

KLİNİK ÇALIŞMA**SEZARYEN OPERASYONLARINDA
DEKSKETOPROFEN TROMETAMOL İLE LORNOKSİKAMIN
POSTOPERATİF ANALJEZİ VE TRAMADOL TÜKETİMİ ÜZERİNE
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI****Hüseyin SERT, Rüveyda İrem DEMİRCİOĞLU, Bünyamin MUSLU,
Burhanettin USTA, Muhammet GÖZDEMİR****Fatih Üniversitesi Tıp Fakültesi Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı****ÖZET**

Amaç: Prospektif, randomize ve çift kör olarak planlanan çalışmamızda sezaryen operasyonlarında intravenöz hasta kontrollü analjezi (HKA) yöntemi ile kullanılan tramadolün, intravenöz deksetoprofen trometamol ve lornoksikam ile kombinasyonunun postoperatif analjezi, postoperatif yan etkiler ve hasta memnuniyeti açısından karşılaştırılması amaçlandı.

Yöntem: Sezaryen ameliyatı olacak ASA I-II 60 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hastalar randomize olarak 2 gruba ayrıldı. Bebek çıkartıldıktan hemen sonra ve 12. saatte 1.grup hastalara (Grup D) 50 mg iv deksetoprofen trometamol, 2.grup hastalara (Grup L) 8 mg iv lornoksikam uygulandı. Hastalar uyanma odasına alındıktan hemen sonra yükleme dozu 1 mg kg⁻¹, bolus doz 15 mg, kilitli kalma süresi 15 dk, 4 saat limiti 125 mg olacak şekilde HKA cihazı ile iv tramadol başlandı. Postoperatif ağrı değerlendirmesi VAS skoru kullanılarak 1.,2.,4.,6.,8.,12.,16.,18. ve 24.saatlerde yapıldı. Toplam tramadol tüketimi, gastrointestinal ve diğer yan etkiler ile hasta memnuniyeti kaydedildi.

Bulgular: Toplam tramadol tüketimi, hastaların HKA cihazından analjezik talep sayısı, cihazın analjezik verme sayısı gruplar arasında benzerdi. Görsel ağrı skalası (VAS) değerleri arasında anlamlı bir farklılık yoktu. Hasta memnuniyet oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0,202). Dispepsi, bulantı ve kusmada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı.

Tartışma ve Sonuç: Sonuç olarak sezaryen ameliyatlarında deksetoprofen trometamol ve lornoksikam uygulamasının postoperatif analjezi, hasta memnuniyeti ve yan etkiler bakımından karşılaştırıldığında benzer etkileri olduğu gözlenmiştir.

ANAHTAR KELİMELER: Postoperatif analjezi, Hasta Kontrollü Analjezi, Deksetoprofen- trometamol, Lornoksikam, Tramadol

SUMMARY

A COMPARATIVE STUDY OF THE EFFECT OF DEXKETOPROFEN TROMETAMOL AND LORNOXICAM ON POSTOPERATIVE ANALGESIA AND TRAMADOL REQUIREMENT IN PATIENTS UNDERWENT CESAREAN SECTION

Objective: In this prospective, randomized, double-blind clinical study, we aimed to compare the effects of combination of dexketoprofen trometamol and lornoxicam with regard to postoperative pain, adverse events and patients' satisfaction in patients underwent cesarean section.

Method: Sixty patients underwent cesarean/section (C/S) as ASA class I-II, were included to the study. Patients were randomized into two groups. Immediately after delivery, dexketoprofen trometamol 50 mg iv and lornoxicam 8 mg iv were administered for Group I and II, respectively, and repeated after 12 h. Loading dose 1 mg kg⁻¹, bolus dose 15 mg, lock out time 15 min, tramadol IV was started via PCA in recovery room. Postoperative pain was evaluated by visual analog scale (VAS) at 1-2-4-6-8-12-16-18 and 24 h. Total tramadol requirement, gastrointestinal and other adverse effects and patients' satisfaction were recorded.

