Archive of SID

پژوهشی

فصلنامه علمی- پژوهش دانشگاه علوم پزشکی مازندران
سال پانزدهم شماره ۴۶ فصل بهار سال ۱۳۸۴

مقایسه اثرات تسکینی استامینوفن کدئین و استامینوفن کدئین- کافئین در دردهای ارتودنسی و 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 ارتودونسی یکی از خواسته‌های مهم پزشک و بیمار است. از طرف دیگر تغییر در حرکت دندان در هنگام استفاده از مسکن‌ها نیز از نظر ارتودنسی مطلوب نمی‌باشد. هدف از انجام این مطالعه، مقایسه اثر تسکینی استامینوفن کدئین تنها و استامینوفن کدئین به همراه کافئین در دردهای ارتودنسی و بررسی میزان تاثیر آن‌ها در حرکت ارتودنتیک دندان‌ها می‌باشد.

مواد و روش‌ها : این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دوسو ناآگاه بر روی ۱۸ نفر از بیماران داوطلب ارتودنسی ثابت جهت بررسی درد و حرکت دندان انجام شد. بیماران در دو گروه استامینوفن کدئین (۳۰۰mg+ ۲۰ mg) و استامینوفن کدئین + کافئین (۴۰mg) قرار گرفتند. به بیماران دو دوز دارو، دوز اول ۰/۵ 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 VASخطی 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=۰/۰۴۸) واستامینوفن 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 مقیاسVAS (Mean ± SEM) ۴/۶۷ ±۰/۹۶ و درگروه استامینوفن کدئین کافئین۰/۶۷ ± ۲/۴۴ بود که در هر دو گروه ۹۷ ساعت بعد از جایگذاریChain 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 ارتودنسی، مصرف همزمان کافئین توصیه می‌شود.

واژه های کلیدی : کافئین، استامینوفن کدئین، ارتودنسی، حرکت دندان

* استادیار ارتودنسی دانشگاه علوم پزشکی بابل
** دانشیار فارماکولوژی دانشگاه علوم پزشکی بابل ✉ بابل : دانشگاه علوم پزشکی بابل، گروه فارماکولوژی،
*** دندانپزشک عمومی

تاریخ دریافت : ـــــ تاریخ انجام اصلاحات : ـــــ تاریخ تصویب : ـــــ

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

کنترل درد حین درمان‌های ارتودنسی، خواسته حیاتی پزشکان و بیماران می‌باشد. تحقیقات محدودی برای کنترل دردهای ارتودنسی صورت گرفته است. بیماران، درد را به عنوان یکی از بدترین جنبه‌های درمان‌های ارتودنسی و بهترین دلیل برای عدم ادامه درمان توصیف می کنند و در مقایسه با دردهای مربوط به کشیدن دندان، شیوع (Incidence) و شدت (Severity) دردهای ارتودنسی را بیش‌تر 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 ارتودنسی مشخص نشده است(۱).

اطلاعات داروشناسی اندکی در مورد رابطه موجود بین رژیم‌های دارویی و درمان ارتودنسی در دسترس می‌باشد. در مورد استفاده از داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDs) مانند ایبوپروفن و آسپیرین، 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،۲).

از آن‌جایی که پروستاگلاندین‌ها در حرکت دندان مداخله می‌کنند و نیز داروهای NSAIDs مانع تبدیل اسید آراشیدونیک به پروستاگلاندین‌ها می‌گردند(۴) ممکن است مانع سرعت مطلوب حرکت دندان شوند. لذا استفاده از فراورده‌های دیگری که اثرات ضد التهابی برجسته‌ای ندارند و به طور مرکزی عمل می‌کنند؛ همانند استامینوفن، برای کنترل درد در ارتودونسی بدون اثر واضح بر حرکت دندانی، ارجحیت دارند(۲). بر اساس یافته‌های اخیر، کافئین بر خلاف داروهای NSAIDs ممکن است سبب مهار گسترش آسیب‌های حاد مخاط معده شود(۶،۵). مطالعات نشان داده‌اند که استامینوفن اثر قابل توجهی بر حرکت دندانی ندارد، در حالی‌که آسپرین و ایبوپروفن سبب کاهش حرکت می‌شوند(۵،۱)، که برای اعمال ارتودونسی مناسب نمی‌باشند. لذا می‌توان استامینوفن را داروی ضد درد مناسبی برای کاهش ناراحتی‌های مرتبط با اعمال ارتودونتیک دانست(۷). با توجه به این که کافئین سبب افزایش تحرک دستگاه گوارش می‌شود(۸،۶)، احتمالا می‌تواند با افزایش سرعت جذب، منجر به بهبود بازدهی بدنی داروهایی چون استامینوفن کدئین گردد. اثرات تداخلی کافئین و ایبوپروفن و استامینوفن قبلا به اثبات رسیده است(۸،۵).

