

## تأثیر داروی سلوکسیب در کاهش تعداد بروفن مصرفی پس از جراحی دندان عقل نهفته

عباس حقیقت\*، ناصر کاویانی<sup>۱</sup>، مریم مشرفی فر<sup>۲</sup>

### چکیده

**مقدمه:** داروهای جدید مهارکننده انتخابی سیکلواکسیژناز ۲ با عنوان کورکسیب‌ها علاوه بر اثرات ضد درد، عوارض گوارشی کمتری نسبت به داروهای غیر استروئیدی دارند. هدف از این مطالعه، تعیین اثر سلوکسیب در کاهش تعداد بروفن مصرفی متعاقب جراحی دندان عقل نهفته بود.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه تجربی کارآزمایی بالینی دو سوکور، ۱۴ بیمار در محدوده سنی ۱۷ تا ۳۰ سال که در نقش شاهد خود نیز بودند، تحت جراحی دندان‌های عقل قرینه با فاصله زمانی دو هفته قرار گرفتند. بطور تصادفی، بنا بر دندان عقل هر سمت، بیمار یک بار در گروه تجربی و بار دیگر در گروه شاهد قرار گرفت. گروه تجربی هر ۱۲ ساعت سلوکسیب ۲۰۰ میلی‌گرم و در صورت وجود درد، بروفن ۴۰۰ میلی‌گرم استفاده نمودند. گروه شاهد در صورت درد، بروفن ۴۰۰ میلی‌گرم مصرف کردند. بیماران درد خود را تا ۴۸ ساعت پس از عمل، در فواصل زمانی تعیین شده به وسیله شاخص VAS و نیز میزان مصرف بروفن در این زمان‌ها را ثبت کردند. یافته‌ها با استفاده از آزمون ویلکاکسون برای داده‌های زوج مورد تحلیل قرار گرفتند.

**نتایج:** بین میانگین شدت درد در دو گروه تجربی و شاهد تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. تعداد بروفن مصرفی در گروه تجربی بطور معنی‌داری کمتر و تعداد کل مسکن مصرفی بیشتر بود. مشکلات گوارشی در گروه تجربی کمتر بود اما تفاوت معنی‌داری دیده نشد.

**نتیجه‌گیری:** با تعیین کاهش مصرف بروفن و بروز مشکلات گوارشی کمتر، استفاده از سلوکسیب ۲۰۰ میلی‌گرم در هر ۱۲ ساعت و در صورت داشتن درد، مصرف بروفن اضافی، یک روش پیشنهادی در افراد با مشکلات گوارشی است. ولی در افراد بدون مشکلات گوارشی، تجویز قرص بروفن بعد از جراحی دندان عقل توصیه می‌شود.

**کلیدواژه‌ها:** سلوکسیب، بروفن، جراحی دندان عقل، شاخص VAS.

\* دکتر عباس حقیقت (استادیار)، گروه جراحی، دانشکده دندان‌پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، خیابان هزارجریب، اصفهان.

haghighat@dnt.mui.ac.ir

۱: استادیار دانشکده دندان‌پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و ۲: دندان‌پزشک.

این طرح با شماره ۳۸۴۰۷۵ در دفتر هماهنگی طرح‌های پژوهشی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان ثبت شده و هزینه‌های آن از طرف این معاونت پرداخت گردیده است.

این مقاله در تاریخ ۸۴/۱۲/۲۱ به دفتر مجله رسیده. در تاریخ ۸۵/۲/۱۶ اصلاح شده و در تاریخ ۸۵/۳/۲۲ تأیید گردیده است.

