

بررسی اثرتجویز شیاف ایندومتاسین در کاهش مصرف مخدرها بعد از جاندازی شکستگی کالیس

دکتر حمیدرضا آرتی*، دکتر حمیدرضا عزیزی**

دریافت: ۸۸/۴/۱، پذیرش: ۸۸/۱۰/۷

چکیده:

مقدمه و هدف: درد حاد پس از عمل جراحی حاصل یک واکنش پیچیده ناشی از آسیب به بافت یا اتساع احشاء است که اثرات فیزیولوژیک نامطلوبی را در دستگاههای متعدد بدن می تواند ایجاد نماید. با افزایش شناخت این آسیب شناسی و اثرات داروها می توان درد پس از عمل و هزینه های بیمارستان را کاهش داد. یکی از این روشها، تجویز مسکن قبل از بروز تحریک دردناک جراحی به امید کاهش نیاز به مسکن بعد از عمل می باشد. هدف از این مطالعه تعیین اثر تجویز یک دوز شیاف ایندومتاسین قبل از عمل جراحی شکستگی کالیس در کاهش نیاز به مسکن پس از عمل بود.

روش کار: در یک مطالعه کارآزمایی بالینی بیماران بطور تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. گروه مورد (۵۵ نفر) نیم ساعت تا یکساعت قبل از القاء بیهوشی ۱۰۰ mg شیاف ایندومتاسین دریافت کردند و گروه شاهد (۴۵ نفر) هیچ مسکنی دریافت نکردند. در تمام بیماران روش بیهوشی یکسان و مدت بیهوشی کمتر از یک ساعت بود. در ۲۴ ساعت اول پس از عمل مطابق درجه درد Flacc، مخدر یا NSAIDs گرفتند. اطلاعات بدست آمده با استفاده از آزمون آماری χ^2 و t مستقل و توسط نرم افزار SPSS 13 تجزیه و تحلیل گردیدند.

نتایج: میانگین NSAIDs دریافتی پس از عمل در گروه مورد $16/8 \pm 23/1$ میلی گرم و در گروه شاهد $30/5 \pm 33/6$ میلی گرم بود که با استفاده از آزمون آماری، مصرف ایندومتاسین قبل از عمل باعث کاهش نیاز به NSAIDs بعد از عمل شد ($P < 0/05$). میانگین مقدار معادل مخدر دریافتی در گروه مورد $1/3 \pm 2/9$ میلی گرم و در گروه شاهد $6/2 \pm 8/3$ بود یعنی بیماران گروه مورد، بعد از عمل، به مخدر کمتری نیاز داشتند ($P < 0/05$).

نتیجه نهایی: تجویز یک دوز شیاف ایندومتاسین قبل از عمل جا اندازی شکستگی کالیس باعث کاهش نیاز به مسکن پس از عمل می شود.

کلید واژه ها: ایندومتاسین / درد پس از عمل جراحی / شکستگی کالیس

مقدمه:

و یک وضعیت افزایش انعقاد پذیری ناشی از استرس را بوجود می آورد و ممکن است در افزایش میزان بروز ترومبوز وریدهای عمقی نقش داشته باشد (۲،۳). آزاد شدن کاتکول آمینها در پاسخ به درد ممکن است منجر به افزایش ضربان قلب و افزایش فشار خون شود که در بیماران حساس می تواند باعث کاهش خونرسانی عضله قلب گردد (۴). با توسعه آگاهی ها در مورد همه گیر شناسی و آسیب شناسی درد توجه بیشتری به مداوای درد پس از عمل معطوف شده است. با کاهش درد پس از عمل و با

درد حاد پس از عمل یک واکنش فیزیولوژیک پیچیده به آسیب بافتی، اتساع احشاء یا بیماری است. درد پس از عمل اثرات فیزیولوژیک نامطلوبی را موجب می شود که در دستگاههای مختلف تظاهراتی متعدد دارد (۱). برای مثال درد پس از جراحی قسمت فوقانی شکم یا قفسه سینه، اغلب منجر به کاهش تهویه ریوی در اثر تنفس منقطع می گردد و این تغییرات سبب آتلکتازی می شود. درد، راه افتادن پس از عمل را محدود می کند

