

## Major jinekolojik cerrahide deksketoprofen trometamol'ün postoperatif analjezi ve morfin tüketimine etkisi

The effect of dexketoprofen trometamol on postoperative analgesia and morphine consumption in major gynecologic surgery

Karaman S<sup>1</sup> Günüşen İ<sup>1</sup> Ceylan A<sup>2</sup> Eyigör C<sup>1</sup> Sargın A<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Ege Üniversitesi Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, İzmir, Türkiye

<sup>2</sup>Ordu Kadın Doğum ve Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği, Ordu, Türkiye

### Özet

**Amaç:** Postoperatif ağrıda, opioid ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçların birlikte kullanımı oldukça yaygındır. Bu randomize, çift kör, kontrollü çalışmada, major jinekolojik cerrahi uygulanan hastalarda deksketoprofen trometamol'ün postoperatif dönemde analjezik etkinliği, opioid tüketimi ve yan etkiler açısından kontrol grubuyla karşılaştırmayı amaçladık.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya major jinekolojik operasyon planlanan ASA I-II grubu 56 hasta dahil edildi ve randomize olarak 2 gruba ayrıldı. Operasyon bitiminden 15-20 dk önce ve 8 saat aralıklarla toplam 3 kez Grup I'e intravenöz 50 mg deksketoprofen trometamol Grup II'ye serum fizyolojik verildi. Her iki grup hastaya da standart genel anestezi uygulandı. Postoperatif dönemde hemodinamik parametreler, ağrı ve sedasyon skorları, morfin tüketimi, yan etkiler ve hasta memnuniyeti değerlendirildi.

**Bulgular:** Deksketoprofen grubunda ağrı skorları ve total morfin tüketimi (Grup I: 34.8±11.7 mg, Grup II: 60.0±18.5 mg) daha düşük bulunurken yan etkiler açısından gruplar arasında benzerdi. Grup I'de kullanılan total morfin miktarı 2., 4., 6., 12. ve 24. saatte belirgin olarak düşük, sedasyon skorları 2. ve 12. saatte Grup II de daha yüksek bulundu.

**Sonuç:** Major jinekolojik operasyonlarda, deksketoprofen trametamol'ün postoperatif dönemde etkin bir analjezi sağladığı ve morfin tüketimini azalttığı saptanmıştır.

**Anahtar Sözcükler:** Postoperatif analjezi, deksketoprofen trometamol, morfin, hasta kontrollü analjezi.

### Summary

**Aim:** The use of opioids and non-steroidal anti-inflammatory drugs in combination for postoperative pain is common. In this randomized, double-blind, placebo-controlled study, we aimed to evaluate the analgesic efficacy, the effects on opioid consumption and postoperative side effect of intravenous dexketoprofen trometamol, in comparison with a placebo, in patients undergoing major gynecologic surgery.

**Materials and Methods:** This study was performed on 56 patients (ASA I-II) planned for major gynecologic surgery. The patients who were randomly allocated into two equal groups received intravenous dexketoprofen trometamol 50 mg (Group I) or serum physiologic (Group II) 15-20 min before the end of surgery and at every 8 h for 24 h postoperatively. All patients received standard general anesthesia. Hemodynamic parameters, pain and sedation score, morphine consumption, side effects and patient satisfaction were recorded postoperatively.

**Results:** Although the pain scores and total morphine consumption (Group I: 34.8±11.7 mg, Group II: 60.0±18.5 mg) in the dexketoprofen group was lower, the side effects were similar between the groups. The amount of morphine use at 2, 4, 6, 12 and 24 h was significantly lower in Group I, sedation scores at 2 and 12 h were higher in Group II.

**Conclusion:** Dexketoprofen trometamol is associated with a decrease in morphine consumption and superior analgesic efficacy in major gynecologic surgery.

