

## مقایسه اثربخشی ترامادول هیدروکلراید و ایبوپروفن بر کاهش درد پس از درمان کانال ریشه دندان

دکتر مریم بیدار\*، دکتر محمد حسن ضرابی\*\*، دکتر غزال صادقی\*\*\*، دکتر نرگس علیپور\*\*\*\*

\* دانشیار گروه اندودانتیکس دانشکده دندانپزشکی و مرکز تحقیقات دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد  
 \*\* استاد گروه اندودانتیکس دانشکده دندانپزشکی و مرکز تحقیقات دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد  
 \*\*\* استادیار گروه اندودانتیکس دانشکده دندانپزشکی و مرکز تحقیقات دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی مشهد  
 \*\*\*\* دندانپزشک

تاریخ ارائه مقاله: ۸۶/۴/۲۰ - تاریخ پذیرش: ۸۷/۱/۱۹

**Title:** A Comparative Study between the Efficacy of Tramadol Hydrochloride and Ibuprofen in Control of Pain after Root Canal Therapy

**Authors:** Bidar M\*, Zarrabi MH\*\*, Sadeghi Gh\*\*\*#, Alipour N\*\*\*\*

\* Associate Professor, Dept of Endodontics, School of Dentistry and Dental Research Center of Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

\*\* Professor, Dept of Endodontics, School of Dentistry and Dental Research Center of Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

\*\*\* Assistant Professor, Dept of Endodontics, School of Dentistry and Dental Research Center of Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

\*\*\*\* Dentist

**Introduction:** The incidence of pain after root canal treatment is one of the main problems for patients and dentists. Many studies have been done on analgesics for alleviating pain after treatment. The purpose of this study was the comparison of analgesic effects of Tramadol and Ibuprofen after root canal treatment.

**Materials & Methods:** In this clinical trial study, 40 patients who had vital one canal teeth were selected randomly. The patients were divided into two groups of A and B. The drugs were prepared identically as capsules containing 400mg of Ibuprofen or 100mg tramadol hydrochloride. The patients were given one capsule followed by additional one capsule every 6 hours if the pain persisted. The patients were controlled for 3 days. The data were collected through a special chart at time intervals of 12, 24, 48 and 72 hours after treatment and finally were analyzed using Mann-Whitney test with 95% confidence level.

**Results:** The results showed that there was no significant difference between tramadol prescription compared with ibuprofen in 12 hour interval, but in 24, 48 and 72 hours after treatment, the difference was significant and the analgesic effect of tramadol was more than ibuprofen.

**Conclusion:** Tramadol prescription compared with Ibuprofen has greater analgesic effect after root canal treatment in vital teeth after 12 hours and can be more effective than ibuprofen for severe pain relief.

**Key words:** Pain, Tramadol Hydrochloride, Ibuprofen, Root canal therapy.

# Corresponding Author: Sadeghigh1@mums.ac.ir

Journal of Mashhad Dental School 2008; 32(2): 111-6.

### چکیده

**مقدمه:** بروز دردهای پس از درمان ریشه یکی از مشکلات عمده برای بیمار و دندانپزشک است. بر همین اساس مطالعات زیادی بر روی داروهای ضد درد مختلف برای تسکین درد بعد از درمان انجام شده است. هدف از این مطالعه بررسی اثر ضد دردی ترامادول در مقایسه با ایبوپروفن بر روی دردهای پس از درمان ریشه در دندانهای وایتال بود.