Results: Total tramadol consumption, the number of patients' analgesic request from PCA and the number of analgesic dose given by the PCA were all similar for both groups (p=0.202). There were no statistically significant differences between groups regarding to VAS and patients' satisfaction.

Discussion: As a result, dexketoprofen trometamol and lornoxicam were similar with regard to postoperative pain management, adverse effects and patients' satisfaction, after C/S operations.

KEYWORDS: Postoperative analgesia, Patient controlled analgesia, Dexketoprofen- trometamol, Lornoxicam, Tramadol

GİRİŞ

Postoperatif ağrı, morbidite ve mortalite ile hastanede kalış süresini artıran en önemli faktörlerden biridir (1). Etkili bir postoperatif ağrı yönetimi ağrıya bağlı oluşabilecek komplikasyonları azaltır, hastanın hayat kalitesini artırır ve erken postoperatif mobilizasyon sağlayarak hastanede kalış süresini kısaltır (2,3,4). Postoperatif ağrının tedavisinde, opioid analjeziklerin düşük dozlarının ve nonopioid analjeziklerin yeterli olmadığı, yüksek dozlarının ise etkili bir analjezi sağladığı, ancak bulantı, kusma, üriner retansiyon, sedasyon ve solunum depresyonu gibi yan etki ve komplikasyonlara neden olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (2,5,6). Postoperatif ağrı tedavisinde opioidler ile birlikte nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİİ) kullanımı yaygındır (7). Böylece yan etki insidansı azalırken, yeterli ve güvenli bir analjezi sağlanmaktadır (8-10). NSAİİ'lerin parenteral formlarının geliştirilmesi bu ilaçların erken postoperatif ağrı tedavisinde, oral kullanımlarının uygun olmadığı durumlarda ve akut ağrı durumlarında kullanılabilmesine olanak vermiştir (11). Lornoksikam, oksikam grubunun thienothiazin türeviden olup periferik reseptörlerde COX-I ve COX-II inhibisyonu yaparak etki gösteren NSAİ grubundan bir ilaçtır (12-14). Hem oral hem de parenteral formu kronik ağrılı durumların farklı şekillerinde ve akut postoperatif ağrı tedavisinde kullanılabilir (15-17). Lornoksikam bir çok nonopioid analjezik ilaçtan daha etkili ve hastalar tarafından daha iyi tolere edilmektedir (18-19). Lornoksikamın parenteral formunun postoperatif ağrı tedavisinde etkinliği morfin (20), petidin (21), tramadol (22) ve fentanil (16) ile benzer bulunmuş ayrıca yan etki sıklığı bu ilaçlara göre daha düşük gözlenmiştir.

Deksketoprofen trometamol (S (+) ketoprofen) ketoprofenin aktif izomeridir (23). Aril-propionik asit grubundan olup intravenöz formu ülkemizde yeni kullanıma giren nonselektif bir NSAİİ'dir (24). Deksketoprofen etkin ve iyi tolere edilen bir ilaçtır (25). Deksketoprofen trometamolun parenteral kullanım için geliştirilmiş formu farklı türlerdeki akut ağrı durumlarında iyi bir analjezik etkinlik ve güvenlik profiline sahiptir (26).

Bu çalışmada, sezaryen sonrası postoperatif ağrı tedavisinde hasta kontrollü analjezi (HKA) yöntemi ile kullanılan tramadole, intravenöz deksetoprofen trometamol ya da lornoksikam eklenmesi ile analjezik etkinliğin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Etik kurul onayı ve hasta onamı alındıktan sonra elektif sezaryen ameliyatı planlanan ASA I-II grubu, 60 hasta çalışmaya alındı. Çalışma randomize, çift kör

