

Preemptif Analjezide İntravenöz Deksketoprofen İle İntravenöz Tramadol Etkilerinin Karşılaştırılması

Sevgi KESİCİ^{1*}

Ülkü Aygen TÜRKMEN¹

Seray KALYON²

Hatice Aysel ALTAN³

Uğur KESİCİ⁴

Özet

Amaç: Bu çalışmada; inguinal herni operasyonu yapılması planlanan hastalarda preemptif analjezide kullanılan deksketoprofen ve tramadol'un parenteral formlarının etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya ASA I-II, 20-40 yaş, toplam 60 hasta dahil edildi. Hastalar Grup D (deksketoprofen, n=30) ve Grup T (tramadol, n=30) olarak rastgele 2 gruba ayrıldı. Kalp atım hızı, ortalama arter basıncı, periferik oksijen saturasyonu değerleri; entübasyon öncesinde/sonrasında ve postoperatif dönemde belirli periyotlardaki değerleri kaydedildi. Anestezi induksiyonundan 15 dk önce, Grup D'ye deksketoprofen 50 mg, Grup T'ye ise tramadol 1 mg kg⁻¹ % 0.9 NaCl içinde 15 dakikada İV infüzyon şeklinde uygulandı. Postoperatif Görsel Analog Skala (VAS) değerleri kaydedildi. Postoperatif dönemde ek analjeziye ihtiyaç duyan hastalar ve ilk analjeziğe ihtiyaç duyma süreleri kaydedildi. Hasta memnuniyeti skorları, bulantı-kusma ve diğer yan etkiler kaydedildi.

^{1*} Sorumlu Yazar, Sevgi Kesici, sevgikesici_25@hotmail.com

¹ Giresun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı.

² S.B.Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi. Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği.

³ İstanbul Aydın Üniversitesi. SHMYO, Anestezi Bölümü.

⁴ Giresun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Anabilim Dalı.

Bulgular: Postoperatif dönemde Grup T'deki hastaların ilk analjeziğe ihtiyaç duyma süreleri Grup D'ye göre yüksek bulundu (Grup D: 26.33 ± 17.07 dk, Grup T: 77.67 ± 33.96 dk, $p=0.000$). Grup D deki hastaların %53.3'ü ek analjeziye ihtiyaç duyarken, Grup T' deki hastaların %30'u ihtiyaç duymuştur ($p>0.05$). Grup D'nin 10.dk, 30.dk, 1.sa ve 2.sa VAS değerleri Grup T'ye göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunurken ($p<0.05$); 3., 6., 12., 24. saatlerdeki VAS değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı. Gruplar arasındaki hasta memnuniyetinde anlamlı fark saptanmadı. Postoperatif bulantı-kusma görülme sıklığı Grup T'de Grup D'ye göre yüksek bulundu ($p<0.05$).

Sonuç: Sonuç olarak; preemptif İV deksketoprofenin analjezik etkinliğinin yeterli olmadığı, doz ve uygulama zamanı yönünden daha kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğu kanaatindeyiz.

***Anahtar Sözcükler:** Deksketoprofen, tramadol, preemptif analjezi, postoperatif ağrı*

Comparison of the effects of intravenous dexketoprofen and intravenous tramadole in preemptive analgesia

Abstract

Aim: In this study, we aimed to evaluate the effects of dexketoprofen and tramadole used for preemptive analgesia in patients who were planned to undergo inguinal hernia surgery.

Materials and Methods: Totally 60 patients with ASA I-II were included in the study. The patients were randomly separated into two groups: Group D (dexketoprofen, $n=30$) and Group T (tramadole, $n=30$). Values of heart rate, mean arterial pressure and peripheric oxygen saturation were recorded before and after intubation and in the postoperative period. Dexketoprofen 50 mg and tramadole 1 mg kg^{-1} in 0.9 % NaCl were administered as an IV infusion 15 minutes before induction to Group D, and Group T, respectively. Postoperative VAS (Visual Analogue Scale) values were recorded. The patients who needed additional analgesia in the postoperative period and the time for need of first analgesia were recorded. Patient satisfaction scores, nausea-vomiting and the other side effects were recorded.

