

Kulak burun boğaz kliniğinde ameliyat sonrası ağrı tedavisi

Postoperative pain management in clinics of Otolaryngology

Dr. İsmail YILMAZ,¹ Dr. Mesut ŞENER,² Dr. Haluk YAVUZ,¹ Dr. Cüneyt YILMAZER,¹
Dr. Alper Nabi ERKAN,¹ Dr. Can Alper ÇAĞICI,¹ Dr. Sündüs GENÇAY,¹
Dr. Esra Erol ÇALIŞKAN,² Dr. Levent N. ÖZLÜOĞLU¹

Amaç: Ağrı tedavisinde kullanılan altı ilacın kulak burun boğaz ameliyatlarından sonraki etkinlikleri karşılaştırıldı.

Hastalar ve Yöntemler: Çalışma kapsamına 120 (63 kadın, 57 erkek; ort. yaş 36; dağılım 18-76) yetişkin hasta alındı. Tüm hastalara aynı anestezi yöntemi uygulandı. Hastalar rastgele 20'şerli gruplara ayrılarak, ameliyat sonrası altıncı saatten itibaren ağrısı olanlara naproksen sodyum, meloksikam, rofekoksib, parasetamol, dipiron ya da etodolac uygun dozlarda verildi. Ağrı kesici tabletler verilmeden önce ve verildikten sonra görsel analog skala (visual analog scale (VAS), 0-99 mm) ve sayısal değerlendirme ölçeği (numerical rating scale (NRS), 0-10 puan) ile ilaçların analjezik güçleri sorgulandı. İstatistik yöntem olarak varyans analizi (ANOVA), Paired t-test, Kruskal-Wallis, Student t-test kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

Bulgular: İlaç verilmeden önceki değerleri karşılaştırıldığında tüm gruplar benzer VAS oranlarına sahipti ($p > 0.05$). Her grubun ilaç verildikten sonraki VAS değerlerine bakıldığında yalnızca naproksen sodyum ($p = 0.020$) ve meloksikam ($p = 0.001$) grubunun VAS değerlerinin anlamlı olarak değiştiği görüldü. Sayısal değerlendirme ölçeğinin değerleri karşılaştırıldığında, tüm ilaçların NRS değerlerini anlamlı olarak değiştirdiği, grupların birbiriyle karşılaştırılması sonucunda aralarında anlamlı fark olmadığı saptandı ($p > 0.05$).

Sonuç: Kullanılan altı farklı ilacın ameliyat sonrası ağrıyı kesmede NRS skorları bakımından bütün ilaçların etkili oldukları görüldü, ancak VAS skorlarına bakıldığında naproksen sodyum ve meloksikamın yetişkin hastalarda ameliyat sonrası dönemde kullanılmasının ağrıyı azaltma açısından diğer ilaçlardan daha etkili olduğu saptandı. İlaçlar arasında güvenilirlik ve tolerabilite açısından farklılık görülmedi.

Anahtar Sözcükler: Analjezik, etkinlik, visual analog scale (VAS); numerical rating scale (NRS).

Objectives: To investigate the pain relieving efficacy of six agents which are used in postoperative pain management after otolaryngologic operations.

Patients and Methods: 120 adult patients (63 females, 57 males; mean age 36; range 18 to 76 years) were included in the study. Same intraoperative anesthesia technique was applied to all of the patients. Following medications were randomly given to the patients who declared pain sixth hour after the operation: naproxen sodium, meloxicam, rofecoxib, paracetamol, dipyrone, etodolac in proper dosage, to form groups of 20 for each medication. Before and after the application of the pain reliever tablet to each group, visual analog scale (VAS) and numerical rating scale (NRS) were used to inquire whether the agents were effective in relieving pain. ANOVA (one way), Paired t-test, Kruskal-Wallis, Student t-test were used as statistical methods. p values < 0.05 were considered to indicate statistical significance.