prospektif olarak planlandı. Kalp, böbrek ve gastrointestinal hastalığı olan, kronik ağrı öyküsü ile rutin analjezik kullanımı öyküsü olan son 24 saat içinde analjezik kullanan ve NSAİİ alerjisi veya kullanım kontrendikasyonu olan hastalar çalışma dışı bırakıldı. Olgular randomize olarak 2 gruba ayrıldı. Preoperatif dönemde bütün hastalara 10 cm'lik görsel ağrı skalası (VAS) ve HKA cihazının (Abbott Pain Manager Abbott laboratories, Chicago) kullanılması öğretilti. Premedikasyon uygulanmayan hastalar operasyon odasına alındıktan sonra intravenöz damar yolu açıldı ve 500 mL ringer laktat solusyonu verildi. Bütün hastalara standart monitorizasyon (elektrokardiogram, non invaziv kan basıncı, periferik oksijen saturasyonu ve end tidal karbondioksit analizi) yapıldı. Bütün hastalara 3 dk preoksijenizasyondan sonra induksiyonda propofol 2.5 mg kg⁻¹, suksinilkolin 1-1.5 mg kg⁻¹ verilerek hızlı entübasyon uygulandı. Anestezi idamesi %1-1.5 sevofluran, %50 N₂O ve % 50 O₂ ile sağlandı. Doğum sonrası 2 µg kg⁻¹ fentanil ve 10 IU oksitosin uygulandı.

Bebek çıkartıldıktan hemen sonra 1. grup hastalara (Grup D) 50 mg iv deksetoprofen trometamol (Arvales amp® İ.E.Ulagay, Türkiye), 2.grup hastalara (Grup L) 8 mg iv lornoksikam (Xefo® flakon, Abdi İbrahim, Türkiye) uygulandı ve enjeksiyonlar 12. saatte aynı dozda tekrarlandı. Hastalar uyanma odasına alındıktan hemen sonra HKA cihazı ile iv tramadol (Contramal® amp, Abdi İbrahim, Türkiye) başlandı. Yükleme dozu 1 mg kg⁻¹, bolus doz 15 mg, kilitli kalma süresi 15 dk, 4 saat limiti 125 mg olacak şekilde ayarlandı. Hastalara VAS 3'den büyük olduğunda cihaza basması söylendi. Postoperatif ağrı değerlendirmesi VAS skorlaması ile 1.,2.,4.,6., 8.,12.,16.,18. ve 24. saatlerde yapıldı.

Toplam tramadol tüketimi, gastrointestinal (bulantı, kusma, dispepsi, mide yanması, karın ağrısı vs) ve diğer yan etkiler kaydedildi. Hasta memnuniyeti 5 değerli skala (çok iyi, iyi, fena değil, kötü, çok kötü) ile kaydedildi. Bulantı ya da kusması olan hastalara 10 mg metoklopramid iv (Metpamid® amp, Yeni, Türkiye), dispepsi gibi GİS yan etkileri gözlenen hastalara 20 mg famotidin ampul (Nevofam-L® ampul, Mustafa Nevzat, Türkiye) yapıldı.

Veriler SPSS 15.0 programına girildi ve değerlendirme bu program aracılığı ile yapıldı. Verilerin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ve histogram ile değerlendirildi. Demografik verilerin ve VAS değerlerinin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Komplikasyonların karşılaştırılmasında Ki kare testi ile yapıldı. Veriler ortanca (%25-%75) olarak verildi. p değeri 0,05 den küçük ise istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

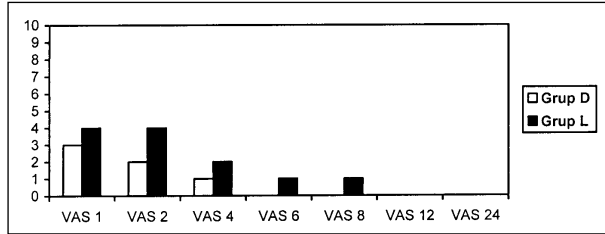
BULGULAR

Demografik veriler ve operasyon sürelerinde gruplar arasında anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 1). Postoperatif tramadol tüketimi Grup D' de 398 mg, Grup L' de 494 mg bulundu ($p=0,083$). Hastaların HKA cihazından analjezik talep sayısı Grup D' de 65, Grup L' de 71 iken ($p=0,796$), cihazın analjezik verme sayısı Grup D' de 23, Grup L' de 29 olarak saptandı ($p=0,177$) (Tablo 2).