مجله دانشکده دندان‌پزشکی اصفهان  
۱۳۸۵؛ ۱(۱)۲: ۲۹ تا ۳۳

### مقدمه

داروهای ضد دردی هستند که در جراحی استفاده می‌شوند و نقش مؤثری در کنترل دردهای التهابی دارند. محدودیت بزرگ داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی، حوادث ناخواسته گوارشی، بویژه زخم و خونریزی معده می‌باشد. داروهای ضد التهاب رایج

تجویز ضد دردهایی با اثرات خوب و عوارض جانبی کمتر پس از جراحی دندان مولر سوم نهفته، از دیرباز مورد توجه پژوهشگران بوده است [۱]. داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی بیشترین

مطالعه‌ای برای بررسی زمان اثر ضد درد ایبوپروفن ۴۰۰mg و سلکوکسیب ۲۰۰mg در طی جراحی دندان عقل نهفته انجام شده که در آن ۱۷۹ بیمار در سه گروه بروفن، سلکوکسیب و دارونما قرار گرفتند. با توجه به آنالیز واریانس که برای اندازه‌گیری نمره درد انجام شده، اثر بروفن بطور معناداری بالاتر از سلکوکسیب بوده است. دو گروه دارویی بهتر از دارونما و شروع اثر بروفن نیز بطور معناداری سریع‌تر از سلکوکسیب بوده‌اند. مدت اثر بروفن نیز بیشتر از سلکوکسیب نشان داده شده است [۱۰].

در مطالعه‌ای دیگر، ۱۰۳ بیمار تحت جراحی مولر سوم نهفته فک تحتانی قرار گرفتند. این بیماران در سه گروه سلکوکسیب ۲۰۰mg، ایبوپروفن ۶۰۰ mg و دارونما بررسی شده‌اند که دوز اول را ۸ ساعت قبل از جراحی و دوز دوم را یک ساعت قبل از جراحی دریافت می‌کردند. پس از جراحی، آزمایشات میکرودیالیز در جایگاه عمل برای اندازه‌گیری ترانسودای التهابی انجام شده است. نمونه‌ها هر ۲۰ دقیقه یک بار جمع‌آوری شده‌اند و شدت درد بطور مداوم توسط شاخص VAS (Visual Analog Scale) مشخص شد. سلکوکسیب یک اثر ضد درد حد واسط بین ایبوپروفن و دارونما داشت. یک ارتباط مشابه برای مهار پروستاگلاندین E2 هم مشاهده شد (تولید هر دو ایزوفرم). ایبوپروفن بطور مداوم ترومبوکسان B2 را مهار می‌کند در حالی که سلکوکسیب با دارونما اختلاف نداشت [۱۱].

در یک بررسی، اثرات ضد درد بروفن و سلکوکسیب تفاوتی نداشت [۱۲] و در بررسی دیگر، سلکوکسیب بهتر از بروفن درد پس از اعمال دندان‌پزشکی را کنترل می‌کرده است [۱۳].

هدف از انجام این تحقیق، پاسخ به این پرسش بود که آیا داروهای ضد درد و ضد التهاب جدید می‌توانند با حداقل عوارض گوارشی، دردهای بعد از عمل را بهتر کنترل نموده و جایگزین داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی رایج در افرادی که مشکلات گوارشی دارند بشوند و یا حداقل باعث کاهش تعداد مصرف آنها گردند؟

### مواد و روش‌ها

مطالعه به صورت تجربی کارآزمایی بالینی شاهددار دو سو کور انجام شد. پس از معاینات کلینیکی و بررسی رادیوگرافیک، ۱۴

هر دو آنزیم سیکلواکسیژناز ۱ و ۲ را مهار می‌کنند و در نتیجه، آنزیم سیکلواکسیژناز ۱ هم که نقش فیزیولوژیک مهمی در دستگاه گوارش دارد، مهار می‌شود. در سال ۱۹۹۹ مهارکننده‌های انتخابی، آنزیم سیکلواکسیژناز ۲ (COX-2) از جمله سلکوکسیب (Celecoxib) معرفی شدند که اثرات تسکینی و ضد التهاب را با حداقل تحریک معده‌ای و روده‌ای دارا هستند [۳ تا ۴].