**Key Words:** Postoperative analgesia, dexketoprofen trometamol, morphine, patient-controlled analgesia.

## Giriş

Postoperatif ağrı tedavisinde, farklı mekanizmalar üzerinden etki gösteren opioidler ile non-steroid antiinflamatuvar ilaçların (NSAİ) birlikte kullanımı oldukça yaygındır (1,2). Özellikle major cerrahilerde, NSAİ'nin opioidlerle kombinasyonu şeklinde multimodal yaklaşım postoperatif ağrı tedavisinde önerilmektedir (1,3,4). Deksketoprofen, nonsteroidal bir ilaç olan ketoprofenin aktif enantiomeridir. Deksketoprofen'e trometamol eklenmesiyle, ilaç çözünürlüğünün artarak daha hızlı absorpsiyonu ve kısa sürede maksimum plazma konsantrasyonuna ulaşması, gastrointestinal yan etkilerin daha az olması sağlanmıştır (5,6). Hastanemizde jinekolojik operasyonlarda postoperatif dönemde tercihimiz, HKA-morfin infüzyonu ve NSAİ'nin kombinasyonu şeklinde uygulanan multimodal analjezi yöntemidir. Bu çalışmada abdominal histerektomi ve salpingooferekтоми uygulanan onkolojik jinekolojik cerrahi vakalarında postoperatif dönemde deksketoprofen trometamol'un analjezik ve morfin tüketimine olan etkisini kontrol grubuyla karşılaştırılması amaçlandı.

## Gereç ve Yöntem

Etik kurul onayı ve hastaların yazılı onamları alındıktan sonra başlanan ve prospektif, randomize, çift kör yapılan bu çalışmaya major jinekolojik cerrahi uygulanan, ASA I-II sınıfı 56 hasta dahil edildi. NSAİ veya opioidlere karşı hipersensitivitesi olduğu bilinen veya kullanımının kontrendike olduğu hastalar, astım, ileri derecede karaciğer ve böbrek hastalığı, kanama bozukluğu olanlar, peptik ülser, kronik dispepsi ve gastrointestinal kanama, konvülsiyon, kronik ağrı öyküsü olan hastalar ve son 24 saat içerisinde analjezik kullanan hastalar çalışmaya alınmadı. Bir gün önce tüm hastalara hasta kontrollü analjezi (HKA, Abbott Pain Manager, Chicago, IL) kullanımı ile VAS (Vizuel Analog Skala; 0 = ağrı yok ve 10 = en şiddetli ağrı) ve VRS (Verbal Rating Skala; 0= hiç ağrı yok, 5=dayanılmayacak kadar şiddetli ağrı) anlatıldı. Hastalar bilgisayarın oluşturduğu randomizasyon şemasına göre Grup I ve II olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Operasyondan bir gece önce oral 5 mg diazepam ve operasyon sabahı 18 gauge (G) kanül ile intravenöz damar yolu açılarak 10 mg metoklopramid ve 50 mg ranitidin verildi. Operasyon salonuna alınan hastaların, non-invaziv kan basıncı, elektrokardiyogram ile kalp atım hızları, *pulse* oksimetre ile periferik arteriyel oksijen saturasyonları (Datex-Ohmeda AS/3 Helsinki, Finland) monitörize edildi. Her iki gruba da anestezi indüksiyonunda 2 mg kg<sup>-1</sup> propofol, 2 µg kg<sup>-1</sup> fentanil ve 0,6 mg kg<sup>-1</sup> rokuronyum, anestezi idamesinde %1.5-2.5 sevofluran ve %50 NO<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> kullanıldı. Operasyon sırasında kan basıncı ve kalp atım hızında bazal değerlere göre %30 artış olması durumunda 1.0-1.5 µg kg<sup>-1</sup> fentanil yapılması

