

Açık Kalp Cerrahisi Sonrası Hasta Kontrollü Analjezi Yöntemiyle İntravenöz Uygulanan Tramadol ile Kombine Edilen İntramusküler Deksketoprofenin Analjezik Etkinliğinin Değerlendirilmesi

The Evaluation of Analgesic Efficacy of Intramuscular Dexketoprofen, Administered in Combination with Intravenous Tramadol Via Patient Controlled Analgesia After Open Heart Surgery

Dr. Filiz DOKAN,^a
Uz.Dr. Tülay KAYACAN ÖRKİ,^a
Uz.Dr. Halide OĞUŞ,^a
Uz.Dr. Atakan ERKİLİNÇ,^a
Uz.Dr. Füsün GÜZELMERİÇ,^a
Uz.Dr. Tuncer KOÇAK^a

^aAnesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,
Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
İstanbul

Geliş Tarihi/Received: 11.03.2011
Kabul Tarihi/Accepted: 25.01.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:
Uz.Dr. Tülay KAYACAN ÖRKİ
Kartal Koşuyolu Yüksek İhtisas
Eğitim ve Araştırma Hastanesi,
Anesteziyoloji ve Reanimasyon Kliniği,
İstanbul,
TÜRKİYE/TURKEY
tulayorki@yahoo.com

ÖZET Amaç: Bu çalışmada, hasta kontrollü analjezi (HKA) yöntemiyle uygulanan tramadol yanı sıra intramusküler (im) deksketoprofen kullanılarak postoperatif analjeziye etkisinin değerlendirilmesi amaçlandı. **Gereç ve Yöntemler:** Elektif açık kalp cerrahisi planlanan 40 hastada aynı ajan ve yöntemlerle premedikasyon, genel anestezi, açık kalp cerrahisi uygulandı. Operasyon bitiminde ve postoperatif 12. saatte çift kör yöntemle im 50 mg deksketoprofen (grup D) veya 2 mL serum fizyolojik (grup P) yapıldı. Yoğun bakımda HKA cihazı; bolus doz: 20 mg tramadol, 4 saatlik limit doz: 160 mg tramadol, kilit süresi: 30 dakika olarak programlandı. Postoperatif 30. dakikada hastaların tümüne 50 mg intravenöz (iv) tramadol yapıldı. Postoperatif 8, 12, 18 ve 24. saatlerde istirahat ve öksürürken Vizüel Analog Skala (VAS) ile ağrı düzeyi, Ramsey Sedasyon Skalası (RSS) ile sedasyon düzeyi değerlendirildi. Sedasyon için kullanılan midazolam dozu, hemodinamik parametreler, üre ve kreatinin değerleri, kullanılan tramadol miktarı, analjezi istek sayısı, drenaj ve yan etkiler kaydedildi. **Bulgular:** Grup D, grup P ile karşılaştırıldığında 8. ve 12. saatlerdeki istirahat VAS değerleri anlamlı olarak düşük bulundu. Öksürme halindeki VAS değerleri grup D'de grup P'ye göre sadece 8. saatte düşük bulundu ($p<0,05$). Sedasyon düzeyleri açısından iki grup benzerdi. Postoperatif 24 saatlik dönemdeki analjezi istek sayısı ve kullanılan toplam tramadol miktarı grup D'de grup P'ye göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p<0,05$). **Sonuç:** Tramadol ile sağlanan HKA yönteminde im deksketoprofen ilavesinin açık kalp cerrahisi sonrası postoperatif ağrı tedavisine katkısı olduğu ve ciddi yan etki oluşturmadığı kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Kardiyak cerrahi prosedürler-girişimler; deksketoprofen trometamol; ağrı, postoperatif