Results: All the groups had similar VAS values before medication ($p > 0.05$). When VAS values of each group were assessed after medication, it was recorded that naproxen sodium ($p = 0.020$) and meloxicam ($p = 0.001$) were effective. When the difference of NRS values between "before medication" and "after medication" was compared among the groups, all agents significantly changed NRS values, but no inter-groups difference was found ($p > 0.05$).

Conclusion: In terms of NRS scores, the effectiveness of the six different analgesic agents which had been used to reduce postoperative pain was confirmed. Moreover naproxen sodium and meloxicam were found to be more effective than the other agents when taken in the postoperative period for the adult patients according to VAS values.

Key Words: Analgesic; effectiveness; visual analog scale (VAS); numerical rating scale (NRS).

♦ Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi 'Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, ²Anesteziyoloji ve Reanimasyon Anabilim Dalı (Departments of Otolaryngology and ²Anesthesiology Medicine Faculty of Başkent University), Ankara, Turkey.

♦ Dergiye geliş tarihi - 18 Ekim 2004 (Received - October 18, 2004). Düzeltme isteği - 23 Mart 2005 (Request for revision - March 23, 2005). Yayın için kabul tarihi - 23 Nisan 2005 (Accepted for publication - April 23, 2005).

♦ İletişim adresi (Correspondence): Dr. İsmail Yılmaz, Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Adana Seyhan Hastanesi Kulak Burun Boğaz Hastalıkları Anabilim Dalı, Baraj Yolu, 1. Durak, No: 37, 01110 Seyhan, Adana, Turkey. Tel: +90 322 - 458 68 68 Faks (Fax): +90 322 459 91 97 e-posta (e-mail): iy38@yahoo.com

Günümüzde ameliyat sonrası ağrı tedavisini geliştirmek için "Akut Ağrı Servisleri" adı altında yeni oluşumlar kurulmaktadır.^[1] Bu gibi yeniliklerle hastalara ameliyat sonrası ağrılarıyla ilgili daha etkin ve hızlı analjezi sağlanması, hastanede kalma süresi ve morbiditelerinin azaltılması amaçlanmaktadır.^[2] Ameliyat sonrası ağrıyla ilgili son elli yılda yapılan çalışmalara genel olarak bakıldığında; hastaların %30-40, hatta bazı verilere göre %50-75'inin yetersiz ağrı tedavisi gördüğü ortaya çıkmaktadır.^[3] İngiltere'de 1997'de toplanan "Audit Commission" da ameliyat sonrası ağrı skalasındaki şiddetli ağrının %20'nin altında olması standardı öngörülmüşken,^[4] 2002'de ideal oranın %5'in altında olması gerektiği bildirilmiştir.^[5] Ameliyat sonrası ağrının azaltılmasında kullanılan yöntemler üç temel başlık altında karşılaştırılır; etkinlik, güvenilirlik ve tolerabilite. Etkinlik ağrı skorlarından anlaşılabilir. Tekniğin güvenilirliğini solunum depresyonu ve hipotansiyon gibi komplikasyonların sıklığı gösterirken, tolerabiliteyi bulantı ve kusma, sedasyon, kaşıntı olması ve üriner kateterizasyon gerektirmesi yansıtır. Kabus, halüsinasyon ve panik ataklar gibi psikolojik etkiler de önemli olabilir.^[5]

Her ne kadar kulak burun boğaz ameliyatları sonrasında yukarıda anlatılan ileri ağrı kesme yöntemlerine nadiren gereksinim duyulsa da genel prensiplerden yararlanılmaktadır. Çalışmamızda ameliyat sonrasında kullandığımız ağrı kesici ilaçlar olan parasetamol, non-steroid anti-enflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve dipiron'un (methamizol) etkinlik, güvenilirlik ve tolerabiliteleri karşılaştırılmıştır.

