

دراسة سريرية على الفعالية المسكنة لكيتورولاك تروميتامين مقارنة مع ديكلوفيناك الصوديوم بعد القلع الجراحي للأرحاء الثالثة المنظرة في الفك السفلي. (تجربة مضبوطة معشاة).

علي حسن*

مازن زيناتي**

الملخص

خلفية البحث وهدفه: إن القلع الجراحي للرحى الثالثة المنظرة في الفك السفلي يُعدّ الإجراء الأكثر انتشاراً في الجراحة الفموية، والألم ما بعد الجراحة هو السبب الأول لعدم الارتياح عند معظم المرضى، هدفت هذه الدراسة الأحادية التعمية، بتقنية الفم المشطور والمعشاة لمقارنة التأثير المسكن لدوائين مضادين للالتهاب لاستيروئيديين (كيتورولاك تروميتامين و ديكلوفيناك الصوديوم) بعد القلع الجراحي للأرحاء الثالثة المنظرة في الفك السفلي.

مواد البحث وطرائقه: جرى اختيار أربعة وثلاثين مريضاً تتراوح أعمارهم بين 18-40 سنة، لديهم أرحاء ثالثة منظرة ثنائية الجانب ويتوضع متشابه في الفك السفلي. أُجري عملاقان جراحيان مختلفان على المريض نفسه ومن قبل الجراح نفسه. في جهة الدراسة، تلقى المريض 30ملغ كيتورولاك حقناً ضمن العضلة الإلوية فوراً بعد خياطة الشق الجراحي، متبوعة بمضغوطة كيتورولاك 10ملغ فمويّاً كل 8 ساعات لمدة 5 أيام بعد الجراحة. في الجهة الشاهدة، تلقى المريض 75ملغ ديكلوفيناك حقناً ضمن العضلة الإلوية فوراً بعد خياطة الشق الجراحي، متبوعة بمضغوطة ديكلوفيناك 50ملغ فمويّاً كل 8 ساعات لمدة 5 أيام بعد الجراحة. استعمل مقياس التماثل البصري 11_ تدرجة _ لتقييم الألم بعد 6 ساعات، و12 ساعة، و24 ساعة، و36 ساعة، و48 ساعة و72 ساعة ما بعد الجراحة.

النتائج: حُلّت البيانات باستعمال برنامج (spss v.25(IBM,USA)، وقُيِّمت إحصائياً باستخدام اختبار Mann-Whitney U لمقارنة القيم بين المجموعتين (الدراسة و الشاهدة) في مراحل المتابعة. اعتمد مستوى الدلالة 0,05. كان لمجموعة الدراسة تأثير دال إحصائياً في تخفيف الألم مقارنة مع المجموعة الشاهدة ($P < 0.05$) في جميع مراحل المتابعة.

الاستنتاجات: أظهر الكيتورولاك تأثير تسكيني أفضل من الديكلوفيناك لتدبير الألم ما بعد الجراحة. تقترح نتائج هذه الدراسة أن كيتورولاك تروميتامين ممكن أن يكون بديلاً مهماً عن الخيار التقليدي (ديكلوفيناك الصوديوم) لاستعماله بعد القلع الجراحية الروتينية للأرحاء الثالثة المنظرة في الفك السفلي.

الكلمات المفتاحية: رحي ثالثة- كيتورولاك- ديكلوفيناك- ألم.

* طالب ماجستير - قسم جراحة الفم و الوجه و الفكين - كلية طب الأسنان - جامعة دمشق.

** أستاذ دكتور - قسم جراحة الفم والوجه والفكين - كلية طب الأسنان - جامعة دمشق.

A clinical study on the analgesic efficacy of ketorolac tromethamine compared with diclofenac sodium after impacted mandibular third-molar surgical extraction. (randomised controlled trial).

Ali Hasan *

Mazen Zenati**

Abstract

Background and Aim of study: the surgical removal of impacted mandibular third-molar is considered the most popular procedure in oral surgery, and the postoperative pain is the first cause of discomfort in most patients. This single-blind, split-mouth and randomized study was aimed to compare the analgesic efficacy of the non-steroidal anti-inflammatory drugs (ketorolac tromethamine and diclofenac sodium) after impacted mandibular third-molar surgical extraction.

Materials and Methods: thirty-four individuals aged 18-40 years, having bilateral mandibular third molars, in a similar position, were selected. Two different surgical procedures were performed on the same individual by the single surgeon. For test side, the individual received 30 mg of ketorolac injected into the gluteal muscle immediately after suturing of the surgical wound, followed by 10 mg ketorolac tablet taken orally every 8 hours for 5 days after surgery. For control side, the individual received 75 mg of diclofenac injected into the gluteal muscle immediately after suturing of the surgical wound, followed by 50 mg diclofenac tablet orally taken every 8 hours for 5 days after surgery. The visual analogue scale-11 points-was used to assess pain at 6 hours, 12 hours, 24 hours, 36 hours, 48 hours and 72 hours postoperatively.

Results: data was analyzed using spss v.25(IBM, USA), and statistically evaluated with Mann-Whitney U test to compare the values between the two groups (test and control) during the follow-up periods. The level of significance was set at 0,05. Test group had a statistically significant effect in reduction of pain compared with control group ($p < 0,05$) at all the follow-up periods.

Conclusions: ketorolac showed better analgesic effect than diclofenac for post-operative pain management. The results of this study suggest that ketorolac tromethamine could be an interesting alternative to conventional choice (diclofenac sodium) for use after routine surgical extractions of impacted mandibular third-molars.

Key words: third molar- ketorolac- diclofenac- pain.

* Master's student -Department of Oral and Maxillofacial Surgery- Faculty of Dentistry- Damascus University.

**Prof. Dr –Department of Oral and Maxillofacial Surgery-Faculty of Dentistry-Damascus University.

المقدمة:

يعد القلع الجراحي للأرجاء الثالثة المنظرة في الفك السفلي من أكثر الإجراءات مصادفة في الجراحة الفموية، ويعدّ الألم التالي للعمل الجراحي السبب الرئيسي والأشيع للإزعاج عند غالبية المرضى، لذلك استعدى تدبير هذا الألم الاهتمام الكبير من قبل عدد من الباحثين (Mantovani et al., 2014, 1890-1897).

إن الحاجة إلى اختيار الدواء المناسب بغرض التخفيف الأمثل للألم التالي للقلع الجراحي للرحى الثالثة السفلية حذت بالكثير من الباحثين لإجراء الكثير من الدراسات المقارنة على عدد من الأدوية ويطرق إعطاء مختلفة وقد تنوعت نتائجها وفقاً لنوع وجرعة الدواء المستخدم (Barbalho et al., 2017, 236-242).

وقد لاحظنا أن ديكلوفيناك الصوديوم هو مضاد الالتهاب اللاستيرويدي الأكثر وصفاً في سورية بشكل عام وقسم جراحة الفم والفكين جامعة دمشق بشكل خاص بعد القلع الجراحي للأرجاء الثالثة السفلية المنظرة وهذا يدفعنا للبحث عن خيار آخر قد يكون أكثر فعالية في السيطرة على الألم وخاصة في ظل وجود عشرات الأنواع من مضادات الالتهاب اللاستيرويدية والتي يربو عددها على الستين نوع، ومن هنا جاءت فكرة هذا البحث.