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

مواد و روش ها

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

داروها:

داروهای مورد استفاده در این تحقیق، استامینوفن (۳۲۵ میلی‌گرم) کدئین (۲۰ میلی‌گرم تهیه شده از تولیدات ساخت داخل) و کافئین(۴۰ میلی‌گرم ازشرکت 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. هیچ‌کدام از افراد،

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]
www.SID.ir

Archive of SID

بیماری سیستمیک یا موارد منع مصرف استامینوفن کدئین و کافئین را نداشتند. بیماران در محدوده سنی ۱۶-۱۲ سال بوده و از چند ساعت قبل از شروع درمان، داروی ضد درد و آنتی‌بیوتیک دریافت نکردند. ضمنا بیماران دارای درد دندان نیز نبودند. آنان قادر به خواندن، درک و تکمیل پرسشنامه بودند و قبلا 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 ساعت‌های۱۷،۱۰،۶،۲، ۲۴ و روزهای دوم، سوم و هفتم پس ازجایگذاری Chain تعیین کنند. فاصله بین دندان‌ها توسط کولیس ورنیه دیجیتالی (با دقت ۰/۰۲ 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 [1] انجام شد.

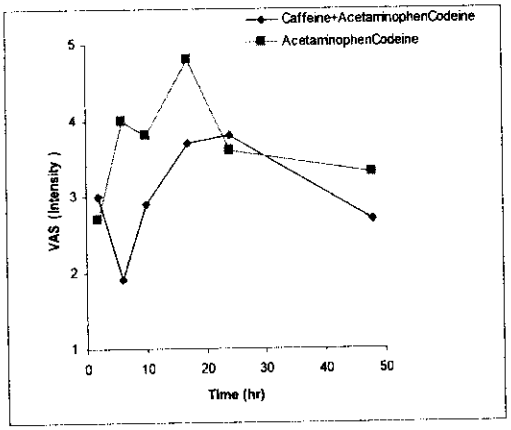
آمار:

داده‌ها در جداولی جمع‌آوری شده و با استفاده از نرم‌افزارآماری SPSS موردبررسی قرارگرفتند.برای تعیین توزیع داده‌ها ازآزمون کولموگروف- اسمیرنوف استفاده شده ونشان دادشدکه داده‌هاازیک توزیع‌هنجار برخوردار هستند. داده‌ها با آزمون‌های Repeated Meseurement، آزمونT و مجذور کای‌دو مورد تحلیل قرار گرفتند. همچنین برای مقایسه دو روش، علاوه بر آزمون T از آزمون‌های ANOVA post hoc Tukey و آزمون‌های ناپارامتری Mann-Whitney و Kruskul-Wallis نیز استفاده به عمل آمد. اختلاف بین داده با $p< ۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

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 می‌شود که شدت درد در گروه کافئین در ساعت ششم بعد از جایگذاری Chain، به طور قابل ملاحظه‌ای 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 معنی‌داری با گروه دیگر وجود دارد ($p = ۰/۰۳$). 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).



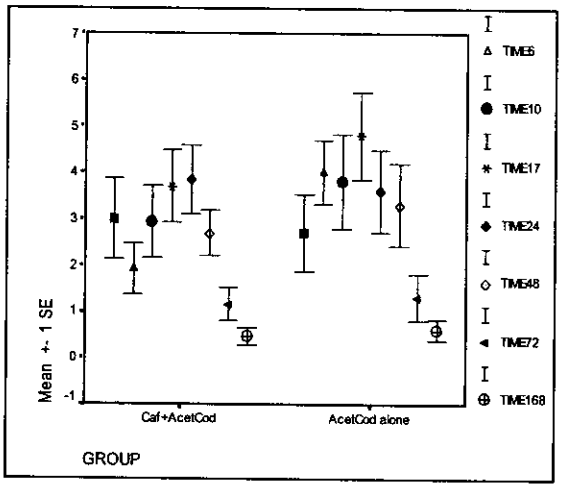
نمودار شماره ۱ : مقایسه شدت درد بر اساس مقیاس VAS در دوگروه بر حسب زمان سنجش درد. تفاوت دو گروه در زمان ساعت شش معنی‌دار است ($p=۰/۰۳$).

