل شخصی از مطالعه خارج شدند. هیچ کدام از افراد،

کنترل درد حین درمان‌های ارتودنی، خواسته حیاتی پزشکان و بیماران می‌باشد. تحقیقات محدودی برای کنترل دردهای ارتودنی صورت گرفته است. بیماران، درد را به عنوان یکی از بدترین جنبه‌های درمان‌های ارتودنی و بهترین دلیل برای عدم ادامه درمان توصیف می‌کنند و در مقایسه با دردهای مربوط به کشیدن دندان، شیوع (Incidence) و شدت (Severity) دردهای ارتودنی را بیش تر می‌دانند. افراد مختلف، پاسخ متفاوتی به درد می‌دهند که به نظر می‌رسد به خاطر تفاوت آستانه درد در آن‌ها باشد. اثرات سن، جنس و بزرگی نیرو در دردهای ارتودنی مشخص نشده است^(۱).

اطلاعات داروشناسی اندکی در مورد رابطه موجود بین رژیم‌های دارویی و درمان ارتودنی در دسترس می‌باشد. در مورد استفاده از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) مانند ایبوپروفن و آسپرین، اختلاف آرا وجود دارد. بعضی مطالعات تجربی روی حیوانات نشان می‌دهند که NSAID ممکن است مانع سرعت (rate) مطلوب حرکت شود. اما نتایج متفاوتی در مطالعات بالینی گزارش شده‌اند^(۳,۴).

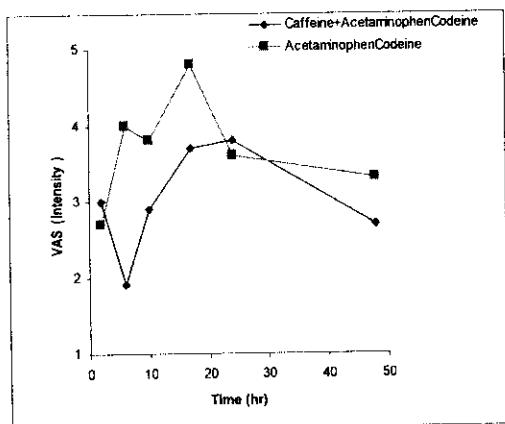
از آن جایی که پروستاگلاندین‌ها در حرکت دندان مداخله می‌کنند و نیز داروهای NSAIDs مانع تبدیل اسید آراشیدونیک به پروستاگلاندین‌ها می‌گردد^(۴) ممکن است مانع سرعت مطلوب حرکت دندان شوند. لذا استفاده از فراورده‌های دیگری که اثرات ضد التهابی بر جسته‌ای ندارند و به طور مرکزی عمل می‌کنند؛ همانند استامینوفن، برای کنترل درد در ارتودنی بدون اثر واضح بر حرکت دندانی، ارجحیت دارند^(۲). بر اساس یافته‌های اخیر، کافین بر خلاف داروهای NSAIDs ممکن است سبب مهار گسترش آسیب‌های حاد مخاط معده شود^(۶,۵). مطالعات نشان داده‌اند که

نایپارامتری Kruskal-Wallis و Mann-Whitney نیز استفاده به عمل آمد. اختلاف بین داده با $p < 0.05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

(الف) آزمون سنجش درد:

نتایج بررسی VAS در دو گروه دریافت کننده استامینوفن کدئین تنها و استامینوفن کدئین + کافئین در نمودارهای شماره ۱ و ۲ نشان داده شده است. با توجه به نمودار شماره ۱، مشخص می شود که شدت درد در گروه کافئین در ساعت ششم بعد از جایگذاری Chain، به طور قابل ملاحظه ای نسبت به گروه استامینوفن کدئین تنها کاهش یافته است. مقایسه زمان ساعت ششم درد با استفاده از آزمون Mann-Whitney نشان داد که کاهش شدت درد در گروه کافئین به طور معنی داری با گروه دیگر وجود دارد ($p = 0.03$). در گروه استامینوفن کدئین تنها، شدت درد تا ساعت ۱۷ پس از مصرف، نسبت به گروه کافئین، سیر صعودی را طی کرده است (نمودار شماره ۱).



نمودار شماره ۱: مقایسه شدت درد بر اساس مقیاس VAS در دو گروه بر حسب زمان سنجش درد. تفاوت دو گروه در زمان ساعت ششم معنی دار است ($p = 0.03$).