HASTALAR VE YÖNTEMLER

Ameliyatı planlanan, 120 yetişkin hasta (63 kadın, 57 erkek; ort. yaş 36; dağılım 18-76) çalışma kapsamına alındı. Her hastanın bilgilendirilmiş onayı alındı. Uygulanan ameliyatlar dört ana sınıfa ayrıldı. Birinci sınıfta düşük düzeyde ağrı beklentisi olan, ikinci sınıfta orta düzeyde ağrı beklentisi olan, üçüncü sınıfta orta-ileri derecede ağrı beklentisi olan ve dördüncü sınıfta ileri derecede ağrı beklentisi olan doğrudan kemiğe yönelik işlemler yer aldı (Tablo I). Ameliyat öncesi vizitten sonra tüm hastalara ameliyat odasında anestezi induksiyonu tiyopental 3-5 mg/ kg, veküronyum 0.1 mg/kg ile yapılarak, anestezi idamesi isofluran 1.2 MAC, %50 N₂O - %50 O₂ ve beraberinde 0.01-0.2 mgr/kg/saat remifentanil infüzyonuyla sağlanarak aynı anestezi tekniği uygulandı. Ayılma odasında analjezik ihtiyaçları, hastaların ağrıları olsun ya da olmasın, 1000 mg intramusküler dipiron yapılarak standardize edildi. Bunun dışında çalışmadaki tüm ilaçlar oral yoldan kullanıldı. Oral yoldan maksimum dozda ağrısı geçmeyen hastalara intramusküler 1 mg/kg meperidin yapılması kararlaştırıldı.

Hastalar rastgele altı gruba ayrıldıktan sonra, ameliyat sonrası altıncı saatten itibaren ağrısı olanlara aşağıdaki ilaçlardan biri oral yoldan verildi.

(Grup I) Naproksen sodyum 550 mg: 2x550 mg/gün

(Grup II) Meloksikam 15 mg: 1x15 mg/gün

(Grup III) Rofekoksib 50 mg: 1x50 mg/gün

TABLO I
AMELİYATLARIN SINIFLARA GÖRE DAĞILIMI

	1 (yüzeysel cilt kesileri, basit boyun biyopsileri, ventilasyon tüpü tatbiki, adenoidektomi)	2 (tonsillektomi, septoplasti, endoskopik sinüs cerrahisi, direkt larengoskopi, submandibuler ve parotis gland eksizyonları)	3 (uvulopalato-farengoplasti, timpanoplasti, boyun diseksiyonu)	4 (rinoplasti, mastoidektomi)	Toplam
Grup I	1	6	4	9	20
Grup II	1	8	2	9	20
Grup III	4	11	2	3	20
Grup IV	2	11	2	5	20
Grup V	-	4	4	12	20
Grup VI	1	11	1	7	20
Toplam	9 (%7.5)	51 (%42.5)	15 (%12.5)	45 (%37.5)	120

TABLO II
VAS VE NRS DEĞERLERİNİN GRUPLARA GÖRE DAĞILIMI

	VAS-Ameliyat öncesi Ort±S.hata Medyan n=20	VAS-Ameliyat sonrası Ort±S.hata Medyan n=20	NRS-Ameliyat öncesi Ort±S.hata Medyan n=20	NRS-Ameliyat sonrası Ort±S.hata Medyan n=20
I. Grup	59.3±3.6 55	26.75±3.51 24.5	6±0.34 5	2.05±0.38 1
II. Grup	57.1±3.52 55.5	23.15±4.70 19	6.1±0.38 6	2.85±0.45 2.5
III. Grup	65.85±3.72 60.5	31.9±3.37 30	7.15±0.38 7	3.8±0.63 3
IV. Grup	62.85±3.39 60.5	34.1±4.38 33	6.8±0.37 7	4.5±0.63 5
V. Grup	61.4±4.49 56	37.75±3.89 38.5	6.9±0.39 7	4.5±0.37 5
VI. Grup	54.25±3.90 58.5	34.25±6.81 29.5	5.75±0.38 6	3.45±0.59 2.5

VAS: Visual analog scale; NRS: Numerical rating scale.

