



Fleksibl Sistoskopide Lidokainli Üretral Jel ile Lidokainli Jel-İntramusküler Diklofenak Kombinasyonunun Analjezik Etkinliğinin Karşılaştırılması

Comparison of Local Anesthetic Efficacy of Lidocaine Gel and Lidocaine Gel-Intramuscular Diclofenac Combination in Patients Undergoing Flexible Cystoscopy

Arif Özkan¹ , Nusret Can Çilesiz¹ , Arif Kalkanlı¹ , Kadir Ömür Günseren² , Özkan Onuk³ , Aydın İsmet Hazar¹ , Mustafa Bahadır Can Balcı¹ 

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Üroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

²Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, Bursa, Türkiye

³Yeni Yüzyıl Üniversitesi Tıp Fakültesi, Üroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

Cite this article as: Özkan A, Çilesiz NC, Kalkanlı A, Günseren KÖ, Onuk Ö, Hazar Aİ, et al. Comparison of local anesthetic efficacy of lidocaine gel and lidocaine gel-intramuscular diclofenac combination in patients undergoing flexible cystoscopy. JAREM 2018; 8(3): 157-60.

ÖZ

Amaç: Bu çalışmada fleksibl sistoskopi uygulanan erkek hastalarda %2 lidokainli jel ve %2 lidokainli jel-diklofenak kombinasyonunun ağrı üzerine etkilerini araştırılması amaçlandı.

Yöntemler: 04/2016 ve 04/2017 tarihleri arasında altüriner sistem semptomları ve mesane tümörü nedeniyle kontrol fleksibl sistoskopi uygulanan erkek hastalar alındı. Aktif üriner enfeksiyonu olan, üretra darlığı olan, sistoskopi esnasında biyopsi, kateter çekme ya da yerleştirme gibi ilave işlem uygulanan, mükerrer sistoskopileri olan ve duyuşal nörolojik defisiti olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar kullanılan analjezi türüne göre 2 gruba ayrıldı. Grup I'deki 116 hastaya %2 lidokainli jel, grup II'deki 109 hastaya jele ilaveten intramusküler 75 mg diklofenak uygulandı. Jel grubunda işlemden 15 dakika önce ve hemen işlem öncesi üretraya 10'ar cc %2 lidokainli jel instile edildi. Diğer gruba ise aynı jel instilasyonuna ilaveten yarım saat önce intramusküler 75 mg diklofenak uygulandı. Tüm işlemler aynı ürolog tarafından gerçekleştirildi. İşlem sonrası hastalara VAS skorları dolduruldu ve gruplar karşılaştırıldı.

Bulgular: Grup I'deki hastaların ortalama yaşları $61 \pm 13,1$ yıl iken Grup II'de $59 \pm 13,2$ yıldır ($p=0,060$). Ortalama işlem süresi Grup I'de $341 \pm 42,7$ ve Grup II'de $342 \pm 51,1$ saniyeydi ($p=0,586$). Gruplar arasında ağrı skorları arasında istatistiksel olarak fark saptandı. (Grup I: $6,1 \pm 2,5$, Grup II: $4,3 \pm 1,7$, $p < 0,001$).

Sonuç: Erkeklerde fleksibl sistoskopide %2 lidokainli jel kullanımına yarım saat önceden yapılan intramusküler diklofenak ilavesi ile sadece üretral jele nazaran daha etkili bir analjezi sağlanmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Fleksibl sistoskopi, analjezi, lidokainli jel, diklofenak

ABSTRACT

Objective: In this study, we aimed to investigate the effects of 2% lidocaine gel only and 2% lidocaine gel-diclofenac combination on pain in male patients undergoing flexible cystoscopy.

Methods: The records of male patients who underwent flexible cystoscopy for lower urinary system symptoms and bladder tumor control cystoscopy between April 2016, and April 2017, were reviewed. Patients with active urinary infection, urethral stricture, additional procedures during cystoscopy like biopsy, catheter withdrawal, or insertion, and sensory neurological defects were excluded from the study. Patients were divided into two groups according to the analgesic used. Overall, 116 patients in Group I were treated with 2% lidocaine gel, and patients in Group II were treated with 2% lidocaine gel and intramuscular diclofenac. In the gel group, 10 cc of 2% lidocaine gel was instilled into the urethra 15 min before the procedure and immediately before the procedure. In the other group, 75 mg diclofenac was intramuscularly administered 30 min before the 2% lidocaine gel instillation. All operations were performed by the same urologist. VAS scores were filled after the procedure, and the groups were compared.