	Grup D (n=30)	Grup L (n=30)	p
Yaş (yıl)	29 (28-33)	27 (23-31)	0,306
Ağırlık (kg)	77 (72-83)	75 (71-86)	0,490
ASA (I/II)	22/8	25/5	0,347
Anestezi Süresi (dk)	52 (47-60)	48 (40-60)	0,150
Operasyon zamanı (dk)	45 (42-56)	44 (38-54)	0,377

	Grup D (n=30)	Grup L (n=30)	p
Tromadol tüketimi(ml)	398 (253-495)	494 (423-495)	0,083
Hasta HKA talep sayısı	65 (33-92)	71 (43-90)	0,796
HKA verme sayısı	23 (16-33)	29 (22-33)	0,177

Grupların VAS değerleri Tablo 3'te verilmiş olup gruplar arasında anlamlı bir farklılık yoktu.



Grafik 1. Operasyon sonrası VAS değerleri (ortalama)

Hasta memnuniyet oranları karşılaştırıldığında Grup D' de 6 hasta, Grup L' de 3 hasta çok iyi, Grup D' de 19 hasta, Grup L' de 15 hasta iyi, Grup D' de 4 hasta, Grup L' de 8 hasta orta, Grup D' de 1 hasta, Grup L' de 2 hasta kötü ve Grup L' de 3 hasta çok kötü olarak değerlendirdi. Grup D' de çok kötü olarak değerlendiren hasta olmadı. Gruplar arasında memnuniyet açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p=0,202$).

Grup D' de 3 hastada, Grup L' de 1 hastada dispeptik şikayet görüldü. Bu hastalara iv famotidin 40 mg uygulandı. Grup D' de 6, Grup L' de 5 hastada bulantı ve kusma ile karşılaşıldı ve bu hastalara da iv 10 mg metoklopramid uygulandı. Dispepsi, bulantı ve kusmada gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (sırasıyla, $p=0,612$ ve $p=1,0$).

TARTIŞMA

Opioidler postoperatif ağrı tedavisinde oldukça sık tercih edilen analjeziklerdir. Bununla birlikte yan etkileri nedeni ile NSAİİ'ler opioidlere alternatif analjeziklerdir (27). NSAİİ'ler ve opioidlerin birlikte kullanımı temeline dayanan multimodal yaklaşım ile erken postoperatif dönemde daha iyi analjezik etkinlik sağlanabilmektedir. Bu yaklaşımla opioid gereksinimi azalmakta, opioidlere ait daha az yan etki gözlenmektedir (28,29).

Postoperatif analjezide NSAİİ'ler farklı yollarla kullanılabilir. Oral NSAİİ'ler dispepsi ve gastrik erozyona yol açabilmekte, etkileri alımdan 30-60 dk sonra başlamaktadır (30) ve ameliyat sonrası erken dönemde kullanılamaz. Bu nedenle parenteral kullanım postoperatif erken dönemde analjezik etkinin başlaması ve verilmiş yönüyle avantajlıdır. Deksketoprofen intravenöz formu yeni bir ilaç olduğundan postoperatif analjezide kullanımı ile ilgili deneyimler sınırlıdır. Deksketoprofenin rasemik ketoprofenin aktif enantiyomeridir. Suda çözünen trometamin tuzunun enzimatik çözülmesi ile elde edilmiştir (24,31). Uygulamadan sonra hızlı absorbe olması ve etkisinin hızlı başlaması akut ağrıda tercih nedenlerindedir. Analjezik etkisi ketoprofenden daha erken başlamaktadır (32). Önerilen dozu 50 mg 8-12 saatte bir olmak üzere günde 2-3 dozdur. Ancak gerektiği durumda günde 4 kez kullanılabilir. Deksketoprofen trometamolun analjezik etkinliği farklı akut ve kronik ağrı durumlarında (dental ağrı, postoperatif ağrı tedavisi) değerlendirilmiş ve etkili olduğu görülmüştür (25,32). Deksketoprofenin iv formunun değişik klinik durumlarda kullanıldığı çalışmalar (31,33) iv formun efektif ve iyi tolere edilebilir olduğunu göstermiştir. Güvenlik profili açısından iv Deksketoprofen ketoprofenden daha az gastrointestinal yan etkilere neden olduğu gösterilmiştir (34). Lornoksikam oksikam grubundan bir NSAİİ'dir. Analjezik ve antiinflamatuvar etkisi diğer oksikamlara benzemekte, plazma yarılanma ömrü diğer oksikamlardan daha kısa olduğu için (3-5 saat) uzun plazma yarılanma ömrüne bağlı yan etkiler daha az görülmektedir (19). Postoperatif ağrı tedavisinde ve önlenmesinde başarılı olarak kullanılmaktadır (16-17). Ortopedik ve jinekolojik ameliyatlardan sonra lornoksikam ile yapılan postoperatif ağrı tedavisi morfin, meperidin ve tramadol gibi opioid analjezikler kadar etkili bulunmuştur (19,35). Günde 2 kez 8 mg lornoksikam uygulaması tiroidektomi sonrası postoperatif analjezi tedavisinde etkili bulunmuş ve yan etkilerin az olduğu gözlenmiştir (36). Aslan ve ark.'nın (36) yapmış olduğu çalışmada lornoksikamın opioid ihtiyacını azalttığı postoperatif VAS değerlerini ve bulantı ve kusma gibi yan etki görülme oranında

