

## بررسی اثر پیش داروی پره گابالین بر میزان درد پس از جراحی دندان عقل نهفته

دکتر افشین حراجی<sup>۱</sup>، دکتر مهدی سزاوار<sup>۲</sup>، مهندس ناصر ولایی<sup>۳</sup>، دکتر محمد رضا سلامی<sup>۴</sup>

۱-استاد گروه جراحی دهان و فک و صورت دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران

۲- استادیار گروه جراحی دهان و فک و صورت دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران

۳- عضو هیأت علمی مرکز تحقیقات تالاسمی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۴-دندانپزشک

وصول مقاله: ۹۸/۲/۲۳ اصلاح نهایی: ۹۸/۴/۲۷ پذیرش مقاله: ۹۸/۶/۱۳

### Evaluation of Pregabalin medicine effect on amount of postoperative pain of impacted wisdom teeth

Afshin Haraji<sup>1</sup>, Mehdi Sezavar<sup>2</sup>, Naser Valaei<sup>3</sup>, Mohamad Reza Salami<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Prof, Oral and Maxillafacial Dept, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

<sup>1</sup>Assistant Prof, Oral and Maxillafacial Dept, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran

<sup>3</sup> Member of the faculty of Thalassemia Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences.

Received: 14 April 2019 ; Accepted: 4 August 2019

#### Abstract

**Background and aim:** Regarding the prevalence of postoperative pain of impacted wisdom tooth and the fact that Pregabalin herbal medicine has been reported to reduce the pain, and to determine the effect of its consumption/ non-consumption on the amount of pain after surgery of Impacted Wisdom Tooth, this study was conducted at 2018 in Department of Oral 7 Maxillofacial surgery, Dentistry faculty, Tehran medical sciences, Islamic Azad University.

**Materials and Methods:** This study was performed as a split Mouth-type clinical trial. A total of 30 patients who referred for pulling out the two-way impacted wisdom tooth and, after justifying the plan, they announced their written and informed consent to collaborate with the plan. One side of the jaw is randomly assigned to the control group and the other to the experimental group. The dentist surgeon and consuming material were the same. In the experimental group, half an hour before surgery, one pregabalin 300 mg was prescribed with 50 ml of water but the control group did not receive the drug. The surgical distance in 2 sides was 2 weeks and the pain was measured at intervals 2, 4, 6 and 8 hours after surgery based on 10 VAS and assessed by Mann-U-Whitney and Kruskal Wallis tests.

**Results:** The study was performed on 30 or 60 samples, 70% of the samples were male and 30% were female at the age of  $31 \pm 8.2$ . The pain level was similar in 2 groups at the second hour ( $P < 0.6$ ) but at the 4th hour it was  $5.63 \pm 1.94$  and  $3.7 \pm 1.56$  in control and experimental groups, respectively. At 6th hour, it was  $6.93 \pm 1.95$  and  $4.55 \pm 2.2$  in control and experimental groups and at 8th hour,  $8.35 \pm 1.76$  VS  $5.9 \pm 1.94$ , respectively. ( $P < 0.01$ ) and ( $P < 0.002$ ).

**Conclusion:** It seems, Pregabalin reduces the pain in Impacted Wisdom Tooth surgery and pain reduction raised from 4th to 8th hour.

**Keywords :** Wisdom Tooth, Pregabalin, postoperative pain

Email: [afshin\\_haraji@yahoo.com](mailto:afshin_haraji@yahoo.com)

J Res Dent Sci. 2019; 16 (3) :178-184

**خلاصه:**

**سابقه و هدف:** با توجه به شایع بودن بروز درد پس از جراحی دندان عقل نهفته و گزارشات قبلی مبنی بر اثر داروی گیاهی پره گابالین بر کاهش درد و به منظور تعیین تأثیر مصرف و عدم مصرف آن بر میزان درد پس از جراحی دندان عقل نهفته، این تحقیق در سال ۱۳۹۷ در بخش جراحی دهان و فک و صورت دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران انجام گرفت.