* دانشیار گروه ارتوپدی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز (hamidrezaarti@gmail.com)

** متخصص بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد

التهابی، ضددرد، ضد تب خود را بروز می دهند علاوه بر این ایندومتاسین از طریق مهار سنتز برادی کینین که پیش ماده سنتز $IL_8, IL_1, TNF\alpha$ و نوروپپتیدهای ایجاد کننده درد است سبب مهار درد می شوند و گاه اثرات مهار گیرنده های محیطی و مرکزی درد نیز به عهده آنها می باشد (۱۷).

در این مطالعه به این پرسش پاسخ داده می شود که آیا ایندومتاسین به عنوان عامل ایجاد کننده بی دردی قبل از عمل می تواند باعث کاهش میزان مصرف مخدرها بعد از عمل گردد یا خیر؟

روش کار:

این مطالعه بصورت کارآزمایی بالینی انجام شد. ۱۰۰ نفر از بیماران مبتلا به شکستگی کالیس که در تابستان ۸۶ به بیمارستان کاشانی شهرکرد مراجعه کرده بودند بصورت غیر احتمالی (آسان) انتخاب شدند و به دو دسته تقسیم گردیدند. گروه مورد (۵۵ نفر) نیم ساعت تا یکساعت قبل از القاء بیهوشی فقط یک دوز از شیاف ایندومتاسین ۱۰۰ mg (که البته در کودکان دوز دارو براساس وزن آنها مطابقت داده شد) گرفتند و گروه شاهد (۴۵ نفر) هیچ داروی مسکنی قبل از عمل نگرفتند. طول مدت جراحی همه آنها کمتر از یک ساعت و روش بیهوشی هم در همه آنها یکسان بود. لازم به ذکر است که چون شیاف دارونما در دسترس نبود در گروه شاهد از دارونما استفاده نشد. روش جمع آوری اطلاعات با مراجعه به پرونده بیماران و ثبت مقدار مسکنی که در ۲۴ ساعت اول پس از عمل گرفتند صورت گرفت و در ۲۴ ساعت اول پس از عمل که به سه قسمت ۸ ساعته تقسیم شد نمره درد بیمار بر اساس درجه بندی Flacc معین گردید (۱۸). این جدول دارای ۵ متغیر است که بر اساس علائم مریض هر متغیر نمره صفر تا ۲ می گرفت و سپس عدد هر ۵ متغیر با همدیگر جمع می شد طبیعتاً حداقل نمره دردی که مریض می گرفت صفر و حداکثر آن ۱۰ بود. اگر بیمار درجه دردش ۲-۰ بود هیچ مسکنی دریافت نمی کرد و اگر نمره بین ۵-۳ داشت NSAIDs می گرفت و اگر نمره حدود ۷-۶ داشت ترامادول و اگر نمره بالای ۷ داشت مخدر (پتیدین) می گرفت. از آنجا که مخدرهای بکار رفته مختلف بودند در میان متغیرها بخشی هم بنام دوز معادل گنجانده شد که بر اساس آن نیاز به مخدرها در کل سنجیده شد از طرف دیگر چون بعضی

کوتاه شدن زمان صرف شده در واحد مراقبتهای پس از بیهوشی، واحد مراقبتهای ویژه و بیمارستان، هزینه ها نیز کاهش می یابد (۵،۶).