ABSTRACT Objective: Effects and reliability of patient controlled tramadol analgesia combined with dexketoprofen on postoperative pain, sedation and opioid usage were evaluated. **Material and Methods:** 40 patients selected for elective open heart surgery had standard premedications, anesthetic and surgical protocols. At the end of the operation and 12 hours postoperatively, 50 mg dexketoprofen (group D) and 2 mL of isotonic NaCl (Group P) is injected intramuscularly with double-blinded method. In the intensive care unit, patient controlled analgesia (PCA) with tramadol was started as bolus 20mg, 4 hours limit 160 mg, and lock-out period 30 minutes. At 30 minutes postoperatively all patients were given 50 mg of tramadol intravenously. Postoperative pain levels at rest and while coughing were recorded at 8, 12, 18 and 24 hours postoperatively with Visual Analog Scale (VAS) and sedation levels were evaluated with Ramsey Sedation Scale. Hemodynamic parameters, urea, creatinine, tramadol consumption, drainage levels, adverse effects were noted. **Results:** VAS scores in group D while resting at 8 and 12 hours postoperatively were statistically lower than group P. VAS scores while coughing in group D were lower than group P at 8 hours postoperatively ($p<0.05$). Sedation levels were similar in both groups. (Analgesic drug requirements and doses of tramadol are found) Total tramadol consumption was statistically lower in group D than group P (at 24 hours) postoperatively. **Conclusion:** We concluded that dexketoprofen combined with tramadol PCA provided better pain control than tramadol PCA alone after open heart surgery.

Key Words: Cardiac surgical procedures; dexketoprofen trometamol; pain, postoperative

Kalp cerrahisi ardından etkin postoperatif ağrı kontrolünün miyokardiyal oksijen tüketimini azaltarak iskemik dönemleri azalttığı gösterilmiştir.¹ Bu amaçla geleneksel olarak opioidler kullanılmaktadır. Ancak opioidlere bağlı yan etkiler özellikle solunum depresyonu, bulantı ve kusma sorun olabilmektedir. Yapılan klinik araştırmalarla opioidlerle birlikte non steroid anti-inflamatuar ilaçlar (NSAİİ)'nda kullanılmasının opioid tüketimini ve opioidlere bağlı yan etki sıklığını azalttığı saptanmıştır.²

Bu çalışmada, açık kalp cerrahisi geçiren hastalarda, hasta kontrollü analjezi yöntemiyle uygulanan intravenöz (iv) tramadole intramusküler (im) deksketoprofenin eklenmesinin postoperatif ağrı, sedasyon ve opioid tüketimi üzerine olan etkileri değerlendirildi.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu prospektif klinik çalışma, hastanemiz etik kurul izni ile hastaların yazılı onayları alınarak, elektif açık kalp cerrahisi (miyokard revaskülarizasyon) planlanan ASA II-III grubu, ejeksiyon fraksiyonu %40'ın üzerinde olan, 40-70 yaş arası, Şubat-Mayıs 2010 tarihleri arasında randomize seçilen 40 hasta üzerinde gerçekleştirildi.

Herhangi bir sistemik hastalığı, NSAİİ allerjisi, aktif ülser, mide kanama hikâyesi ve böbrek fonksiyon bozukluğu olan, operasyon öncesi varfarin, dipiradamol, heparin tedavisi alan, hasta kontrollü analjezi (HKA) cihazını kullanamayan ve ekstübasyon süresi 8 saati geçen hastalar çalışma grubuna dâhil edilmedi. Tüm hastalara ameliyattan önceki gün HKA cihazının kullanımı ve Vizüel Analog Skala (VAS) hakkında bilgi verildi. Premedikasyonda cerrahiden bir gece önce oral 10 mg ve operasyondan 2 saat önce im olarak 10 mg diazepam yapıldı. Operasyon odasında EKG, periferik ven, radial arter kanülasyonu yapılarak, EKG ve dijital puls oksimetre probu ile monitörizasyon yapıldı. Anestezi induksiyonunda 3 mg/kg propofol, 0,6 mg/kg rokuronyum ve 2,5-3 µg/kg fentanil iv bolus uygulandı. İndüksiyon sonrası santral venöz kateeter takıldı. İdamede sevofluran, rokuronyum ve 0,05 µg/kg/dk fentanil infüzyonu uygulandı. kardiyopul-

