

## Postoperatif ağrıda deksketoprofen kullanımı

Sema Tuncer\*, Aybars Tavlan\*\*, Hatice Köstekçi\*\*, Ruhiye Reisli\*, Şeref Otelcioğlu\*\*

### SUMMARY

#### Dexketoprofen for postoperative pain relief

Dexketoprofen trometamol is a water-soluble salt of the dextrorotatory enantiomer of nonsteroidal anti-inflammatory drug ketoprofen. The aim of the study was to investigate the effect of dexketoprofen on postoperative pain. This study was performed on 50 (ASA I-II) patients planned for abdominal hysterectomy. Fifty patients were randomized into two equal groups. Patients received oral placebo (group I) and 25 mg dexketoprofen (group II) 1h before surgery and 8-16 h after surgery. All patients received a standard anesthetic protocol. At the end of surgery, all patients received tramadol IV via a PCA (Patient Controlled Analgesia) -device. Pain scores and sedation scores were assessed at 3, 6, 12 and 24 h after surgery. Tramadol consumption, adverse effects, and patient satisfaction were noted during 24 h after the surgery. The pain scores were significantly lower in the dexketoprofen group compared with the placebo group ( $p<0.05$ ). The cumulative tramadol consumption was lower in the dexketoprofen group than placebo group ( $p<0.05$ ). No significant difference was observed in sedation scores, adverse effects and patient satisfaction between the groups ( $p>0.05$ ). We conclude that the preoperative and postoperative administration of dexketoprofen provided a significant analgesic benefit and decreased the opioid requirements in patients undergoing abdominal hysterectomy.

**Key words:** Dexketoprofen, tramadol, postoperative pain, PCA, abdominal hysterectomy

### ÖZET

Deksketoprofen trometamol nonsteroid antiinflatuar bir ajan olan ketoprofenin aktif enantiomeridir. Bu çalışmada postoperatif analjezide deksketoprofenin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık. Abdominal histerektomi planlanan ASA I-II grubu 50 olgu çalışmaya alındı ve randomize olarak 2 gruba ayrıldı. Operasyondan 1 saat önce ve operasyondan sonra 8. ve 16. saatlerde grup I'e oral plasebo, grup II'ye 25 mg deksketoprofen verildi. Bütün olgulara standart genel anestezi uygulandı. Cerrahinin sonunda olgulara i.v. Hasta Kontrollü Analjezi (HKA) cihazı ile tramadol uygulandı. Ağrı ve sedasyon skorları 3, 6, 12 ve 24. saatlerde değerlendirildi. Çalışma sonunda tramadol tüketimi, yan etkiler ve hasta memnuniyeti kaydedildi. Ağrı skorları ve tramadol tüketimi deksketoprofen grubunda daha düşük bulundu ( $p<0.05$ ). Sedasyon skorları, yan etkiler ve hasta memnuniyeti gruplar arasında benzer bulundu ( $p>0.05$ ). Sonuç olarak, abdominal histerektomi operasyonlarında preoperatif ve postoperatif uygulanan deksketoprofen, opioid ihtiyacını azaltmakta ve analjezik etki sağlamaktadır.

**Anahtar kelimeler:** Deksketoprofen, tramadol, postoperatif ağrı, HKA, abdominal histerektomi

\* Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Algoloji Bilim Dalı, Konya

\*\* Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı, Konya

#### Başvuru adresi:

Dr. Sema Tuncer, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi, Algoloji Bilim Dalı, 42080 Konya  
Tel: (0332) 223 61 09 e-posta: tuncersema@hotmail.com

\* Selçuk University Meram Faculty of Medicine, Department of Algology

\*\* Selçuk University Meram Faculty of Medicine, Department of Anesthesiology

#### Correspondence to:

Sema Tuncer, MD, Selçuk University Meram Faculty of Medicine, Department of Algology, 42080 Konya, TURKEY  
Tel.: (+90 332) 223 61 09 e-mail: tuncersema@hotmail.com