موارد استفاده بالینی مخدرها را می توان در دسته های زیر خلاصه کرد (۷):

- الف) ایجاد بی دردی قبل یا بعد از جراحی
- ب) القاء و نگهداری بیهوشی بخصوص در بیماران مبتلا به اختلال شدید قلبی
- ج) مهار فعالیت سیستم عصبی سمپاتیک
- د) بعنوان مکمل داروهای هوشبر استنشاقی برای نگهداری بیهوشی

از جمله عوارض این داروها می توان از افت فشارخون وضعیتی، کاهش ضربان قلب، کاهش تعداد تنفس، تهوع و استفراغ، گرفتگی عضلات سینه ای - شکمی (بخصوص اگر با مقدار بالا و به سرعت از راه وریدی تجویز شوند)، افزایش تون اسفنکتر مثانه، افزایش تون اسفنکتر پیلور و کاهش حرکات دودی روده که خود منجر به تخلیه تاخیری معده ای روده ای می شود، خارش، حتی مرگ (بخاطر تضعیف تهویه ریوی) و مسئله بسیار مهم وابستگی نام برد (۷).

تجویز مسکن و ایجاد بی دردی قبل از عمل بروز تحریک دردناک در جراحی را کم می کند و درد پس از عمل و نیاز به مسکن بیمار کمتر می شود. امواج درد برخاسته از آسیب بافتی منجر به حساسیت راههای درد محیطی و مرکزی می شود. واژه بی دردی از قبل ایجاد شده (preemptive analgesia) زمانی اطلاق می شود که مسکن قبل از انجام جراحی، به منظور کاهش این حساسیت تجویز شود. به نظر میرسد بخاطر این اثر حفاظتی روی سیستم گیرنده های درد، بی حسی از قبل ایجاد شده این توان را دارد که نسبت به مسکن های مشابه پس از عمل موثرتر باشد (۸). در واقع عده ای از محققین معتقدند شاید اساس فیزیولوژیک و زیست شناختی درد دایمی پس از عمل ریشه در ساعات اولیه آسیب داشته باشد (۹).

داروهای مختلفی جهت ایجاد بی دردی قبل از عمل بکار رفته اند که می توان به NSAIDs (۱۰-۱۲)، اوپیئوئیدها (۷، ۱۳، ۱۴)، پاراستامول (۱۵) و کتامین (۱۶) اشاره کرد. NSAIDs یا داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی با مکانیسم جلوگیری از سنتز پروستاگلاندینها اثرات ضد

نتیجه مطالعه تأثیری نمی گذاشت و با توجه به تعداد کم آنها از این موضوع چشم پوشی شد. در ضمن مدت بستری در همه بیماران یکسان بود و تجویز یا عدم تجویز شیاف ایندومتاسین قبل از عمل تأثیری در مدت بستری نداشت.

با محاسبه دوز معادل مخدرها و بررسی دو گروه مطالعه از نظر نیاز به مخدرها، با استفاده از آزمون آماری، مشخص شد که مصرف شیاف ایندومتاسین قبل از عمل باعث کاهش نیاز به ضد دردهای مخدر پس از عمل می شود ($P < 0/05$). در مورد استفاده از NSAIDs در دو گروه بیماران با استفاده از آزمون آماری، مشخص شد که مصرف ایندومتاسین قبل از عمل باعث کاهش نیاز به NSAIDs بعد از عمل می شود ($P < 0/05$) (جدول ۱).

میانگین سنی بیماران که ایندومتاسین نگرفتند ۲۵/۹ سال با انحراف معیار ۱۴/۲ سال بود و این میانگین در گروه مورد (که شیاف قبل از عمل گرفتند) ۲۸/۶ سال با انحراف معیار ۱۶/۱ سال بود که علت بالا بودن عدد انحراف معیار بخاطر محدوده سنی وسیع در اعضاء این دو گروه می باشد (جدول ۲).

بیماران فقط NSAIDs گرفتند و این دو دارو (مخدر و NSAIDs) قابل معادل سازی نیستند لذا کاهش یا افزایش نیاز به هر کدام جداگانه بررسی شد. لازم به ذکر است که بعد از عمل هم از ایندومتاسین (بعنوان NSAIDs) استفاده شد به عبارت دیگر تنها داروی NSAIDs بکار رفته در این مطالعه ایندومتاسین (فرمهای خوراکی و شیاف) بود.