**مواد و روش ها:** تحقیق به روش کارآزمایی بالینی از نوع Split Mouth انجام گرفت. تعداد ۳۰ بیمار که اندیکاسیون خارج کردن دندان عقل نهفته دو طرفه را داشته و پس از توجیه طرح، موافقت کتبی و آگاهانه خود را برای همکاری با طرح اعلام نمودند مورد مطالعه قرار گرفتند. یک سمت فک به طور تصادفی به گروه شاهد و طرف دیگر به گروه تجربی تخصیص یافت. جراح دندانپزشک و مواد مصرفی یکسان بود. در گروه تجربی نیم ساعت قبل از جراحی یک عدد کپسول پره گابالین ۳۰۰ میلی گرم با ۵۰ میلی لیتر آب دریافت نمودند و در گروه شاهد این دارو را دریافت نکردند. فاصله جراحی در ۲ طرف، ۲ هفته بوده و میزان درد با فواصل ۲، ۴، ۶ و ۸ ساعت بعد از جراحی بر اساس سیستم ده گانه (VAS) تعیین و با آزمون MANA-U-WHITNEY و کروسکال والیس مورد قضاوت آماری قرار گرفت.

**یافته ها:** تحقیق روی تعداد ۳۰ نفر و یا ۶۰ نمونه انجام گرفت، ۷۰ درصد نمونه‌ها مرد و ۳۰ درصد زن و در سنین  $31 \pm 8/2$  سال بودند. میزان درد، در ساعت دوم در ۲ گروه مشابه بود. ( $P < 0/06$ ) ولی در ساعت چهارم در گروه شاهد  $5/63 \pm 1/94$  و در گروه تجربی  $3/7 \pm 1/56$  بود. ( $P < 0/01$ ) در ساعت ششم در گروه شاهد  $6/93 \pm 1/95$  و در گروه مورد  $4/55 \pm 2/2$  و در ساعت هشتم به ترتیب  $8/35 \pm 1/76$  در مقابل  $5/9 \pm 1/94$  بود. ( $P < 0/01$ ) و ( $P < 0/002$ )

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد که مصرف پره گابالین در جراحی دندان عقل نهفته موجب کاهش درد می‌شود و از ساعت چهارم تا هشتم پس از جراحی روند کاهش درد افزایش می‌یابد.

**کلید واژه ها:** دندان عقل، پره گابالین، درد پس از جراحی

**مقدمه:**

یکی از نگرانی‌ها و دغدغه‌های بیماران و به ویژه دندان پزشکان بروز درد پس از جراحی‌های ناحیه دهان از جمله جراحی دندان عقل نهفته می‌باشد.<sup>(۱)</sup> درد متعاقب جراحی همیشه وجود دارد و برای کاهش آن از تمهیداتی از قبیل کاربرد بی حسی موضعی، استفاده از اسپری ضد درد، تجویز انواع دارو و ... استفاده می‌شود.<sup>(۲)</sup> اما اگر این تمهیدات موثر واقع نشود درد شدید عوارض ناخوشایندی را برای بیماران بدنبال خواهد داشت.<sup>(۱،۳)</sup> اخیراً پروتکل‌های زیادی برای کنترل درد و مدیریت آن بعد از جراحی پیشنهاد شده است که یکی از آنها استفاده از داروهای ضد درد و ضدالتهاب به عنوان پیش دارو می‌باشد و از جمله این داروها، پره گابالین می‌باشد.<sup>(۳،۴)</sup> در مطالعه‌ای که جهت تأثیر پیش داروی پره گابالین بر میزان درد پس از جراحی شکستگی فک تحتانی در تبریز انجام شد، تأثیر مثبت آن، گزارش شد.<sup>(۴)</sup> اما تاکنون روی درد پس از جراحی دندان عقل نهفته به وسیله دندانپزشکان تحقیقی انجام نگرفته است لذا این تحقیق روی بیماران مراجعه کننده به دانشکده دندان