planlandı. Operasyonun bitimine 15-20 dk kala bir kez ve daha sonra 8 saat aralarla 2 kez Grup I'e iv 50 mg deksketoprofen trometamol (100 mL salin içinde), Grup II'ye ise 100 mL serum fizyolojik verildi. Operasyon sonrası iki gruba da postoperatif analjezi için HKA cihazı ile morfin başlandı (yükleme dozu: 0,1 mg kg<sup>-1</sup>, bolus doz: 0,02 mg kg<sup>-1</sup>, 15 dk kilit süresi). Ağrı ve sedasyon skorları 1., 2., 4., 6., 12., 24. saatlerde değerlendirildi. Ağrı için Visual Analog Skala (VAS) ve Verbal Rating Skala (VRS) kullanıldı (VAS=0 ağrı yok, 10=düşünülebilen en şiddetli ağrı, VRS=0 hiç ağrı yok, 5=dayanılmayacak kadar şiddetli ağrı). Operasyon sırasında ilaçları uygulayan kişi ile postoperatif dönemde takipleri yapan anesteziistin farklı olması ile çalışmada körlük sağlandı. Postoperatif dönemde VAS ≥4 olan hastalara ilave olarak 1 mg kg<sup>-1</sup> tramadol intravenöz yapıldı. Sedasyon skorları 3 puanlı skala (0=uyanık, 1=uykulu fakat sözlü uyarılarla uyanıyor, 2=uykulu fakat sarsarak uyanabiliyor) ile bulantı-kusma ise 5 puanlı (0=bulantı yok, 1=bulantı, 2=öğürme, 3=bir kez kusma, 4=çok kez kusma) skala ile değerlendirildi. Bulantı-kusma skalası ≥2 olan veya bulantıyı tolere edemeyen olgulara iv 10 mg metoklopramid, dispepsi ve gastrik ağrı gibi gastrointestinal yan etkiler görülürse 40 mg famotidin verilmesi planlandı. Çalışma sonunda morfin tüketimi, yan etkiler ve hasta memnuniyeti (çok iyi, iyi, fena değil, kötü, çok kötü) değerlendirildi.

Yapılan çalışmalarda deksketoprofen uygulanması ile opioid ihtiyacının yaklaşık %40 azalttığı belirtilmektedir (7). Buna göre opioid kullanımında gruplar arasında %40 farklılık olacağı öngörülerek α=0.05 ve β=0.20 ile "power analiz" yapıldı. Her grup için 25 olgu yeterli bulundu. Veriler ortalama ± standart sapma (Ort±SS), ortanca (en küçük-en büyük) ve hasta sayısı (n), yüzde (%) olarak verildi. İstatistiksel analizde bağımsız gruplarda t testi, ki-kare testi, Fisher's Exact test ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. p<0.05 değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

## Bulgular

Hastaların demografik özellikleri (yaş, vücut ağırlığı), cerrahi süre ve intraoperatif dönemde ek fentanil tüketimi açısından iki grup arasında istatistiksel olarak fark saptanmadı (Tablo-1).

Grup I'de postoperatif 1., 2., 6. ve 12. saatte kalp atım hızı (KAH), 2., 4., 6. ve 12. saatte sistolik kan basıncı (SAB), 1. ve 12. saatlerde ise diyastolik kan basıncı (DAB) istatistiksel olarak daha düşük saptandı (Tablo-2).

Grup I'deki hastaların 2. ve 12. saatte sedasyon skorları (p=0.04) ile 2., 6. ve 12. saatte solunum sayıları istatistiksel olarak daha düşük saptanırken iki grupta da solunum sayısı 10/dk altına düşen hasta olmadı. Yine postoperatif dönemde Grup I'de hastaların VAS ve VRS

skorlarında tüm ölçüm zamanlarında anlamlı bir azalma görüldü ( $p<0.05$ ) (Tablo-3).

Morfin tüketimi açısından 2., 4., 6., 12. ve 24. saatlerde Grup I'de istatistiksel olarak daha düşük bulundu (Tablo-4).

Yan etkiler ve hasta memnuniyeti açısından iki grup arasında fark saptanmazken postoperatif dönemde ek analjezik gereksinimi açısından Grup I daha iyi bulundu (Tablo-5).

**Tablo-1.** Grupların demografik özellikleri, cerrahi süre ve intraoperatif ek fentanil gereksinimleri (Ort±SS).

	Grup I (n=28)	Grup II (n=28)	p değeri
Yaş (yıl)	45.7±4.8	48.3±4.9	0.052
Vücut Ağırlığı (kg)	68.1±10.8	66.5±8.5	0.54
Operasyon süresi (dk)	121.9±20.7	111.5±20.8	0.06
İntraoperatif fentanil (µg)	119.1±25.3	115.3±22.5	0.56

Veriler Ort±SS olarak verildi ve istatistiksel değerlendirmede bağımsız gruplarda t testi kullanıldı.