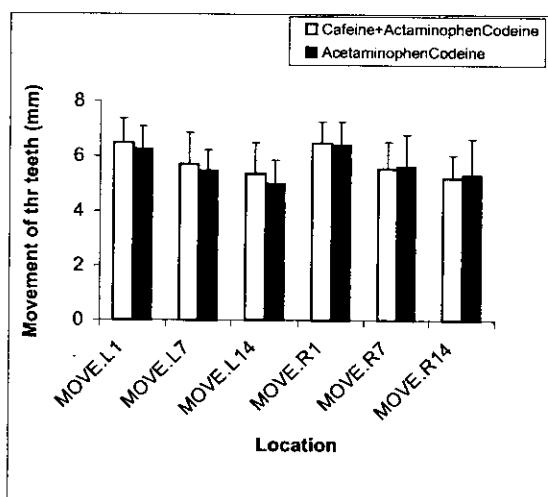
بیماری سیستمیک یا موارد منع مصرف استامینوفن کدئین و کافئین را نداشتند. بیماران در محدوده سنی ۱۶-۳۲ سال بوده و از چند ساعت قبل از شروع درمان، داروی ضد درد و آنتی بیوتیک دریافت نکرده‌اند. ضمناً بیماران دارای درد دندان نیز نبودند. آنان قادر به خواندن، درک و تکمیل پرسشنامه بودند و قبل از تحت درمان ارتودونسی قرار نگرفته بودند. پس از کشیدن دندان در اولین جلسه، برای حرکت دیستالی نیش‌های فک بالا از Chain (وسیله الاستیک سه حلقه‌ای برای اعمال فشار کنترل شده در ارتودونسی) بین دندان نیش و آسیاب کوچک دوم به صورت دو طرفه استفاده شد. بنا به توصیه کارخانه سازنده (شرکت دنتاروم، آلمان) زمان استفاده از این Chain دو هفته می‌باشد. بیماران به دو گروه تقسیم شدند. گروه اول، استامینوفن کدئین تنها و گروه دوم، استامینوفن کدئین به همراه کافئین دریافت نمودند. از بیماران خواسته شد تا میزان درد خود را در ساعت‌های ۱۰، ۱۷، ۲۴، ۲۶ و روزهای دوم، سوم و هفتم پس از جایگذاری Chain تعیین کنند. فاصله بین دندان‌ها توسط کولیس ورنیه دیجیتالی (با دقت ۰.۲ میلی‌متر) اندازه‌گیری و ثبت گردید. همین کار یک هفته و دو هفته بعد از گذاشتن Chain تکرار شد. تمامی تست‌های سنجش درد بر اساس معیار سنجش VAS ۱ انجام شد.

آمار:

داده‌ها در جداولی جمع‌آوری شده و با استفاده از نرم افزار آماری SPSS مورد بررسی قرار گرفتند. برای تعیین توزیع داده‌ها از آزمون کولموگروف- اسمیرنوف استفاده شده و نشان داده شد که داده‌های از گذاری توزیع هنجر برخوردار هستند. داده‌ها با آزمون‌های Repeated Measurement آزمون T و مجدور کای دو مورد تحلیل قرار گرفتند. همچنین برای مقایسه دو روش، علاوه بر آزمون T از آزمون‌های ANOVA post hoc Tukey و آزمون‌های

1. Visual Analog Scale

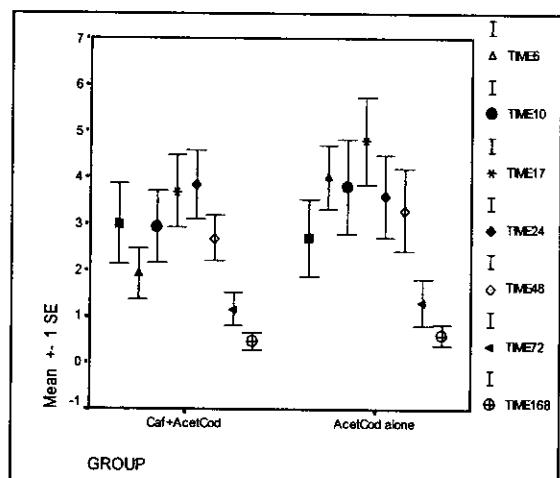
Chain دندانی در روزهای ۱، ۷ و ۱۴ پس از جایگذاری در هیچ یک از نقاط تلاقی دو گروه، تفاوت معنی‌داری ندارد؛ به عبارت دیگر کافئین نتوانست یافته‌های حرکت دندانی را تغییر دهد (نمودار شماره ۳).