Results: The times required for the first need of analgesic in postoperative period in Group T were higher than the times required in Group D (Group D: 26.33±17.07 minutes, GrupT: 77.67±33.96 minutes, p=0.000). While 53.3% of the patients in Group D needed additional analgesia, 30% of the patients in Group T needed it (p>0.05). VAS values at the 10th minute, 30th minute, 1st hour and 2nd hour in Group D were significantly statistically higher (p<0.05) than the values of Group T; but the difference between VAS values at the 3rd, 6th, 12th, 24th hour were not statistically significant. A significant difference was not determined between patient satisfaction. Postoperative nausea vomiting frequency was higher in Group T than Group D (p<0.05).

Conclusion: As a conclusion; we consider that analgesic effectiveness of preemptive iv dexketoprofen is not sufficient and a more comprehensive study in terms of dose and administration time is required.

Keywords: *Dexketoprofen, tramadol, preemptive analgesia, postoperative pain*

Giriş

Postoperatif dönemde gelişen ağrının şiddeti, operasyonun büyüklüğüne, anesteziye yaklaşımına, hastanın fizyolojik, psikolojik, emosyonel ve sosyokültürel durumunun rol aldığı faktörlere bağlı olarak değişmektedir. Postoperatif dönemde ağrı duyan hastaların hastanede kalma süreleri gelişebilecek bazı komplikasyonlar nedeniyle uzayabilmektedir^[1]. Postoperatif ağrı tedavisinde amaç; hastanın ağrısını en aza indirmek veya ortadan kaldırmak, hasta memnuniyetini arttırmak, artan sempatoadrenerjik aktiviteye bağlı organizmada oluşabilecek komplikasyonlara engel olmak, tedaviye bağlı olarak görülebilecek yan etkilerden korumak, hastanın erken mobilizasyonunu sağlayarak hastanede kalış süresini kısaltmak ve tedavi maliyetini düşürmek olmalıdır^[2,3].

Preemptif analjezi; ağrı kontrolünde kullanılan, analjezik verilerek oluşacak ağrının şiddetini azaltan, ilk analjezi ihtiyacını geciktiren ve kullanılacak ağrı kesici ihtiyacını azaltan bir yöntemdir. Birçok çalışmada preemptif analjezinin postoperatif ağrıyı azalttığı gösterilmiştir^[4,6]. Akut postoperatif ağrının, merkezi yada periferik reseptörlerin sensitizasyonu

yoluyla kronik ağrı gelişimini tetiklediği ve etkilediğini gösteren kanıtlar giderek çoğalmaktadır [7].

Preventif analjezi terimi, herhangi bir ameliyat sırasında ağrının indüklediği, merkezi sinir sisteminin hassasiyetini kontrol edebilen analjezik ajanlar olarak nitelendirilmiştir. Preemptif analjezi ise ameliyattan önce başlanan bir antinosiseptiv tedavi olarak tanımlanmıştır [8]. Bu amaçla kullanılan ajanlar arasında lokal anestezikler, non-steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ), parasetamol ve opioidler başta gelmektedir. Bu kullanılan ajanlar arasında etki düzeylerinde farklılıklar gösterilmiştir [9]. Deksketoprofen trometamol; rasemik ketoprofenin aktif enantiomeri olan, aril-proprionic asit grubundan nonselektif NSAİİ'dir [10,11]. Tramadol ise; santral etkili sentetik bir analjeziktir [12].