**Tablo-2.** Hastaların postoperatif dönemdeki hemodinamik verileri (Ort±SS).

	KAH	Grup I SAB	DAB	KAH	Grup II SAB	DAB
1. saat	78.3±5.2*	120.6±16.5	69.1±8.6*	86.2±6.3	123.1±15.5	75.7±6.7
2. saat	71.2±4.4*	116.0±7.5*	70.7±7.4	81.3±6.7	125.7±11.7	73.5±7.0
4. saat	74.8±6.3	117.0±14.8*	71.1±10.5	78.0±8.1	124.7±11.0	71.3±7.3
6. saat	69.9±3.8*	114.2±11.6*	70.0±8.1	81.2±7.0	125.4±8.4	72.3±8.3
12. saat	69.7±4.8*	112.8±11.1*	66.7±6.4*	74.0±6.3	124.3±12.6	71.6±9.3
24. saat	73.8±5.7	118.3±7.7	69.2±7.5	76.7±5.5	122.0±13.7	71.5±7.2

Veriler Ort±SS olarak verildi ve istatistiksel değerlendirmede bağımsız gruplarda t testi kullanıldı. \* $p<0.05$

**Tablo-3.** Postoperatif ağrı skorları.

	Grup I VAS	Grup II VAS	p değeri	Grup I VRS	Grup II VRS	p değeri
1. saat	7 (3-10)*	8 (6-10)	0.03	3 (1-5)*	4 (3-5)	0.03
2. saat	6 (1-8)*	6 (4-9)	0.02	2 (0-4)*	3 (2-5)	0.009
4. saat	4 (0-7)*	5 (3-8)	0.02	2 (0-3)*	2 (2-4)	0.002
6. saat	3 (0-7)*	4 (2-6)	0.005	1 (0-4)*	2 (2-3)	<0.0001
12. saat	2 (0-6)*	3 (2-4)	<0.0001	1 (0-4)*	2 (1-2)	0.003
24. saat	0 (0-5)*	2 (1-4)	<0.0001	0 (0-2)*	1 (1-2)	<0.0001

Veriler ortanca (en küçük-en büyük) olarak verildi ve istatistiksel değerlendirmede Mann-Whitney U testi kullanıldı.

**Tablo-4.** Hastaların morfin tüketimleri (mg).

	Grup I	Grup II	P değeri
1. saat	9.4±2.2	10.4±1.8	0.1
2. saat	12.6±3.4*	14.7±3.1	0.01
4. saat	17.1±5.3*	21.2±4.5	0.003
6. saat	21.5±7.2*	28.5±6.5	<0.0001
12. saat	28.0±9.8*	39.1±9.5	<0.0001
24. saat	34.8±11.7*	60.0±18.5	<0.0001

Veriler Ort±SS olarak verildi, istatistiksel değerlendirmede bağımsız gruplarda t testi kullanıldı.

**Tablo-5.** Yan etkiler, ek analjezik gereksinimi ve hasta memnuniyeti.

	Grup I	Grup II	P değeri
<b>Yan etkiler (n,%)</b>	13 (% 46.4)	17 (% 60.7)	0.42
Bulantı-kusma skoru (n, %)			0.30
0	15 (% 53.6)	11 (% 39.3)	
1	7 (% 25.0)	4 (% 14.3)	
2	4 (% 14.3)	6 (% 21.4)	
3	2 (% 7.1)	6 (% 21.4)	
4	0	1 (% 3.6)	
Gastrik şikayetler (n,%)	5 (% 17.8)	1 (% 3.5)	0.19
Kaşıntı (n,%)	3 (% 10.7)	8 (% 28.5)	0.17
<b>Hasta memnuniyeti</b>	4 (2-5)	3 (1-5)	0.06
<b>Ek analjezik gereksinimi (n,%)</b>	13 (% 46.4)*	22 (%78.6)	0.02

Veriler ortanca (en küçük-en büyük), n:hasta sayısı ve % olarak verildi, istatistiksel değerlendirmede Mann-Whitney testi, ki-kare ve Fisher's Exact testi kullanıldı.