## Giriş

Cerrahi girişim öncesinde tedaviye başlayarak ağrıyı önlemek anlamına gelen pre-emptif analjezi cerrahi girişimden önce başlamalı ve yara yerindeki nosiseptörlerin uyarılması süresince devam etmelidir. Birçok çalışma preemptif analjezinin postoperatif ağrıyı ve analjezik ihtiyacı azalttığını göstermiştir (Vallejo ve ark. 2006, Dahl ve Kehlet 1993). Cerrahi öncesi, sırası ve sonrasında iki veya daha fazla farklı mekanizmalı ilaçların kombinasyonu hastalarda ilaç yan etkilerini azaltmakta ve analjezik etkinliği artırmaktadır. Postoperatif ağrı tedavisinde opioidler ile birlikte nonsteroid antiinflatuar ilaçların birlikte kullanımı yaygındır. Farklı etki mekanizmaları nedeni ile additif ve sinerjik etki yaparlar (Dahl ve Kehlet 1991). Opioidler ile nonsteroid antiinflatuar ilaçların (NSAİİ) kombine kullanımı, opioid tüketimini ve opioidlere bağlı gelişen yan etki insidansını azaltmaktadır (Tuncer ve ark. 2003, Kehlet ve ark. 1993).

Deksketoprofen trometamol, rasemik ketoprofenin aktif enantiomeri olan, aril-propionic asit grubundan, ülkemizde yeni kullanıma giren nonselektif NSAİİ'dir ve ketopropene göre daha lipofilik bir ajan olan deksketoprofenin maksimum plazma konsantrasyonu (tmax) 0.25 ve 0.75 saatler arasındadır (Barbanoj ve ark. 2001). Deksketopropene trometamol (36.9 mg) eklenmesi serbest asit formuna göre çözünürlüğünü artırmış, oral emiliminin daha hızlı olmasını sağlamıştır. Oral uygulamadan yaklaşık 30 dk sonra Cmax'a ulaşır ve eliminasyonunun oldukça hızlı olması nedeni ile tekrarlanan uygulamalarda birikime neden olmaz (Barbanoj ve ark. 2001). Etkisinin daha hızlı başlaması, daha potent olması ve gastrointestinal yan etkilerinin daha az olması ketopropene avantajdır (Iohom ve ark. 2002). Osteoartrite, dismenorede, diş ve ortopedik cerrahide kullanılmış ve oldukça etkin bulunmuştur (Jacson ve ark. 2004, Hanna ve ark. 2003, Beltran ve ark. 1998, Ezcurdia ve ark. 1998).

Bu çalışmada abdominal histerektomi uygulanan olgularda, deksketoprofenin analjezik etkinliği, güvenilirliği, yan etkileri ve Hasta Kontrollü Analjezide (HKA) tramadol tüketimine etkisini değerlendirmeyi amaçladık.

## Materyal ve Metot

Fakülte etik kurul onayı alındıktan sonra ASA I-II grubu, elektif total abdominal histerektomi ope-

rasyonu planlanan, bilinen kalp, böbrek, karaciğer ve hematolojik hastalığı, peptik ülser ve gastrointestinal kanama, alerji, kronik ağrı öyküsü, rutin analjezik kullanımı ve son 24 saat içerisinde analjezik kullanımı olmayan, çalışmaya katılmayı kabul eden ve diyalog kurulabilen 50 olgu çalışmaya alındı ve randomize olarak 2 gruba ayrıldı. Cerrahi süresince ve sonrasında herhangi bir komplikasyon gelişen olguların çalışmadan çıkarılması planlandı. Preoperatif vizitte tüm olgulara HKA cihazının (Abbott Pain Manager, Abbott Laboratories, Chicago, IL) kullanımı ve VAS (Vizüel Analog Skala; 0= ağrı yok ve 10=olabilecek en şiddetli ağrı) öğretildi. Operasyondan 1 saat önce ve takip eden 8. ve 16. saatlerde Grup I'e plasebo, Grup II'ye ise oral 25 mg deksketoprofen (Arveles tb) verildi. Diazepam 10 mg ile pemedikasyon uygulanan olgulara standart genel anestezi uygulandı. İndüksiyonda propofol (2 mg/kg), fentanil (1.5mg/kg) ve rokuronyum (0.6 mg/kg) uygulanan olguların anestezi idamesi %1.5-2.5 sevofluran, N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> ile sağlandı. Ameliyat sahasından aspire edilen ve spanç ile uzaklaştırılan kan miktarından (bir küçük spançın 5 ml kan absorbe ettiği kabul edildi), verilen yıkama miktarı düşüülerek kan kaybı hesap edildi.