(Grup IV) Parasetamol 500 mg: 4x500 mg/gün

(Grup V) Dipiron 500 mg: 3x500 mg/gün

(Grup VI) Etodolak 400 mg: 2x400 mg/gün

Ağrı kesici tabletler verilmeden önce ve verildikten bir saat sonra VAS (0-99 mm) ve NRS (0-10 puan) ile ilaçların analjezik güçleri ve etkinlikleri soruldu.

Görsel analog skala (VAS): Hastalara “şu anda ağrıdan ne kadar rahatsız oluyorsunuz?” sorusu ilaç verilmeden önce ve verildikten bir saat sonra sorulduğunda, beyaz bir karton üzerine iki ucu dikey çizgiyle işaretlenmiş ve soldaki dikey çizgi üzerinde “hiç ağrım yok”, sağdakinde “çok şiddetli ağrım var” tanımlamaları yazılmış 10 cm’lik yatay bir çizgiden ibaret olan^[6] VAS skalası üzerine işaretleme yapmaları istendi. Görsel analog skala değerlerinde azalma olması ilacın etkili olduğu, artma olması ilacın etkisiz kaldığı şeklinde yorumlandı.

Sayısal değerlendirme ölçeği (NRS): Hastaya ilaç verilmeden önce ve verildikten bir saat sonra “şu anda ağrınız var mı, varsa ne derecede?” sorusunu puanlaması istendi. Burada “0” “hiç ağrım yok”, “10” “çok şiddetli ağrım var” a karşılık geliyordu.^[5] Sayısal değerlendirme ölçeği değerlerinde düşme olması hastanın ağrısında azalma, yükselme ise ağrıda artma olduğunu gösteriyordu.

Güvenilirliğin değerlendirilmesi: Çalışmada kullanılan ilaçların yan etkileri göz önüne alındığında solunum depresyonu ve hipotansiyon her ne kadar görülme de, hastalar beklenmedik yan etkiler açısından izlendi.

Tolerabilitenin değerlendirilmesi: Hastaların ilacı kullandıkları süre içinde meydana gelen bulantı, kusma, kaşıntı, sedasyon, karın ağrısı gibi yan etkiler ve olası kabus, halusinasyon, panik atak durumlarına karşı dayanıklılığın (toleransın) genel olarak değerlendirilmesiyle ortaya çıkarıldı.

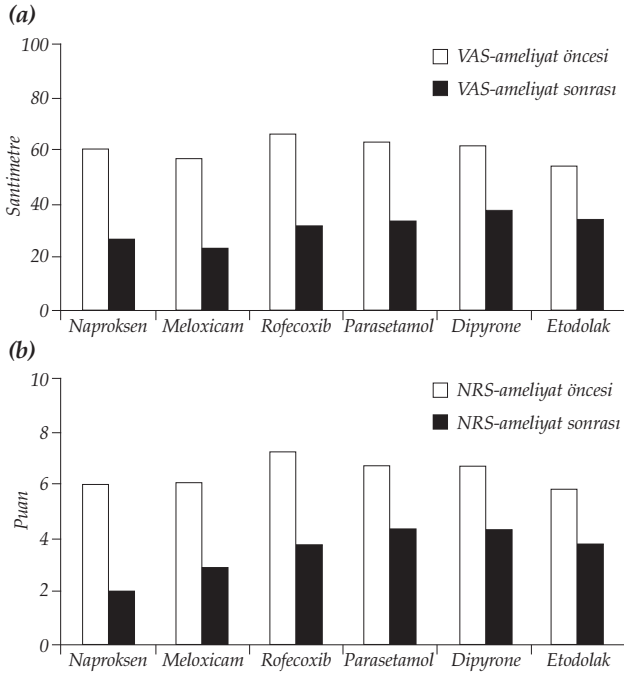
Pediyatrik hastalar ve 24 saatin altında gözlem periyodu olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. İlk 24 saatte yapılan skorlamaya uyanma odası dahil edilmedi. Çalışmaya alınan tüm hastaların tam kan sayımı (CBC), glukoz, BUN, Cr, AST, ALT, kanama zamanı, pıhtılaşma zamanı, PT, aPTT değerleri ameliyat öncesi ve gerekli görüldüğünde, sonrasında kontrol edildi. Hastaların verileri ve meydana gelen yan etkiler oluşturulan hasta izlem formlarına kaydedildi. Kategorik verilerle gruplar arasındaki ilişkiler χ^2 testiyle değerlendirildi. VAS-pre (ilaç verilmeden önceki VAS değeri) değerlerinin gruplar arasında karşılaştırılmasında ANOVA (one way); VAS ve NRS skorları bakımından grupların her biri için ameliyat öncesi ve sonrası (ilaç verildikten sonraki puanlar) değerlerinin karşılaştırılmasında Paired t-test; hangi ilacın NRS