کوکسیب‌ها زیر گروهی از داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی هستند که در سال ۱۹۹۹ به منظور مهار انتخابی سیکلواکسیژناز ۲ طراحی شدند. تکوین این داروها بر پایه این فرضیه بود که آنزیم سیکلواکسیژناز ۲ منبع پروستاگلاندین E2 و I2 است که واسطه التهابی هستند. در حالی که سیکلواکسیژناز ۱ (COX-1) منبع همین پروستاگلاندین‌ها در اپی‌تلیوم گوارشی است که در آنجا حفاظت سلولی را بر عهده دارد [۵]. پروستاگلاندین E2 ترشح موکوس و بی‌کربنات را تحریک کرده، جریان خون مخاطی و بازسازی سلول‌های مخاطی را افزایش داده، و از همه مهم‌تر، ترشح اسید را مهار می‌کند [۶]. پروستاگلاندین I2 محصول غالب سیکلواکسیژناز در اندوتلیوم است و باعث اتساع عروق، مهار تجمع پلاکتی و جلوگیری از تکثیر سلول‌های عضله صاف عروق در شرایط آزمایشگاهی می‌شود [۵]. COX-2 به میزان زیادی در بافت‌های ملتهب تولید می‌شود که تبدیل به سنتز پروستاگلاندین S و منجر به افزایش واکنش به درد می‌شود [۷].

اگرچه داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی رایج (نسل اول) در بهبود درد و تورم اثرات قابل توجهی دارند، استفاده طولانی مدت آنها باعث حوادثی مثل خون‌ریزی و زخم معده و اختلال عملکرد کلیه و مهار تجمع پلاکتی می‌شود. نسل جدید داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی بطور انتخابی ایزوفرم COX-2 را مهار می‌کنند که سبب کاهش عوارض داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی می‌گردد [۸]. هرچه دارو برای مهار COX-2 اختصاصی‌تر عمل کند، در استفاده بالینی کم‌خطرتر است [۹]. آسپرین و داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی دیگر هم COX-1 و هم COX-2 را مهار می‌کنند، در نتیجه، سنتز پروستاگلاندین E2 در دستگاه گوارش و ترومبوکسان A2 در پلاکت‌ها را کاهش داده و بیمار را مستعد ابتلا به زخم‌های گوارشی و خون‌ریزی می‌نمایند [۷].

به بیمار کاردی حاوی شاخص VAS داده می‌شد [۱۴] تا در ساعت‌های ۶، ۱۲، ۲۴ و ۴۸ پس از عمل، شدت درد خود را علامت‌گذاری کرده، ضمناً زمان مصرف مسکن ایبوپروفن و تعداد آن را نیز در کارت ثبت کند. سپس فرم‌ها در زمان برداشته شدن بخیه‌ها جمع‌آوری شدند جهت بررسی در روزی که جهت کشیدن بخیه‌ها مراجعه می‌کردند جمع‌آوری می‌شدند. برای جراحی طرف دیگر، با وی هماهنگی می‌شد و جراحی مرحله دوم نیز مشابه مراحل اول انجام می‌گردید. برای تمام بیماران، یک عدد سرم شستشو، ۱۵ عدد کپسول آموکسی‌سیلین ۵۰۰ میلی‌گرمی، ۱۵ عدد قرص بروفن ۴۰۰ میلی‌گرمی (داروپخش - ایران) و در گروه تجربی ۸ عدد کپسول سلکوکسیب ۱۰۰ میلی‌گرمی (دو عدد هر ۱۲ ساعت) (فایزر - آمریکا) در اختیار بیمار قرار می‌گرفت. پس از محاسبه میانگین شدت درد و همچنین میانگین مصرف بروفن در دو گروه تجربی و شاهد، یافته‌ها با استفاده از آزمون ویلکاکسون برای داده‌های زوج مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