Results: The mean age of the patients was 61 ± 13.1 years in Group I and 59 ± 13.2 years in Group II ($p=0.060$). The mean duration of the procedure was 341 ± 42.7 in Group I and 342 ± 51.1 in Group II ($p=0.586$). There was a statistically significant difference between the groups in pain scores (group I: 6.1 ± 2.5 ; group II: 4.3 ± 1.7 ; $p < 0.001$).

Conclusion: Intravenous administration of diclofenac, which was performed 30 min before the use of 2% lidocaine gel in males undergoing flexible cystoscopy, provides more effective analgesia than urethral gel alone.

Keywords: Flexible cystoscopy, analgesia, lidocaine gel, diclofenac

ORCID IDs of the authors: A.Ö. 0000-0001-6534-5403; N.C.Ç. 0000-0003-2115-698; A.K. 0000-0001-6509-4720; K.Ö.G. 0000-0001-8673-3093; Ö.O. 0000-0001-6497-0418; A.İ.H. 0000-0001-5193-2340; M.B.C.B. 0000-0003-0395-1154.



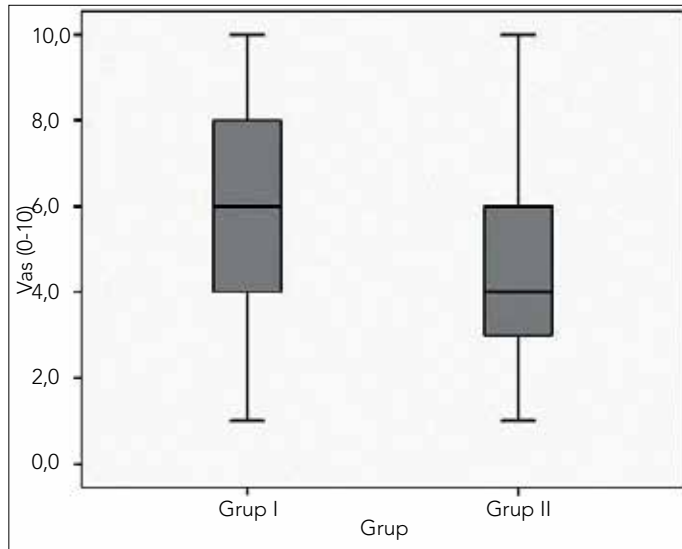
Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Arif Özkan,
E-posta: arifozk@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received Date: 19.03.2018 Kabul Tarihi / Accepted Date: 11.06.2018
© Telif Hakkı 2018 Sağlık Bilimleri Üniversitesi Gaziosmanpaşa Taksim Eğitim ve Araştırma Hastanesi.
Makale metnine www.jarem.org web sayfasından ulaşılabilir.
© Copyright 2018 by University of Health Sciences Gaziosmanpaşa Taksim Training and Research Hospital. Available on-line at www.jarem.org
DOI: 10.5152/jarem.2018.2056

GİRİŞ

Günlük üroloji pratiğinde gerek alt üriner sistem semptomlarının teşhisi gerekse mesane tümörü teşhis ve takiplerinde sistoskopi kolay, güvenilir ve efektif bir metod olarak yıllardır günün birlik işi olarak yapılmaktadır(1). 1990lı yılların ortalarına kadar genellikle rijit aletlerle yapılırken günümüzde fleksibl aletler ofis koşullarında kullanılmaktadır (2). İşlem ağrılı ve hasta açısından konforsuz bir durumdur. Fleksibl aletlerin kullanımıyla bu ağrı azalmıştır. Ancak genellikle ofis ortamında ya da poliklinik şartlarında yapılan bir müdahale olduğundan anestezi ve analjezi yönetimi oldukça önemlidir. Kadınlarda muhtemelen kısa üretral yoldan dolayı sistoskopi işlemi erkeklerle nazaran daha konforlu ve ağrısız olmaktadır (3). 1884'te ilk sistoskopi kokain anestezisiyle yapıldıktan bugüne kadar en uygun analjezi ve anestezi araştırılmaktadır. Ancak, sistoskopi öncesinde kullanılan anestetik maddenin miktarı, cinsi ve anestezi süresiyle ilgili net bir fikir birliği yoktur. Günümüzde topikal lidokain jel hem lubrikan hem de lokal anestetik etkisinden dolayı sistoskopide en sık kullanılan maddedir (4). Ancak intramusküler non-steroidal anti-inflamatuvar (NSAII) ilaçların kullanımıyla alakalı çok veri yoktur.

Bu çalışmanın amacı; fleksibl sistoskopi yapılan erkek hastalarda hissedilen ağrının kontrolünde intraüretral lokal anestetik jelle ilaveten intramusküler diklofenak kullanımının üstün olup olmadığını ortaya koymaktır.