Derlenme odasında VAS>3 olduğunda, 1mg/kg tramadol uygulandı, yeterli analjezi sağlanamazsa (VAS≤3) 10 dk ara ile 20 mg ilave edildi ve sonrasında analjezi, HKA cihazı ile sağlandı (bolus doz 20 mg tramadol ve kilitli kalma süresi 10 dk). Postoperatif ağrı ve sedasyon değerlendirilmesi 3., 6., 12. ve 24. saatlerde yapıldı. Sedasyon 3 puanlı (0=uyanık, 1=uykulu fakat sözlü uyarılarla uyanıyor, 2=uykulu fakat sarsarak uyanabiliyor) skala ile değerlendirildi.

Tramadol tüketimi, gastrointestinal (bulantı, kusma, dispepsi, kanama gibi) ve diğer yan etkiler, hasta memnuniyeti (çok iyi, iyi, fena değil, kötü, çok kötü) çalışma sonunda kaydedildi. Bulantı ve kusma 5 puanlı (0=bulantı yok, 1=bulantı, 2=öğürme, 3=bir kez kusma, 4=çok kez kusma) skala ile değerlendirildi. Bulantı-kusma skalesi 2 ve üzerinde olan veya bulantıyı tolere edemeyen ve antiemetik isteyen olgulara 10 mg intravenöz (i.v.) metoklopramid, dispepsi gibi diğer gastrointestinal yan etkiler için ise 40 mg famotidin verilmesi planlandı.

Bütün değerlendirmeler olgunun hangi gruptan olduğunu bilmeyen akut ağrı ekibindeki bir anestezi uzmanı tarafından yapıldı ve kaydedildi. Daha önce yapılan bir çalışmada deksketoprofen uygulanma-

**Tablo 1:** Olguların özellikleri, anestezi ve cerrahi süreleri (ort±SD).

	Grup I	Grup II
Yaş (yıl)	47.2±7.3	48.9±6.1
Vücut ağırlığı (kg)	77.3±9.6	74.6±13.6
Anestezi süresi (dk)	93.8±22.6	98.6±23.6
Cerrahi süresi (dk)	83.8±23.7	86.7±22.8
Fentanil kullanımı (mg)	131.3±40.6	128.2±35.4
İntraoperatif kan kaybı (ml)	300.2±67.49	310.8±84.82

sı, majör cerrahi sonrası opioid ihtiyacını yaklaşık %40 azaltmıştır (Hana ve ark. 2003). Bu çalışmadaki veri temel alınarak, opioid kullanımında gruplar arasında %40 farklılık olacağı tahmin edilerek ve  $\alpha=0.05$  ve  $\alpha=0.20$  ile "power analiz" yapıldı. Her grup için 25 olgu yeterli bulundu. Veriler ort±SD ve sayı olarak verildi. İstatistiksel analizde Student-s t testi ve Mann Whitney U testi kullanıldı.  $p<0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### Bulgular

Olguların özellikleri, anestezi ve cerrahi süreleri, perioperatif fentanil kullanımı, intraoperatif kan kaybı her iki grupta benzerdi (Tablo 1). Cerrahi sırasında ve sonrasında herhangi bir komplikasyon nedeni ile çalışmadan çıkarılan olgu olmadı. Sedasyon skorları değerlendirildiğinde gruplar arasında fark bulunmadı ( $p>0.05$ ) (Tablo 2). Değerlendirme saatlerindeki VAS skorları, deksketopro-

fen grubunda daha düşüktü ( $p<0.05$ ). Toplam tramadol tüketimi, analjezik isteği (DEM) ve hastaya analjezik sunumu (DEL) deksketoprofen grubunda daha düşük bulundu ( $p<0.05$ ) (Tablo 3). Bulantı-kusma insidansı ve antiemetik kullanımı, yan etkiler ve hasta memnuniyeti açısından gruplar arasında fark yoktu ( $p>0.05$ ) (Tablo 4).