## نتایج

از بین مراجعه‌کنندگان به کلینیک تخصصی افضل، ۱۴ بیمار شامل ۱۱ زن و ۳ مرد با توجه به شرایط مطالعه، انتخاب و طی دو نوبت تحت عمل جراحی دندان عقل دو طرف قرار گرفتند. محدوده سنی افراد مورد مطالعه ۱۷ تا ۳۰ سال با میانگین سنی  $20.5 \pm 4.43$  بود. با توجه به میانگین نمره شدت درد و بر اساس آزمون ویلکاکسون، تفاوت معنی‌داری بین میانگین نمره شدت درد در دو گروه تجربی و شاهد در چهار زمان ۶، ۱۲، ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از جراحی نشان داده نشد. بیشترین میزان میانگین شدت درد در دو گروه تجربی و شاهد در ۶ ساعت اول پس از جراحی گزارش شد. در تمام زمان‌ها، میانگین نمره شدت درد در گروه تجربی کمتر از گروه شاهد بود ولی تفاوت معنی‌داری بین آنها مشاهده نشد (جدول ۱).

میانگین تعداد مصرف بروفن در دو گروه تجربی و شاهد با آزمون ویلکاکسون تفاوت معنی‌داری بین میانگین تعداد مصرف بروفن در دو گروه در چهار فاصله زمانی صفر تا ۶، ۷ تا ۱۲، ۱۳ تا ۲۴ و ۲۵ تا ۴۸ پس از جراحی نشان داد، بطوری که میانگین

بیمار مراجعه‌کننده به کلینیک افضل که در محدوده سنی ۱۷ تا ۳۰ سال و دارای چهار دندان عقل قرینه با درجه سختی یکسان بودند، به طریق غیر احتمالی آسان انتخاب شدند، با این شرط که دندان‌های عقل پایین، نهفتگی مزبوانگولار کلاس I یا II و دندان‌های عقل بالا، نهفتگی در بافت نرم داشته باشند. معیارهای ورود نمونه‌ها به پژوهش شامل گرافی OPG برای تأیید یکسان بودن درجه سختی دندان‌ها، سن بیماران، نداشتن هیچ گونه بیماری سیستمیک و مشکلات گوارشی شدید، عدم استفاده از هیچ گونه داروی ضد درد ۲۴ ساعت قبل از عمل بود. در صورتی که عمل جراحی بیشتر از ۲۰ دقیقه طول می‌کشید و یا عوارضی مثل عفونت، حفره خشک (Dry Socket) پس از عمل ایجاد می‌شد و یا بیمار دارویی مسکن غیر از بروفن و سلکوکسیب مصرف می‌کرد، از مطالعه خارج می‌شد.

بیماران قبل از انجام جراحی، در جریان مطالعه قرار گرفته و با رضایتی کامل که در فرم مربوطه درج می‌گردید، وارد مطالعه می‌شدند. هر بیمار در دو نوبت جراحی مشابه، با فاصله حداقل دو هفته، تحت بی‌حسی موضعی با لیدوکائین ۲ درصد و اپی‌نفرین یک هشتاد هزارم قرار می‌گرفت (حداکثر ۳ کارپول و در صورت نیاز بیشتر به داروی بی‌حسی، فرد از مطالعه خارج می‌شد).

جراحی دندان‌های عقل بالا و پایین یک سمت به طریقه استاندارد شامل بلند کردن فلاپ موکوپریوستال، برداشتن استخوان، قطعه‌کردن دندان، شستشوی کافی و بخیه‌زدن، توسط یک جراح انجام شد. زمان شروع جراحی از زمان دادن برش و زمان اتمام آن بعد از آخرین بخیه محاسبه و طول مدت جراحی در فرم ثبت می‌گردید. بعد از اتمام جراحی، دستورات و آموزش‌های لازم برای تکمیل پرسشنامه جمع‌آوری اطلاعات به بیمار داده شد.