moner baypas (KPB) sırasında 0,5-1 mg/kg midazolam verildi ve 0,05 µg/kg/dk fentanil infüzyonuna devam edildi. KPB öncesi antikoagülasyon için 300 Ünite/kg heparin verildi. Tüm hastalara 32-34 derecede hipotermi uygulandı. KPB sonrasında protamin ile nötralize edildi. Ameliyat bitiminde fentanil infüzyonu kesildi ve çalışma grubundaki hastalara yoğun bakım ünitesi (YBÜ)'ne transfer edilmeden önce ve postoperatif 12. saatte olmak üzere çift-kör yöntemle im 50 mg deksketoprofen veya im 2 mL serum fizyolojik yapıldı. Entübe olarak YBÜ'ye transfer edilen hastalar mekanik ventilasyon desteği için respiratöre bağlandı ve standart monitörizasyona devam edildi. Kan gazı takipleri düzenli aralıklarla ve gerektiğinde yapıldı. YBÜ'de bütün hastalara iv erişimle HKA cihazı takıldı. HKA cihazında analjezik ilaç olarak tramadol kullanıldı. Bolus doz: 20 mg tramadol, 4 saatlik limit doz: 160 mg, kilit süresi: 30 dk olarak ayarlanıp cihaz 24 saatlik programlandı. Tüm hastalara postoperatif 30 dakika sonra HKA başlandı ve yükleme dozu olarak iv 50 mg tramadol uygulandı. Postoperatif YBÜ'de ekstübasyon süresine kadar olan dönemde ajitasyon gösteren hastalara 1 mg iv midazolam yapıldı. Buna rağmen hipertansiyon, taşikardi devam ettiği takdirde yoğun bakım doktoru tarafından gerektiğinde HKA cihazının butonuna basılarak analjezi sağlandı. Hastalar hemodinamik stabilite sağlandıktan sonra cerrahi kanama yok ise uygun "weaning" şartlarında ekstübe edilerek postoperatif ekstübasyon süreleri yazıldı. Tüm veriler ayrı bir doktor tarafından kaydedildi.

Bütün hastaların ağrı ve sedasyon düzeyleri, hemodinamik parametreler, solunum sayıları ve kan gazı değerleri postoperatif 8, 12, 18, 24. saatlerde olmak üzere toplam 4 dönemde kaydedildi (sırası ile T1, T2, T3, T4). İstirahat ve öksürme halinde iken ağrı düzeyleri VAS, sedasyon düzeyleri Ramsey Sedasyon Skalası (RSS) ile değerlendirildi. Hastaların ameliyat süresince kullandıkları anestezi ilaçları, YBÜ'de sedasyon için uygulanan midazolam miktarı, postoperatif 24 saatlik göğüs tüpü drenajları, postoperatif 24. saat üre ve kreatinin değerleri ve bulantısı olan hasta sayısı kaydedildi. Hastaların postoperatif 24 saatlik dönemde kullandıkları toplam tramadol dozları, istekte bu-

lunma ve verilme sayıları çalışmanın sonunda HKA cihazın kayıtlarından alınarak değerlendirildi. İstatistiksel değerlendirme: Sonuçlar Student T Testi, Mann Whitney U Testi ile değerlendirildi. Farklılıklar $p < 0,05$ olduğunda, istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Demografik veriler (cinsiyet, yaş, kilo) ve cerrahi özellikler (operasyon süresi, aort kros klemp süresi, KPB süresi) açısından gruplar arası anlamlı bir farklılık yoktu (Tablo 1). Gruplar arasında ekstübasyon süreleri, ameliyat süresince kullanılan anestezi ilaçları ve YBÜ'de ekstübasyon süresine kadar olan dönemde sedasyon amacıyla kullanılan midazolam dozu yönünden anlamlı bir fark görülmedi (Tablo 2). İki grup arası karşılaştırma; 8. ve 12. saatlerdeki istirahat VAS değerleri deksketoprofen grubunda (grup D) plasebo grubuna (grup P) göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 3). İki grup arasında öksürme halindeki VAS değerleri karşılaştırıldığında; Grup D'de Grup P'ye göre postoperatif 8. saatteki öksürme halindeki VAS değeri anlamlı derecede düşük bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 4).