azalttığı gösterilmiştir. Sunshine ve ark.'nın (35) jinekolojik cerrahi sonrası intravenöz olarak kullanılan lornoksikam, petidin ve tramadolün analjezik etkinliğini karşılaştırdıkları çalışmada 8 mg lornoksikamın, 50 mg petidin ve 50 mg tramadol kadar etkili olduğunu bildirmişlerdir.

Lornoksikam ile deksketoprofenin postoperatif analjezik etkilerini karşılaştıran bir çalışma bulunmamaktadır. Ancak lornoksikam ile ketoprofenin karşılaştırıldığı prospektif çalışmalar mevcuttur. Bir prospektif çalışmada abdominal histerektomi sonrası postoperatif analjezide lornoksikamın ketoprofenden daha efektif olduğunu gösterilmiş (37), ancak Karaman ve ark. (38) yaptıkları çalışmada abdominal histerektomi operasyonlarında lornoksikam ve ketoprofenin total morfin tüketimi ve geç dönem postoperatif VAS değerleri üzerine etkilerinin farklı olmadığını bulmuşlardır. Biz de lornoksikam ve deksketoprofenin tramadol tüketimi üzerine etkilerinin benzer olduğunu, postoperatif analjezik etkilerinin farklı olmadığını bulduk.

NSAİİ'lara bağlı gelişen gastrointestinal komplikasyonlar (dispepsi, gastrit, ülser perforasyonu vs.) uzun süreli kullanımlarına bağlı oluşabilmektedir (39). Bununla birlikte NSAİİ'ların kısa süreli peroperatif kullanımında gastrointestinal yan etki görülme oranı düşüktür (10). Bizim çalışmamızda deksketoprofen grubunda %10 hastada, lornoksikam grubunda %3 hastada dispepsi şikâyeti saptandı, deksketoprofen verilen hastaların %20, lornoksikam verilen hastaların %17 sinde bulantı ve kusma ile karşılaşıldı. İki ilacın gastrointestinal sistemle ilgili yan etkiler açısından farklı olmadığını gördük. Hasta memnuniyetlerine bakıldığında deksketoprofen uygulanan hastaların %80'ni, lornoksikam uygulanan hastaların %60'ı tedaviyi çok iyi ya da iyi olarak değerlendirmiştir. Gruplar arasında anlamlı fark olmasa da, klinik açıdan bakıldığında deksketoprofen alan hastaların memnuniyeti daha fazla gözükmektedir.

Sonuç olarak, sezaryene bağlı postoperatif ağrı tedavisinde iv 50 mg deksketoprofenin iv 8 mg lornoksikamla analjezik özellikleri benzer olup, tramadol tüketimi üzerine etkileri farklı değildir. Sonuç olarak deksketoprofen ve lornoksikamın iv formlarının HKA ile tramadol uygulamasına eklenmesinin postoperatif ağrı kontrolünde etkin olduğu kanısına varılmıştır.