## Tartışma

Günümüzde postoperatif analjezide kullanılan farklı yöntemlere rağmen, postoperatif dönemde hasta memnuniyetini arttırmak amacıyla çalışmalar halen devam etmektedir. Farklı ilaç kombinasyonlarının kullanımıyla, istenmeyen yan etkileri azaltmak, additif ve sinerjik etki ile daha iyi analjezi sağlamak amaçlanmaktadır (8,9). Postoperatif dönemde ağrı kontrolünde kullanılan ilaçlarla, solunum depresyonu, bulantı-kusma, sedasyon, gastrik yakınma gibi bazı yan etkiler olmaksızın en etkili dozlarda yeterli analjezinin sağlanması çok önemlidir (10). Bu çalışmada da deksketoprofen trometamol kullanan hastalarda postoperatif ağrı skorları, morfin tüketimi ve ek analjezik gereksinimi daha düşük, hasta memnuniyeti daha iyi bulunmasına karşın yan etkiler açısından herhangi bir fark saptanamamıştır.

Postoperatif analjezi de deksketoprofen, oral (6), intramüsküler (10,11) ya da intravenöz yolla (3,7) kullanılır. Deksketoprofen'e trometamol eklenmesi ile oral kullanımda ketoprofen ve deksketopropene göre absorpsiyon hızının arttığı ve maksimum plazma konsantrasyonuna daha hızlı ulaştığı bildirilmektedir (12). Ancak parenteral form, genel anestezi uygulanan hastalarda intraoperatif dönemde kullanım kolaylığı nedeniyle daha avantajlıdır. Bu nedenle postoperatif ağrı için deksketoprofen trometamol'un parenteral kullanımı ile ilgili daha sonraları çeşitli çalışmalar yapılmıştır (3,7,11) Hanna ve ark. (11), intramüsküler 50 mg deksketoprofen ile 100 mg ketoprofen'i plasebo ile karşılaştırdıkları çalışmalarında deksketoprofen uygulanan grupta postoperatif dönemde morfin tüketiminin daha az, analjezi kalitesinin ise daha iyi olduğunu bildirmişlerdir. Gülhaş ve ark. (13), abdominal histerektomilerde iv parasetamol, lornoksikam ve

deksketoprofen trometamolü kontrol grubuyla karşılaştırmışlar. Postoperatif dönemde kontrol grubunda diğer üç gruba göre fentanil tüketimini daha yüksek saptamışlardır. Yazar ve ark. (7), lomber disk cerrahisinde, operasyondan 30 dk önce ve postoperatif dönemde 12. saatte intravenöz 50 mg deksketoprofen ile plaseboyu karşılaştırdıkları çalışmalarında deksketoprofen grubunda bütün ölçüm zamanlarında VAS'ı ve 4., 8., 12. saat hariç VRS skorlarını daha düşük bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise VAS skorlarının yanı sıra VRS skorları da tüm ölçüm zamanlarında daha düşüktü. Bunun nedeni Yazar ve ark.(7) çalışmalarında 12. saatte deksketoprofen uygulamışken biz 8. ve 16. saatlerde tekrarladık. Zaten yazarlarda 7. saate doğru VAS skorlarında artış olduğunu ve bunu deksketoprofenin analjezik etkisinin azalmasına bağlı olabileceğini bildirmişlerdir. Deksketoprofen trometamolün iv olarak 2 gün boyunca 8 saat aralıklarla kullanıldığı çalışmalar da mevcuttur (3). Yazar ve ark. (7), postoperatif opioid tüketimini deksketoprofen grubunda tüm ölçüm zamanlarında istatistiksel olarak daha düşük saptamışken, çalışmamızda 1. saat dışında morfin tüketimi daha düşüktü. Bunun nedeninin çalışmalar arasında HKA protokollerinin farklılığından kaynaklandığını düşünmekteyiz.