**مواد و روش ها:** در این مطالعه کارآزمایی بالینی ۴۰ بیمار که دارای دندانهای تک کانال وایتال بودند، انتخاب شدند. بیماران به دو گروه A و B تقسیم شدند. داروهای مورد مطالعه بصورت کپسولهای متحدالشکل در آمدند که حاوی ۴۰۰mg ایبوپروفن و یا ۱۰۰mg ترامادول هیدروکلراید بودند. به هر بیمار قبل از کار یک کپسول (بصورت تصادفی) داده شد و بیماران بعد از درمان ریشه دندان، کپسولها را هر ۶ ساعت یک عدد مصرف می کردند. بیماران به مدت ۳ روز کنترل شدند و اطلاعات مربوط به شدت درد توسط بیمار در جدول مخصوصی که به آنان داده شد در فواصل زمانی ۱۲، ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت بعد از درمان ثبت گردید. سپس اطلاعات بدست آمده با استفاده از آزمون ناپارامتری Mann-Whitney با سطح معنی داری ۰/۰۵ مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت.

**یافته ها:** نتایج بدست آمده نشان داد که در فاصله زمانی ۱۲ ساعت بین تجویز ترامادول در مقایسه با ایبوپروفن اختلاف آماری معنی دار وجود نداشت ولی در فواصل زمانی ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت بعد از درمان تفاوتها از لحاظ آماری معنی دار بود و قدرت ضد دردی ترامادول بیشتر از ایبوپروفن بود. **نتیجه گیری:** تجویز ترامادول در مقایسه با ایبوپروفن دارای اثر ضد دردی بیشتری بعد از درمان ریشه دندانهای وایتال بعد از ۱۲ ساعت، می باشد و می تواند در تسکین دردهای شدید موثرتر از ایبوپروفن باشد.

**واژه های کلیدی:** درد، ترامادول هیدروکلراید، ایبوپروفن، درمان کانال ریشه.

مجله دانشکده دندانپزشکی مشهد / سال ۱۳۸۷ دوره ۳۲ / شماره ۲: ۶-۱۱۱.

## مقدمه

محققین و کلینیسین های مختلف، تعاریف متنوع و شاید متفاوتی از مفهوم Flare-up ارائه داده اند.<sup>(۱)</sup> Fouad و Walton در مطالعه خود عنوان می کنند Flare-up حالتی است که بیمار چند ساعت یا چند روز بعد از درمان ریشه به درد، تورم، یا ترکیبی از این دو مبتلا می شود. مشکل باید آنقدر جدی باشد که نوع زندگی بیمار را تحت تأثیر قرار دهد.<sup>(۲)</sup> این بدان مفهوم است که شرایط خفیف یا متوسط تظاهر درد یا تورم، هرچند توسط بیمار قابل احساس باشد، اما از آنجا که قابل تحمل بوده و بر نوع زندگی او تأثیر نمی گذارند، جزء این مفهوم تلقی نمی گردند.

بنابراین در تعاریف ارائه شده، تنها مواردی از درد یا تورم در مفهوم Flare-up می گنجد که شدید بوده و زندگی بیمار را تحت تأثیر قرار دهند، طوری که او را نیازمند حمایت های بالینی و ویزیت های اورژانس نماید. از آنجا که معیارها و شاخص های گوناگونی برای اندازه گیری شدت درد و تورم بیماران وجود دارد و نیز بیان شدت درد تحت تأثیر مسائل فردی بیماران می باشد<sup>(۳)</sup>، لذا تعاریف عنوان شده نمی توانند جامع و کامل باشند. از اینرو انجمن اندودنتیستهای آمریکا، Flare-up را به صورت تظاهر حاد بیماری پری آپیکال پس از آغاز یا ادامه درمان ریشه تعریف می نمایند.<sup>(۴)</sup> بر همین اساس مطالعات زیادی روی داروهای ضد درد مختلف برای تسکین درد بعد از درمان انجام شده است. ایبوپروفن جزو داروهای مشتق از اسید پروپینیک می باشد که مکانیسم آن مهار آنزیم سیکلواکسیژناز ۱ و ۲ است. این دارو با مهار آنزیم سیکلواکسیژناز از تولید پروستاگلاندینها جلوگیری کرده و باعث اثر ضددردی می شود.<sup>(۵،۶)</sup>