هدف البحث: مقارنة الفعالية المسكنة لتطبيق نوعين من مضادات الالتهاب اللاستيرويدية (كينورولاك تروميامين وديكلوفيناك الصوديوم) بعد قلع الأرجاء الثالثة المنظرة السفلية جراحياً.

المراجعة النظرية :**استطبابات قلع الأرجاء الثالثة المنظرة والمنحصرة:**

منع التّوَّاج ومعالجتها، والوقاية من نخر الأسنان وأمراض النسيج حول السنّية، واعتبارات تقويمية، والوقاية من الأكياس والأورام سنّية المنشأ، ومنع امتصاص جذور الأسنان المجاورة، والأسنان المنظرة تحت التّعويضات السنّية، والوقاية من كسر الفك، وتدبير الألم غير المفسر (Steed, 2014, 570-573).

العوامل التي تحدّد صعوبة الجراحة: يُعدّ التقييم السريري والشعاعي للرحى الثالثة خطوة هامة عند القيام بالعمل الجراحي لقلع السنّ المنظرة. وضعت الكثير من النّصانيف لتحديد مقدار صعوبة العمل الجراحي، ومن أكثر النّصانيف شيوعاً: زاوية الانطمار السنّي (تصنيف Archer-kruger) وعلاقة السن المنظرة مع الحافة الأمامية للردّ والرحى الثّانية وعمق الرّحى المنظرة (تصنيف Pell-gregory) (Gümrukçü, Balaban, 2021, 29-35).

متغير الألم:

يوصف الألم التالي لقلع الأرجاء الثالثة السفلية بأنه ألم التهابي موضع ومتفاوت الشدة وينتج الألم بسبب تحريش النهايات العصبية الحرة في مكان العمل الجراحي بالوسائط الكيميائية المتحررة من النسيج والخلايا المتخرية بسبب الرض الجراحي كالهيستامين والبروستاغلاندين. ويكون الألم أشدّ ما يكون في الفترة التي تلي الجراحة مباشرةً حتى 12 ساعة بعد الجراحة ويكون الألم التالي لقلع الأرجاء الثالثة السفلية متوسطاً إلى شديد الدرجة ويتناسب الألم مع درجة الانطمار وصعوبة العمل الجراحي ويتداخل وضع السن المنظمر وحالة بزوغه بدرجة كبيرة في شدة العواقب التالية للقلع الجراحي حيث تكون العواقب الناتجة عن القلع الجراحي للأرجاء الثالثة السفلية غير البازغة أعلى مقارنة مع الأرجاء البازغة جزئياً (Au, Choi, Cheung, 2015, 6-11).

مضادات الالتهاب اللاستيرويدية المدروسة التأثير المسكن للألم في البحث:

كيتورولاك تروميتامين:

يمتلك كيتورولاك من مجموعة pyrrole-pyrrole من مضادات الالتهاب غير الستيروئيدية نشاطاً مسكناً ومضاداً للالتهابات وخافضاً للحرارة و يعمل بشكل غير انتقائي على إنزيمات الأكسدة الحلقية (COX-1) و(COX-2).

فعاليتها المسكنة تشبه المواد الأفيونية والمسكنات التي تعمل مركزياً وقد استخدم أيضاً في الجمع مع هذه المسكنات كمساعدة من أجل الحد من استهلاك المواد الأفيونية وتقليل الآثار الجانبية الشائعة للأفيونات مثل الاكتئاب التنفسي، والحكة، واحتباس البول، التخدير والغثيان.

ويستطب كيتورولاك في المعالجة قصيرة الأمد (5 أيام على الأكثر) للآلام الحادة متوسطة-عالية الشدة (Vadivelu et al., 2015, 175-193).

مضادات الاستطباب:

الأطفال بعمر أقل من شهرين (McLay et al., 2018, 80-86).

عند المرضى المصابين بقرحه هضمية فعالة والمرضى ذوي حالات الانتقاب أو النزف المعدي المعوي والمرضى المصابين بفشل كلوي متقدم (Chan et al., 2014, 113-117).

في حالات الولادة والإرضاع (Roche, Li, James, Fechner, & Tilak, 2012, 299-303).

كمسكن ألم وقائي قبل أو في أثناء العمليات الجراحية الكبيرة عندما يكون وقف النزيف حرجاً بسبب ازدياد خطورة النزف (A. K. Gupta & Parker, 2020, 9-19).

الحقن العصبي المركزي (Magni et al., 2013, 443-447).

إن كيتورولاك تروميتامين جيد التحمل بشكل عام، لكن تحدث التأثيرات الجانبية التالية بالجرعات العالية: وذمة-ارتفاع ضغط- نعاس- زيادة تعرق-غثيان- صداع- دوار- إقياء- عسر هضم- إسهال وإمساك-حكة- توسع الأوعية وخلل اللمس (Vadivelu et al., 2015, 175-193).

التداخلات الدوائية:

يقلل الكيتورولاك حقناً من التأثير المدر للفوروسيميد بنسبة 20% تقريباً وذلك عند الأشخاص الأصحاء وأسوياء حجم الدم (Vadivelu et al., 2015, 175-193).

لا يجب استعمال كيتورولاك بشكل متزامن مع البرونيسيد (Turner et al., 2021, 142-147).

يسبب الإعطاء المتزامن للميتوتريكسات وكيتورولاك تروميتامين نقصاً في التصفية الكلوية للميتوتريكسات وزيادة في سميتها (Ragab, El Yazbi, Hassan, Khamis, & Hamdy, 2018, 91-100).

يمكن أن يزيد الاستعمال المتزامن لمثبطات الخميرة المحولة للأنجيوتنسين والكيتورولاك تروميتامين من خطورة الفشل الكلوي وخاصة عند المرضى المصابين بنقص حجم الدم (Marcucci et al., 2015, 334).

يمكن حدوث هلوسة عند إعطاء كيتورولاك مع الادوية النفسية مثل فلوكسيتين وتيوتكسين وألبرازولام (Marzuillo, Calligaris, Amoroso, & Barbi, 2018, 560-567).

ديكلوفيناك الصوديوم:

ديكلوفيناك الصوديوم هو مثبط غير انتقائي لأنزيمات الأكسدة الحلقية COX1 وCOX2، من مجموعة حمض أريل أسيتيك، يظهر ديكلوفيناك نشاطاً مسكناً ومضاداً للالتهابات إضافة إلى نشاط خافض للحرارة.

يعتمد ديكلوفيناك الصوديوم في آلية تأثيره في تثبيط خميرة السايكلوأكسجيناز ومن ثم تثبيط اصطناع البروستاغلاندين وتجمع الصفائح الدموية (Abha, Sheeja, & Bhagyashri, 2011, 17-30).

مضادات الاستطباب:

القرحة المعدية المعوية (Abha et al., 2011, 17-30).

دراسة سريرية مضبوطة معشاة أحادية التعمية تقدمية بتقنية الفم المشطور.