اطلاعات مربوط به متغیرهای سن، جنس، نوع ماده مخدر، دوز مخدر و دوز معادل آنها، دوز NSAIDs، شدت درد، مدت بستری و اعتیاد جمع آوری شد و اطلاعات بدست آمده ابتدا دسته بندی گردید و سپس با کمک نرم افزار SPSS ۱۳ تجزیه و تحلیل آنها به کمک آزمون های t- paired و chi- square انجام شد.

نتایج:

۴۰٪ بیماران زن و ۶۰٪ آنها مرد بودند. در گروه شاهد زنان ۱۲ نفر و مردان ۳۳ نفر بودند و در گروه مورد ۲۸ زن و ۲۷ مرد وجود داشت. در گروه مورد یک نفر معتاد به مواد مخدر و در گروه شاهد ۳ نفر معتاد وجود داشت، در کل ۴٪ بیماران را تشکیل می دادند که از لحاظ آماری در

جدول ۱: میزان نیاز به انواع مسکن در گروه مورد و گروه شاهد

NSAIDs	تعداد استفاده کننده	میانگین	انحراف معیار	حداقل دوز	حداکثر دوز	مقدار t	ارزش P
مورد	۲۴	۱۶/۸	۲۳/۱	۰	۷۵	۲/۴۱	۰/۰۱۸
	شاهد	۲۳	۳۰/۵	۳۳/۶	۰	۷۵	
Tramadol	۸	۲۰	۵۵/۷	۰	۳۰۰	۰/۹۶	۰/۳۳۹
	شاهد	۷	۳۳/۳	۸۲/۵	۰	۳۰۰	
Morphine	۳	۰/۴۵	۲/۲	۰	۱۵	۱/۶۲	۰/۰۵۳
	شاهد	۵	۲/۴	۷/۱	۰	۳۰	
Methadone	۱	۰/۱۸	۱/۳	۰	۱۰	۲/۸۱	۰/۰۰۶
	شاهد	۸	۲/۵	۶	۰	۲۰	
Pethidine	۱	۰/۹	۶/۷	۰	۵۰	۰/۷	۰/۴۸۴
	شاهد	۲	۸/۳	۱۱/۷	۰	۷۵	
دوز معادل	-	۱/۳	۲/۹	۰	۱۵	۴/۰۵	۰/۰۰۰
	شاهد	-	۶/۲	۸/۳	۰	۳۰	

جدول ۲: مقایسه تأثیر شیاف ایندومتاسین قبل از عمل ارتوپدی و کاهش نیاز به مسکن بعد از عمل ارتوپدی

میانگین سن	انحراف معیار	بیشترین سن	کمترین سن	میانگین دوز معادل مخدر	میانگین دوز NSAID	میانگین نمره درد
۲۸/۶	۱۶/۱	۷۰	۸	۱/۳±۲/۹	۱۶/۸±۲۳/۱	۳/۶
۲۵/۹	۱۴/۲	۸۰	۷	۶/۲±۸/۳	۳۰/۵±۳۳/۶	۶/۲