ترامادول هیدروکلراید یک آنالژزیک سنتتیک جدید با اثر مرکزی مشابه کدئین است در واقع یک آنالوگ کدئین است که با دو مکانیسم باند شدن به رسپتورهای موایپوید (Opioid) و ممانعت از جذب مجدد نور اپی نفرین و سروتونین در مسیر

نخاعی عمل می کند و اخیراً به عنوان یک ضد درد با اثر مرکزی تایید شده است.<sup>(۷)</sup> Nagaoka نشان داد که قدرت اثر ۷۵ میلی گرم ترامادول بیشتر از ۶۵۰ میلی گرم استامینوفن و ۱۰۰ میلیگرم دکستروپروپوکسیفن در کنترل درد بعد از سزارین می باشد.<sup>(۸)</sup>

Silvasti و همکارانش در مطالعه ای به مقایسه اثرات ترامادول در برابر اکسی کدون بر روی درد بعد از عمل جراحی دهان و صورت نشان دادند که قدرت اثر ترامادول نسبت به اکسی کدون در کنترل درد ۸ به ۱ بود.<sup>(۹)</sup>

طبق مطالعه Reig این دارو به علت خواص فارماکولوژیک خاص از NSAIDs<sup>۱</sup> بسیار مناسبتر برای ناراحتی های گوارشی و کلیوی می باشد. بطور قابل توجهی قدرت آنالژزیک ترامادول بیشتر از NSAIDs و مخدرهای ضعیف مانند کدئین و دکستروپروپوکسیفن می باشد. همچنین کمتر باعث عوارض جانبی مشابه مخدرها مانند تهوع، استفراغ، خواب آلودگی، یبوست و خشکی دهان می شود. در دردهای ماسکولواسکتال توصیه می شود که ترامادول به صورت خوراکی و راس ساعت مصرف شود. (دوز اولیه بتدریج افزایش می یابد تا به سطح مناسب برای کاهش درد برسد).<sup>(۱۰)</sup> Malmstrom در مطالعه ای نشان داد که در بیمارانی که تحت عمل جراحی دندان عقل قرار گرفته اند قدرت اثر ضد دردی ایبوپروفن بیشتر از سلکوکسیب می باشد.<sup>(۱۱)</sup> Khann و همکارانش نشان دادند که ایبوپروفن اثر ضد دردی بیشتری نسبت به سلبرکس داراست.<sup>(۱۲)</sup> Torabinejad با مقایسه اثر استامینوفن، ایبوپروفن، کتوپروفن، اریترومایسین با پلاسبو در تسکین دردهای بعد از درمان ریشه، نشان داد که تفاوت معنی داری بین تجویز این داروها و پلاسبو وجود ندارد.<sup>(۱۳)</sup>

هدف از این مطالعه بررسی اثر ضد دردی ترامادول در مقایسه با ایبوپروفن بر روی دردهای پس از درمان ریشه در

دندانهای وایتال بود.

### مواد و روش ها

در این مطالعه مداخله ای که به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی شده دوسوکور انجام شد، از بین بیماران مراجعه کننده به بخش درمان ریشه دانشکده دندانپزشکی مشهد، بیمارانی که دارای دندانهای تک ریشه وایتال دارای پوسیدگی شدید اما بدون ضایعه، بدون سابقه درد قبلی و بدون تورم و فیستول بودند، انتخاب شدند. تمام بیماران از نظر سابقه پزشکی در سلامت کامل بودند و دندانهایی که به تستهای حیاتی پالپ پاسخ مثبت می دادند، مشمول مطالعه شدند. بیمارانی که به هر دلیل منع مصرف داروهای مورد مطالعه داشتند از مطالعه حذف شدند و در مجموع ۴۰ بیمار انتخاب شدند. قبل از انجام درمان، برای بیماران در مورد تحقیق در حال انجام توضیح داده می شد و پس از دادن آگاهی های لازم به بیماران، رضایتنامه کتبی برای انجام درمان اخذ می شد و در پرونده بیماران ثبت می گردید.