skorlarını daha etkin düşürdüğünü bulmak için Kruskal-Wallis testi; VAS değerleri üzerinde etkisi olduğu bilinen grupların karşılaştırılmasında Student t-testi kullanıldı. $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi.

BULGULAR

Hastalara yapılan ameliyatların sınıflara göre dağılımı Tablo I'de görülmektedir. İlaçlar hastalara rastgele olarak verildiği için gerek gruplar içinde gerekse gruplar arasında yapılan ameliyatların dağılımı homojendi ($p=0.120$). Hastaların %60'ı lise ve üzerinde eğitim görmüşken diğerleri bu eğitim düzeyinin altındaydı. Gruplar arasında eğitim düzeyinin dağılımı açısından anlamlı bir fark yoktu ($p=0.250$).

Çalışmaya alınan hastaların ilaç verilmeden önceki VAS değerleri gruplar arasında karşılaştırıldığında grupların benzer VAS oranlarına sahip oldukları ve aralarında anlamlı bir farkın olmadığı görüldü ($p > 0.05$). Bu sonuca göre tüm gruplardaki hastalar benzer şiddette ağrıdan yakınıyorlardı. İlaçlar verildikten sonraki VAS değerlerinde gruplar ayrı ayrı ele alındığında yalnızca grup I ($p=0.020$) ve grup II'de ($p=0.001$) anlamlı değişiklik bulundu



Şekil 1 - (a) Visual analog scale (VAS) değerlerinin gruplara göre dağılımı, (b) numerical rating scale (NRS) değerlerinin gruplara göre dağılımı.

(Tablo II, Şekil 1a). Grup I ve II kendi aralarında karşılaştırıldığında (Student t-test) anlamlı bir farkın olmadığı görüldü ($p=0.467$).

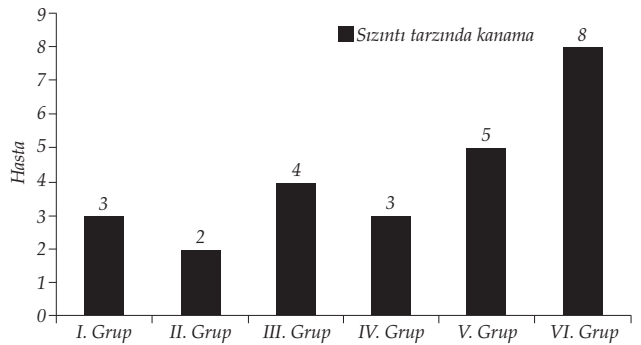
İlaçların analjezik güçlerini değerlendirmek için ilaç alınmadan önceki ve sonraki NRS değerlerine bakıldığında tüm ilaçların NRS değerlerini anlamlı olarak değiştirdiği ($p < 0.05$) ancak grupların birbirleri ile karşılaştırılmaları sonucunda (Kruskal-Wallis) aralarında anlamlı bir farkın olmadığı görüldü ($p=0.184$) (Tablo II, Şekil 1b).

Hiçbir ilaç grubunda güvenilirliği bozacak solunum depresyonu ve hipotansiyon gibi beklenmedik yan etkiye rastlanmadı. Hiçbir hastada bulantı, kusma, sedasyon, kaşıntı olmadı ve üriner kataterizasyon gerekmedi, dolayısıyla tüm ilaçlar iyi tolere edildi.