Bu çalışmada; inguinal herni operasyonu yapılması planlanan hastalarda preemptif analjezide kullanılan deksetoprofen ve tramadol'un parenteral formlarının etkilerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem

Çalışmaya genel anestezi ile inguinal herni operasyonu planlanan, "Amerikan Anestezistler Topluluğu" (The American Society of Anesthesiology; ASA) I-II grubuna giren, 20-40 yaş arası, toplam 60 hasta dahil edildi. Çalışma prospektif, randomize ve çift kör olarak planlandı. Rutin analjezik kullanım öyküsü ve son 24 saat içinde analjezik kullanımı, çalışmada kullanılan ilaçlardan herhangi birine karşı aşırı duyarlılığı, karaciğer ve böbrek yetmezliği, kardiyak hastalığı, gastrointestinal ülser ve kanama hikayesi, hemorajik diyatez ve pıhtılaşma bozukluğu, opioid bağımlılığı, alkol kullanımı, gebelik ve laktasyon döneminde olanlar ve çalışmaya katılmayı reddeden hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Operasyondan 8 saat önce aç bırakılan hastalara, operasyondan 45 dk. öncesinde 0.05 mg kg⁻¹ im midazolam ile premedikasyon uygulandı. Operasyon odasına alınan hastalara elektrokardiyografi, periferik oksijen saturasyonu (SpO2) ve noninvaziv kan basıncı monitorizasyonu uygulandı. Kalp atım hızı (KAH), ortalama arter basıncı (OAB), SpO2 değerleri; entübasyondan hemen öncesindeki, entübasyon sonrasındaki 15., 30. ve 45.dk, postoperatif dönemdeki 10.dk, 30.dk, 1.s, 3.s, 6.s, 12.s,

24.s değerleri kaydedildi. İntravenöz damaryolu açılarak % 0.9 NaCl 5mL kg⁻¹ sa⁻¹ hızında infüzyona başlandı. Hastalar anestezi indüksiyonundan önce kapalı zarf yöntemi ile Grup D (Deksketoprofen Trometamol) (n=30) ve Grup T (Tramadol HCl) (n=30) olarak rastgele 2 gruba ayrıldı. Hastaların demografik özellikleri, ASA sınıflaması, operasyon süresi kaydedildi. Anestezi indüksiyonundan 15 dk önce, Grup D'ye 50 mg İV Deksketoprofen (Arvels® ampul), Grup T'ye 1 mg kg⁻¹ İV Tramadol (Contromal® ampul) % 0.9 NaCl içinde 15 dakikada uygulandı. Deneyimli bir anestezi uzmanı tarafından, tidal volüm solunumuyla 3 dk %100 O₂ ile preoksijenizasyon sonrası tüm hastalara 4-7 mg kg⁻¹ tiyopental sodyum (kirpik refleksi kayboluncaya kadar), 0.15 mg kg⁻¹ cis-atrakurium ve 2 mcg kg⁻¹ fentanil verilerek anestezi indüksiyonu sağlandı. Yeterli anestezi derinliği elde edildikten sonra kadınlar için No: 3-4, erkekler için No: 4-5 Laringeal Maske Airway (LMA) yerleştirilerek mekanik ventilatör desteğine alındı. Tidal volüm 8 ml kg⁻¹ ile mekanik ventilasyona başlanan hastalara EtCO₂ 35-40 mmHg olacak şekilde kontrollü ventilasyon uygulandı. Anestezi idamesi (%50/50) O₂/N₂O karışımı ve % 4-6 desfluran ile sağlandı. Hastalar postoperatif dönemde derlenme odasında izlendi. Postoperatif ağrı şiddetinin değerlendirilmesinde Görsel Analog Skala (Visual Analogue Scale; VAS; 0 cm = ağrı yok ve 10 cm = olabilecek en şiddetli ağrı) kullanıldı. Postoperatif dönemde, Modifiye Aldrete Skoru 9 ve üstü olduğunda hastalar postoperatif derlenme ünitesinden Genel Cerrahi kliniğine transport edildi. Çalışmamızda postoperatif dönemde ağrıyı ilk değerlendirme zamanı olarak postoperatif 10. dk olarak belirlendi. Postoperatif 10.dk, 30.dk, 1.sa, 2.sa, 3.sa, 6.sa, 12.sa ve 24.sa VAS değerleri kaydedildi.