Deksketoprofenin i.v. kullanımına bağlı gelişen yan etkiler ile ilgili bilgiler oldukça sınırlıdır. Zippel ve Wagenitz (3), iv deksketoprofenin, iv ketopropene göre daha iyi tolere edildiğini bildirmişlerdir. Bu çalışmada, ortopedik cerrahi uygulanan hastalarda 2 gün süresince 8 saatte bir iv deksketoprofen trometamol uygulamalarına rağmen ciddi bir yan etki saptanamamıştır. Yine Barden ve ark. (14), oral tek doz ketoprofen ve deksketoprofenin plasebo grubuyla karşılaştırıldığı toplam 21 çalışmayı incelemişler ve yan etkiler

açısından iki ilacın da plasebo grubundan bir farklılık göstermediğini belirtmişlerdir. Demir ve ark. (15), koroner arter cerrahisinde diklofenak sodyum, deksketoprofen trometamol ve plaseboyu karşılaştırdıkları çalışmalarında bulantı, kusma ve gastrointestinal yan etkiler açısından gruplar arasında fark saptanmadığını bildirmektedirler. Tuncer ve ark. (16), deksketoprofen grubunda daha az tramadol tüketilmesine rağmen, bulantı-kusma insidansını iki grupta da benzer bulmuşlardır. Bulantı ve kusmanın bu kadar fazla görülmesini ve iki grupta da benzer bulunmasını histerektomi operasyonlarında bulantı-kusma insidansının daha yüksek olmasına bağlamışlardır. Total abdominal histerektomi operasyonlarında yapılan, lornoksikam, parasetamol, deksketoprofen trometamolün karşılaştırıldığı bir başka çalışmada da (13), postoperatif fentanil tüketimi kontrol grubunda daha fazla olmasına rağmen gastrointestinal yan etkiler ve bulantı-kusma açısından gruplar arasında fark saptanmamıştır. Postoperatif dönemde bulantı ve kusmayı etkileyen pek çok faktör vardır. Cinsiyet, sigara ve migren öyküsü, cerrahinin tipi ve süresi, uygulanan anestezi tipi, inhalasyon anesteziklerin kullanımı, opioid ve profilaktik antiemetik uygulamaları bunlardan bazılarıdır (17,18). Antiemetik profilaksisi uygulanmayan yüksek riskli vakalarda bulantı-kusma insidansı %70-80 olarak bildirilmektedir (19,20). Kliniğimizde, abdominal histerektomilerde yapılan bir çalışmada, postoperatif dönemde kullanılan opioid miktarı düşük olmasına rağmen bulantı ve kusma insidansını daha yüksek

saptamıştık (21). Ancak iki çalışma arasındaki en önemli farkın, bu çalışmada profilaktik antiemetik uygulamamız olduğu düşüncesindeyiz.

NSAİ'lar trombosit agregasyonunu azaltmakta ve kanama zamanını uzatmaktadır. Bu nedenle perioperatif ve postoperatif kanamayı artırabilirler. Deksketoprofenle yapılan çalışmalarda bu tür bir yan etki bildirilmemiş ve ciddi gastrointestinal sorunların deksketoprofen ile daha az izlendiği belirtilmiştir (22,23).

Ek analjezik gereksinimi açısından deksketoprofen uygulanan grup daha iyi bulunmasına karşın bu grupta yine de hastaların yaklaşık yarısında ek analjezik gereksinimi ihtiyacının olması bize göre önemliydi. Hastanemizde jinekolojik cerrahilerde postoperatif dönemde NSAİ ile birlikte HKA-morfin sıklıkla uyguladığımız bir yöntem olmasına rağmen kullanılan NSAİ ne olursa olsun yine de hastalarda ek analjezik gereksinimi olmaktadır. Bunun da uygulanan cerrahiye bağlı olduğu düşüncesindeyiz.

## Sonuç

Sonuç olarak, major jinekolojik cerrahilerde operasyon sırasında uygulama kolaylığı da dikkate alındığında iv deksketoprofen trometamol'ün postoperatif dönemde ağrı kontrolünde bir alternatif olabileceği sonucuna varıldı. Bu grup hastalarda morfin tüketimi ve ek analjezik gereksinimi daha düşük bulunmasına karşın yan etkiler ve hasta memnuniyeti açısından kontrol grubuyla herhangi bir fark saptanamamıştır.