بیماران شرکت کننده در این مطالعه بطور تصادفی به دو گروه ۲۰ تایی A و B تقسیم شدند. در گروههای آزمایشی درمان بصورت یک جلسه ای و توسط یک نفر انجام شد. به هر دو گروه A و B یک ساعت قبل از درمان کپسولی به عنوان پروفیلاکسی داده می شد که این کپسول بسته به گروهی که بیمار در آن قرار گرفته بود شامل ۴۰۰ میلیگرم ایبوپروفن و یا ۱۰۰ میلیگرم ترامادول هیدروکلراید بود. در این بیماران پس از برداشتن پوسیدگی ها، حفره دسترسی تهیه و دندان به وسیله کلمپ و رابردم ایزوله شد. با توجه به رادیوگرافی اولیه اندازه طول کانال توسط یک فایل با شماره مناسب تعیین می شد. پس از انجام رادیوگرافی برای اندازه گیری طول کانال، قسمت آپیکالی کانال تا سه شماره بالاتر از فایل اندازه گیری آماده سازی می شد. شستشوی کانال بوسیله محلول نرمال سالین انجام می شد. پس از انجام پاک سازی و شکل دهی به روش Step Back کانالها توسط گوتاپرکا و سیلر AH26 به روش تراکم جانبی پر می شدند. در هر دو گروه بیماران به مدت ۷۲ ساعت کنترل شدند و از آنان خواسته شد در صورت بروز درد از کپسولهای داخل

پاکت هر ۶ ساعت ۱ عدد استفاده کنند. برای اندازه گیری شدت درد پس از هر جلسه درمان، پرسشنامه ای به بیماران داده می شد تا شدت درد احتمالی خود را با استفاده از Visual analogue scale گزارش نمایند که ضمن این معیار، بدون درد و ۱۰ حداکثر درد تجربه شده می باشد. اطلاعات بدست آمده در چهار گروه (بدون درد، درد خفیف، درد متوسط، و درد شدید) طبقه بندی شدند. در تحلیل داده ها با توجه به رتبه ای بودن پاسخ جهت مقایسه دو دارو از آزمون ناپارامتری Mann-Withney استفاده گردید و تجزیه و تحلیل آماری انجام شد.

### یافته ها

یافته های این مطالعه نشان داد که در فاصله زمانی ۱۲ ساعت پس از درمان در گروه ترامادول درد شدید وجود نداشت ولی در گروه ایبوپروفن ۲۰٪ دارای درد شدید بودند همچنین در گروه ترامادول بیشترین فراوانی مربوط به درد خفیف بود (۵۵٪) در حالیکه در گروه ایبوپروفن بیشترین فراوانی مربوط به گروه بدون درد بود (۳۵٪) که از لحاظ آماری تفاوت توزیع درد در دو گروه معنی دار نبود (نمودار ۱ و جدول ۱).

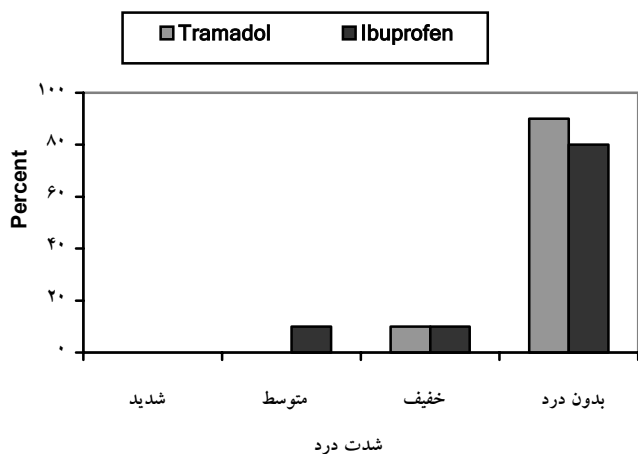
در فاصله زمانی ۲۴ ساعت پس از درمان در گروه ترامادول درد شدید وجود نداشت در حالی که در گروه ایبوپروفن ۱۰٪ افراد دارای تجربه درد شدید بودند، همچنین در گروه ترامادول ۶۵٪ افراد تجربه درد را نداشتند در حالیکه در گروه ایبوپروفن ۴۵٪ افراد بدون درد بودند که از لحاظ آماری این اختلاف معنی دار بود (نمودار ۲).