Her iki grup arasında; kalp atım hızı, ortalama kan basıncı, arter kan gazı değerleri ve solunum sayısı açısından anlamlı bir farklılık görülmedi. YBÜ'de, RSS değerleri açısından gruplar arası anlamlı bir farklılık yoktu. Her iki grupta da 2 hastada postoperatif bulantı saptandı. Gruplar arasında bir farklılık yoktu. HKA cihazından 24 saatlik çalışma sonrası veriler incelendiğinde; grup D'de grup P'ye göre postoperatif 24 saatlik dönemdeki istekte

TABLO 1: Demografik veriler ve cerrahi özellikler.

	Grup P (n=20)	Grup D (n=20)
Cinsiyet (K/E)	9/11	10/11
Yaş (yıl)	58,0±7,9	55,2±8,3
Ağırlık (kg)	80,1±10,0	76,8±10,7
Operasyon süresi (dk)	224,5±44,6	222,2±36,4
AKK süresi (dk)	58,4±30,2	58,7±28,2
KPB süresi (dk)	88,9±30,1	87,5±34,1

AKK: Aorta kros klemp; KPB: Kardiyopulmoner baypas.

TABLO 2: Ekstübasyon süresi, intraoperatif kullanılan ilaç miktarları, YBÜ'de kullanılan midazolam miktarı, HKA cihazındaki veriler.

	Grup P	Grup D
Ekstübasyon süresi (dk)	446,7±25,1	419,7±65,2
Fentanil (mg)	1,54±0,4	1,35±0,3
Midazolam (mg)	11,1±4,8	11,5±4,4
Propofol (mg)	196,7±63,5	181,0±49,4
Rokuronyum (mg)	193,9±41,7	191,8±35,1
YBÜ'de kullanılan midazolam (mg)	1,68±2,8	1,61±2,6
Analjezi istekte bulunma sayısı (n)	40,9±20,5	23,7±21,4*
Verilme sayısı (n)	12,2±3,7	6,9±4,4*
Tramadol (mg)	244±74	138±88*

* $p < 0,05$.

TABLO 3: Vizüel analog skala değerleri (istirahat).

	T1	T2	T3	T4
Grup P	3,95±1,50	2,65±1,39	2,45±1,39	2,20±1,61
Grup D	2,70±1,56*	2,02±1,20*	2,30±1,26	2,10±1,41
p	0,01	0,03	0,7	0,9

* $p < 0,05$.

T1: Postoperatif 8. saat, T2: Postoperatif 12. saat, T3: Postoperatif 18. saat, T4: Postoperatif 24. saat.

TABLO 4: Vizüel analog skala değerleri (öksürme).

	T1	T2	T3	T4
Grup P	4,25±1,97	3,75±1,55	3,60±1,79	3,10±1,59
Grup D	3,80±2,04*	3,60±1,96	3,65±1,31	3,05±1,47
p	0,01	0,7	0,4	0,9

* $p < 0,05$.

T1: Postoperatif 8. saat, T2: Postoperatif 12. saat, T3: Postoperatif 18. saat, T4: Postoperatif 24. saat.

bulunma sayısı, verilme sayısı ve HKA cihazından giden toplam tramadol miktarı anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0,05$) (Tablo 2). Postoperatif 24 saatlik dönemdeki göğüs tüpü drenaj miktarları, postoperatif 24. saat üre ve kreatinin değerleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Tablo 5).

TARTIŞMA

Kalp cerrahisi sonrası ağrı tedavisinde NSAİİ'lerin opioidler ile beraber kullanımını giderek yaygınlaştırmıştır. Yapılan birçok çalışmada, NSAİİ'lerin opi-

TABLO 5: Postoperatif drenaj miktarları üre ve kreatinin değerleri.