## Kaynaklar

1. White PF. Multimodal analgesia: Its role in preventing postoperative pain. *Curr Opin Investig Drugs* 2008;9(1):76-82.
2. Jin F, Chung F. Multimodal analgesia for postoperative pain control. *J Clin Anesth* 2001;13(7):524-39.
3. Zippel H, Wagenitz A. Comparison of the efficacy and safety of intravenously administered dexketoprofen trometamol and ketoprofen in the management of pain after orthopaedic surgery: A multicentre, double-blind, randomised, parallel-group clinical trial. *Clin Drug Investig* 2006(9);26:517-28.
4. Code W. NSAIDs and balanced analgesia. *Can J Anesth* 1993;40(5 Pt 1):401-5.
5. Moore RA, Barden J. Systematic review of dexketoprofen in acute and chronic pain. *BMC Clin Pharmacol* 2008;8:11. doi: 10.1186/1472-6904-8-11.
6. Iohom G, Walsh M, Higgins G, Shorten G. Effect of perioperative administration of dexketoprofen on opioid requirements and inflammatory response following elective hip arthroplasty. *Br J Anaesth* 2002;88(4):520-6.
7. Yazar MA, Inan N, Ceyhan A, Sut E, Dikmen B. Postoperative analgesic efficacy of intravenous dexketoprofen in lumbar disc surgery. *J Neurosurg Anesthesiol* 2011;23(3):193-7.
8. Tuncer S, Pırbudak L, Balat O, Capar 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 Gynaecol Oncol* 2003;24(2):181-4.
9. Kehlet H, Dahl JB. The value of multimodal or balanced analgesia in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993;77(5):1048-56.
10. Jamdade PT, Porwal A, Shinde JV, et al. Efficacy and tolerability of intramuscular dexketoprofen in postoperative pain management following hernia repair surgery. *Anesthesiol Res Pract* 2011;2011:579038. doi: 10.1155/2011/579038.
11. Hanna MH, Elliott 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 orthopedic surgery. *Br J Clin Pharmacol* 2003;55(2):126-33.
12. Barbanj 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(12 Suppl):33S-40S.
13. Gülhaş N, Durmuş M, Yücel A, ve ark. Total abdominal histerektomilerde intravenöz deksketoprofen trometamol, lornoksikam ve parasetamolün etkinliklerinin karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2011;39(4):176-81.

14. Barden J, Derry S, McQuay HJ, Moore RA. Single dose oral ketoprofen and dexketoprofen for acute postoperative pain in adult. *Cochrane Database Sys Rev* 2009;7(4):CD007355. doi: 10.1002/14651858.CD007355.
15. Demir A, Öztürk B, Bektaş Ş, ve ark. Hızlandırılmış toparlanma protokolü uygulanan atan kalpte koroner revaskülarizasyon olgularında ameliyat sonrası ağrı sağaltımı: Randomize, plasebo kontrollü çalışma. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2011;19(2):163-9.
16. Tuncer S, Tavlan A, Köstekçi H, Reisli R, Otelcioğlu S. Postoperatif ağrıda deksketoprofen kullanımı. *Ağrı* 2006;18(1):30-5.
17. Stadler M, Bardiau F, Seidel L, Albert A, Boogaerts JG. Difference in risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology* 2003;98(1):46-52.
18. Gan TJ. Risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Anest Analg* 2006;102(6):1884-98.
19. Le TP, Gan TJ. Update on the management of postoperative nausea and vomiting and postdischarge nausea and vomiting in ambulatory surgery. *Anesthesiol Clin* 2010;28(2):225-49.
20. Huh BK, Jung S, White W, Jeon Y. Anti-emetic effect of midazolam added to morphine patient-controlled analgesia after total abdominal hysterectomy. *Anaesth Intensive Care* 2010;38(3):481-5.
21. Çelik Y, Günüşen İ, Eyigör C, Karaman s, Uyar M, Durmaz B. Abdominal histerektomi operasyonundan sonra düşük frekanslı TENS ile konvansiyonel TENS uygulamasının postoperatif analjezik etkilerinin karşılaştırılması. *Türk Anest Rean Der Dergisi* 2011;39(5):224-31.
22. Barbanoj MJ, Antonijoan RM, Gich I. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. *Clin Pharmacokinet* 2001;40(4):245-62.
23. Laporte JR, Ibanez 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.