إن الدراسة هي أحادية التعمية لأن الباحث لا يعلم في أي جهة جرى تطبيق كيتورولاك تروميتامين وفي أي جهة جرى تطبيق ديكلوفيناك الصوديوم، حيث أُجري العمل الجراحي من قبل جراح الفم والفكين وجرى التطبيق العضلي ومن بعدها إعطاء المضغوطات فمياً لكل من كيتورولاك تروميتامين وديكلوفيناك الصوديوم دون معرفة نوع مضاد الالتهاب المطبق في هذه الجهة من قبل الباحث وبعد انتهاء فترة متابعة النتائج جرت العودة للجراح الذي أنجز العمل لمعرفة نوع مضاد الالتهاب اللاستيرويدي الذي جرى تطبيقه في كل جهة. أُجريت التعشية بواسطة قرعة على مرحلتين يقوم بها الجراح فقط:

المرحلة الأولى:

سحب ورقة من إحدى ورقتين مكتوب على أحدهما (Right)R وعلى الآخر (Left)L.

المرحلة الثانية: سحب ورقة من إحدى ورقتين مكتوب على أحدهما (ketorolac)K وعلى الأخرى (Diclofenac)D.

العينة:

هذه الدراسة تضمنت 68 حالة قلع لأرجاء ثالثة سفلية منظمرة وذلك عند 34 مريضاً تتراوح أعمارهم بين 18-40 سنة، وكان لدى كل مريض حالتين من حالات القلع الجراحي المتناظر في الجانبين الأيمن والأيسر (انطمار ثنائي الجانب) للأرجاء السفلية المنظمرة وكل المرضى هم من مراجعي قسم جراحة الفم والفكين - كلية طب الأسنان - جامعة دمشق.

اختير حجم العينة اعتماداً على دراسة سابقة مشابهة في التصميم وهي دراسة:

الإصابة بقصور كلوي أو كبدي حاد (Dhanvijay, Misra, & Varma, 2013, 155).

المعالجة بمضادات التخثر (Abha et al., 2011, 17-30).

المصابين بالربو، الشرى، أو التهاب الأنف التحسسي (Colak et al., 2014, 811-815).

الحامل والمرضع (Bloor & Paech, 2013, 1063-1075).

التأثيرات الجانبية:

يمكن أن يحدث اضطرابات معدية معوية في بداية العلاج وقد يحدث دواراً أو صداعاً (Abha et al., 2011, 17-30).

كما يسبب تحسناً جليداً كالأكزيما والطفح الجلدي وتحسناً تنفسياً (Wenli, Jiani, & Zhaogang, 2020, 508).

التداخلات الدوائية:

يمكن أن يزيد الديكلوفيناك من تأثير مضادات التخثر الفموية والهيبارين، لذا لا ينصح بالمشاركة بين المستحضر وبين هذه المواد (Rainsford, Roberts, Nencioni, & Jones, 2019, 989-1002).

كما لا ينصح بالمشاركة مع السلفاميدات الخافضة لسكر الدم لأنه يزيد من تأثيرها (Aspatwar et al., 2020, 1765-1772).

يزيد من نسبة الليثيوم، الميثوتريكسات، والديجوكسين في الدم لذا لا ينصح بالمشاركة بين المستحضر وبين هذه المواد (Himanshu, Shyam, & Yatin, 2015, 62-69).

ينقص الديكلوفيناك من تأثير المدرات البولية مثل الفوروسيميد لذا يجب الانتباه عند المشاركة (Himanshu et al., 2015, 62-69).

مواد البحث وطرائقه:

تصميم الدراسة:

للإثبات عدم وجود حمل أو إرضاع وكذلك وجود انطمار أرحاء
ثالثة سفلية ثنائي الجانب متناظر مع درجة متساوية من
صعوبة القلع الجراحي في كلا الجانبين حسب تصنيف Pell
and Gregory وتصنيف Arsher-kruger (يتم تحديد ذلك
بدراسة الصور الشعاعية البانورامية).

معايير العمل:

مجموعة الدراسة: عمل قلع جراحي أحادي الجانب (أيمن أو
أيسر) عند المريض في جلسة واحدة.
وطبقَ كيتورولاك تروميتامين 30 ملغ بجرعة واحدة حقناً
عضلياً (بالعضلة الإليوية) بعد العمل مباشرة متبوعة
بمضغوطات كيتورولاك تروميتامين 10 ملغ كل 8 ساعات لمدة
خمس أيام.

المجموعة الشاهدة: عمل قلع جراحي أحادي الجانب (أيمن أو
أيسر) عند المريض في جلسة واحدة وطبقَ ديكلوفيناك
الصوديوم 75 ملغ بجرعة واحدة حقناً عضلياً (بالعضلة الإليوية)
بعد العمل مباشرة متبوعة بمضغوطات ديكلوفيناك الصوديوم
50 ملغ كل 8 ساعات لمدة خمسة أيام.

في كلتا المجموعتين أنجز العمل من قبل نفس الجراح كالتالي:
بعد إجراء المضمضة الفموية باستخدام الكلورهيكسيدين
0,12% وذلك لمدة دقيقتين قبل الإجراء الجراحي طُهرت ساحة
العمل الجراحي باستخدام Povidone ثم حُدر بأنبولة تخدير
عيار 2% ليدوكائين + 1/100000 أدريالين.

وتم تأكيد اعتماد نوع الشريحة نفسها تماماً في الطرفين الأيمن
والأيسر لدى المريض نفسه.

أجري التفريغ العظمي مع التبريد المستمر باستخدام المصل
الفيزيولوجي، وبعد القلع أُزيلت بقايا الجريب السني والغسل
بالمصل الفيزيولوجي ثم أُجريت الخياطة بخيوط حرير 0/3
ويقطب مقطعة دون توتر.

(Paiva-Oliveira et al., 2016,123-133) واستُخدم برنامج
G-power نسخة 3.1 لحساب حجم العينة الأدنى وفق
المحددات التالية:

نوع الاختبار المستخدم: اختبار T ستيودنت للعينات المستقلة
(على فرض توزع البيانات بشكل طبيعي).

مستوى الدلالة هو 5%.

قوة الدراسة : 95 %.

وقد بلغ حجم العينة الأدنى 24 مريضاً ولكننا حافظنا على عدد
المرضى نفسه الموجود في هذه الدراسة سابقة الذكر وهو 34
مريضاً.

فُسِّمَت الأعمال الجراحية إلى مجموعتين رئيسيتين:

1- **مجموعة الدراسة:** مجموعة حقن كيتورولاك
تروميتامين 30 ملغ عضلياً بعد العمل الجراحي مباشرة وبعدها
نستكمل بمضغوطات كيتورولاك تروميتامين 10 ملغ كل 8
ساعات لمدة 5 أيام وتتألف هذه المجموعة من 34 حالة قلع
جراحي لأرحاء ثالثة سفلية منظرة.