Postoperatif dönemde ek analjeziye ihtiyaç duyan hastalar (VAS≥4 olan hastalar) ve ilk analjeziye ihtiyaç duyma süreleri kaydedildi. Postoperatif dönemde 12. ve 24.saatte ayrıca ek analjezi ihtiyacı olduğunda (VAS ≥4 ise); 50 mL % 0.9 NaCl içinde Grup D'ye İV 50 mg deksetoprofen, Grup T'ye İV 1 mg kg⁻¹ tramadol 15 dakikada infüzyon şeklinde uygulanması planlandı. Bulantı-kusma ve diğer yan etkiler kaydedildi. Bulantı-kusma şikayeti olan hastalara metoklopramid İV 10 mg uygulanması planlandı. Hasta memnuniyeti, 1:çok iyi, 2:iyi, 3:fena değil, 4:kötü, 5:çok kötü şeklinde puanlama ile kaydedildi.

Bu çalışmada, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanılmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken Independent sample t testi ve Chi-Square tesleri kullanıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

Bulgular

Gruplar demografik veriler ve operasyon süreleri yönünden benzerlik gösteriyordu (Tablo 1). İntraoperatif ve postoperatif dönemdeki KAH, OAB, SpO2 değerlerinde grupların kendi içinde ve gruplar arasında yapılan karşılaştırmalarda anlamlı bir fark saptanmadı ($p > 0.05$).

Postoperatif dönemde Grup T' deki hastaların ilk analjeziğe ihtiyaç duyma süreleri Grup D' ye göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu (Grup D: 26.33 ± 17.07 dk, Grup T: 77.67 ± 33.96 dk, $p = 0.000$) (Grafik 1). Grup D deki hastaların %53.3'ü (16 hasta) ek analjeziye ihtiyaç duyarken, Grup T' deki hastaların %30'u (9 hasta) ihtiyaç duymuştur, ancak aralarındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p = 0.067$).

Grup D' nin 10.dk, 30.dk, 1.sa ve 2.sa VAS değerleri Grup T' ye göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulunurken ($p < 0.05$); 3., 6., 12., 24. saatlerdeki VAS değerlerinde ise istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (Grafik 2).

Grublardaki hasta memnuniyeti; Çok iyi: 3 (Grup D), 8 (Grup T); İyi: 11 (Grup D), 16 (Grup T); Fena değil: 12 (Grup D), 4 (Grup T); Kötü: 3 (Grup D), 2 (Grup T); Çok kötü: 1 hasta (Grup D) şeklinde idi. Grup D' de hastaların %10'u, Grup T' de % 26.6'sı hasta memnuniyetini çok iyi, olarak değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p = 0.095$). Yine Grup D' de hastaların %36.6'sı, Grup T' de % 53.3'ü hasta memnuniyetini iyi olarak değerlendirilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p = 0.195$).

Postoperatif bulantı-kusma görülme sıklığı değerlendirildiğinde Grup T' de (%63.33) Grup D' ye (%26.66) göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu ($p = 0.004$). Diğer yan etkilerin görülme sıklığında ise gruplar arası anlamlı farklılık saptanmadı.

Tartışma ve Sonuç

Cerrahi travma ile başlayan, yara iyileşmesiyle sonlanıp farklı şiddette olabilen akut patolojik bir ağrı olan postoperatif ağrı halen önemli bir sorundur. Postoperatif dönemdeki stres yanıt ve bu stres yanıtın yol açabileceği sorunların preoperatif dönemde başladığı bilinmekte olup bunların önlenmesi için preoperatif dönemden itibaren gerekli tedbirler alınmalıdır [1,13]. Postoperatif ağrı tedavisinin yetersizliğinde; bulantı ve kusmada, tromboembolik komplikasyonlarda, postoperatif morbiditede, sistemik vasküler dirençte, kardiyak iş yükü ve miyokard oksijen tüketiminde artış ve cerrahi iyileşmede uzama görülür [1]. Bunların çoğu mevcut analjezik tekniklerin kullanılmasıyla önlenbilir. Bu klinik çalışmada, inguinal herni operasyonu planlanan hastalarda deksketoprofen ile tramadolün preemptif uygulanarak postoperatif analjezik etkinliklerinin karşılaştırılması planlanmıştır.