نمودار شماره ۳: مقایسه میزان حرکت دندانی (بر حسب میلی‌متر) در روزهای اول، هفتم و چهاردهم پس از جایگذاری Chain در دو گروه مطالعه در محل (location) (dندان‌های سمت راست و چپ، L:left ، R:right ، ۱، ۷ و ۱۴، منظور روزهای اول، هفتم و چهاردهم بعد از قرار دادن Chain است.

همچنین با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه با آزمون Tukey post hoc، مقایسه‌ای در مورد حرکت دندانی در داخل گروه‌های درمانی صورت گرفت. مقایسه نقاط حرکت در روزهای اول، هفتم و چهاردهم پس از جایگذاری Chain در داخل گروه کافئین تفاوت معنی‌داری را نشان داد ($p = 0.02$). البته چنین تیجدهای نیز در یافته‌های داخل گروهی گروه درمانی فاقد کافئین نیز مشاهده گردید. آزمون Tukey در مورد حرکت دندانی در گروه کافئین نشان داد که فقط میزان حرکت در دندان‌های چپ در روز اول با راست در روز چهاردهم و راست روز اول با راست روز چهاردهم اختلاف

توزیع Mean Rank نقاط مختلف در مقاطع زمانی مورد استفاده در گروه‌های درمانی نیز تفاوت قابل توجهی را در دو گروه نشان می‌دهد. این تغییرات در نمودار شماره ۲ نشان داده شده است. مقایسه داخل گروهی گروه استامینوفن کدئین تنها، با استفاده از آزمون آماری ناپارامتری Kruskal-Wallis نشان داد که تغییرات با تفاوت معنی‌داری بروز نموده‌اند ($p=0.007$). همچنین با استفاده از این آزمون در گروه کافئین نیز چنین تغییرات معنی‌داری به طور داخل گروهی و در مقایسه با نقاط مختلف دیده شده است ($p = 0.002$). این مقایسه نشان داد که تغییرات در مقاطع زمانی، از تصویر معنی‌داری در هر گروه تعیت می‌کند.



نمودار شماره ۲: توزیع Mean Rank شدت درد در دو گروه بر حسب زمان‌های اندازه‌گیری (بر حسب ساعت) مقیاس VAS در دو گروه مورد مطالعه. مقایسه داخل گروهی در هر گروه تفاوت‌های معنی‌داری نشان می‌دهد.

ب) وضعیت حرکت دندانی: یافته‌های مربوط به سنجش حرکت دندانی در نمودار شماره ۳ خلاصه شده‌اند. آزمون آماری T-test در مقایسه محل‌های مورد سنجش در دندان‌ها از نظر حرکت دندانی به صورت دو به دو نشان داد که حرکت

اثرات مشابهی را با داروهای ضد درد تنها ایجاد می‌کنند (۱۳۸). در حالی که تعداد دیگری از محققین نشان داده‌اند که کافئین اثرات ضد دردی NSAIDs را تقویت می‌کنند (۱۴۸،۱۵)؛ یافته‌های این مطالعه و مطالعه قبلی در مورد درد اندوتونیک (۱۶) نیز با یافته‌های موافق همخوانی دارد. این مسأله به وضوح در نمودارهای شماره ۱ و ۲ استناد شده است. به هر حال بر اساس مطالعات موافق فراوانی که در مورد اثرات مثبت کافئین در تقویت اثرات ضد دردی NSAIDs در دست است، کافئین عملاً به عنوان یک عامل کمکی موثر شناخته شده است (۱۰). این مشاهدات نشان می‌دهند که افزودن کافئین به داروهای ضد درد نه تنها اثرات ضد دردی را افزایش می‌دهد بلکه تصویر عوارض جانبی آن‌ها را نیز اصلاح می‌نماید.