	Grup P	Grup D	p
Drenaj (mL)	585,0±161,4	657,50±238,0	0,2
Üre (mg/dL)	41,7±13,9	39,4±19,4	0,5
Kreatinin (mg/dL)	0,9±0,18	0,8±0,17	0,1

oid ile birlikte kullanımının opioid gereksinimini azalttığı, daha iyi analjezi sağladığı ve opioidlere bağlı gelişen yan etkilerin daha az gözlemlendiği bildirilmiştir.³⁻⁵ Deksketoprofen yeni bir NSAİİ'dir ve henüz ülkemizde kardiyotorasik cerrahi geçiren olgularda deksketoprofen kullanımı ile ilgili yeterli veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada; açık kalp cerrahisi (miyokard revaskülarizasyonu) geçiren olgularda iv tramadol ile HKA uygulamasına operasyon bitiminde ve postoperatif 12. saatte 50 mg deksketoprofen eklenmesinin plasebo uygulanan gruba göre postoperatif 24 saatlik tramadol tüketimini %56,66 oranında azalttığını belirledik. Ağrı skorlarını hem istirahat hem de öksürük halindeken VAS ile değerlendirdik. Deksketoprofen grubunda plasebo grubuna göre istirahat VAS değerlerinin 8. ve 12. saatlerde anlamlı olarak azaldığını tespit ettik. Öksürük halindeki VAS değerleri ise istihattaki değerlere göre her iki grupta da tüm ölçüm zamanlarında yüksek olmakla birlikte deksketoprofen grubunda plasebo grubuna göre postoperatif 8. saatte daha düşük bulduk.

Bainbridge ve ark. kardiyotorasik cerrahi postoperatif analjezisinde NSAİİ kullanımına ait 20 randomize çalışmayı değerlendirdikleri meta-analiz sonucunda; kardiyotorasik cerrahi yapılan hastalarda; postoperatif ağrı kontrolü için rejyonel anestezi rejimlerine veya opioidlere NSAİİ eklenen olgularda 24 saat içindeki VAS skorlarında belirgin azalma olduğunu ve opioid ihtiyacını azalttığını rapor etmişlerdir.³

Hanna ve ark., deksketoprofen uygulanmasının majör ortopedik cerrahi sonrası opioid ihtiyacını yaklaşık %40 azalttığını rapor etmişlerdir.⁶ Inan ve ark., oral verilen deksketoprofenin total kalça replasmanı yapılan hastalarda postoperatif tramadol tüketimini azalttığını göstermişlerdir.⁷

Iohom ve ark., ortopedik cerrahi sonrasında im 50 mg deksketoprofen ve 100 mg ketoprofen uygulamışlar, deksketoprofen uyguladıkları grupta postoperatif opioid tüketiminin daha azaldığını, ağrı skorlarının daha düşük bulduklarını bildirmişlerdir.⁴ Zippel ve ark., genel anestezi altında opere edilecek 252 hastayı randomize olarak 2 gruba ayırmışlar.⁸ Bir gruba 3 kez iv 50 mg deksketoprofen, diğer gruba da 3 kez 100 mg ketoprofen uygulamışlar ve deksketoprofen uygulanan grupta ağrı şiddetindeki maksimum değişim zamanı (PID-maks) nın kısaldığını belirtmişlerdir. Çalışmanın sonucunda deksketoprofenin ağrı yönetiminde efektif olduğunu, yan etkilerinin daha az olduğunu rapor etmişlerdir.