Deksketoprofen ve tramadolün preemptif analjezik etkinliklerinin gösterildiği birçok çalışma yapılmıştır [3,14,15]. Özkan ve ark. [3] laparoskopik kolesistektomi planlanan hastalarda, deksketoprofen ile tramadolün intraoperatif ve postoperatif analjezik tüketimi, postoperatif ağrı, hastanede kalış süresi ve hasta memnuniyeti üzerine etkilerini karşılaştırdıkları çalışmada; preemptif İV olarak uygulanan 50 mg deksketoprofen ve 100 mg tramadolün postoperatif analjezik etkinliklerinin benzer olduğu gösterilmiştir. Deksketoprofen trometamol'ün parenteral formu, genel anestezi uygulanan hastalarda intraoperatif dönemde kullanım kolaylığı nedeniyle tercih edilmektedir ve bununla ilgili çeşitli çalışmalar yapılmıştır [14,16,17]. Birçok çalışma; preemptif analjezik olarak deksketoprofen kullanımının postoperatif ağrıyı azalttığını göstermiştir [1,3,14,18]. Yazar ve ark.[17], lomber disk cerrahisinde, operasyondan 30 dk önce ve postoperatif dönemde 12. saatte İV 50 mg deksketoprofen ile plaseboyu karşılaştırdıkları çalışmalarında deksketoprofen grubunda bütün ölçüm zamanlarında VAS'ı ve 4., 8., 12. saat hariç Sözel Değerlendirme Skalası (VRS) skorlarını daha düşük bulmuşlardır. Karakoç ve ark. [1] tarafından yapılan çalışmada deksketoprofen trometamolün postoperatif ağrıyı gidermede etkin olduğu görülmüş, derlenme odasındaki erken postoperatif dönemde tek başına morfin kullanılan gruba göre VAS değerleri anlamlı olarak düşük bulunmuştur. Ancak postoperatif takiplerin 1., 4. ve 24. saatlerde VAS değerleri açısından fark bulunmamıştır. Preemptif analjezide

kullanılan NSAI ilaçların da postoperatif ağrıyı ve analjezik ihtiyacını azalttığı çalışma sonuçları ile desteklenmişse de bazı çalışmalar hayal kırıklığı yaratmıştır (19). Çalışmamızda ise, deksketoprofen grubunda 10.dk, 30.dk, 1.sa ve 2.sa. VAS değerleri tramadol grubuna göre anlamlı oranda yüksek bulunmuştur ($p<0.05$) ancak 3., 6., 12. ve 24. saatlerdeki VAS değerlerinde anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca İV Tramadol grubunun postoperatif ilk analjezik gereksiniminin daha geç olduğu saptanmıştır ($p<0.05$).

Ünlügenç ve ark. (15), abdominal operasyon geçiren 90 hastada, tramadol İV 1 mg kg^{-1} , morfin İV 0.1 mg kg^{-1} ve plaseboyu preemptif analjezik etkileri açısından karşılaştırdıkları bir çalışmada; ağrı skorları açısından gruplar arasında fark olmadığını, total morfin tüketiminin tramadol ve morfin gruplarında plaseboya göre daha az olduğunu göstermişlerdir. Preemptif analjezik etkide gruplar arasında istatistiksel olarak fark bulunmamasının nedeni olarak, santral sensitizasyon blokajının genel anestezi ile baskılanmış olabileceğini öne sürmüşlerdir. Yaptığımız çalışmada da hastalara genel anestezi uygulanmış olup induksiyonda opioid analjezik olarak fentanil kullanılmıştır. Opioidlerin santral hipereksitabilitiyi engelleyen dozları tam olarak bilinmemektedir.