در فاصله زمانی ۴۸ ساعت پس از درمان نیز در گروه ترامادول درد شدید و متوسط وجود نداشت (۰٪) و فراوانی گروه بدون درد ۹۰٪ بود، در گروه ایبوپروفن نیز درد شدید وجود نداشت (۰٪) و فراوانی گروه بدون درد ۸۰٪ بود که از لحاظ آماری این اختلاف معنی دار بود (نمودار ۳).

در فاصله زمانی ۷۲ ساعت پس از درمان در هر دو گروه درد شدید یا متوسط وجود نداشت. در گروه ترامادول فراوانی گروه بدون درد ۹۵٪ و در گروه ایبوپروفن، ۸۰٪ بود که از لحاظ آماری این اختلاف معنی دار بود (نمودار ۴).

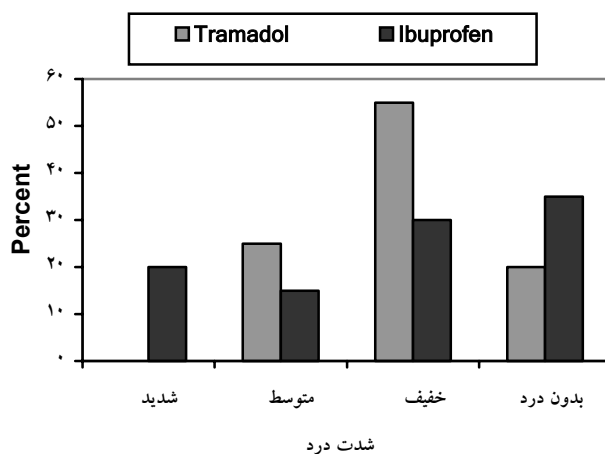
جدول ۱: توزیع فراوانی افراد تحت مطالعه بر حسب شدت درد در ۱۲ ساعت بعد از درمان

	ایبوپروفن		ترامادول		
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
درد شدید	۴	۲۰/۰	۰	۰	
درد متوسط	۳	۱۵/۰	۵	۲۵/۰	
درد خفیف	۶	۳۰/۰	۱۱	۵۵/۰	
بدون درد	۷	۳۵/۰	۴	۲۰/۰	
کل	۲۰	۱۰۰/۰	۲۰	۱۰۰/۰	