پزشکی دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران در سال ۱۳۹۷ انجام شد. پره گابالین یک آنالوگ گاما آمینوبوتریک اسید (GABA) است که به عنوان داروی ضد تشنج، ضد اضطراب و ضد درد شناخته می‌شود و یکی از کاربردهای مهم آن کنترل دردهای نوروپاتی است. مکانیسم اثر این دارو اتصال پره سیناپتیک به کانال‌های کلسیمی وابسته به ولتاژ می‌باشد که به وفور در مغز و نخاع وجود دارند، تأثیر پره گابالین بر کانال‌های کلسیمی باعث تعدیل یا کاهش ترشح نوروترانسمیترهای تحریکی مانند گلوتامات نور اپی نفرین ماده P و پپتید وابسته به ژن کلسیتونین می‌شود که نتیجه آن مهار تحریک بیش از حد نورونها و برگشت آنها به حالت نرمال است. عملکرد پره گابالین روی درد حاد پس از جراحی، کاهش تحریک نورون‌های شاخ خلفی نخاع ناشی از صدمات بافتی است.<sup>(۵)</sup>

امروزه ترکیب داروهای ضد درد غیر اپیویدی مانند پره گابالین با اپیویدها ضمن مضاعف کردن اثر ضد دردی آنها با کاهش

**یافته ها:**

تحقیق روی تعداد ۳۰ بیمار و با توجه به نوع مطالعه ( Split Mouth)، تعداد ۶۰ نمونه و در هر گروه ۳۰ نمونه انجام گرفت که شامل ۲۱ نفر یا ۷۰ درصد مرد و تعداد ۹ نفر یا ۳۰ درصد زن بود. سن آنها  $31 \pm 8/2$  سال و حداقل ۱۷ و حداکثر ۴۲ سال داشتند. همگی دارای جراحی نوع نسج سخت مولر سوم بوده‌اند. ۸ نفر یا ۲۶/۷ درصد آنها سیگاری بوده و در هیچ یک از بیماران پیچیدگی حین جراحی پیش نیامد. میزان درد بیماران مورد بررسی بر حسب زمان‌های پیگیری و به تفکیک عدم مصرف و یا مصرف پره گابالین در جدول ۱ ارائه گردید و نشان می‌دهد که: - میزان درد در ساعت دوم در گروه شاهد ۱/۵۷ و در گروه تجربی ۱/۷۵ بود که در گروه تجربی به میزان ۱۱ درصد بیشتر بود و این اختلاف به لحاظ آماری معنی دار نبود. ( $P < 0/06$ ) - میزان درد در ساعت چهارم بعد از جراحی در گروه شاهد ۵/۶۳ و در گروه تجربی ۳/۷ بود که در گروه تجربی به میزان ۱/۹۳ واحد یا ۳۴ درصد کمتر بود. ( $P < 0/01$ ) - میزان درد در ساعت ششم بعد از جراحی در گروه شاهد ۶/۹۳ و در گروه تجربی ۴/۵۵ بود که در گروه تجربی به میزان ۲/۳۸ واحد یا ۳۴ درصد کمتر از گروه شاهد بود. ( $P < 0/01$ ) - در پیگیری ساعت هشتم بعد از عمل در گروه شاهد ۸/۳۵ و در گروه تجربی ۵/۹ بود که در گروه تجربی به میزان ۲/۴۵ واحد یا ۲۹ درصد کمتر از گروه شاهد بود. ( $P < 0/002$ ) ضمناً آزمون خرید من نیز نشان داد که میزان درد در ۲ گروه و در کل زمان‌های پیگیری به لحاظ آماری معنی دار بود ( $P < 0/05$ ).

دوز مصرفی اپیوید از میزان عوارض جانبی آنها نیز می‌کاهد.<sup>(۵،۶)</sup>

پره گابالین عوارض جانبی اندکی دارد که موجب سرگیجه و خواب‌الودگی مختصر می‌شود و تاثیری بر فشار خون و ضربان قلب ندارد.<sup>(۵)</sup> لذا به منظور تعیین تاثیر داروی پره گابالین و عدم مصرف آن، این تحقیق روی بیماران مراجعه کننده به دانشکده دندانپزشکی آزاد اسلامی در سال ۱۳۹۷ انجام دادند.