Non-steroid antiinflatuvar ilaçların klasik yan etkileri dışında deksketoprofen trometamolün bulantı veya kusma yan etkisi de akılda bulundurulmalıdır [10]. Yapılan çalışmalar ile tramadolün güçlü opioidlere eş değer analjezi sağladığı, daha az yan etki oluşturması nedeni ile güvenlik sınırlarının daha geniş olduğu sonucuna varılmıştır [20]. Tramadol kullanımında en sık görülen yan etkiler bulantı ve kusma olup, vital olmayan bu yan etkilerin varlığı çeşitli oranlarda hemen hemen tüm çalışmalarda bildirilmiştir [3,21,23]. Yaptığımız çalışmada da diğer çalışma sonuçlarına benzer şekilde, tramadol grubunda postoperatif bulantı-kusma görülme sıklığı deksketoprofen grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı oranda yüksek bulundu (sırasıyla % 63.33, % 26.66; $p=0.004$). Hastaların hiçbirinde solunum ile ilgili komplikasyon gelişmemiştir. Ayrıca postoperatif ağrı tedavisinin başarısı, hasta memnuniyetini de etkilemektedir. Çalışmamızda, tramadol grubundaki hastaların memnuniyetlerini ‘çok iyi’ ve ‘iyi’ olarak değerlendirme oranları; % 26.6 ve % 53.3 olup, deksketoprofen grubuna (sırasıyla çok iyi, iyi; %10, %36.6) göre daha iyi olduğu görülse de iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Postoperatif ağrı tedavisindeki etkinlikleri birçok çalışmada kanıtlanmış olan deksketoprofen ve tramadolün inguinal herni operasyonu uygulanan hastalarda analjezik etkilerinin karşılaştırıldığı çalışmamızda kontrol grubuna gereksinim duyulmamıştır.

Bu çalışmada, inguinal herni operasyonlarında preemptif analjezik olarak kullanılan İV tramadol ile yan etki görülme sıklığı daha fazla olmasına rağmen, deksketoprofene göre postoperatif ilk analjezik gereksiniminin daha geç olduğu ve tramadolün daha etkili analjezi sağladığı saptanmıştır. Sonuç olarak; preemptif İV deksketoprofenin analjezik etkinliğinin yeterli olmadığı, doz ve uygulama zamanı yönünden daha kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğu kanaatindeyiz.

KAYNAKLAR

- [1] Karakoç F, Akçaboy EY, Akçaboy ZN, Gökçınar D, Küçük A, Göğüş N. İntravenöz deksketoprofen trometamolün laparoskopik kolesistektomi operasyonu geçiren hastalarda postoperatif analjezi ve morfin tüketimine etkisi. Yeni Tıp Dergisi 2011;28(3):154-158.
- [2] Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. (Çeviri Edit: Tulunay M, Cuhruk H) Ağrı tedavisi. Çeviri: Denker Ç, Ateş Y. Klinik Anesteziyoloji 4. Baskı. İstanbul: Güneş Tıp Kitabevleri;2008:359-411.
- [3] Özkan S, Yavaşcaoğlu B, Kaya FN, Özcan B, Bayraktar S, Başeğmez İ, Yazıcı Ş. Laparoskopik kolesistektomi uygulanan hastalarda preemptif deksketoprofen ve tramadol'ün postoperatif ağrı üzerine olan etkilerinin karşılaştırılması. Journal of Clinical and Experimental Investigations. 2015;6(1):44-51. doi: 10.5799/ahinjs.01.2015.01.0484.
- [4] Sandhu T, Paiboonworachat S, Ko-iam W. Effects of preemptive analgesia in laparoscopic cholecystectomy: a double-blind randomized controlled trial. Surg Endosc. 2011 Jan;25(1):23-7. doi: 10.1007/s00464-010-1122-y.
- [5] Keleş GT, Topçu I, Ekici Z, Yentür A. Evaluation of piroxicam-beta-cyclodextrin as a preemptive analgesic in functional