Hastalar geçirdikleri cerrahi prosedürler sonrası oluşan postoperatif ağrı karşısında belirli bir davranışsal cevaplarda bulunurlar. Ağrıyı artıracak hareketlerden kaçınırlar ve en az ağrı duyacakları pozisyonu alırlar. Bu nedenle postoperatif dönemde ağrı hem istirahat halinde hem de öksürük halindeken değerlendirilmelidir.⁹ Biz bu çalışmada, ağrı skorlarını hem istirahat hem de öksürük halindeken VAS ile değerlendirdik. Çalışma sonucunda öksürük halindeki ağrı skorlarının istirahat halindeki ağrı skorlarından daha yüksek bulunması opioidlerin istihattaki daha etkili olmasına ve sternotominin diğer cerrahi kesilerden daha şiddetli bir postoperatif ağrı oluşturmaya bağlı olabilir.

Iohom ve ark., ortopedi cerrahisinde yaptıkları çalışmada; deksketoprofen grubunda postoperatif 15. saatte VAS skorunu daha düşük bulmuşlardır.⁴ Tuncer ve ark., postoperatif VAS skorlarını tüm ölçüm zamanlarında deksketoprofen grubunda daha düşük bulduklarını bildirmişlerdir.¹⁰

HKA'de kullanılan opioidlerin en çok korkulan yan etkisi solunum depresyonudur. Solunum depresyonunun başladığını anlamak için; solunum sayısı, oksijen saturasyonu ve sedasyon skalası kullanılır.¹¹ Çalışmamızda RSS kullanılmıştır. Her iki gruptaki hastalarda solunum sayısında azalma, oksijen saturasyonunda düşme görülmedi. Postoperatif dönemde kullanılan midazolam dozu her iki grupta benzer bulundu. RSS her iki grupta da tüm

ölçüm zamanlarında benzer seyretti. Bunu opioid analjezinin etkinliğine bağlıyoruz. Tuncer ve ark. yaptıkları çalışmada; gruplar arasında sedasyon skorlarını benzer bulduklarını ifade etmişlerdir.¹⁰

NSAİİ'ler siklooksijenaz enzimlerini reversibl yolla inhibe ederek prostoglandin sentez ve salınımını azaltırlar.¹² Bu yolla mide mukoza bütünlüğünü, böbrek kan akımını azaltırlar ve trombosit agregasyonunu inhibe ederler. Bu yan etkiler sonucu perioperatif ve postoperatif kanamayı artırabilirler ve böbrek fonksiyonlarını bozabilirler. Tüm NSAİİ'lerin "tavan etkileri" vardır ve önerilen dozlar aşıldığında analjezik etki artmadan yan etkileri ve toksiteleri artar.^{13,14} Ancak kısa süreli düşük dozlarda kullanılırlarsa bu yan etkiler nadiren oluşur.¹² Deksketoprofenin önerilen maksimum günlük dozu 150 mg'dır. Çalışmamızda tavan etkisi oluşturmayacak şekilde bir doz ayarlaması yapılmış, günlük doz 100 mg olarak uygulanmıştır.

Zippel ve ark. yaptıkları çalışmada, deksketoprofen alan grupta böbrek fonksiyonlarıyla ilgili herhangi bir yan etki bildirmemişlerdir.⁸ Bainbridge ve ark. yaptıkları çalışmada, NSAİİ alan hastalarda renal yetmezlik veya serum kreatinin seviyelerinde belirgin farklılıklar bulunmadığını belirtmişlerdir.³ Iohom ve ark. yaptıkları çalışmada, deksketoprofen alan grupta böbrek fonksiyonlarıyla ilgili bir yan etki görmediklerini ve postoperatif kanama artışı olmadığını rapor etmişlerdir.⁴ Çalışmamızda

deksketoprofen kullanımına bağlı postoperatif dönemde plazma kreatinin ve üre düzeyinde artış saptanmadı. Bunun sebebi herhangi bir sistemik hastalığı olanların çalışma dışı bırakılması olabilir. NSAİİ'lere bağlı görülen akut böbrek yetmezliği nadirdir ve genelde erişkinlerde görülür.¹⁵