که در طی عمل جراحی ایجاد می شود شاید منبعی برای درد پس از عمل باشد. آسیب هایی که در جراحی ایجاد می شود سیکلواکسیژناز ۲ را فعال می کنند و طبیعتاً تولید پروستاگلندین را زیاد می کنند و در ادامه ممکن است پروستاگلندین در ایجاد حساسیت در سیستم عصبی مرکزی و محیطی دخیل باشد و از آنجا که NSAIDs تولید پروستاگلندین ها را مهار می کنند می توانند در ایجاد بی دردی پس از عمل (در صورتی که قبل یا حوالی عمل تجویز شوند) موثر باشند و حتی آنها را بعنوان داروی ایده آل جهت preemptive analgesia مطرح کنند (۱۱،۱۲،۲۱). در مطالعاتی که مومینیچ و همکاران (۱۹) انجام دادند تقریباً همسو با یکدیگر نشان دادند که نمره درد بلافاصله پس از عمل با تجویز مسکن قبل از عمل در مقایسه با تجویز مسکن پس از عمل اختلاف واضحی ندارد که این نتیجه برعکس نتیجه تحقیق ما است. از طرف دیگر مطالعه ای نشان داد که تجویز یک NSAIDs پیش از عمل سود بیشتری نسبت به تجویز آن پس از عمل دارد (۲۲) این اختلاف نظر یا بهتر بگوئیم اختلاف نتیجه ای که در این مطالعات وجود دارد شاید به این خاطر باشد که عوامل متعددی در ایجاد یا جلوگیری از ایجاد بی دردی قبل از عمل نقش دارند که از جمله آنها می توان به نوع و مدت جراحی ، وسعت آسیب بافتی ، زمان و روش تجویز و طبیعت داروهای استفاده شده ، تداخل دارو یا داروهای دیگری که موقع القاء بیهوشی و طی عمل جراحی استفاده می شوند اشاره کرد. همه این عوامل با حالتهای فیزیولوژیک احساسی و روان شناختی فرد تداخل می کنند (۱۹) تفاوتهای جزئی در وضعیت اولیه میزبان ، شدت ، کیفیت و درک محرک دردناک می تواند تفاوت های بزرگ در درک نهائی درد ایجاد کند کنترل بسیاری از این عوامل مشکل است و ممکن است عامل این اختلافات باشد (۲۳). بسیاری NSAIDs را جهت ایجاد بی دردی قبل از عمل مناسب نمی دانند چون معتقدند این داروها به خاطر اثر ضد پلاکتی که دارند شانس خونریزی حین عمل را زیاد می کنند ولی مشابه مطالعه ما بسیاری از مطالعات انجام گرفته نشان داده اند که تجویز یک دوز منفرد NSAIDs قبل از عمل در مقایسه با گروه شاهد که دارونما گرفتند شانس خونریزی را زیاد نمی کنند و در این مطالعه نیز چون عمل جراحی باز انجام نشده است از آنها استفاده شده

با استفاده از آزمون آماری رابطه ای بین سن بیمار و نیاز به مسکن و نمره درد به دست نیامد ($P = 0/378$). بر اساس جنس در میان کل بیماران که ۴۰٪ آنها زن و ۶۰٪ مرد بودند با استفاده از آزمون آماری ، میانگین نیاز به مسکن و میانگین نمره درد ، در زن و مرد در گروهی که شیاف ایندومتاسین قبل از عمل دریافت کرده بودند اختلاف معنی داری وجود نداشت ($P > 0/05$).

در این مطالعه متوسط نمره درد در گروه مورد ۳/۶ و در گروه شاهد ۶/۲ بود که با استفاده از آزمون آماری مشخص شد که تجویز شیاف ایندومتاسین قبل از عمل ارتوپدی (شکستگی کالیس) باعث کاهش نمره درد پس از عمل می شود . ($P < 0/05$) (جدول ۳).

جدول ۳: مقایسه اثر تجویز شیاف ایندومتاسین قبل از عمل ارتوپدی شکستگی کالیس در کاهش درجه درد پس از عمل

	تعداد	متوسط نمره درد	انحراف معیار
مورد	۵۵	۳/۶	۲/۲
شاهد	۴۵	۶/۲	۲/۳

بحث:

اکثر مطالعات تجربی اثر مهاری بی دردی از قبل ایجاد شده روی گسترش درد پس از آسیب از جمله عمل جراحی را نشان داده اند (۱۶) که این خود از این فرضیه ما که می توان با تجویز دوز معمولی از یک مسکن با قدرت متوسط و یا حتی ضعیف قبل از عمل جراحی از ایجاد درد پس از عمل جراحی جلوگیری کرد یا حداقل آن را کاهش داد حمایت می کند. اما مشکل آنجاست که همه مطالعات این موضوع را تأیید نمی کنند (۱۹، ۲۰) شاید این مسئله بدین خاطر باشد که از یک طرف گیرنده های درد پس از جراحی تحریکشان ادامه دارد و از طرف دیگر اثر مسکن هایی که ماقبل از جراحی تجویز شده است از بین رفته باشد (۱۹، ۲۰) و این موضوع باعث شود که بی دردی که قبل از عمل ایجاد شده کمرنگ شود و یا حتی اصلاً از بین برود. شاید این سؤال مطرح شود که چرا NSAIDs برای ایجاد بی دردی قبل از عمل بکار میرود؟ (همانطور که در این مطالعه هم استفاده شد) در مطالعه حاضر مشابه بسیاری از مطالعات دیگر ثابت شد این داروها اثر بی دردی قبل از عمل دارند اینک چرا موثرتر واقع می شوند بسیاری از محققین معتقدند واکنش های التهابی

- of an anesthesiology based postoperative pain management service. *Anesthesiology* 1988; 68: 100-106
7. Reves G. Basic and principal of anesthesia. Miller RD, Anesthesia. 6th ed. New York: McGraw- Hill, 2000:60-62
 8. Dahl JB, Moiniche S. Preemptive analgesia. *Br Med Bull* 2004 ;13(17):13-27.
 9. Niv D, Devor M. Transition from acute to chronic pain. In: Aronoff GM (ed). Evaluation and treatment of chronic pain. 2nd ed. Baltimore: Williams and Wilkins, 1998.
 10. Murphy DF, Medley C. Preoperative indomethacin for pain relief after thoracotomy, comparison with postoperative indomethacin. *Br J Anaesth* 1993 ; 70:298-300
 11. Buvanendran A, Kroin JS, Tuman KJ, Lubenow TR, Elmofly D, Morie M, et al. Effect of perioperative administration of a selective cyclooxygenase 2 inhibitor on pain management and recovery of function after knee replacement. *JAMA* 2003; 290:2411-2418
 12. Ochroch EA, Mardini IA, Gottschalk A, what is the role of NSAIDs in preemptive analgesia. *Drugs* 2003; 63(24):2709-23
 13. Sumihisa A. Effect of low dose intravenous ketamine and opioides in postoperative pain relieves. *Br J Anaesth* 2007; 73:767-70
 14. Ethem LA. Effect of low dose intravenous morphine for postoperative pain relieve in tubal ligation. *Br J Anaesth* 2007; 73:767-70
 15. Collins SL, Edward JE. Single dose dextropropoxyphene alone with paracetamol after post operative pain. *Br J Anaesth* 1994; 73:767-70
 16. Katz J, Kavanagh BP, Sandler AN. Preemptive analgesia clinical evidence of neuroplasticity contributing to post operative pain. *Anesthesiology* 1992; 77: 439-446
 17. Jscskson RI, Janson D. Analgesic-antipyretic and anti-inflammatory agents. In: Hardman JE, Limbird LE, (eds). Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. Philadelphia: Mc-Graw Hill, 2009. 687-751
 18. Hicks CL, Woods G, Bradford D, Kenet A, Smith W, Rose S, et al. The faces pain scale-revised: toward a common metric in pain measurement. *J Pain* 2003;93:173-183.
 19. Moiniche S, Kehlet H, Dahl JB. A qualitative and quantitative systematic review of preemptive analgesia for post operative pain relief : the role of timing of analgesia. *Anesthesiology* 2002; 96: 725-41
 20. Pertunen K, Nilsson E, Kalso E. IV diclofenac or ketorolac for pain after thoracoscopic surgery. *Br J Anaesth* 1999; 82:221-7
 21. Lau H, Wong C, Goh Lc, Patil NG, Le F. prospective randomized trial of preemptive analgesia following ambulatory inguinal hernia repair : intravenous ketorolac versus diclofenac sup-

است(۲۴-۲۶) پس ما نباید از این موضوع ترس داشته باشیم که با دادن یک دوز NSAIDs قبل از عمل شانس خونریزی حین عمل را زیاد می کنیم.