- endoscopic sinus surgery. *Braz J Med Biol Res.* 2010 Aug;43(8):806-11.
- [6] Vallejo MC, Phelps AL, Sah N, Romeo RC, Falk JS, Johnson RR, Keenan DM, Bonaventura MA, Edington HD. Preemptive analgesia with bupivacaine for segmental mastectomy. *Reg Anesth Pain Med.* 2006 May-Jun;31(3):227-32.
- [7] Yadav G, Behera SS, Das SK, Jain G, Choupoo S, Raj J. Role of flupirtine as a preemptive analgesic in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2015 Apr-Jun; 31(2): 169–173. doi: 10.4103/0970-9185.155143
- [8] Hossam Ibrahim Eldesuky Ali Hassan. Perioperative analgesic effects of intravenous paracetamol: Preemptive versus preventive analgesia in elective cesarean section. *Anesth Essays Res.* 2014 Sep-Dec;8(3):339-44. doi: 10.4103/0259-1162.143135.
- [9] Aida S, Fujihara H, Taga K, Fukuda S, Shimoji K. Involvement of presurgical pain in preemptive analgesia for orthopedic surgery: a randomized double blind study. *Pain.* 2000 Feb; 84(2-3):169-73.
- [10] Barbanoj MJ, Antonijoan RM, Gich I. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40(4):245-62.
- [11] Mauleón D1, Artigas R, García ML, Carganico G. Preclinical and clinical development of dexketoprofen. *Drugs* 1996;52:24-45.
- [12] Miranda HF, Puig MM, Romero MA, Prieto JC. Effects of tramadol and dexketoprofen on analgesia and gastrointestinal transit in mice. *Fundam Clin Pharmacol.* 2009 Feb;23(1):81-8. doi: 10.1111/j.1472-8206.2008.00636.x.
- [13] Karaman Y, Kayali C, Ozturk H, Kaya A, Bor C. A comparison of analgesic effect of intra-articular levobupivacaine with bupivacaine following knee arthroscopy. *Saudi Med J.* 2009 May;30(5):629-32.

- [14] Tuncer S, Reisli R, Keçeciöğlü M, Erol A. The effects of intravenous dexketoprofen on postoperative analgesia and morphine consumption in patients undergoing abdominal hysterectomy. *Agri*. 2010 Jul;22(3):98-102.
- [15] Unlugenc H, Ozalevli M, Gunes Y, Guler T, Isik G. Pre-emptive analgesic efficacy of tramadol compared with morphine after major abdominal surgery. *Br J Anaesth*. 2003 Aug;91(2):209-13.
- [16] 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;26(9):517-28.
- [17] Yazar MA, Inan N, Ceyhan A, Sut E, Dikmen B. Postoperative analgesic efficacy of intravenous dexketoprofen in lumbar disc surgery. *J Neurosurg Anesthesiol*. 2011 Jul;23(3):193-7. doi: 10.1097/ANA.0b013e31820d1ebb.
- [18] Tuncer S, Tavlan A, Köstekci H, Reisli R, Otelcioğlu Ş. Postoperatif ağrıda deksketoprofen kullanımı. *Ağrı* 2006;18(3):30-5.
- [19] Huang JJ, Taguchi A, Hsu H, Andriole GL Jr, Kurz A. Preoperative oral rofecoxib does not decrease postoperative pain or morphine consumption in patients after radical prostatectomy: a prospective, randomized, double-blinded, placebo-controlled trial. *J Clin Anesth* 2001, 13(2):94-97.
- [20] Özyalçın S, Yücel A, Erdine S. Postoperatif analjezide tramadol, petidin, morfin ve fentanil ile intravenöz PCA. *Türk Anest Rean Mec* 1997; 25: 207-213.
- [21] Demir A, Öztürk B, Bektaş Ş ve ark. Hızlandırılmış toparlama protokolü uygulanan atan kalpte koroner revaskülarizasyon olgularında ameliyat sonrası ağrı sağaltımı: randomize, plasebo kontrollü çalışma. *Türk Göğüs Kalp Damar Cer Derg* 2011;19(2):163-169. doi: 10.5606/tgkdc.dergisi.2011.006.