Yazışma Adresi: Dr. Hüseyin SERT

Alparslan Türkeş Cad. No: 57 06510
Beştepe, Yenimahalle Ankara, Türkiye
Tel: 090-3122035555-5180
Faks:093122035029
e-mail adresi: drhuseyinsert@yahoo.com

KAYNAKLAR

1. Mitchell RW, Smith G. The control of acute post-operative pain. Br J Anaesth 1989;63: 147-158.
2. White PF. The changing role of non-opioid analgesic techniques in the management of postoperative pain. Anesth Analg 2005;101: S5-S22.
3. Kehlet H, Dahl JB. Anaesthesia, surgery and challenges in postoperative recovery. Lancet 2003; 362 (9399): 1921-8.
4. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperative pain experience: results from a national survey suggest postoperative pain continues to be undermanaged. Anesth Analg 2003; 97: 534-40.
5. Macintyre PE. Safety and efficacy patient-controlled analgesia. Br J Anaesth 2001; 87: 36-46.
6. Carpenter RL, Abram SE, Bromage PR, Rauck RL. Consensus statement on acute pain management. Reg Anaesth Pain Med 1996; 21: 152-156.
7. İnan N, Özcan N, Takmaz SA, Özcan A, Erdoğan İ, Baltacı B. Efficacy of lornoxicam in postoperative analgesia after total knee replacement surgery. Ağrı 2007; 19: 38-45.
8. Picard P, Bazin JE, Conio N, Ruiz F, Schoeffler P. Ketorolac potentiates morphine in postoperative patient-controlled analgesia. Pain 1997; 73: 401-6.
9. Karamanlioğlu B, Turan A, Memiş D, Türe M. Preoperative oral rofecoxib reduces postoperative pain and tramadol consumption in patients after abdominal hysterectomy, Anesth Analg 2004; 98: 1039-43.
10. Tuncer S, Pirbudak L, Balat O, Çapar M. Adding ketoprofen to intravenous patient-controlled analgesia with tramadol after major gynecological cancer surgery. A double-blinded, randomized, placebo-controlled clinical trial. Eur J Gynaec Oncol 2003; 24: 181-84.
11. Carr DB, Goudas LC. Acute pain. Lancet 1999; 353: 2051-2058.
12. Ilias W, Jansen M. Pain control after hysterectomy: an observer-blind, randomised trial of lornoxicam versus tramadol. Br J Clin Pract 1996; 50: 197-202.
13. Caruso I, Montrone F, Boari L et al. Lornoxicam versus diclofenac in rheumatoid arthritis: a double-blind, multicenter study. Adv Ther 1994; 11: 132-138.
14. Nørholt SE, Sindet-Pedersen S, Larsen U et al. Pain control after dental surgery: a double-blind, randomised trial of lornoxicam versus morphine. Pain 1996; 67: 335-343.
15. Balfour JA, Fitton A, Barradel LB: Lornoxicam. A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of painful and inflammatory conditions. Drugs 1996; 51: 639-57.
16. Zhao H, Ye TH, Gong ZY, Xue Y, Xue ZG, Huang WQ. Application of lornoxicam to patient-controlled analgesia in patients undergoing abdominal surgeries. Chin Med Sci J 2005; 20: 59-62.
17. Trampitsch E, Pipam W, Moertl M et al. Preemptive randomized, double-blind study with lornoxicam in gynecological surgery. Schmerz 2003; 17: 4-10.
18. Hein A, Norlander C, Blom L, Jakobsson J. Is pain prophylaxis in minor gynaecological surgery of clinical value? A double-blind placebo controlled study of paracetamol 1 g versus lornoxicam 8 mg given orally. Ambul Surg 2001; 9: 91-4.
19. Radhofer-Welte S, Rabasseda X. Lornoxicam, a new potent NSAID with an improved tolerability profile. Drugs Today (Barc) 2000; 36: 55-76.
20. Rosenow DE, Albrechtsen M, Stolke D. A comparison of patient-controlled analgesia with lornoxicam versus morphine in patients undergoing lumbar disk surgery. Anesth Analg 1998; 86: 1045-50.
21. Rosenow DE, Vankrieken F, Stolke D et al. Intravenous administration of lornoxicam, a new NSAID, and pethidine for postoperative pain a placebo-controlled pilot study. Clin Drug Invest 1996; 11: 11-9.