1. Visual Analog Scale

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]
www.SID.ir

Archive of SID

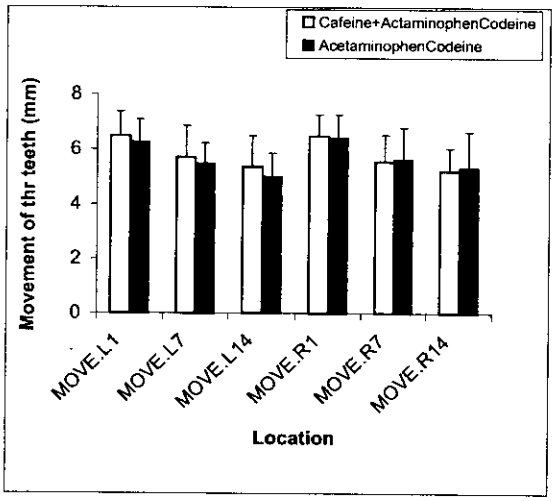
توزیع Mean Rank نقاط مختلف در مقاطع زمانی مورد استفاده در گروه‌های درمانی نیز تفاوت قابل توجهی را در دو گروه نشان می‌دهد. این تغییرات در نمودار شماره ۲ نشان داده شده است. مقایسه داخل گروهی گروه استامینوفن کدئین تنها، با استفاده از آزمون آماری ناپارامتری Kruskal-Wallis نشان داد که تغییرات با تفاوت معنی‌داری بروز نموده‌اند (p=۰/۰۰۷). 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 = ۰/۰۰۲). این مقایسه نشان داد که تغییرات در مقاطع زمانی، از تصویر معنی‌داری در هر گروه تبعیت می‌کند.



نمودارشماره ۲ : توزیع Mean Rank شدت درد در دوگروه برحسب زمان‌های اندازه‌گیری (برحسب ساعت) مقیاس VAS در دو گروه مورد مطالعه. مقایسه داخل گروهی در هرگروه تفاوت‌های معنی‌داری نشان می‌دهد.

ب) وضعیت حرکت دندانی:

یافته‌های مربوط به سنجش حرکت دندانی در نمودار شماره ۳ خلاصه شده اند. آزمون آماری T-test در مقایسه محل‌های مورد سنجش در دندان‌ها از نظر حرکت دندانی به صورت دو به دو نشان داد که حرکت دندانی در روزهای ۱، ۷ و ۱۴ پس از جایگذاری Chain در هیچ یک از نقاط تلاقی دو گروه، تفاوت معنی‌داری ندارد؛ به عبارت دیگر کافئین نتوانست یافته های حرکت دندانی نسبت به گروه فاقد کافئین 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 دوگروه مطالعه در محل (location) دندان‌های سمت راست و چپ. R:right ، L:left و۱، ۷ و۱۴، 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 درمانی‌صورت گرفت. مقایسه نقاط حرکت در روزهای اول، هفتم و چهاردهم پس از جایگذاری Chain در داخل گروه کافئین تفاوت معنی‌داری را نشان داد (p = ۰/۰۲). البته چنین نتیجه‌ای نیز در یافته‌های داخل گروهی گروه درمانی فاقد کافئین نیز مشاهده گردید. آزمون Tukey در مورد حرکت دندانی درگروه کافئین نشان دادکه فقط میزان‌حرکت در دندان‌های چپ در روز اول با راست در روز چهاردهم و راست روز اول با راست روز چهاردهم اختلاف