### Tartışma

Multimodal analjezi, farklı mekanizmalara karşı farklı ilaç ve tekniklerin birlikte kullanımı ile additif ve sinerjik etki yaratmaktır. Farklı kombinasyonlar her grup ilaçtan da daha düşük dozlara gereksinim duyularak ve böylece kullanılan ilaçların istenmeyen etkilerinin sıklığını da azaltarak daha başarılı bir analjezi sağlamaktır (Kehlet ve ark. 1993). Bu amaçla özellikle majör cerrahilerde opioid ile NSAİİ'ler birlikte kullanılmakta, analjezik etkinlik artmakta, opioid tüketimi azalmakta ve

**Tablo 2:** Olguların sedasyon skorları (olgu sayısı).

	Grup I			Grup II		
Skor	0	1	2	0	1	2
Postoperatif 3. saat	14	9	2	15	9	1
Postoperatif 6. saat	18	7	0	19	6	0
Postoperatif 12. saat	25	0	0	25	0	0
Postoperatif 24. saat	25	0	0	25	0	0

**Tablo 3:** Olguların VAS değerleri ve toplam tramadol tüketimi (ort±SD).

	Grup I	Grup II
Postoperatif 3. saat	2.7± 1.2	1.7± 1.1*
Postoperatif 6. saat	3.3±2.3	2.1±1.1*
Postoperatif 12. saat	2.6±1.1	1.3±0.8*
Postoperatif 24. saat	1.3±1.9	0.4±0.9*
Tramadol tüketimi (mg/24 saat)	649.0 ± 62.7	505.0±47.6*
HKA analjezik sunumu (DEL)	28.3 ± 3.6	20.5±2.6*
HKA analjezik isteği (DEM)	66.5±10.6	48.7± 8.1*

\**p* < 0.05

opioidlere bağlı yan etkiler azalmaktadır (Kehlet ve Dahl 1993).

Preemptif analjezide NSAİİ'lerin kullanımının postoperatif ağrıyla ve analjezik ihtiyacını azalttığı, çalışma sonuçları ile desteklenmişse de bazı çalışmalarda hayal kırıklığı yaratmıştır (Akarsu ve ark. 2004, Wnek ve ark. 2004, Huang ve ark. 2001). Preemptif analjezi, klinik olarak sadece cerrahi girişimden önce başlanırsa ve yara yerindeki nosiseptörlerin uyarılması boyunca sürerse anlamlıdır. Bu nedenle bu çalışmada deksketoprofen uygulamasına preoperatif başlandı ve operasyondan sonrada devam edildi.

Bir NSAİİ ajan olan deksketoprofenin, uygulamadan sonra hızla absorbe olması, etkisinin hızlı başlaması akut ağrıda tercih nedenlerindedir. Yapılan bir çalışmada deksketoprofenin analjezik etkisi 30 dk içinde başlarken, ketoprofenin etkisi daha geç başlamıştır (McGurk ve ark. 1998). Hayvan çalışmalarında ise analjezik ve antiinflamatuvar etkisi ketopropene göre en az iki kat potent bulunmuştur (Cabre ve ark. 1998). Preklinik çalışmalarda çok daha düşük dozda etkin bulunmasına rağmen, şu anda klinik çalışmalarda deksketoprofenin 25 mg'ı, ketoprofenin 50 mg'ına eşdeğer kabul edilmektedir (Barbanoj ve ark. 2001). Deksketoprofenin 25 mg'ı, 12.5 mg'a göre daha etkin bulunmuş, fakat 25 mg ile 50 mg arasında analjezik etkinlik açısından fark bulunmamıştır (McGurk ve ark. 1998). Deksketoprofen günde 3 kez 25 mg kullanılmalı ve gerektiğinde ise tekrarlanan dozlar en az 6 saat ara ile uygulanmalıdır (Barbanoj ve ark. 2001). Bu çalışmada ise olgulara öneriler doğ-

rultusunda 8 saat ara ile 25 mg deksketoprofen verildi.