بیمار بطور تصادفی پس از جراحی نوبت اول، در گروه تجربی یا گروه شاهد قرار می‌گرفت. بدین ترتیب که در گروه مطالعه ۲۰۰ میلی‌گرم سلکوکسیب، هر ۱۲ ساعت تجویز می‌گردید و در صورتی که درد بیمار کنترل نمی‌شد، از قرص بروفن ۴۰۰ میلی‌گرمی استفاده می‌کرد. برای گروه شاهد نیز قرص بروفن ۴۰۰ میلی‌گرمی تجویز گردید و به بیمار گفته شد در صورت داشتن درد، یک عدد قرص مصرف کند.

## بحث

طبق بررسی‌های انجام شده، بیشترین درد در ۱۲ ساعت اول و حداکثر شدت درد ۶ تا ۸ ساعت اول است [۱۵]. در مطالعه ما نیز نشان داده شد که حداکثر درد در هر دو گروه در ۶ ساعت اول جراحی بود و بیشترین مصرف مسکن نیز در همین زمان گزارش شده است.

شاخص VAS در گروه تجربی و شاهد طی چهار زمان ۶، ۱۲، ۲۴ و ۴۸ پس از عمل بررسی شد که در هیچ کدام اختلاف معنی‌داری دیده نشد. میزان درد پس از جراحی دندان عقل در گروه مطالعه که تحت درمان با سلکوکسیب و بروفن بودند، مختصری کمتر از گروه کنترل بود که می‌تواند به علت اثرات تقویتی دو دارو باشد. طبق مطالعات کارآزمایی بالینی که به بررسی کارایی اثر ضد درد دارویی پرداخته شده، از نظر اخلاقی، مجاز به محروم کردن بیمار از داروهای ضد درد معمول و استاندارد نبودیم [۱۶]، به همین دلیل، از بروفن که یکی از پرمصرف‌ترین داروهای مورد استفاده در درمان دردهای حاد و التهابی است، برای کنترل سلکوکسیب و کاهش درد در بیماران استفاده کردیم.

در مطالعه حاضر، تفاوت معنی‌داری بین مصرف بروفن در دو گروه وجود داشت و مصرف بروفن در گروه تجربی بطور نسبتاً چشمگیری کاهش یافته بود. با توجه به اینکه ۴ نفر از ۱۴ نفر در این گروه اصلاً بروفن اضافی دریافت نکردند، در هر یک از فاصله‌های زمانی پیش‌گفت پس از جراحی، بین تعداد بروفن مصرفی در دو گروه تفاوت معنی‌داری وجود دارد و این نشان می‌دهد که سلکوکسیب بطور مؤثری توانسته مصرف بروفن را کاهش دهد. اگر تعداد مسکن مصرفی، یعنی بروفن و سلکوکسیب مجموعاً در هر گروه سنجیده شوند، مشخص گردد که مصرف مسکن در گروه تجربی بالاتر بوده است.

در این مطالعه، در گروه تجربی (مصرف‌کننده سلکوکسیب) از بین ۱۴ نفر فقط یک نفر دچار مشکل گوارشی شد در حالی که در گروه کنترل سه نفر مشکل گوارشی داشتند که مشابه مطالعات دیگر که در آن بطور معنی‌داری مشکلات گوارشی در افراد تحت درمان با سلکوکسیب نسبت به داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی متداول از جمله بروفن، ناپروکسن و دیکلوفناک کمتر بود و در یک مطالعه بین سلکوکسیب و دارونما اختلاف معنی‌داری در مشکلات گوارشی

تعداد بروفن مصرفی در گروه تجربی بطور معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود (جدول ۱).