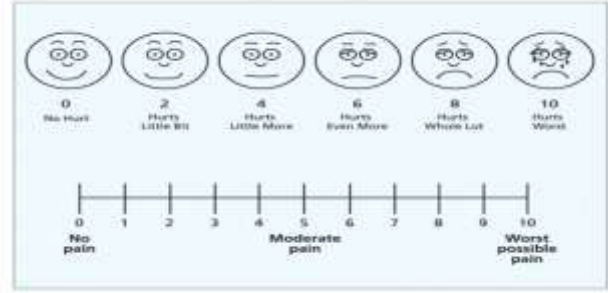
2- **المجموعة الشاهدة:** مجموعة حقن ديكلوفيناك الصوديوم
75 ملغ عضلياً بعد العمل الجراحي مباشرة وبعدها نستكمل
بمضغوطات ديكلوفيناك الصوديوم 50 ملغ كل 8 ساعات لمدة
5 أيام وتتألف من 34 حالة قلع جراحي لأرحاء ثالثة سفلية
منظرة.

دخل جميع مرضى العينة في المجموعتين حيث إن كل مريض
دخل في مجموعة الدراسة بجانب (أيمن أو أيسر)، ودخل في
المجموعة الشاهدة بالجانب الآخر.

شروط العينة:

أن يكون العمر بين 18 - 40 سنة من كلا الجنسين من دون
وجود أي مضاد استطباب لأي من المستحضرين المستخدمين
في الدراسة وأيضاً بدون أمراضٍ عامةٍ وجهازيةٍ (عدم وجود
أمراض قلبية وكبدية وكلوية وعدم وجود أمراض عصبية
ونفسية) وكون المريض غير مدخن وغير كحولي وبالنسبة

استخدم اختبار Shapiro-Wilk لتحديد طبيعة توزيع البيانات في مجموعات الدراسة. واستُخدمت الاختبارات الموافقة. واستخدم اختبار Mann-Whitney U لدراسة الاختلاف في درجات الألم بين مجموعتي الدراسة في كلٍّ من مراحل المراقبة. كما استُخدم اختبار Friedman للعينات المترابطة لدراسة الاختلاف في درجات الألم بين مراحل المراقبة في كلٍّ من مجموعتي الدراسة.



الشكل (1): مقياس الألم البصري (vas) visual analogue scale

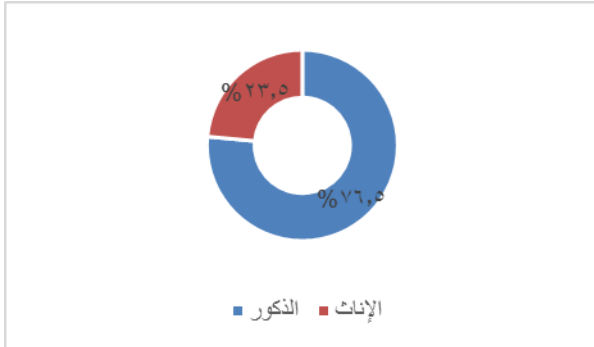
وتلقى جميع المرضى تغطية بالصادات الحيوية والدواء المستخدم هو (Augmentin) 1g فموي كل 12 ساعة لمدة 7 أيام. وأعطى جميع المرضى تعليمات ما بعد العمل الجراحي (العض على قطعة الشاش لمدة ساعة ونصف، وعدم تناول الطعام لمدة ساعتين، وتناول الطعام السائل والطرقي، وعدم تناول الطعام الساخن والحار، وعدم المضمضة حتى اليوم التالي للجراحة، والنوم بوضعية نصف الجلوس)، وفي كلا الجانبين حسب الوقت منذ إجراء الشق الجراحي وحتى وضع القطبة الأخيرة واستبعد المريض في حال كان الفرق الزمني بين الجانبين أكثر من خمس دقائق.

كيفية تقييم الألم: قام المريض بتقييم الألم باستخدام مقياس (VAS) ذي الأحدى عشر تدرجة (0-10) حيث يشير الرقم (0) إلى غياب الألم، والرقم (10) إلى ألم شديد غير محتمل، ويكون التقييم بداية قبل العمل الجراحي (يجب أن يكون 0) ثم بعد العمل الجراحي ب 6 ساعات، و 12 ساعة، و 24 ساعة، و 36 ساعة، و 48 ساعة و 72 ساعة. الشكل (1)

النتائج:

أولاً: وصف العينة:

تألقت عينة البحث من 34 مريضاً. بلغت نسبة الذكور في عينة الدراسة 76.5% (26 ذكر) والإناث 23.5% (8 إناث)



الشكل (2): نسبة الذكور والإناث في مرضى الدراسة

وتتراوحت أعمار المرضى بين 18 - 40 سنة بمتوسط حسابي 27.5 سنة وانحراف معياري 5.4

الجدول (1): الإحصاء الوصفي لعمر مرضى البحث

الحد الأدنى	الحد الأعلى	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي
18	40	5.4	27.5

الدراسة الإحصائية:

جمعت البيانات وسجلت على برنامج Excel من شركة Microsoft. ومن ثم أُجريت الاختبارات الإحصائية باستخدام برنامج SPSS v.25 (IBM, USA) مع اعتماد مستوى الدلالة 0.05.

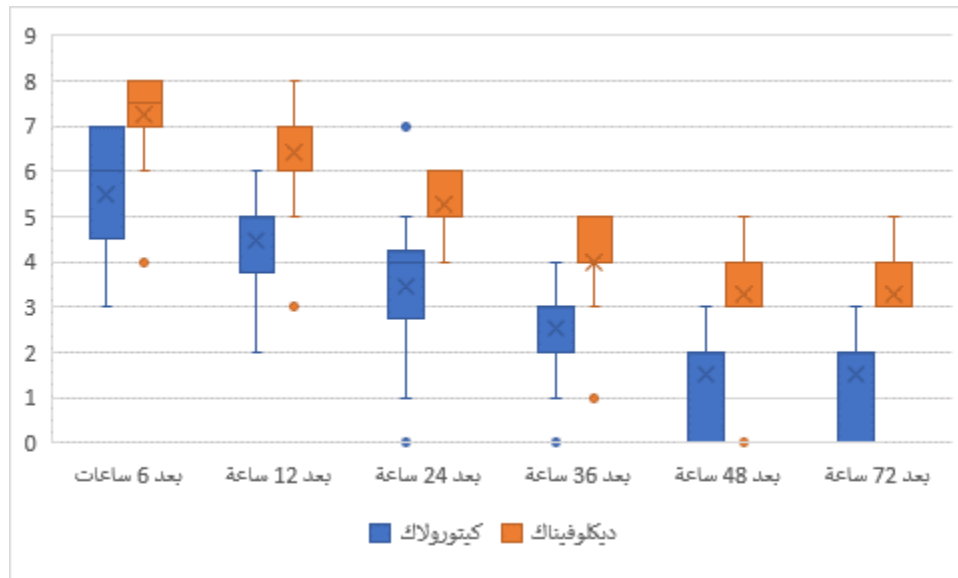
ثانياً: نتائج متغير الألم:

كانت بيانات معظم مجموعات الدراسة ذات توزع غير طبيعي لمتغير الألم لذا استُخدمت الاختبارات اللامعلمية الموافقة. القيم المذكورة هي الوسيط ما لم يُذكر غير ذلك.