ممکن است کافئین هم با تداخل اثر فارماکوکیتیکی و هم فارماکودینامیکی سبب افزایش اثرات ضد دردی NSAIDs شود (۸). در مدل‌های حیوانی درد نشان داده شد که کافئین حتی به تنها یکی تواند سبب بروز اثر Antinociceptive و اثر ضد درد قابل توجهی گردد. بعضی از گزارش‌های نشان می‌دهند که مصرف سیستمیک آن منجر به اثرات Antinociceptive در آستانه درد می‌شود (۱۷،۱۸). ولی برای بروز اثرات ضد دردی ذاتی کافئین در آزمون hot-plate نیاز به دوزهای بسیار بالاتر از دوز همراه کمکی با NSAIDs است (۱۹،۱۸). هر چند کافئین به تنها یکی در مدل‌های حیوانی سبب اثرات ضد دردی می‌شود، اولاً در مقادیر بالا و ثانياً تحت شرایط خاص، این اثرات را بروز می‌دهد. البته این مسأله در انسان به اثبات نرسیده است. در واقع مشخص نیست که اثرات تقویتی در انسان ممکن است حاصل جمع اثرات کافئین به تنها یکی و یا اثرات ترکیب کافئین و NSAIDs باشد. غیر از اثر ذاتی فارماکودینامیکی، ممکن است اثرات فارماکوکیتیکی کافئین نیز در این امر دخیل

معنی داری نشان داده است ($p=0.18$). علاوه بر این در گروه استامینوفن کدئین تنها فقط در نتایج میزان حرکت دندانی سمت راست روز اول با چپ روز چهاردهم اختلاف معنی داری وجود داشته است ($p=0.033$). این تفاوت‌های داخل گروهی درحالی است که بین گروه‌های مطالعه، تفاوتی دیده نمی‌شود.

بحث

در این مطالعه مشخص شد که کافئین موجود در ترکیب استامینوفن کدئین سبب می‌شود تا اثرات ضد دردی در مقایسه با استامینوفن کدئین تنها در ساعت ششم زودتر ظاهر شده و از میزان درد به طور قابل ملاحظه‌ای کاسته شود. در حالی که در گروه استامینوفن تنها تا ساعت ۱۷ پس از جایگذاری Chain از شدت درد کاسته نشد. این تغییر مربوط به اعمال اثرات کافئین در افزایش اثرات ضد دردی استامینوفن کدئین می‌باشد. کافئین به طور گسترده‌ای به عنوان یک داروی کمکی برای داروهای ضد درد مصرف شده است (۱۲ تا ۱۹). فرمولاسیون‌های حاوی ترکیبات کافئین با تعداد متنوعی از داروهای NSAIDs تا کنون ساخته و وارد بازار شده‌اند. در گذشته نیز در ایران فرمولاسیون‌های حاوی کافئین مثل قرص‌های A.C.A یا آکسار و یا قرص ارگوتامین ۵ که حاوی کافئین می‌باشد، تهیه و وارد بازار شده بودند. اخیراً نیز کپسول‌های معروف به Novafen (حاوی استامینوفن، ایبوپروفن و کافئین) نیز وارد بازار دارویی ایران شده است که اتفاقاً مورد استقبال نیز قرار گرفته است. هر چند تصور می‌شود که کافئین یک داروی کمکی برای بهبود فاکتورهای فارماکوکیتیکی داروهای دیگر می‌باشد (۸)، توانایی آن برای افزایش عملی پاسخ به داروهای ضد درد NSAIDs مورد توجه تمامی محققین نیست. مطالعات بالینی انجام شده در سال‌های دهه ۱۹۶۰ تا ۱۹۷۰ نتایجی را به دست داده‌اند که نشان می‌دهد ترکیبات حاوی کافئین و NSAIDs

دیده شده است(۱). در مطالعه Ngan (۱۹۹۴) نیز از روز دوم به بعد درد و ناراحتی کاهش یافته است(۶).

از آن جایی که لازمه کنترل درد طی درمان‌های ارتودونتسی، استفاده از داروهای ضددرد می‌باشد، بدینه است باید دارویی انتخاب شود که مانع حرکت دندان نشود. بررسی نشان داد اختلاف معنی‌داری در میزان حرکت دندان در روزهای هفتم و چهاردهم پس از جایگذاری chain بین دو گروه درمانی وجود ندارد. استامینوفن اگرچه تا حدی ستر PG محیطی را مهار می‌کند، بر حرکت دندان تاثیر نمی‌گذارد. این موضوع توسط مطالعات بسیاری به اثبات رسیده است(۴). از آن جایی که کافینین نیز فعالیت مهاری استامینوفن را در سیکلاکسیژنаз بافتی زیاد نمی‌کند(۸)، در میزان PG تغییری حاصل نشده و در نتیجه حرکت دندان تحت تاثیر قرار نمی‌گیرد.