22. Staunstrup H, Ovesen J, Larsen UT, Elbaek K, Larsen U, Krøner K. Efficacy and tolerability of lornoxicam versus tramadol in postoperative pain. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 834-41.
23. Mauleón D, Artigas R, García ML, Carganico G. Preclinical and clinical development of dexketoprofen. *Drugs* 1996; 52: 24-46.
24. Barbanoj MJ, Antanijoan RM, Gich I. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. *Clin Pharmacokinet* 2001; 40: 245-262.
25. Ezcurdia M, Cortejoso FJ, Ranzon R, Ugalde FJ, Herruzo A, Artigas R. Comparison of the efficacy and tolerability of dexketoprofen and ketoprofen in the treatment of primary dysmenorrhea. *J Clin Pharmacol* 1998;38: 74S-80S.
26. Hanna MH, Elliot KM, Stuart-Taylor ME, Roberts DR, Buggy D, Arthurs GJ. Comparative study of analgesic efficacy and morphine-sparing effect of intramuscular dexketoprofen trometamol with ketoprofen or placebo after major orthopaedic surgery. *Br J Clin Pharmacol* 2003; 55: 126-33.
27. Nuutinen LS, Laitinen JD, Salomaki TE. A risk benefit appraisal of injectable NSAIDs in the management of postoperative pain. *Drug Safety* 1993; 9: 380-383.
28. Kehlet H, Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993; 77: 1048-56.
29. Verburg KM, Maziasz TJ, Weiner E, Loose L, Geis GS, Isakson PC. COX-2-specific inhibitors: definition of a new therapeutic concept. *Am J Ther* 2001; 8: 49-64.
30. Camu F, Vanlersberghe C, Leuwens MH. Timing of perioperative non-steroidal anti-inflammatory drug treatment. *Acta Anaesthesiol Belg* 1996; 47: 125-128
31. Barbanoj MJ, Gich I, Artigas R et al. Pharmacokinetics of dexketoprofen trometamol in healthy volunteers after single and repeated oral doses. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 33S-40S.
32. McGurk M, Robinson P, Rajayogeswaran V et al. Clinical comparison of dexketoprofen trometamol, ketoprofen and placebo in postoperative dental pain. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 46-54.
33. Bagán JV, López Arranz JS, Valencia E et al. Clinical comparison of dexketoprofen trometamol and dipyron in postoperative dental pain. *J Clin Pharmacol* 1998; 38 (Suppl 12.):55S-64S
34. Laporte JL, Ibáñez L, Vidal X, Vendrell L, Leone R. Upper gastrointestinal bleeding associated with the use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf* 2004; 27 (6): 411-20
35. Sunshine A, Roure C, Colon A et al. Analgesic efficacy of piroxicam in the treatment postoperative pain. *Am J Med* 1998; 84: 16-22.
36. Arslan M, Tuncer B, Babacan A et al. Postoperative analgesic effects of lornoxicam after thyroidectomy: a placebo controlled randomized study. *Ağrı Dergisi* 2006; 18: 27-33.
37. Petrova VV, Osipova NA, Beresnev VA et al. Lornoxicam (xefocam) as an agent for the prevention and treatment of postoperative pain among other nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Anesteziol Reanimatol* 2005; 5: 39-43.
38. Karaman S, Gunusen I, Uyar M, Fırat V. The Effect of Pre-operative Lornoxicam and Ketoprofen Application on the Morphine Consumption of Post-operative Patient-controlled Analgesia. *J Int Med Res* 2006; 34: 168-175.
39. Aubrun F, Langeron O, Heitz D, Coriat P, Riou B. Randomised, placebo-controlled study of the postoperative analgesic effects of ketoprofen after spinal fusion surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000; 44: 934-939.