**جدول ۱:** میانگین شدت درد بر اساس شاخص VAS، بروفن مصرفی و دریافت مسکن در دو گروه تجربی و شاهد در چهار زمان پس از جراحی

زمان ثبت شده	گروه تجربی	گروه شاهد	مقدار P
<b>میانگین شدت درد</b>			
بین ساعت ۰-۶	۲/۸۵±۲/۶	۳±۲/۸۲	۰/۵۲
بین ساعت ۶-۱۲	۱/۵±۱/۳۴	۲±۱/۶۱	۰/۲۹
بین ساعت ۱۲-۲۴	۱/۷۱±۲/۰۵	۲/۴۲±۲/۴۸	۰/۴۴
بین ساعت ۲۴-۴۸	۱/۳۵±۱/۶۴	۲/۲۱±۲/۴۸	۰/۲۰
<b>میانگین بروفن مصرفی</b>			
بین ساعت ۰-۶	۰/۵۷±۰/۶۴	۱/۲۱±۰/۵۷	۰/۰۲
بین ساعت ۶-۱۲	۰/۱۴±۰/۳۶	۰/۴۲±۰/۵۱	۰/۰۴
بین ساعت ۱۲-۲۴	۰/۲۱±۰/۴۲	۰/۷۸±۰/۸	۰/۰۳
بین ساعت ۲۴-۴۸	۰/۴۲±۰/۶۴	۱/۶۴±۱/۴۴	۰/۰۷
<b>میانگین دریافت مسکن</b>			
بین ساعت ۰-۶	۱/۵۷±۰/۶۴	۱/۲۱±۰/۵۷	۰/۱۲
بین ساعت ۶-۱۲	۰/۱۴±۰/۳۶	۰/۴۲±۰/۵۱	۰/۰۴
بین ساعت ۱۲-۲۴	۰/۲۱±۰/۴۲	۰/۷۸±۰/۸	۰/۰۸
بین ساعت ۲۴-۴۸	۲/۴۲±۰/۶۴	۱/۶۴±۱/۴۴	۰/۰۲

در صورتی که در همان چهار فاصله زمانی، میانگین مصرف کلی مسکن (بروفن و سلکوکسیب) در گروه مطالعه بیشتر از گروه کنترل بود (جدول ۱).

در گروه تجربی، بین ۱۴ نفر، تنها یک نفر (۷/۱ درصد) دچار مشکل گوارشی شد و ۱۳ نفر باقی‌مانده (۹۲/۹ درصد) هیچ‌گونه مشکل گوارشی نداشتند، در حالی که در گروه شاهد ۳ نفر (۲۱/۴ درصد) با مشکل گوارشی و ۱۱ نفر (۷۸/۶ درصد) هیچ‌گونه مشکل گوارشی نداشتند. با این حال، آزمون آماری تفاوت معنی‌داری بین دو گروه تجربی و شاهد از نظر مشکل گوارشی نشان نداد.

مطالعه جدیدی با تعداد نمونه بیشتر، و از طرفی، ثبت VAS در فواصل زمانی کمتر، نتایج دقیق‌تری از لحاظ آماری نشان دهد.

### نتیجه‌گیری

با توجه به تأثیر سلکوکسیب در کنترل درد پس از جراحی دندان عقل نهفته در بیمارانی که به دلایل گوارشی و یا سایر علل، تحمل مصرف بروفن را ندارند، می‌توان از سلکوکسیب برای کاهش مصرف بروفن استفاده کرد. با این حال، پیشنهاد می‌شود مصرف توأم سلکوکسیب همراه با بروفن در نظر گرفته شود.

دیده نشد [۱۷]. البته مطالعات بیشتر با تعداد نمونه بیشتر برای بررسی دقیق لازم است.