براساس این بررسی، رژیم‌های درمانی مورد استفاده در حرکت دندان تاثیر معنی‌داری نداشته و به نظر می‌رسد برای نشان دادن اثر دقیق این رژیم‌ها بر حرکت، مطالعات بیشتری نیاز باشد. بنابراین به نظر می‌رسد به خاطر اثر کافینین در بهبود روند تسکین درد و نیز بی‌تأثیر بودن آن در حرکت بهتر باشد در درمان‌های ارتودونتسی از کافینین به عنوان داروی کمکی استفاده شود تا از طرفی هم بتوان دوز داروی ضد درد را نسبتاً پایین نگه داشت و لذا از عوارض جانبی احتمالی آن کاست و هم به بروز اثرات ضد دردی و تسکینی در بیماران سرعت بخشد.

سپاسگزاری

بدین‌وسیله از مساعدت جناب آقای محمود حاجی احمدی و زحمات بی‌دریغ خانم ذاکر عباسی (در بخش فارماکولوژی دانشگاه)، خانم غصنفری و کارکنان محترم درمانگاه ارتودونتسی دکتر آرش تشکر می‌گردد.

باشد. گزارش‌های زیادی وجود دارند که نشان می‌دهند کافینین غلظت پلاسمایی آسپرین را افزایش می‌دهد (۱۲، ۲۰). در واقع کافینین سبب افزایش بازدهی بدنی داروهای NSAIDs، با افزایش جذب یا کاهش حذف این داروها می‌شود(۱۰). این مسئله ممکن است مبنی بر مشاهداتی باشد که نشان می‌دهد کافین اسیدیته گوارشی و جریان خون کبدی و معدی را تغییر می‌دهد (۲۳، ۲۲). به هر حال افزایش اثرات ضد دردی NSAIDs و نیز داروهای ضد درد دیگر را در حضور کافین می‌توان به افزایش اثرات فارماکودینامیکی یا کیتیکی نسبت داد. هرچند توجیه کیتیکی، بیشتر مورد قبول محققین قرار گرفته است. علاوه بر این با توجه به مهار آسیب‌های حاد گوارشی NSAIDs در حضور کافین، این امکان وجود دارد که در حضور کافین، مقادیر بالاتری استفاده شود. با توجه به یافته‌های این مطالعه، خصوصاً اثر قابل توجه ضد دردی در ساعت ششم در مقایسه با گروه استامینوفن کمین نهان، می‌توان این اثر افزایشی را عمدتاً ناشی از تداخل فارماکوکیتیکی کافین دانست که در اینجا قابل توجیه است.

یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که حداکثر شدت درد در هر دو گروه درمانی، ۱۷ ساعت بعد از جایگذاری chain رخ می‌دهد که شاید علت آن کاهش غلظت خونی این داروها در این ساعت و یا این که شدت خیلی بالای درد به دلیل حرکات ارتودونتیک دندان باشد. همچنین از پایان روز دوم تا روز هفتم در هر دو گروه روند کاهشی در شدت درد مشاهده می‌شود که شاید علت این امر کاهش تدریجی میزان نیروی وارده توسط chain طی این روزها و یا تطابق پذیری بیماران باشد. این یافته با مطالعه Bernhardt و همکارانش (۲۰۰۱) مشابه بود. در مطالعه آن‌ها که با ایبوپروفن درمانی (قبل و بعد از عمل) انجام شد، حداکثر شدت درد ۱۷ ساعت بعد از جایگذاری separator بوده و روند کاهش درد از روز دوم به بعد