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]
www.SID.ir

Archive of SID

معنی‌داری نشان داده است (p=۰/۰۱۸). علاوه بر این در گروه استامینوفن کدئین تنها فقط در نتایج میزان حرکت دندانی سمت راست روز اول با چپ روز چهاردهم اختلاف معنی‌داری وجود داشته است (p = ۰/۰۳۳). 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(۹تا۱۲). 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 c که حاوی کافئین می‌باشد، تهیه و وارد بازار شده بودند. اخیرا نیز کپسول‌های معروف به Novafen (حاوی استامینوفن، ایبوپروفن و کافئین) نیز وارد بازار دارویی ایران شده است که اتفاقا مورد استقبال نیز قرار گرفته است. هر چند تصور می‌شود که کافئین یک داروی کمکی برای بهبود فاکتورهای فارماکوکینتیکی 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 اثرات مشابهی را با داروهای ضد درد تنها ایجاد می‌کنند (۱۳،۸). در حالی که تعداد دیگری از محققین نشان داده‌اند که کافئین اثرات ضد دردی NSAIDs را تقویت می‌کند(۱۵،۱۴،۸،۵). یافته‌های این مطالعه و مطالعه قبلی در مورد درد اندودونتیک (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 عملا 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 فارماکوکینتیکی و هم فارماکودینامیکی سبب افزایش اثرات ضد دردی NSAIDs شود(۸). در مدل‌های حیوانی درد نشان داده شد که کافئین حتی به تنهایی می‌تواند سبب بروز اثر Antinociceptive و اثر ضد درد قابل توجهی گردد. بعضی از گزارش‌ها نشان می‌دهند که مصرف سیستمیک آن منجر به اثرات Antinociceptive در آستانه درد می‌شود(۱۸،۱۷). 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 تنهایی در مدل‌های حیوانی سبب اثرات ضد دردی می‌شود، اولا در مقادیر بالا و ثانیا 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 تنهایی و یا اثرات ترکیب کافئین و NSAIDs باشد.

غیر از اثر ذاتی فارماکودینامیکی، ممکن است اثرات فارماکوکینتیکی کافئین نیز در این امر دخیل

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]
www.SID.ir

Archive of SID

باشد. گزارش‌های زیادی وجود دارند که نشان می‌دهند کافئین غلظت پلاسمایی آسپیرین را افزایش می‌دهد (۱۲،۲۰). در واقع کافئین سبب افزایش بازدهی بدنی داروهای NSAIDs، با افزایش جذب یا کاهش حذف این داروها می‌شود(۱۰). این مسأله ممکن است مبتنی بر مشاهداتی باشد که نشان می‌دهد کافئین 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 کافئین می‌توان به افزایش اثرات فارماکودینامیکی یا کینتیکی نسبت داد. هرچند توجیه کینتیکی، بیش‌تر مورد قبول محققین قرار گرفته است. علاوه بر این با توجه به مهار آسیب‌های حاد گوارشی NSAIDs در حضور کافئین، این امکان وجود دارد که در حضور کافئین، مقادیر بالاتری استفاده شود. با توجه به یافته‌های این مطالعه، خصوصا اثر قابل توجه ضد دردی در ساعت ششم در مقایسه با گروه استامینوفن کدئین تنها، می‌توان این اثر افزایشی را عمدتا ناشی از تداخل فارماکوکینتیکی کافئین 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 می دهد که شاید علت آن کاهش غلظت خونی این داروها در این ساعت و یا این‌که شدت خیلی بالای درد به دلیل حرکات ارتودنتیک 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 دیده شده است(۱). در مطالعه Ngan (۱۹۹۴) نیز از روز دوم به بعد درد وناراحتی کاهش یافته است(۶).

از آن‌جایی‌که لازمه کنترل درد طی درمان‌های ارتودنسی، استفاده از داروهای ضددرد می‌باشد، بدیهی 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 سنتز PG محیطی را مهار می‌کند، بر حرکت دندان تاثیر نمی‌گذارد. این موضوع توسط مطالعات بسیاری به اثبات رسیده است(۴). از آن‌جایی‌که کافئین نیز فعالیت مهاری استامینوفن را در سیکلواکسیژناز بافتی زیاد نمی‌کند(۸)، در میزان PG تغییری حاصل نشده و در نتیجه حرکت دندان تحت تاثیر قرار نمی‌گیرد.

براساس این بررسی، رژیم های 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 کافئین در بهبود روند تسکین درد و نیز بی‌تاثیر بودن آن در حرکت بهتر باشد در درمان‌های ارتودنسی از کافئین به عنوان داروی کمکی استفاده شود تا از طرفی هم بتوان دوز داروی ضد درد را نسبتا پایین نگه داشت و لذا از عوارض جانبی احتمالی آن کاست و هم به بروز اثرات ضد دردی و تسکینی در بیماران سرعت بخشید.

سپاسگزاری

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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

www.SID.ir

Archive of SID

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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]
www.SID.ir

Archive of SID

Effect of caffeine on acetaminophen analgesia. ***Clin Pharmacol Ther*** 1983; 33(4): 498-509.

16. Madani ZS, Moghadamnia AA, Haji-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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-09]

www.SID.ir