Tüm gruplarda ortaya çıkan tek yan etki, yalnızca burun ameliyatı (septoplasti, FESC, rinoplasti) yapılan hastalarda görülen sızıntı tarzında kanamayıdır. Hiçbir hastada ek müdahale gerekmedi. Bu yan etkinin dağılımı açısından gruplar arasında fark bulunmadı ($p=0.226$). Şekil 2'de bu yan etkinin gruplara göre dağılımı görülmektedir.

TARTIŞMA

Ameliyat sonrası ağrının değerlendirilmesi önemli ve oldukça karmaşık bir konudur. Görsel analog skalının ağrı yoğunluğunu yansıtmada, diğer tek yönlü ağrı skalalarına göre daha duyarlı olduğu ve doğru sonuçlar verdiği genelde kabul edilen bir görüştür. Bunun yanında görsel ve sözel skalalar arasında orta-iyi derecede ilişki olduğu bildirilmektedir.^[7] Çalışmamızda görsel ve sözel skalalar birbirini tamamlayıcı olarak kullanılmış, ilaçların analjezik güçleri sorgulanmıştır.



Şekil 2 - Sızıntı tarzında kanamanın gruplara göre dağılımı.

Günümüzde giderek artan hizmet kalitesi ve toplumların bilgi düzeylerinin artmasıyla ameliyat sonrası ağrı hastalar ve hekimler için ameliyat kadar önem kazanmıştır. Ameliyat sonrası ağrının azaltılması yönünde uygun ilaç ve tedavi kombinasyonlarıyla ilgili çalışmalar gün geçtikçe artmaktadır. İyi bir ameliyat sonrası analjezi en az yapılan ameliyat kadar önemli olmakta, ameliyat sonrası dönemde hasta konforunu artırmak hedeflenmektedir.

Naproxen sodyumun hem ameliyat öncesi hem de sonrası dönemde verilmesiyle ameliyat sonrası oluşan ağrının azaltılmasında etkili bir ajan olduğu plasebo kontrollü çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir.^[8-11] Bizim çalışmamızda da naproxen sodyum, yan etki ve tolerabilite açısından diğerlerinden farklı olmamasına karşın, meloksikam dışındaki diğer ilaçlardan daha etkili biçimde ağrıyı baskıladı (p=0.020).

Meloksikam son yıllarda geliştirilmiş selektif COX-2 inhibitörüdür. Uzun etki süresi, düşük gastrointestinal yan etki profili en önde gelen özellikleridir.^[12] Çalışmamızda prostaglandin biyosentezini güçlü bir şekilde inhibe etme yeteneğine sahip meloksikam, naproxen sodyum dışındaki diğer analjezik ilaçlardan daha etkili bir şekilde ağrıyı baskıladı (p=0.001).

Parasetamol daha çok orta dereceli ağrıların tedavisinde kullanılan, önerilen dozlarda klinik yan etkisi olmayan, tercih edilebilir etkinlik-tolerabilite profiline sahip birinci basamak analjezik ilaçtır. Multimodal analjezinin (morfin, zayıf opioid ve NSAİİ ile) bir parçası olduğunda daha etkin kullanımı sözkonusudur.^[13] Parasetamol bizim çalışmamızda da orta dereceli bir analjezik grafiği çizdi (p=0.639).

Etodolak esas kullanım alanı gut ve kas-iskelet sistemi hastalıkları olan, düşük ülserojenik aktiviteye sahip bir NSAİ'dir. Ameliyat sonrası ağrı çalışmalarında başarıyla kullanılmıştır.^[14] Ancak çalışmamızda bu ilacın etkinliği yeterli düzeyde bulunmadı (p=0.199).