Çalışmamızda postoperatif 24 saatlik dönemde göğüs tüpü drenaj miktarı açısından iki grubu benzer bulduk. Bunun nedenini KPB sonrası koagülasyonun iyi sağlanmasına ve risk taşıyan hastaları bu çalışmaya dâhil etmememize bağlıyoruz. Ayrıca deksketoprofen trombosit agregasyonunu reversibl olarak inhibe eder ve etkisi kısa sürelidir (8 saat).¹²

Bu sonuçlarımız kalp cerrahisi ve diğer cerrahilerde postoperatif analjezi için opioidle birlikte NSAİİ kullanımı ile ilgili klinik çalışmalarla uyumlu olarak bulunmuştur.^{4,8,16} Deksketoprofen yeni bir NSAİİ'dir ve henüz ülkemizde kardiyotorasik cerrahi geçiren olgularda deksketoprofen kullanımını ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Tramadol kullanımında en sık görülen yan etkiler bulantı ve kusmadır. Çalışmamızda deksketoprofen grubunda daha az tramadol tüketilmesine rağmen her iki grupta da bulantı ve kusması olan hasta sayısını benzer bulduk.

Sonuç olarak, iv hasta kontrollü tramadol analjezisine eklenen deksketoprofenin açık kalp cerrahisi sonrası postoperatif ağrı tedavisinde ciddi yan etki oluşturmaksızın etkin olduğu kanısına vardık.

KAYNAKLAR

1. Beattie WS, Warriner CB, Etches R, Badner NH, Parsons D, Buckley N, et al. The addition of continuous intravenous infusion of ketorolac to a patient-controlled analgetic morphine regime reduced postoperative myocardial ischemia in patients undergoing elective total hip or knee arthroplasty. *Anesth Analg* 1997;84 (4):715-22.
2. Dahl JB, Kehlet H. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: rationale for use in severe postoperative pain. *Br J Anaesth* 1991;66(6): 703-12.
3. Bainbridge D, Cheng DC, Martin JE, Novick R; Evidence-Based Perioperative Clinical Outcomes Research (EPiCOR) Group. NSAID-analgesia, pain control and morbidity in cardiothoracic surgery. *Can J Anaesth* 2006;53(1): 46-59.
4. 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.
5. Kehlet H, Dahl JB. The value of "multimodal" or "balanced analgesia" in postoperative pain treatment. *Anesth Analg* 1993;77(5):1048-56.
6. 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 orthopaedic surgery. *Br J Clin Pharmacol* 2010;69(2):218.
7. Inan N, Akin Takmaz S, İltar S, Yazıcı I, Başar H. [The effects of two different multimodal analgesic regimens in total hip replacement surgery]. *Agri* 2009;21(2):69-74.
8. 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.

9. Aydınlı I. [Assessment of pain]. Ağrı. İstanbul: Abdi İbrahim Yayınları; 1997. p.29-36.
10. Tuncer S, Tavlan A, Köstekçi H, Reisli R, Otelcioğlu S. [Dexketoprofen for postoperative pain relief]. Agri 2006;18(3):30-5.
11. Sladen RN. Sedation in the ICU: Clinical considerations. In: Reves JG, Greenblatt DJ, Sladen RV, eds. Drug Infusion for Sedations in the ICU. Boston: Tufts Univ.School of Medicine; 1994. p.24-36.
12. Kayaalp SO. [Non-steroidal anti-inflammatory drugs]. Tıbbi Farmakoloji. 2. Baskı. Ankara: Feryal Matbaacılık; 1995. p.1957-93.
13. Dahl JB, Rosenberg J, Dirkes WE, Mogensen T, Kehlet H. Prevention of postoperative pain by balanced analgesia. Br J Anaesth 1990; 64(4):518-20.
14. Erdine S. Ağrı Sendromları ve Tedavisi. Genişletilmiş 2. Baskı. İstanbul: Gizgen Matbaacılık; 2003. p.344.
15. Kenny GN. Potential renal, haematological and allergic adverse effects associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Drugs 1992;44(Suppl 5):31-6.
16. Barbanoj MJ, Antonijoan RM, Gich I. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. Clin Pharmacokinet 2001;40(4):245-62.