Şekil 1. Grup I ve Grup II'nin VAS dağılımları

YÖNTEMLER

Çalışmaya Nisan 2016-Nisan 2017 tarihleri arasında alt üriner sistem semptomları nedeniyle tanınan ya da mesane tümörü nedeniyle kontrol amaçlı fleksibl sistoskopi yapılan 209 erkek hasta incelendi. Çalışma Helsinki Bildirgesi' ne uygun olarak yapılmıştır. Aktif üriner enfeksiyonu olan, üretra darlığı olan, sistoskopi esnasında biyopsi, kateter çekme ya da yerleştirme gibi ilave işlem uygulanan, mükerrer sistoskopileri olan ve duyuşal nörolojik defisiti olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Hastalar kullanılan analjezi türüne göre demografik özellikleri benzer 2 gruba ayrıldı. Çalışmaya ilgili bilgilendirme ve yazılı onam alındıktan sonra hastalara işlem öncesi mesaneleri boşaltıldı. İlk gruptaki (Grup I) 116 hastaya %2 lidokainli jel, ikinci gruptaki (Grup II) 93 hastaya jelle ilaveten intramusküler 75 mg diklofenak uygulandı. Grup I' de işlemden 15 dakika önce ve hemen işlem öncesi üretraya 10 cc %2 lidokainli jel instile edildi, üretral kaçıışı engellemek amacıyla steril gaz kullanarak glans penisine kompresyon yapıldı. Grup II'ye ise aynı jel instilasyonuna ilaveten işlemden 30 dakika önce intramusküler 75 mg diklofenak uygulandı. Tüm işlemler aynı ürolog tarafından 15,5 f fleksibl sistoskopiyle gerçekleştirildi. İşlem sonrası yapılan işlem ile ilgili uygulama sırasında hissettikleri ağrı değerlendirmesi için kullanılan ve 10 aşamadan oluşan vizuel analog ağrı skalası (VAS) hakkında bilgi verildi skorlar kaydedildi ve gruplar karşılaştırıldı.

İstatistiksel Analiz

Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan, en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı Kolmogorov-Smirnov test ile ölçüldü. Nicel verilerin analizinde Mann-Whitney U test kullanıldı. Nitel verilerin analizinde ki-kare test kullanıldı. Analizlerde Statistical Package for Social Sciences versiyon 22.0 (IBM SPSS Corp.; Armonk, NY, USA) programı kullanıldı. İstatistiksel analizde p değeri 0,05'den küçük ise aradaki fark anlamlı kabul edildi (p<0,05).

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 209 hastanın 116'sine (%55,5) mesane tümörü nedeniyle kontrol sistoskopi, diğer 101 hastaya (%44,5) ise alt üriner semptomları nedeniyle diagnostik sistoskopi yapıldı. Grup I 116 hasta, Grup II 93 hasta içeriyordu. Grup I' de yaş ortalaması 61±13,1 (27-85 med:65) yıl iken Grup II'de 59±13,2 (28-83, med:60) yıl idi. Grup I' de sistoskopi süresi 341±42,7sn (250-400, med:350) saniye iken Grup II'de 342±51,1 (250-550, med:345) saniye idi. İki grup arasında yaş ve işlem süresi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,60 p=0,586). Grup I'de VAS değeri

Tablo 1. Çalışma gruplarının demografik ve klinik verileri

	Grup I (n=116)		Grup II (n=93)		p
	Ort.±SS	Med(Min-Maks)	Ort.±SS	Med(Min-Maks)	
VAS	6,1±2,5	6 (1-10)	4,3±1,7	4 (1-10)	0,000
Yaş	61±13,1	65 (27-85)	59±13,2	60 (28-83)	0,060
Süre (sn)	341±42,7	350 (250-400)	342±51,1	345 (250-550)	0,586
Sistoskopi nedeni					
Mesane tümörü kontrol,n(%)	60 (%51,7)		48 (%51,6)		0,987
AÜSS diagnostik, n(%)	56 (%48,3)		45 (%48,4)		

6,1±2,5 (1-10, med=6) iken Grup II'de 4,3±1,7 (1-10, med=4) idi. VAS değerlerine bakıldığında diklofenak yapılan grupta VAS değeri istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p=0,000$) (Şekil 1). Grupların karşılaştırmalı verileri Tablo 1'de özetlenmiştir.

TARTIŞMA

Lokal sistoskopi üroloji pratiğinde çok yaygın kullanılan bir prosedürdür (5). Rijit sistoskopi özellikle erkek hastalarda ağırlı bir işlem olduğundan sedasyon gereksinimi olabilecek bir işlemdir. Buna karşın fleksibl sistoskopi kolay, güvenli ve etkili bir yöntem olduğu kadar rijit sistoskopi ile karşılaştırıldığında daha ağrısız bir prosedürdür (6). Ayrıca fleksibl sistoskopi ile daha az kalibreli aletler kullanılmakta hasta konforunun yanı sıra artan hasta tolerasyonundan dolayı daha global bir görüş ile incelemek mümkün olmaktadır (7).