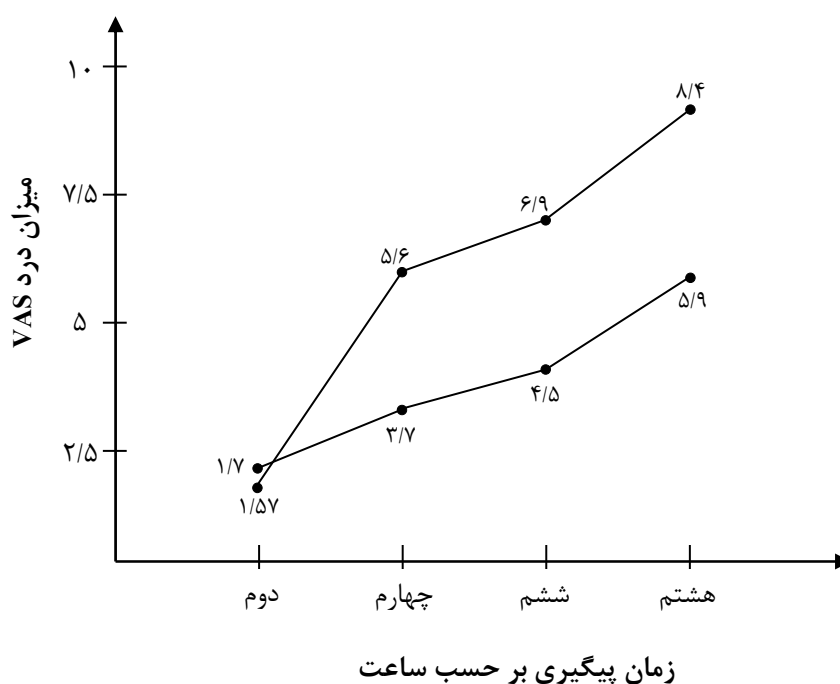
**مواد و روش ها:**

تحقیق به روش کارآزمایی بالینی (C.R.T) به شماره اخلاق IR.IAU.TMU.REC.1397.317 بر روی ۳۰ بیمار انجام گرفت. کلیه بیمارانی که اندیکاسیون جراحی دندان عقل نهفته را داشته و موافقت کتبی و آگاهانه خود را برای همکاری با طرح اعلام نموده و به طور مستمر به بخش جراحی فک و صورت دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران مراجعه نمودند، مورد بررسی قرار گرفتند. خصوصیات سن و جنس بیماران بررسی و گروه درمانی آن‌ها (تجربی) و شاهد مشخص گردید. تعیین گروه درمانی آنها به صورت تصادفی انجام پذیرفت. لازم به ذکر است که تحقیق به صورت Split Mouth بوده است. روش جراحی دندان عقل نهفته مطابق استاندارد بوده و شرایط عمل و مواد مصرفی از نظر، داروی نوع داروی بی حسی، قطر سر سوزن یکسان بود بیماران با کاربرد بی حسی موضعی جراحی شدند اگر در حین جراحی برای بیمار پیچیدگی خاص و غیرمترقبه پیش می‌آمد نمونه‌ها از مطالعه حذف می‌شدند. در گروه تجربی یک کپسول پره گابالین ۳۰۰ میلی گرم ۳۰ دقیقه قبل از جراحی به همراه ۵۰ میلی لیتر آب به بیمار داده شده سپس بعد از گذشت ۳۰ دقیقه از اتمام جراحی یک عدد کپسول ژلوفن ۴۰۰ میلی گرم به هر دو گروه شاهد و تجربی داده شد. در ۲، ۴، ۶ و ۸ ساعت بعد از جراحی میزان درد آنها براساس مقیاس ده گانه VAS مشخص و در فرم اطلاعاتی شماره ۲ همراه با کد بیمار ثبت می‌شود.

جدول ۱. میزان درد پس جراحی دندان عقل نهفته بر حسب زمان پیگیری و به تفکیک تجویز پره گابالین

گروه	میزان درد در ساعات			
	دوم	چهارم	ششم	هشتم
(شاهد) ( $N=15$ )	۱/۵۷±۰/۶۸	۵/۶۳±۱/۹۴	۶/۹۳±۱/۹۵	۸/۳۵±۱/۷۶
(مورد) ( $N=15$ )	۱/۷۵±۱/۱۶	۳/۷۵±۱/۵۶	۴/۵۵±۲/۲	۵/۹±۱/۹۴
نتیجه آزمون	+۰/۱۸	-۱/۹۳	-۲/۳۸	-۲/۴۵
	+۱۱	-۳۴	-۳۴	-۲۹
P VALUE	$P<۰/۰۶$	$P<۰/۰۱$	$P<۰/۰۱$	$P<۰/۰۰۲$

میزان درد بر حسب زمان‌های پیگیری و به تفکیک مصرف پره گابالین در نمودار ۱ ارائه گردید و نشان می‌دهد پس از ۲ ساعت همیشه میزان درد در گروه شاهد بیشتر از گروه تجربی بود.