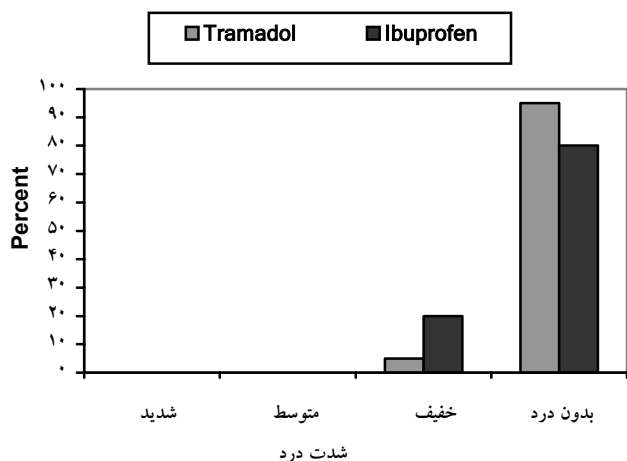
P-value=۰/۰۲۸      Z=-۲/۱۶

نمودار ۳: توزیع فراوانی افراد تحت مطالعه بر حسب شدت درد در ۴۸ ساعت بعد از درمان



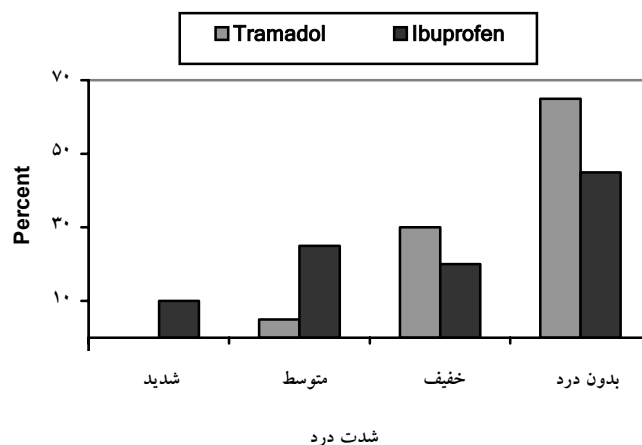
P-value=۰/۸۲      Z=-۰/۲۲

نمودار ۱: توزیع فراوانی افراد تحت مطالعه بر حسب شدت درد در ۱۲ ساعت بعد از درمان



P-value=۰/۰۰۲      Z=-۳/۱۹

نمودار ۴: توزیع فراوانی افراد تحت مطالعه بر حسب شدت درد در ۷۲ ساعت بعد از درمان



P-value<۰/۰۰۱      Z=-۴/۰۶

نمودار ۲: توزیع فراوانی افراد تحت مطالعه بر حسب شدت درد در ۲۴ ساعت بعد از درمان

## بحث

درد یکی از شایعترین علل مراجعه بیماران به مطب های دندانپزشکی است. علیرغم انجام درمان ایده آل و رعایت تمام امور مربوطه باز هم در مواردی بیماران از دردهای متوسط تا شدید حین و بعد از درمان ریشه که گاه اعمال روزمره آنها را مختل می کند، شکایت دارند.

بر همین اساس مطالعات زیادی بر روی داروهای ضد درد مختلف برای تسکین درد بعد از درمان بیماران انجام شده که خوشبختانه نتایج رضایت بخشی را نیز به همراه داشته است. استفاده از ضدالتهاب های غیراستروئیدی (NSAIDs) در کنترل دردهای بعد از درمان ریشه موثر گزارش شده است ولی این داروها دارای محدودیت فارماکودینامیک هستند (دارا بودن سقف مشخص در منحنی دوز-پاسخ آنها برای ایجاد اثر ضددردی).<sup>(۷)</sup>

اخیراً FDA استفاده از ترامادول هیدروکلراید را برای درمان دردهای متوسط تا شدید تایید کرده است. این دارو یک آنالژزیک سنتتیک دارای یک مکانیسم عمل منحصر به فرد می باشد که هم به عنوان یک اپیوئید آگونیست و هم مهارکننده بازجذب نور اپی نفرین و سروتونین عمل می کند.<sup>(۱۴و۱۵)</sup> تلفیق این دو مکانیسم می تواند باعث بی دردی موثری در بیماران با دردهای اندودنتیک هنگامی که سیستم های ضد درد مرکزی فعال شده اند باشد.<sup>(۷)</sup>

عوارض جانبی شایع در اثر مصرف ترامادول شامل سرگیجه، تهوع، خواب آلودگی و خستگی می باشد. میزان کمی از عوارض سوءمصرف تقریباً یک نفر از ۱۰۰۰۰۰ بیمار مشاهده شده است. با وجود این، برای استفاده در بیمارانی که سابقه وابستگی دارویی یا سوءمصرف دارند، تجویز نمی شود. ترامادول دارای اثر سقف دوزاژ (Ceiling dose effect) که در بسیاری از ضددردهای دیگر شایع است، نمی باشد.<sup>(۱۶)</sup>

در این مطالعه به بررسی اثربخشی ترامادول هیدروکلراید در مقایسه با ایبوپروفن پرداخته شده است.