Ortopedik cerrahi sonrasında intramüsküler (i.m.) 50 mg deksketoprofen ve 100 mg ketoprofen uygulanan bir çalışmada, postoperatif opioid tüketimi deksketoprofen grubunda daha az ve ağrı skorları daha düşük bulunmuştur (Iohom ve ark. 2002). Bizim çalışmamızda da deksketoprofen uygulanan grupta, plasebo verilen gruba göre ağrı skorları daha düşük, opioid kullanımı daha az bulundu.

Postoperatif analjezide NSAİİ'ler farklı yollarla kullanılabilir. Birçok NSAİİ ilacın oral ve rektal formu olmasına rağmen parenteral formu bulunmamaktadır. Oral yoldan kullanım mide boşaltımındaki geçikme ve ilacın ince barsaklardan emilmesi nedeni ile ameliyat sonrası erken dönemde tercih edilmez. Oral NSAİİ ilaçlar dispepsi ve gastrik erozyona yol açabilir. Oral ve parenteral formu bulunan ilaçların, oral formu operasyondan yaklaşık 1 saat önce verilmekte, postoperatif dönemde ise parenteral formu tercih edilmektedir. Deksketoprofenin lipofilik bir ajan olması, çözünürlüğünün fazla ve oral emiliminin hızlı olması, gastrointestinal yan etkilerinin az olması, ayrıca ülkemizde parenteral formunun bulunmaması nedeni ile de bu çalışmada oral formu kullandık. Çalışmamızda kontrol grubundan bir, deksketoprofen grubundan ise üç olgunun dispepsi yakınması oldu. Bu olgulardan biri ilaç kullanacak kadar rahatsız olduğunu belirtti ve bu olguya famotidin verildi. Bu nedenle postoperatif analjezide deksketoprofenin oral kullanımının etkinliği ve güven-

**Tablo 4:** Yan etkiler ve hasta memnuniyeti (olgu sayısı).

	Grup I	Grup II
Bulantı ve kusma		
0:	6	7
1:	8	10
2:	2	2
3:	5	3
4 :	4	3
Anti-emetik kullanımı	16	14
Ağız kuruluğu	3	4
Baş dönmesi	4	3
Baş ağrısı	3	2
Epigastrik rahatsızlık	1	3
Gastrointestinal kanama	0	0
Famotidin kullanımı	0	1
<b>Hasta memnuniyeti</b>		
Çok iyi	6	8
İyi	12	12
Fena değil	6	5
Kötü	1	-
Çok kötü	-	-

nilirliği için daha kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğu kanısındayız. NSAİİ'ler platelet agregasyonunu azaltmakta ve kanama zamanını uzatmaktadır. Bu nedenle perioperatif ve postoperatif kanamayı artırabilirler. Postoperatif ağrı kontrolünde deksketoprofenle yapılan çalışmalarda bu tür bir yan etki bildirilmemiştir (Barbanoj ve ark 2001). Ayrıca NSAİİ kullanımında en büyük potansiyel risk gastrointestinal kanamadır. Kemik metastazı nedeni ile 7 gün deksketoprofen kullanan 80 olguda gastrointestinal kanama izlenmemiştir (Rodriguez ve ark. 2003). Üç hafta boyunca günde 3 kez 25 mg deksketoprofen uygulanan osteoartritli 181 olguda, yan etki insidansı oldukça düşük bulunmuştur (Beltran ve ark. 1998). Bizim çalışmamızın verileri bu çalışmalarla uyumludur. Cerrahi süresince ve sonrasında kanaması olan olgu olmadı.

Majör jinekolojik cerrahide HKA tramadol yaygın olarak kullanılmakta ve yeterli analjezi sağlamaktadır (Karamanlioğlu ve ark. 2004, Jellinec ve ark. 1990). Tramadol kullanımında en sık görülen yan etkiler bulantı ve kusmadır (Lehman 1997). Çalışmamızda deksketoprofen grubunda daha az tra-

madol tüketilmesine rağmen, bulantı-kusma insidansı iki grupta benzer bulundu. Olgularımızda bulantı ve kusmanın bu kadar fazla görülmesinin ve iki grupta benzer bulunmasının, tramadol kullanmamıza ve histerektomi uygulanmasına bağlı olduğunu düşünüyoruz. Histerektomilerde bulantı-kusma görülme insidansı fazladır (Karamanlioğlu ve ark. 2004).