نمودار ۱. میزان درد بر حسب زمان‌های پیگیری و به تفکیک گروه‌های مورد مطالعه

## بحث

تحقیق نشان داد که تجویز قرص پره گابالین موجب کاهش درد در ساعت چهارم، ششم و هشتم پس از جراحی دندان عقل نهفته گردید همانطوریکه در بیان مسئله آمده است در ایران تاثیر مصرف پره گابالین میزان درد پس از جراحی دندان عقل نهفته تحقیقی انجام نگرفته است تا به بیان مشابهاات و مغایرت آنها و تجزیه و تحلیل یافته‌ها اقدام گردد. اما Aghamohamadi و همکاران به منظور تعیین تاثیر پیش داروی پره گابولین بر میزان درد پس از جراحی و شکستگی فک تحتانی، تحقیقی را انجام و نتیجه آن را در سال ۱۳۹۷ منتشر نمودند. تحقیق آنها بر روی تعداد ۶۰ نفر شامل ۳۰ نفر در گروه شاهد و ۳۰ نفر در گروه تجربی که اندیکاسیون جراحی شکستگی فک تحتانی داشتند انجام گرفت و گروه تجربی کپسول پره گابولین ۳۰۰ میلی گرم با ۵۰ میلی لیتر آب تجویز گردید و در گروه شاهد که مشابه گروه مورد بودند این کپسول را نگرفتند و میزان درد در ساعت‌های دوم، چهارم، ششم و هشتم بر اساس VAS دهگانه مورد سنجش قرار گرفت و گزارش نمودند که در کلیه مراحل دیگری میزان درد گروه تجربی کمتر از گروه شاهد بود.<sup>(۴)</sup>

تحقیق و یافته‌های آن تحقیق، کاملاً مشابه این تحقیق بود فقط در تحقیق آنها گروه‌های مورد و شاهد مستقل هم بودند در حالیکه مطالعه ما از نوع Split Mouth بود

مطالعه Fabritins و همکاران در خصوص مزایا و معایب استفاده از پره گابالین در تسکین درد حاد نشان داد این دارو اثرات مخرب بر پیوندها را ندارد اما نمی تواند به عنوان ضد درد روتین پس از جراحی برای کنترل درد بکار رود.<sup>(۷)</sup>

Sezavar و همکاران به منظور تعیین تاثیر آنالژیک بر میزان درد و تورم متعاقب جراحی ایمپلنت تحقیقی را در سال ۱۳۹۷ انجام دادند تحقیق روی تعداد ۴۰ نفر شامل ۲۰ نفر در گروه تجربی و ۲۰ نفر در گروه شاهد انجام گرفت. میزان درد با همین سیستم VAS دهگانه انجام گرفت و گزارش شد که میزان درد، در ۲ گروه مشابه بود ولی میزان تورم