McQuary, Moore در بررسی ۱۸ مطالعه که نشان داده بود تمام دوزهای ترامادول بیشتر از پلاسبو در تسکین دردهای بعد از جراحی و دندانپزشکی موثر می باشد، اثر دوز-پاسخ را

نشان دادند.<sup>(۱۷)</sup> مثلاً در جراحی مولر سوم ۲۰۰ میلی گرم ترامادول موثرتر از ۱۰۰ میلی گرم می باشد.<sup>(۱۸)</sup> در این مطالعه دوزاژ ۱۰۰ میلیگرم ترامادول انتخاب شد زیرا نشان داده شده است که این مقدار دارو در مقایسه با مقادیر دیگر باعث اثر ضددردی قابل توجه و حداقل عوارض جانبی می شود.<sup>(۱۹)</sup>

از آنجا که اغلب مطالعات نشان داده اند که درد پس از درمان ریشه در طول ۲۴ تا ۴۸ ساعت پس از درمان بیشترین شدت خود را خواهد داشت، لذا در این مطالعه بیماران به مدت ۳ روز کنترل شدند.<sup>(۲۰)</sup> در مطالعات قبلی که بر روی کنترل درد توسط داروهای مختلف انجام شده تقریباً بدین گونه بوده است که بیمار داروی مورد نظر را در تمام زمان کنترل به صورت مستمر استفاده می کرده است. اما در این مطالعه از بیماران خواسته شد، داروها را تنها هنگامی که احساس نیاز به مصرف ضد درد برای کنترل درد خود دارند مصرف کنند. بدین ترتیب بیماران مجبور به استفاده بی رویه و مداوم دارو نبودند و بر حسب آستانه درد و قدرت تحمل خود دارو مصرف می کردند.

بررسی نتایج حاصله از این مطالعه نشان داد که بین شدت درد و ساعتهای مطالعه در فاصله زمانی ۱۲ ساعت ارتباط معنی داری وجود نداشت ولی در فواصل زمانی ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت ارتباطی بین شدت درد و نوع دارو وجود داشت. همچنین در این فواصل زمانی در مصرف کنندگان ترامادول تجربه درد شدید وجود نداشت در حالیکه در مصرف کنندگان ایبوپروفن درد شدید وجود داشت که از لحاظ آماری معنی دار بود.

Andrew و Doroschak با ارزیابی ترکیب فلور بی پروفن و ترامادول در تسکین دردهای بعد از درمان ریشه نتیجه گرفتند که استفاده از ترکیب NSAID و ترامادول در ۲۴ ساعت اول تسکین درد بیشتری را در مقایسه با تجویز هر دارو به تنهایی ایجاد می کند ولی بعد از ۲۴ ساعت اثر آنها معادل گروه پلاسبو بود.<sup>(۷)</sup>

سلوتی و دیسفانی در مطالعه ای به این نتیجه رسیدند که از لحاظ کلینیکی تجویز ایبوپروفن قبل و بعد از کار در مقایسه با پلاسبو و گروهی که هیچ دارویی دریافت نکردند،

### نتیجه گیری

تجویز ترامادول در مقایسه با ایبوپروفن، در کنترل دردهای پس از درمان ریشه در دندانهای وایتال اثر ضد دردی بیشتری داشت و در کنترل دردهای شدید بعد از درمان ریشه نسبت به ایبوپروفن موثر تر بود.

### تقدیر و تشکر

این تحقیق در شورای پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی مشهد مورد تصویب قرار گرفته است. بدینوسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه که هزینه های این تحقیق را پرداخت نموده اند، قدردانی می گردد.

تأثیری در کاهش درد نداشت.<sup>(۲۱)</sup> در مطالعه Khan که به مقایسه اثر ضد دردی سلبرکس و ایبوپروفن بر روی دردهای پس از جراحی دو دندان عقل نهفته پرداختند، نتایج نشان داد که ایبوپروفن قدرت ضد دردی بیشتری در کنترل درد نسبت به سلبرکس دارد.<sup>(۱۱)</sup> در حالیکه نتایج این مطالعه نشان داد که در اکثر ساعت های مطالعه قدرت اثر ترامادول بیشتر از ایبوپروفن بود.