Sonuç olarak, abdominal histerektomi operasyonlarında deksketoprofen kullanımının postoperatif ağrıyı ve tramadol tüketimini azalttığı, fakat postoperatif analjezide deksketoprofenin kullanımının etkinliği ve güvenilirliği için daha kapsamlı çalışmalara gereksinim olduğu kanısındayız.

## Kaynaklar

- Akarsu T, Karaman S, Akercan F, Kazandı M, Yucebilgin MS, Fırat V: Preemptive meloxicam for postoperative pain relief after abdominal hysterectomy. Clin Exp Obstet Gynecol 2004; 31: 133-136.
- Barbanoj MJ, Antanijoan RM, Gich I: Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. Clin Pharmacokinet 2001; 40: 245-262.

- Beltran J, Martin-Mola E, Figueroa M, Granados J, Sanmarti R, Artigas R, Torres F, Fornis M, Mauleon D: Comparison of dexketoprofen trometamol and ketoprofen in treatment of osteoarthritis of the knee. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: (12 Suppl.) 74-80.
- Cabre F, Fernandez MF, Calvo L, Ferrer X, Garcia ML, Mauleon D: Analgesic, anti-inflammatory and antipyretic effects of S (+) -ketoprofen in vivo. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 3-10.
- Dahl JB, Kehlet H: Non steroidal anti-inflammatory drugs: Rationale for use in severe postoperative pain. *Br J Anaesth* 1991; 66: 703-712.
- Dahl JB, Kehlet H: The value of pre-emptive analgesia in the treatment of postoperative pain. *Br J Anaesth* 1993; 70: 434-439
- Ezcurdia M, Cortejojo FJ, Lanzon R, Ugalde FJ, Herruza A, Artigas R, Fernandez F, Torres F, Mauleon D: Comparison of the efficacy and tolerability of dexketoprofen and ketoprofen in treatment of primary dysmenorrhea. *J Clin Pharmacol* 1998; 38: 65-73.
- Hanna MH, Elliott KM, Stuart-Taylor ME, Roberts DR, Buggy D, Arturs 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: 126-133.
- Huang JJ, Taguchi A, Hsu H, Andriole GL, 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: 94-97.
- 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: 520-526.
- Jackson ID, Heidemann BH, Wilson J, Power I, Brown RD: Double-blind, randomized, placebo-controlled trial comparing rofecoxib with dexketoprofen trometamol in surgical dentistry. *Br J Anaesth* 2004; 92: 675-680.
- Jellinek H, Haumer H, Grubhofer G, Klappacher G, Jenny T, Weindlmayr-Goettel M, Fitzal S: Tramadol in postoperative pain therapy: patient-controlled analgesia versus continuous infusion. *Anaesthesist* 1990; 39:513-20
- 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: 1039-1043.
- Kehlet H, Dahl JB: The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993; 77: 1048-1056.
- Lehman KA: Tramadol in acute pain. *Drugs* 1997; 53: 25-33.
- McGurk M, Robinson P, Rajayogeswaran V, De Luca M, Casini A, Artigas R, Munoz G, Mauleon D: Clinical comparison of dexketoprofen trometamol, ketoprofen and placebo in postoperative dental pain. *J Clin Pharmacol* 1998; 38 (12 Suppl): 46-54.
- Rodriguez MJ, Contreras D, Galvez R, Castro A, Camba MA, Busquets C, Herrera J: Double-blind evaluation of short-term analgesic efficacy of orally administered dexketoprofen trometamol and ketorolac in bone cancer pain. *Pain* 2003; 104: 103-110.
- 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: 181-184.
- Vallejo MC, Phelps AL, Sah N, Romea RC, Falks JS, Johnson RR, Kenan DM, Bonaventura MA, Edington HD: Preemptive analgesia with bupivacaine for segmental mastectomy. *Reg Anesth Pain Med* 2006; 31: 227-232.
- Wnek W, Zajackowska R, Wordliczek J, Dobrogowski J, Korbut R: Influence of pre-operative ketoprofen administration (preemptive analgesia) on analgesic requirement and the level of prostaglandins in the early postoperative period. *Pol J Pharmacol* 2004; 56: 547-552.