تفاوت داشت.<sup>(۳)</sup> آن تحقیق هم کارآزمایی بالینی روی یک مداخله بر میزان درد متعاقب جراحی بود و میزان درد را با همین سیستم VAS اندازه گیری کردند که نشانگر شیوه متعارف تحقیق در این نوع مطالعات است. Shah و همکاران به منظور تعیین تاثیر تجویز دیکلوفناک بر میزان درد جراحی دندان مولر سوم نهفته نتیجه تحقیقی را منتشر نمودند تعداد نمونه آنها ۳۰ نفر بوده و این دارو مثل تحقیق ما قبل از جراحی بود و میزان درد با VAS دهگانه اندازه گیری و مورد قضاوت آماری قرار دادند و گزارش گردید که میزان درد کاهش یافت.<sup>(۸)</sup> نوع جراحی میزان درد مشابه این تحقیق بود اما ضعف آن تحقیق عدم رعایت مشابه سازی کامل به روش Split بود. Hemant و همکاران به منظور تعیین تاثیر ترکیب دیکلوفناک و پاراستامول با ایپوروفن بر میزان درد در جراحی دندان عقل نهفته نتیجه تحقیقی را گزارش نمودند و میزان درد را با سیستم VAS در زمان‌های نیم ساعت تا ۹۶ ساعت مورد سنجش قرار دادند<sup>(۹)</sup> نتایج ایشان با این پژوهش تشابهاتی دارند اما سوال این است که چرا تا ۹۶ ساعت پیگیری (۴ شبانه روز)، آیا ضرورتی داشت؟! و بعلاوه آزمون فریدمن هم انجام نگرفت. آقای دکتر LAM تاثیر پره گابالین در کنترل درد پس از جراحی یک مطالعه مروری انجام دادند و نتیجه تحقیق را در سال ۲۰۱۵ منتشر نمودند و گزارش نمودند که پره گابالین خواص ضد دردی دارد و همین کاهش درد موجب جلوگیری از افزایش ضربان قلب متعاقب جراحی می‌شود<sup>(۱۰)</sup> در این مطالعه مسئله ارزش پره گابالین بر میزان درد در یک مطالعه مروری مورد تائید قرار گرفت. این در حالی است که Fabritius و همکاران این امر را تایید نمی کند.<sup>(۷)</sup>

#### نتیجه گیری:

به نظر می‌رسد که مصرف پره گابالین در جراحی دندان عقل نهفته موجب کاهش درد می‌شود و از ساعت چهارم تا هشتم پس از جراحی روند کاهش درد افزایش می‌یابد.

مطالعه Viniol و همکاران نشان داد که استفاده از پره گابالین/گاباپونین به طور گسترده جهت کنترل دردهای مزمن با منشاء نوروپاتی در سراسر دنیا مطرح می‌باشد و شواهد زیادی از عوارض منفی آن گزارش نشده است.<sup>(۶)</sup>

## References:

1. Haraji A, Dehghani M, Tehrani Zamani Z. The evaluation correlation Between Stress and Pain due to mandibular third molar impaction surgery. [dissertation]. Dentistry faculty, Tehran medical sciences, Islamic Azad University: 2014: Page 3.
2. Lasemi-A, Kalantarmotamedi-MH, Hafezi F. The evaluation between two methods injections transpapillary and palatal due pain in maxillary molar extraction. 2014: Page 2014.
3. Sezavar M, Mirian SH. The evaluation of Anahil effect on amount of postoperation pain and swelling in Implant surgery [dissertation], Dentistry faculty, Tehran medical sciences, Islamic Azad University: 2018.
4. Aghamohammadi D, Arefi N, Farzin H, Khanbabayi gol M, Kazemi F. The Pregabalin Premedication Effect On Postoperative Pain Management In Mandible Fracture Surgery-Double Blind Clinical Trial. J Res Dent Sci. 2018; 15 (3):158-62.
5. Kim SY, Jeong JJ, Chung WY, Kim HY, Nam KH, Shim YH. Perioperative administration of pregabalin for pain after robot-assisted endoscopic thyroidectomy: a randomized clinical trial 2010;24 (11): 2776- 81.
6. Viniol A, Ploner T, Hickstein L, Haasenritter J, Klein KM, Walker J, et al. Prescribing practice of pregabalin/gabapentin in pain therapy: an evaluation of German claim data. BMJ Open 2019;9(3):e021535.
7. Fabritius ML, Strøm C1, Koyuncu S, Jæger P, Petersen PL, Geisler A, et al. Benefit and harm of pregabalin in acute pain treatment: a systematic review with meta-analyses and trial sequential analyses. Br J Anaesth. 2017;119(4):775-91.
- 8- Shah R, Mahajan A, Shah N, Dadhania AP. Preemptive analgesia in third molar impaction surgery. Natl J Maxillofac Surg. 2012;3(2): 144-47
- 9- Hemmant LD, Prasad DB, Santaykumar HM, Kejan RP GIAL. Combination of diclofenac with paracetamol offer in impacted third molar extraction. Randomized controlled trial. INTJ GES MED .2013, 2(2):109-114.
- 10- LAM DM, GHOTS-W, WONG SS, IRWIN MG, Gheung. CW. Efficiency of pregabalin in acute postoperative pain under difference surgical gate gories a meta analysis, medicine 2015.94(46):12-19.