بعد 6 ساعات من العمل الجراحي كانت درجات الألم في مجموعة كيتورولاك تروميتامين (6) أقل بفارق جوهري إحصائياً منها في مجموعة ديكلوفيناك الصوديوم (7.2) ($p < 0.001$)، وبعد 12 ساعة كانت درجات الألم في مجموعة كيتورولاك تروميتامين (5) أقل بفارق جوهري إحصائياً منها في مجموعة ديكلوفيناك الصوديوم (7) ($p < 0.001$)، وبعد 24 ساعة كانت درجات الألم في مجموعة كيتورولاك تروميتامين (4) أقل بفارق جوهري إحصائياً منها في مجموعة ديكلوفيناك الصوديوم (4) ($p < 0.001$)، وبعد 36 ساعة كانت درجات الألم في مجموعة كيتورولاك تروميتامين (3) أقل بفارق جوهري إحصائياً منها في مجموعة ديكلوفيناك الصوديوم (3) ($p < 0.001$)، وبعد 48 ساعة كانت درجات الألم في مجموعة كيتورولاك تروميتامين (2) أقل بفارق جوهري إحصائياً منها في مجموعة ديكلوفيناك الصوديوم (2) ($p < 0.001$)، وبعد 72 ساعة كانت درجات الألم في مجموعة كيتورولاك تروميتامين (3) ($p < 0.001$).

الجدول (2): دراسة الاختلاف في درجات الألم بين مجموعتي الدراسة في كل من أوقات المراقبة

P	أعلى قيمة	الوسيط	أدنى قيمة	الانحراف المعياري	المتوسط الحسابي	المجموعة	الفترة الزمنية
.000	7.0	6.0	3.0	1.6	5.5	كيتورولاك	بعد 6 ساعات
	8.0	7.5	4.0	1.0	7.2	ديكلوفيناك	
.000	6.0	5.0	2.0	1.2	4.5	كيتورولاك	بعد 12 ساعة
	8.0	7.0	3.0	1.3	6.4	ديكلوفيناك	
.000	7.0	4.0	0.0	1.8	3.5	كيتورولاك	بعد 24 ساعة
	6.0	5.0	3.0	0.8	5.3	ديكلوفيناك	
.000	4.0	3.0	0.0	1.1	2.5	كيتورولاك	بعد 36 ساعة
	5.0	4.0	1.0	1.0	4.0	ديكلوفيناك	
.000	3.0	2.0	0.0	1.1	1.5	كيتورولاك	بعد 48 ساعة
	5.0	3.0	0.0	1.1	3.3	ديكلوفيناك	
.000	3.0	2.0	0.0	1.1	1.5	كيتورولاك	بعد 72 ساعة
	5.0	3.0	0.0	1.1	3.3	ديكلوفيناك	



الشكل (3): مخطط صندوقي لتوزيع درجات الألم في مجموعتي الدراسة في أوقات المراقبة.

فرق جوهري إحصائياً بين ما بعد 48 ساعة و 72 ساعة ($p = 1.000$).

وأظهرت المقارنات الثنائية في مجموعة ديكلوفيناك الصوديوم أن درجات الألم بعد 6 ساعات من العمل الجراحي كانت أكبر بفارق جوهري إحصائياً منها بعد جميع فترات المراقبة ($p < 0.05$) باستثناء بعد 12 ساعة إذ لم يكن هناك فرق جوهري إحصائياً ($p = 1.000$)، كما كانت بعد 12 ساعة أكبر بفارق جوهري إحصائياً منها بعد جميع الفترات التالية ($p < 0.001$) باستثناء بعد 24 ساعة ($p = 0.571$)، كما كانت بعد 24 ساعة أكبر بفارق جوهري إحصائياً منها بعد جميع الفترات التالية ($p < 0.05$)، في حين لم يكن هناك فرق جوهري إحصائياً بين بعد 36 ساعة وبعد 48 ساعة و 72 ساعة ($p = 0.294$)، كما لم يكن هناك فرق جوهري إحصائياً بين بعد 48 ساعة وبين بعد 72 ساعة ($p = 1.000$).

كما كان هناك فروق جوهرياً إحصائياً في درجات الألم بين فترات المراقبة في كل من مجموعتي الدراسة ($p < 0.001$).

وأظهرت المقارنات الثنائية في مجموعة كيتورولاك تروميامين أن درجات الألم بعد 6 ساعات من العمل الجراحي كانت أكبر بفارق جوهري إحصائياً منها بعد جميع أوقات المراقبة ($p < 0.001$) باستثناء بعد 12 ساعة إذ لم يكن هناك فرق جوهري إحصائياً ($p = 0.612$)، كما كانت بعد 12 ساعة أكبر بفارق جوهري إحصائياً منها بعد جميع الأوقات التالية ($p < 0.001$) باستثناء بعد 24 ساعة ($p = 0.380$)، كما كانت بعد 24 ساعة أكبر بفارق جوهري إحصائياً منها بعد جميع الأوقات التالية ($p < 0.001$) باستثناء بعد 36 ساعة ($p = 0.721$)، وكانت بعد 36 ساعة أكبر بفارق جوهري إحصائياً منها بعد 48 ساعة و 72 ساعة ($p = 0.028$)، في حين لم يكن هناك

الجدول (3): المقارنات الثنائية لدرجات الألم بين أوقات المراقبة في كل من مجموعتي الدراسة

دراسة سريرية على الفعالية المسكنة لكيتورولاك تروميتامين مقارنة مع ديكلوفيناك الصوديوم بعد القلع الجراحي للأرحاء الثالثة المنظرة

المجموعة	المدة الزمنية	P	دلالة الفروق
كيتورولاك	بعد 6 ساعات	.612	لا توجد فروق دالة إحصائية
		.000	توجد فروق دالة إحصائية
		.000	توجد فروق دالة إحصائية
		.000	توجد فروق دالة إحصائية
		.000	توجد فروق دالة إحصائية
	بعد 12 ساعة	.380	لا توجد فروق دالة إحصائية
		.000	توجد فروق دالة إحصائية
		.000	توجد فروق دالة إحصائية
		.000	توجد فروق دالة إحصائية
	بعد 24 ساعة	.721	لا توجد فروق دالة إحصائية
		.000	توجد فروق دالة إحصائية
		.000	توجد فروق دالة إحصائية
	بعد 36 ساعة	0.028	توجد فروق دالة إحصائية
		0.028	توجد فروق دالة إحصائية
	بعد 48 ساعة	1.000	لا توجد فروق دالة إحصائية
ديكلوفيناك	بعد 6 ساعات	1.000	لا توجد فروق دالة إحصائية
		.002	توجد فروق دالة إحصائية
		.000	توجد فروق دالة إحصائية
		.000	توجد فروق دالة إحصائية
		.000	توجد فروق دالة إحصائية
	بعد 12 ساعة	.571	لا توجد فروق دالة إحصائية
		.000	توجد فروق دالة إحصائية
		.000	توجد فروق دالة إحصائية
		.000	توجد فروق دالة إحصائية
	بعد 24 ساعة	.031	توجد فروق دالة إحصائية
		.000	توجد فروق دالة إحصائية
		.000	توجد فروق دالة إحصائية
	بعد 36 ساعة	0.294	لا توجد فروق دالة إحصائية
		0.294	لا توجد فروق دالة إحصائية
	بعد 48 ساعة	1.000	لا توجد فروق دالة إحصائية

المناقشة :**مناقشة منهجية البحث:**

في نموذج الفم المشطور المتبع في هذه الدراسة يجري تقليل التباين بين المرضى الناشئ عن البصمة الفردية وخاصة أن عقابيل الالتهاب لها علاقة كبيرة بطبيعة الجسم ويجري تقليل التباين أكثر وإلى الحد الأدنى مع مماثلة توضع الأرحاء الثالثة بين الطرفين كما في العديد من الدراسات مثل دراسة (Kang, Choi, Byun, & Kim, 2010, 462-467) ودراسة (Sotto-Maiores, Senna, & Assis, 2011, 758-762).