Rofekoksib COX-2 selektif inhibitörüdür. Diğer COX-2 inhibitörleri ile karşılaştırıldığında mide endoskopisiyle saptanmış gastrik erozyona daha az rastlandığı; orta ve şiddetli ağrı durumlarında etkili olduğu gösterilmiştir.^[15] Çalışmamızda her ne kadar anlamlı sonuç elde edilemese de literatürdeki bu görüş desteklendi (p=0.644).

Hastaların eğitim düzeyleri ile görsel ve sözel skalalara verdikleri yanıtlar ve çalışmaya uyumları arasında anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Lise ve üst düzeyde eğitimi olanlarla lise altı düzeyde eğitimi olanlar arasında yanıt verme, ağrıyı değerlendirme ve skalaya aktarma açısından anlamlı bir fark olmadığı görüldü.

Kulak burun boğaz kliniklerinde çok fazla üzerinde durulmayan ameliyat sonrası ağrı konusunun, daha ayrıntılı metodoloji ve geniş hasta gruplarıyla ele alınmasının yararlı olacağı düşünüldü.

KAYNAKLAR

1. Ready LB, Oden R, Chadwick HS, Benedetti C, Rooke GA, Caplan R, et al. Development of an anesthesiology-based postoperative pain management service. *Anesthesiology* 1988;68:100-6.
2. 1995 Annual scientific meeting of the American Society of Anesthesiologists. Atlanta, Georgia, October 21-25, 1995. *Anesthesiology* 1995;(3A Suppl):A1-1403.
3. Rawal N. Postoperatif ağrı tedavisi. In: Erdine S, editör. Ağrı. 1. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp 2000. s. 124-41.
4. Audit Commission. Anaesthesia under examination. London: AC; 1997.
5. Dolin SJ, Cashman JN, Bland JM. Effectiveness of acute postoperative pain management: I. Evidence from published data. *Br J Anaesth* 2002;89:409-23.
6. Wojtulewski JA, Schattenkirchner M, Barcelo P, Le Loet X, Bevis PJ, Bluhmki E, et al. A six-month double-blind trial to compare the efficacy and safety of meloxicam 7.5 mg daily and naproxen 750 mg daily in patients with rheumatoid arthritis. *Br J Rheumatol* 1996;35 Suppl 1:22-8.
7. Liu WH, Aitkenhead AR. Comparison of contemporaneous and retrospective assessment of postoperative pain using the visual analogue scale. *Br J Anaesth* 1991;67:768-71.
8. Bunemann L, Thorshauge H, Herlevsen P, Iversen AD, Nielsen FB. Analgesia for outpatient surgery: placebo versus naproxen sodium (a non-steroidal anti-inflammatory drug) given before or after surgery. *Eur J Anaesthesiol* 1994;11:461-4.
9. Kiersch TA, Halladay SC, Koschik M. A double-blind, randomized study of naproxen sodium, ibuprofen, and placebo in postoperative dental pain. *Clin Ther* 1993;15:845-54.
10. Forbes JA, Keller CK, Smith JW, Zeleznock JR, Sevelius H, Beaver WT. Analgesic effect of naproxen sodium, codeine, a naproxen-codeine combination and aspirin on the postoperative pain of oral surgery. *Pharmacotherapy* 1986;6:211-8.
11. Trombelli L, Schincaglia GP, Zangari F, Scapoli C, Calura G. Effect of pretreatment with ketorolac tromethamine on post-operative pain following periodontal surgery. *J Clin Periodontol* 1996;23:128-32.
12. Engelhardt G. Pharmacology of meloxicam, a new non-steroidal anti-inflammatory drug with an

- improved safety profile through preferential inhibition of COX-2. *Br J Rheumatol* 1996;35 Suppl 1:4-12.
13. Kehlet H, Werner MU. Role of paracetamol in the acute pain management. *Drugs* 2003;63:15-22. [Abstract]
14. Mizraji M. Clinical response to etodolac in the management of pain. *Eur J Rheumatol Inflamm* 1990;10:35-43.
15. Morovic-Vergles J. Rofecoxib: its efficacy in rheumatoid arthritis and acute pain. *Reumatizam* 2003;50:47-8. [Abstract]