در این مطالعه، استفاده از سلکوکسیب توانست مصرف بروفن را بطور معناداری کاهش داده، و طبق مطالعه ما ۱۴ درصد مشکلات گوارشی مرتبط با بروفن را کم کند، با این حال، اگر بیمار مشکل گوارشی نداشته باشد، توصیه می‌شود از بروفن به عنوان ضد درد استفاده گردد زیرا در مطالعاتی نیز، اختلافی بین اثرات ضد دردی بروفن و سلکوکسیب دیده نشده است [۱۸ و ۱۹]. هر چند در نتایج این مطالعه تفاوتی بین دو گروه نبود ولی بنا بر آنچه در کلینیک مشاهده شده، سلکوکسیب یا مصرف توأم آن با بروفن، درد را در همه زمان‌ها کاهش داده است. شاید طراحی

### منابع

- Breivik EK, Bjornsson GA. Variation in surgical trauma and baseline pain intensity: effects on assay sensitivity of an analgesic trial. *Eur J Oral Sci* 1998; 106(4): 844-52.
- Swift JQ. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and opioids: safety and usage concerns in the Differential treatment of postoperative orofacial pain. *J Oral Maxillofac Surg* 2000; 58(10 suppl 2): 8-11.
- McMurray RW, Hardy KJ. COx-2 inhibitors: today and tomorrow. *Am J Med Sci* 2002; 323(4): 181-9.
- Goldstein J. The clinical developments and future of the COx-2 inhibitor drugs. *Inflammopharmacology* 2001; 9(1-2): 91-9.
- Fitzgerald GA. Coxibs and cardiovascular disease. *N Engl J Med* 2004; 351(17): 1709-11.
- Fledman MC, Mahan AT. Do cyclooxygenase-2 inhibitors provide benefits similar to those traditional non steroidal anti-inflammatory drugs with less gastrointestinal toxicity? *Ann Intern Med* 2000; 32(2): 134-43.
- Von JR, Bakhley S, Botting RM. Cyclooxygenase 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1998; 38: 97-120.
- Wolfe MM. Future trends in the development of safer non steroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 1998; 105(5A): 44s-52s.
- Kawai S. Cyclooxygenase selectivity and the risk of gastro-intestinal complications of various non steroidal anti-inflammatory drugs: a clinical consideration. *Inflame Res* 1998; 47(suppl 2): s102-6.
- Malmstorm K, Daniels S, Kotey P, Seidenberg BC, Desjardins PJ. Comparison of rofecoxib and celecoxib in postoperative dental pain: a randomized, placebo and active comparator controlled clinical trial. *Clin Ther* 1999; 21(10): 1653-63.
- Khan AA, Brahm JS, Rowan JS, Dionne RA. In vivo selectivity of a selective cyclooxygenase 2 inhibitor in the oral surgery model. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 72(1): 44-9.
- Doyle G, Jayawardena S, Ashraf E, Cooper SA. Efficacy and tolerability of nonprescription ibuprofen versus celecoxib for dental pain. *J Clin Pharmacol* 2002; 42(8): 912-19.
- Romsing J, Moiniche S. A systematic review of COx-2 inhibitors compared with traditional non steroidal anti-inflammatory drugs, or different COx-2 inhibitors for post-operative pain. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48(5): 525-6.
- Revill SI, Robinson JO, Rosen M, Hogg MI. The reliability of linear analogue for evaluating pain. *Anaesthesia* 1976; 31(9): 1191-8.
- Capuzzi P, Montebugnoli L, Vaccaro MA. Extraction of impacted third molars: a longitudinal prospective study on factors that affect postoperative recovery. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1994; 77(4): 341-3.
- Lasagna L. Analgesic methodology: a brief history and commentary. *J clin Pharmacol* 1980; 20(5-6 part 2): 373-6.
- Khan AA, Dionne RA. COx-2 inhibitors for endodontic pain. *Endodontic Topics* 2002; 3(1): 31-40.
- Dionne A. Relative efficacy of selective COx-2 inhibitors compared with over-the-counter ibuprofen. *Int J Clin Pract Suppl* 2003; 135: 18-22.
- Salo DF, Lavery R, Varma V, Goldberg J, Shapiro T, Kenwood A. A randomized, clinical trial comparing oral celecoxib 200 mg, celecoxib 400 mg, and ibuprofen 600 mg for acute pain. *Acad Emerg Med* 2003; 10(1): 22-30.