في آلام ما بعد الجراحة الفموية، جرى تطبيق دراسات لتقييم فعالية وأمان الأدوية اللاستيروئيدية المضادة للالتهاب في الأصل بوساطة استعمال جرعات مفردة من الأدوية الداخلة في البحث مثل الدراسات (Maurette, de Maurette, Cotinho, & Fernandes, 2008, 129-132)، (Buyukkurt, Gungormus, & Kaya, 2006, 1761-1766). إن الجرعات المفردة التقليدية سواء استُخدمت بطريقة استباقية قبل الجراحة أو استخدمت بعد الجراحة فهي ليست فعالة للغاية لتحقيق تسكين ما بعد الجراحة ومن ثم فإنه يجب تمديد العلاج بمضاد الالتهاب اللاستيروئيدي إلى وقت ما بعد الجراحة، عندما يكون إنتاج الوسائط العصبية الكيميائية المسببة للألم في أوج شدته في 12-48 ساعة بعد الجراحة، حسب نوع وطبيعة الجراحة. يجب أن يغطي العلاج المدة الكاملة للمنبهات الضارة التي تغير المعالجة الحسية لدى المرضى في منطقة الجراحة، حيث إنه لا يتم توليد المنبهات الضارة الشديدة فقط من قبل الشق الجراحي (المرحلة الأولى من أذية الأنسجة) ولكن أيضاً بإطلاق وسائط كيميائية تُنتج بالصدمة الجراحية (المرحلة الثانية من أذية الأنسجة) التي تمتد طوال زمن ما بعد الجراحة (Ong, Lirk, Tan, & Seymour, 2007, 19-34) وبناء عليه كان ما سبق عاملاً مبرراً في هذه الدراسة لاستخدام مضغوة كيتورولاك تروميتامين 10ملغ كل 8 ساعات بعد الجراحة لمدة

خمس أيام، ومضغوة ديكلوفيناك الصوديوم 50 ملغ كل 8 ساعات بعد الجراحة لمدة خمس أيام وعدم الاكتفاء بالحقنة العضلية لكل منهما، وجرى اختيار خمس أيام بالتحديد لأنه يحظر على المريض استعمال كيتورولاك تروميتامين أكثر من خمس أيام كحد أقصى تجنباً لآثاره المعوية الضارة. إن اختبار الأدوية باستخدام منهجية الجرعات المتعددة من مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية لم يكن معياراً ثابتاً تماماً، لكن مؤخراً حاول العديد من الباحثين تعديل التجارب المعتمدة على جرعة وحيدة إلى تجارب معتمدة على جرعات متعددة ويخطط إعطاء متنوعة كما في الدراسات (Searle et al., Lila, Parfenov, Cattray, & Paredes, 2020, 495-504)، (Diaz, 2020, 316-331).

مناقشة متغير الألم:

اعتمد في دراستنا على مقياس الألم البصري (vas) لقياس مستوى الألم لدى المريض حيث إن تقييم شدة الألم هو إحساس شخصي يتأثر بالحالة النفسية للمريض وبالتجارب السابقة التي عاشها المريض مع الألم، ويعد مقياس الألم البصري (vas) مقياساً واسع الانتشار جداً في مجالات البحث العلمي وخاصة ما يتعلق منها بالقلع الجراحي للأرحاء الثالثة كما في الدراسات التالية مثلاً (Nehme, Fares, & Abou-Abbas, 2021, 1-11)، (Ku, Kim, Jun, Jeong, & Huh, 2021, 2674). إن ذروة الألم في المرحلة المبكرة ما بعد الجراحة تتزامن مع إطلاق الوسائط الكيميائية المسببة للألم في موقع الجراحة ويصل هذا الألم لشدته القصوى بعد 3-5 ساعات بعد انتهاء تأثير المخدر الموضعي ويستمر لمدة يومين وينحسر تدريجياً وصولاً لليوم السابع (Landucci, Wosny, Uetanabaro, Moro, & Araujo, 2016, 392-398)، مما يعزز سبب تطبيق مقياس الألم البصري (Vas) في هذه الدراسة لمدة ثلاث أيام بعد العمل الجراحي على الترتيب التالي (6، و12، و24، و36، و48 و72 ساعة).

ديكلوفيناك الصوديوم 1 ساعة (Mather, 1992, 1-13) في الوقت الذي أعطي فيه الدوائين بالتكرار نفسه دون دعم ديكلوفيناك الصوديوم ذي نصف العمر القصير بجرعات إضافية كما هو منصح به لمضادات الالتهاب ذات نصف العمر القصير (A. Gupta & Bah, 2016, 1-14).

اتفقت دراستنا مع دراسة (Mony, Kulkarni, & Shetty, 2016, 102-106) التي وجدت أن الحقن العضلي الوقائي لكيتورولاك تروميامين ما قبل جراحة الأرجاء الثالثة العلوية والسفلية له تأثير تسكين أفضل من ديكلوفيناك الصوديوم على الألم الحاصل ما بعد الجراحة لثلاثة أيام.

ولقد اختلفت دراستنا مع (Walton, Rood, Snowdon, & Rickwood, 1993, 158-160) التي لم تجد فرقاً في تخفيف الألم بين الإعطاء العضلي والقموي لكل من كيتورولاك تروميامين وديكلوفيناك الصوديوم بعد القلع الجراحي للأرجاء الثالثة السفلية المنظرة.

وقد اختلفت دراستنا مع دراسة (Tarkkila, Tuominen, & Rosenberg, 1996, 216-220) والتي لم تجد فرقاً تسكينياً بين الإعطاء الوريدي لكل من كيتورولاك تروميامين وديكلوفيناك الصوديوم بعد جراحة الفم والوجه والفكين بشكل عام (جراحة أرجاء ثالثة، عمليات نسج رخوة، قطوع عظمية، عمليات عظمية متنوعة...).

الاستنتاجات: في الختام وجدنا أن الأداء السريري لكيتورولاك تروميامين في السيطرة على الألم كان أفضل من ديكلوفيناك الصوديوم بعد القلع الجراحي للأرجاء الثالثة المنظرة في الفك السفلي، الذي يبدو أنه مرتبط بخواص آلية عمله الواسع المضاد للالتهاب، ونصف عمره المطول عن ديكلوفيناك الصوديوم، ومن ثم فإن كيتورولاك تروميامين بديل مسكن مناسب وأفضل من ديكلوفيناك الصوديوم بعد القلع الجراحي للأرجاء الثالثة المنظرة في الفك السفلي.