فهرست منابع

1. Bernhardt MK, Southard KA, Batterson KD, Logan HL, Baker KA, Jakobsen JR. The effect of preemptive and/or postoperative ibuprofen therapy for orthodontic pain. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2001; 120(1): 20-7.
2. Bergius M, Berggren U, Kiliaridis S. Experience of pain during an orthodontic procedure. *Eur J Oral Sci* 2002; 110(2): 92-8.
3. Walker JB, Buring SM. NSAID impairment of orthodontic tooth movement. *Ann Pharmacother* 2001; 35(1): 113-5.
4. Kehoe MJ, Cohen SM, Zarrinnia K, Cowan A. The effect of acetaminophen, ibuprofen, and misoprostol on prostaglandin E2 synthesis and the degree and rate of orthodontic tooth movement. *Angle Orthod* 1996; 66(5): 339-49.
5. McQuay HJ, Angell K, Carroll D, Moore RA, Juniper RP. Ibuprofen compared with ibuprofen plus caffeine after third molar surgery. *Pain* 1996; 66(2-3): 247-51.
6. Ngan P, Wilson S, Shanfeld J, Amini H. The effect of ibuprofen on the level of discomfort in patients undergoing orthodontic treatment. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1994; 106(1): 88-95.
7. Roche JJ, Cisneros GJ, Acs G. The effect of acetaminophen on tooth movement in rabbits. *Angle Orthod* 1997; 67(3): 231-6.
8. Granados-Soto V, Castaneda-Hernandez G. A review of the pharmacokinetic and pharmacodynamic factors in the potentiation of the antinociceptive effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs by caffeine. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1999; 42(2): 67-72.
9. Laska EM, Sunshine A, Mueller F, Elvers WB, Siegel C, Rubin A. Caffeine as an analgesic adjuvant. *JAMA* 1984; 251(13): 1711-8.
10. Sawynok J, Yaksh TL. Caffeine as an analgesic adjuvant: a review of pharmacology and mechanisms of action. *Pharmacol Rev* 1993; 45(1): 43-85.
11. Sawynok J. Pharmacological rationale for the clinical use of caffeine. *Drugs* 1995; 49(1): 37-50.
12. Sawynok J, Reid A. Caffeine antinociception: role of formalin concentration and adenosine A1 and A2 receptors. *Eur J Pharmacol* 1996; 298(2): 105-11.
13. Moertel CG, Ahmann DL, Taylor WF, Schwartau N. Relief of pain by oral medications. A controlled evaluation of analgesic combinations. *JAMA* 1974; 229(1): 55-9.
14. Forbes JA, Beaver WT, Jones KF, Kehm CJ, Smith WK, Gongloff CM, et al. Effect of caffeine on ibuprofen analgesia in postoperative oral surgery pain. *Clin Pharmacol Ther* 1991; 49(6): 674-84.
15. Laska EM, Sunshine A, Zighelboim I, Roure C, Marrero I, Wanderling J, et al.

- Effect of caffeine on acetaminophen analgesia. *Clin Pharmacol Ther* 1983; 33(4): 498-509.
16. Madani ZS, Moghadamnia AA, Hajipour Ahmadi M, Shafizadeh B. Comparison of analgesic effect of acetaminophen and acetaminophen codeine with or without caffeine in control of post acute apical periodontitis pain. *J Babol Univ Med Sci* 2002; 4(3): 23-27.
17. Ghelardini C, Galeotti N, Bartolini A. Caffeine induces central cholinergic analgesia. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 1997; 356(5): 590-5.
18. Malec D, Michalska E. The effect of methylxanthines on morphine analgesia in mice and rats. *Pol J Pharmacol Pharm* 1988; 40(3): 223-32.
19. Siegers CP. Effects of caffeine on the absorption and analgesic efficacy of paracetamol in rats. *Pharmacology* 1973; 10(1): 19-27.
20. Thithapandha A. Effect of caffeine on the bioavailability and pharmacokinetics of aspirin. *J Med Assoc Thai* 1989; 72(10): 562-6.
21. Yoovathaworn KC, Sriwatanakul K, Thithapandha A. Influence of caffeine on aspirin pharmacokinetics. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1986; 11(1): 71-6.
22. Debas HT, Cohen MM, Holubitsky IB, Harrison RC. Caffeine-stimulated acid and pepsin secretion: dose-response studies. *Scand J Gastroenterol* 1971; 6(5): 453-7.
23. Onrot J, Shaheen O, Biaggioni I, Goldberg MR, Feely J, Wilkinson GR, et al. Reduction of liver plasma flow by caffeine and theophylline. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 40(5): 506-10.