نتایج مطالعه حاضر همانطور که بیان شد نشان داد که انسیدانس درد بعد از تجویز ترامادول نسبت به گروه آزمایشی ایبوپروفن کمتر بود و در فواصل زمانی ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت بعد از درمان اختلافات معنی داری بین دو گروه وجود داشت.

### منابع

- Cohen S, Burns RC. Pathways of the pulp. 8<sup>th</sup> ed. St. Louis: Mosby Co; 2002: P. 61.
- Walton R, Fouad A. Endodontic Inter appointment flare-ups: A prospective study of Incidence and related factors. J Endod 1992; 18(6): 172-7.
- Edward M, Okeefe EM. Pain in endodontic therapy: preliminary study. J Endod 1976; 2(10): 315-9.
- Walton R, Torabinejad M. Principles and practice of Treatment of endodontics. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Saunders Co; 2002. P. 305.
- Hardman JG, Limbrid LE, Gilman AG. The pharmacological basic of therapeutics. 10<sup>th</sup> ed. New York: MC Grow-Hill Co; 2001. P. 687.
- Miller RD. Anesthesia. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2000. P. 325.
- Doroschak AM, Bowles WR, Hargreaves KM. Evaluation of the combination of flurbiprofen and tramadol for management of endodontic pain. J Endod 1999; 25(10): 660-3.
- Nagaoka E, Minami K, Shiga Y. Tramadol has no effect on cortical renal blood flow despite increased serum catecholamin levels in anesthetized rats: Implications for analgesia in renal insufficiency. Anesth Analg 2002; 94(3): 619-25.
- Silvasti M, Tarkkila P. Efficacy and side effects of tramadol with oxycodon for patient-controlled analgesia after maxillofacial surgery. Eur J Anesthesiol 1999; 16(12): 834-9.
- Reig E. Tramadol in musculoskeletal pain. a survey. Clin Rheumatol 2002; 21(1): 9-11.
- Malmstrom K, Frick JR, Morrison B. A comparison of rofecoxib versus celecoxib in treating pain after dental surgery. Clin Pharmacol Ther 2002; 24(10): 1549-60.
- Khan AA, Brahim JS, Rowan JS, Dionne RA. In vivo selectivity of a selective cox-2 inhibitor in the oral surgery model. Clin Pharmacol Ther 2002; 72(1): 44-9.
- Torabinejad M, Dorn SO, Eleazer PD. Effectiveness of various medications on postoperative pain following root canal obturation. J Endod 1994; 20(9): 427-31.
- Collart L, Dayer P, Desmules J. The pharmacology of tramadol. Drugs 1994; 47(1): 3-7.
- Raffa RB, Friderichs E, Reimann W, Shank RP. Opioid and nonopioid components independently contribute to the mechanisms of tramadol. An atypical analgesic. J Pharm Exp Ther 1992; 260(1): 275-85.
- Mehlisch DR. The efficacy of combination analgesic therapy in relieving dental pain. J Am Dent Assoc 2002; 133(7): 861-71.
- McQuay HJ, Moore RA. Postoperative analgesia and vomiting, with special reference to day-case surgery: a systematic review. Health Technol Assess 1998; 2(12): 1-236.
- Fricke JR, Cunningham BD, Angelocci DL. Tramadol Hcl; dose response in pain from oral surgery. Clin Pharmacol Ther 1991; 49: 182-5.
- Brown J, Jackson A, Van Wagner D, Shan M. Tramadol Hcl: dose response in pain following caesarean section. Clin Pharmacol Ther 1992; 51(2): 121-2.
- Seltzer S. Endodontology biologic considerations of endodontic procedures. 3<sup>rd</sup> ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1988. P. 471.
- Soluti A, Disfani R. A respective clinical trial on efficacy of Ibuprofen for postoperative pain in endodontics. JMDS 2000. 24(1,2): 42-8.