وبتحليل البيانات الإحصائية ودراسة نتائجها تبين أن درجات الألم في مجموعة الدراسة أقل بفارق دال إحصائياً منها في المجموعة الشاهدة في جميع فترات المتابعة، مما يشير أن شدة الألم أقل في مجموعة كيتورولاك تروميامين من مجموعة ديكلوفيناك الصوديوم، ويشار إلى أن الألم المبلغ عنه كان يصنف خفيفاً إلى معتدلاً حسب مقياس الألم البصري بغض النظر عن مضاد الالتهاب المستعمل.

يجري تفعيل الألم ما بعد الجراحة عن طريق إطلاق وسائط كيميائية التهابية، التي تعمل على تحسس مستقبلات الألم المحيطية في موقع الجراحة، مما يؤدي إلى فرط التألم حيث وجدت علاقة تناسبية طردية مباشرة بين شدة الألم بعد جراحة الرجي الثالثة ومستويات البروستاغلاندين E2 (PGE2)، والتروميوكسان B2 (TxB2)، والبراديكينين في موقع الجراحة (Araújo et al., 2016, 385-391).

تشير بعض الدراسات إلى فعالية كيتورولاك تروميامين في التخفيض الفعال لمستويات البروستاغلاندين E2 (PGE2)، والتروميوكسان B2 (TxB2) في الساعات الأولى لمرحلة ما بعد الجراحة (Martins-de-Barros et al., 2021, 141)، هذا هو المبرر الأول المحتمل لقدرة كيتورولاك تروميامين التسكينية المتفوقة على ديكلوفيناك الصوديوم في دراستنا.

بشكل عام فإن مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية متغيرة بدرجة كبيرة فيما يتعلق ببداية تأثيرها المسكن ومدة هذا التأثير وذلك حسب امتداد نصف عمر الدواء ولذلك تؤدي الجرعات المتراكمة بتواتر أسرع من مضادات الالتهاب اللاستيروئيدية إلى ظهور التأثير بشكل أسرع وذروة تسكين أعلى ولمدة أطول (A. Gupta & Bah, 2016, 1-14) وهذا هو المبرر الثاني المحتمل لقدرة كيتورولاك تروميامين التسكينية المتفوقة على ديكلوفيناك الصوديوم في دراستنا حيث إن نصف عمر كيتورولاك تروميامين 5 ساعات في حين أن نصف عمر

References

- Mantovani, E., Arduino, P. G., Schierano, G., Ferrero, L., Gallesio, G., Mozzati, M., . . . Carossa, S. (2014). **A split-mouth randomized clinical trial to evaluate the performance of piezosurgery compared with traditional technique in lower wisdom tooth removal.** *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*, 72(10), 1890-1897.
- Barbalho, J., Vasconcellos, R., De Moraes, H., Santos, L., de AC Almeida, R., Rêbello, H., . . . De Araújo, S. (2017). **Effects of co-administered dexamethasone and nimesulide on pain, swelling, and trismus following third molar surgery: a randomized, triple-blind, controlled clinical trial.** *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 46(2), 236-242.
- Steed, M. B. (2014). **The indications for third-molar extractions.** *The Journal of the American Dental Association*, 145(6), 570-573.
- Gümrükçü, Z., Balaban, E., & Karabağ, M. (2021). **Is there a relationship between third-molar impaction types and the dimensional/angular measurement values of posterior mandible according to Pell & Gregory/Winter Classification?** *Oral radiology*, 37(1), 29-35.
- Au, A. H. Y., Choi, S. W., Cheung, C. W., & Leung, Y. Y. (2015). **The Efficacy and Clinical Safety of Various Analgesic Combinations for Post-Operative Pain after Third Molar Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis.** *PLOS ONE*, 10(6), e0127611. doi:10.1371/journal.pone.0127611
- Vadivelu, N., Gowda, A. M., Urman, R. D., Jolly, S., Kodumudi, V., Maria, M., . . . Pergolizzi Jr, J. V. (2015). **Ketorolac Tromethamine – Routes and Clinical Implications.** *Pain Practice*, 15(2), 175-193. doi:https://doi.org/10.1111/papr.12198
- McLay, J. S., Engelhardt, T., Mohammed, B. S., Cameron, G., Cohen, M. N., Galinkin, J. L., . . . Anderson, B. J. (2018). **The pharmacokinetics of intravenous ketorolac in children aged 2 months to 16 years: A population analysis.** *Pediatric Anesthesia*, 28(2), 80-86. doi:https://doi.org/10.1111/pan.13302
- Chan, J., Bajnath, A., Fromkin, B., Haine, D., Paixao, R., Sandy, D., . . . Braun, M. (2014). **Ketorolac Prescribing Practices in an Acute Care Hospital and the Incidence of Acute Renal Failure.**
- Roche, N. E., Li, D., James, D., Fechner, A., & Tilak, V. (2012). **The effect of perioperative ketorolac on pain control in pregnancy termination.** *Contraception*, 85(3), 299-303. doi:https://doi.org/10.1016/j.contraception.2011.10.001
- Gupta, A. K., & Parker, B. M. (2020). **Bleeding After a Single Dose of Ketorolac in a Postoperative Patient.** *Cureus*, 12(6), e8919-e8919. doi:10.7759/cureus.8919
- Magni, G., La Rosa, I., Melillo, G., Abeni, D., Hernandez, H., & Rosa, G. (2013). **Intracranial Hemorrhage Requiring Surgery in Neurosurgical Patients Given Ketorolac: A Case-Control Study Within a Cohort (2001–2010).** *Anesthesia & Analgesia*, 116(2), 443-447. doi:10.1213/ANE.0b013e3182746eda
- Vadivelu, N., Gowda, A. M., Urman, R. D., Jolly, S., Kodumudi, V., Maria, M., . . . Pergolizzi Jr, J. V. (2015). **Ketorolac Tromethamine – Routes and Clinical Implications.** *Pain Practice*, 15(2), 175-193. doi:https://doi.org/10.1111/papr.12198
- Turner, N. J., Long, D. A., Bongiorno, J. R., Katoski, T. P., Jin, L. M., Horsch, J. P., & Ahern, B. J. (2021). **Comparing two doses of intramuscular ketorolac for treatment of acute musculoskeletal pain in a military emergency department.** *The American Journal of Emergency Medicine*, 50, 142-147. doi:https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.07.054
- Ragab, M. A. A., El Yazbi, F. A., Hassan, E. M., Khamis, E. F., & Hamdy, M. M. A. (2018). **Spectrophotometric analysis of two eye preparations, vial and drops, containing ketorolac tromethamine and phenylephrine hydrochloride binary mixture and their ternary mixture with chlorpheniramine maleate.** *Bulletin of Faculty of Pharmacy, Cairo University*, 56(1), 91-100. doi:https://doi.org/10.1016/j.bfopcu.2018.03.004
- Marcucci, C., Hutchens, M. P., Wittwer, E. D., Weingarten, T. N., Sprung, J., Nicholson, W. T., . . . Swide, C. E. (2015). **A case approach to perioperative drug-drug interactions: Springer.**
- Marzuillo, P., Calligaris, L., Amoroso, S., & Barbi, E. (2018). **Narrative review shows that the short-term use of ketorolac is safe and effective in the management of moderate-to-severe pain in children.** *Acta Paediatrica*, 107(4), 560-567.
- Abha, D., Sheeja, K., & Bhagyashri, J. (2011). **Design and evaluation of buccal film of diclofenac sodium.** *Int J pharm Bio sci*, 1(1), 17-30.