بیماران بستری در بیمارستان در طی مدت اقامت در بیمارستان معمولاً داروها را بصورت وریدی دریافت می کنند اما این داروها علیرغم محاسنی که دارند مشکلاتی از جمله قیمت بالا، خطر ایجاد التهاب بافتی (cellulites)، التهاب عروقی (phlebitis) و عفونت خونی دارند با نظر به این موضوع جایگزین کردن یا کاهش تزریق وریدی در ذهن شکل می گیرد در بعضی تحقیقات فرم های تجویز دارو مثل شیاف با فرم تجویز وریدی در ایجاد بی دردی مقایسه شده اند از این دسته می توان به مطالعه ای که لو و همکاران انجام دادند اشاره کرد وی ثابت کرد فرمهای دارو بصورت شیاف اثری معادل فرمهای تزریقی بصورت وریدی دارند (۲۱) ما هم با نظر به این موضوع از شیاف استفاده کردیم.

نتیجه نهایی:

تجویز یک دوز از شیاف ایندومتاسین ۱۰۰mg قبل از عمل جراحی شکستگی کالیس، شدت درد و میزان نیاز به مسکن را در دوره پس از عمل(۲۴ ساعت اول) کاهش می دهد. بهتر است مشابه این مطالعه را روی بیماران با جراحی های دیگر انجام دهیم و در صورت داشتن نتایج مشابه با این مطالعه از آثار بالینی سودمند این روش استفاده کنیم.

منابع:

1. Ready LB, Ashburn M, Caplan RA, Collins T, Stewart J, Terry H, et al. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting. *Anesthesiology* 1995; 82:1071-1081
2. Tuman KJ, McCarthy RJ, March R, Harris T, Kevin J, Edwarda R. Effects of epidural anesthesia and analgesia on coagulation and outcome after major vascular surgery *Anesth Analg* 1991; 73: 696-704
3. Yeager Mp, Glass DD, Nefi PK, Allen J, Harvey E, Johnson L, et al. Epidural anesthesia and analgesia in high risk surgical patients. *Anesthesiology* 1987; 66: 729-736
4. Reves G. Basic and principal of anesthesia. Miller RD, Anesthesia. 6th ed. New York: McGraw- Hill, 2000:221-228
5. Lubenow TR, Lvankovich AD. Organization of an acute pain management service. In : Stoeltling PK, Barash PG, Gallagher TJ, (eds). Advances in anesthesia. St Louis: Mosby, 1991, 8:1-28
6. Ready LB, Oden R, Chadwich HS. Development

- pository. ANZ J Surg 2002 ; 72(10): 704-7
22. Gilibert MA, Sanchez PC. Effect of low dose intravenous ketamine in postoperative analgesia for hysterectomy and an adnexectomy. Rev Esp Anesthesiol Reanim 2002; 49(5): 247-53
 23. Hanlon O, Thambipillai T, Colbert ST, Keane PW, Given HF. Timing of pre emptive tenoxicam is important for postoperative analgesia. Can J Anaesth 2001; 48(2):162-6
 24. Elhakim M, Nafie ML. IV tenoxicam for analgesia during caesarean section. Br J Anaesth 1995; 74:643-6.
 25. Tarkkila P, Sarnivara L. Ketoprofen , diclofenac or ketorolac for pain after tonsillectomy in adults? Br L Anaesth 1999; 82:56-60
 26. Ferreira SH, Nakamura M, Abreau, Castro MS. The hyperalgesic effects of prostacyclin and PGE2. Prostaglandins 1978; 16:31-37