18. Dhanvijay, P., Misra, A. K., & Varma, S. K. (2013). **Diclofenac induced acute renal failure in a decompensated elderly patient.** *Journal of pharmacology & pharmacotherapeutics*, 4(2), 155.
19. Colak, S., Gunes, H., Afacan, M. A., Kandis, H., Erdogan, M. O., Ayranci, M., & Saritas, A. (2014). **Anaphylaxis after intramuscular injection of diclofenac sodium.** *The American journal of emergency medicine*, 32(7), 815. e811-815. e812.
20. Bloor, M., & Paech, M. (2013). **Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs During Pregnancy and the Initiation of Lactation.** *Anesthesia & Analgesia*, 116(5), 1063-1075. doi:10.1213/ANE.0b013e31828a4b54
21. Wenli, W., Jiani, L., & Zhaogang, L. (2020). **Cases of Adverse Drug Reactions/events Induced by Diclofenac Sodium and Lidocaine Hydrochloride.** *Chinese Journal of Pharmacovigilance*, 17(8), 508.
22. Rainsford, K. D., Roberts, M. S., Nencioni, A., & Jones, C. (2019). **Rationale and evidence for the incorporation of heparin into the diclofenac epolamine medicated plaster.** *Current medical research and opinion*, 35(6), 989-1002.
23. Aspatwar, A., Berrino, E., Bua, S., Carta, F., Capasso, C., Parkkila, S., & Supuran, C. T. (2020). **Toxicity evaluation of sulfamides and coumarins that efficiently inhibit human carbonic anhydrases.** *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 35(1), 1765-1772.
24. Himanshu, B., Shyam, M., & Yatin, M. (2015). **Drug-drug interactions in medical ICU.** *Indian Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 2(1), 62-69.
25. Paiva-Oliveira, J. G., Bastos, P. R. H. O., Pontes, E. R. C., da Silva, J. C. L., Delgado, J. A. B., & Oshiro-Filho, N. T. (2016). **Comparison of the anti-inflammatory effect of dexamethasone and ketorolac in the extractions of third molars.** *Oral and maxillofacial surgery*, 20(2), 123-133.
26. Kang, S. H., Choi, Y. S., Byun, I. Y., & Kim, M. K. (2010). **Effect of preoperative prednisolone on clinical postoperative symptoms after surgical extractions of mandibular third molars.** *Australian dental journal*, 55(4), 462-467.
27. Sotto-Maior, B. S., Senna, P. M., & Assis, N. M. d. S. P. (2011). **Corticosteroids or cyclooxygenase 2-selective inhibitor medication for the management of pain and swelling after third-molar surgery.** *Journal of Craniofacial Surgery*, 22(2), 758-762.
28. Maurette, P. E., de Maurette, M. A., Cotinho, M., & Fernandes, C. (2008). **Clinical comparative study of the effectiveness of two dosages of dexamethasone to control postoperative swelling, trismus and pain after the surgical extraction of mandibular impacted third molars.**
29. Buyukkurt, M. C., Gungormus, M., & Kaya, O. (2006). **The effect of a single dose prednisolone with and without diclofenac on pain, trismus, and swelling after removal of mandibular third molars.** *Journal of oral and maxillofacial surgery*, 64(12), 1761-1766.
30. Ong, C., Lirk, P., Tan, C., & Seymour, R. (2007). **An evidence-based update on nonsteroidal anti-inflammatory drugs.** *Clinical medicine & research*, 5(1), 19-34.
31. Searle, S., Muse, D., Paluch, E., Leyva, R., DePadova, E., Cruz-Rivera, M., & Kellstein, D. (2020). **Efficacy and safety of single and multiple doses of a fixed-dose combination of ibuprofen and acetaminophen in the treatment of postsurgical dental pain: results from 2 Phase 3, randomized, parallel-group, double-blind, placebo-controlled studies.** *The Clinical journal of pain*, 36(7), 495-504.
32. Lila, A. M., Parfenov, V. A., Cattray, E., & Paredes-Diaz, A. (2020). **Pharmacokinetic linearity of naproxen and efficacy of naproxen sodium at various doses.** *International journal of clinical pharmacology and therapeutics*, 58(6), 316.
33. Nehme, W., Fares, Y., & Abou-Abbas, L. (2021). **Piezo-surgery technique and intramuscular dexamethasone injection to reduce postoperative pain after impacted mandibular third molar surgery: a randomized clinical trial.** *BMC Oral Health*, 21(1), 1-11.
34. Ku, J.-K., Kim, J.-Y., Jun, M.-K., Jeong, Y. K., & Huh, J.-K. (2021). **Influence of General and Local Anesthesia on Postoperative Pain after Impacted Third Molar Surgery.** *Journal of Clinical Medicine*, 10(12), 2674.
35. Landucci, A., Wosny, A., Uetanabaro, L., Moro, A., & Araujo, M. (2016). **Efficacy of a single dose of low-level laser therapy in reducing pain, swelling, and trismus following third molar extraction surgery.** *International journal of oral and maxillofacial surgery*, 45(3), 392-398.
36. Araújo, R. Z., Pintor Junior, A., Sigua-Rodriguez, E. A., Olate, S., Alves, L., & de Castro, W. H. (2016). **Pain control in third molar surgery.** *Int J Odontostomatol*, 10(3), 385-391.

37. Martins-de-Barros, A. V., Barros, A. M. I., de Siqueira, A. K. C., de Souza Lucena, E. E., de Souza, P. H. S., & da Costa Araújo, F. A. (2021). **Is Dexamethasone superior to Ketorolac in reducing pain, swelling and trismus following mandibular third molar removal? A split mouth triple-blind randomized clinical trial.** *Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal*, 26(2), e141.
38. Gupta, A., & Bah, M. (2016). **NSAIDs in the treatment of postoperative pain.** *Current pain and headache reports*, 20(11), 1-14.
39. Mather, L. E. (1992). **Do the Pharmacodynamics of the Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Suggest a Role in the Management of Postoperative Pain?** *Drugs*, 44(5), 1-13. doi:10.2165/00003495-199200445-00003
40. Mony, D., Kulkarni, D., & Shetty, L. (2016). **Comparative evaluation of preemptive analgesic effect of injected intramuscular diclofenac and ketorolac after third molar surgery-a randomized controlled trial.** *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 10(6), ZC102.
41. Walton, G., Rood, J., Snowdon, A., & Rickwood, D. (1993). **Ketorolac and diclofenac for postoperative pain relief following oral surgery.** *british journal of oral and maxillofacial surgery*, 31(3), 158-160.
42. Tarkkila, P., Tuominen, M., & Rosenberg, H. (1996). **Intravenous ketorolac vs diclofenac for analgesia after maxillofacial surgery.** *Canadian journal of anaesthesia*, 43(3), 216-220.