Sistoskopide üretral jel instilasyonu işlem kolaylığı ve ağrıyı azalttığından dolayı kullanılmaktadır. %2 yoğunlukta lidokain jel 1949'dan beri kullanılmaktadır (8). Sonrasında dozajlaması, uygulama süresi, ısı ve daha birçok parametreye çeşitli çalışmalarca incelenmiştir. Yapılan çalışmalarda genellikle 10 mL'ye göre 20 mL lidokainli jelin ağrı açısından daha uygun olduğu gösterilmiş olup ortalama 16 mL uygulamanın en uygun miktar olduğu gösterilmiştir (9, 10). Yine çeşitli çalışmalar jelin üretrada 10-15 dak tutmanın minimal daha faydalı olduğu gösterilmiştir (4). Ancak transüretral topikal analjeziklerin mukozal emilimleri yavaş olduğundan 15-60 dak sonra maksimum seviyeye ulaşmaktadır (11). Hastalara transüretral olarak verilen lidokain jelin 15 dakikadan fazla olduğunda fleksibl sistoskopinin daha konforlu olduğu gösterilmiştir (12). Çalışmamızda 15 dak bekleme süresi ile toplamda 20 mL kullandık.

Lokal üreteroskopi pelvis içerisinde ancak kraniele doğru migrate olmuş J stent çekilmesi işlemi kadın ve erkeklerde ağrı açısından farksız sonuçlanırken, fleksibl sistoskopi erkeklerde muhtemel uzun üretral yol nedeniyle daha ağırlı bir işlemdir (13, 14). Çalışmamıza sadece erkek hastaları olarak uzun üretral yolu da katarak diklofenak etkinliğini göstermek istedik.

Komiya ve ark. (15) yaptıkları çalışmada oral zaltoprofen kullanımının lokal rijit sistoskopide ağrı skorunu etkili düşürdüğünü göstermiştir. Aynı şekilde oral diklofenak kullanımının lokal sistoskopiyle J stent çekilmesi işleminde, işlem esnasında ve sonrasındaki 24 saat boyunca ağrıyı azaltıcı etkisi olduğu gösterilmiştir (16). Nadeem ve ark. (17) yaptıkları bir fleksible sistoskopi çalışmasında supozituvur diklofenak kullanımının fleksibl sistoskopi işleminde ağrıyı etkili olarak azalttığını göstermişlerdir. Cerrahi travma sonrası periferik ağrı reseptörlerini duyarlı hale getiren prostaglandin salınımına neden olan siklooksijenaz-2 (COX-2) enzimi indüklenir. Sonrasında esas olarak N-metil-D-aspartat (NMDA) ve nörokinin reseptörleri üzerinden merkezi duyarlılaşma olur ve ağrı oluşur (18). NSAİİ'ler, cerrahi travmadan önce prostanooidlerin erken üretimini daha etkili bir şekilde inhibe ederek, hem periferik hem de merkezi duyarlılaşma ve hiperaljezinin gelişmesini engeller. Ayrıca nosiseptif impulsları bloke eder, opioidler tarafından nosiseptif nöronların eşliğini artırır, NMDA reseptör antagonistlerini kullanarak salınımını bloke eder ve lokal inflamasyonu bastırır. NSAİİ'lerle ağrısız cerrahi sonrası bir durum üretmek mümkündür (18, 19). Diklofenak ve zaltoprofen, benzer farmakokinetik profillere sahiptir. Oral olarak emilir ve proteinlere bağlanır. Bunlar yüksek oranda protein bağlı ve UGT2B7 ve CYP2C9 tarafından metabolize edilir. İlacın çoğu,

değişmemiş formda idrarda sadece küçük bir fraksiyonu elimine edilen gliko-konjuge ve sülfat metabolitlerine biyotransforme edilir. Diklofenak ve zaltoprofenin idrar yolunda lokal etkisi olmadığı bulunmuştur (20, 21). Çalışmada sadece intramusküler diklofenak kullanılmıştır. Diklofenak nonspesifik bir COX inhibitörüdür. Parenteral verilen diklofenak kısa sürede maksimal plazma seviyesine ulaşır ve etkisi oral uygulamalardan çok daha hızlı başlar (22). Hastalara önceden diklofenak verildiğinden kısa süre sonra analjezik etki başlar ve fleksibl sistoskopi lidokainli jelle ilave olarak daha konforlu ve ağrısız yapılabilir. Biz, çalışmamızda işlem öncesi intramusküler diklofenak kullanımının fleksibl sistoskopi öncesi ağrı azaltıcı olarak efektif olduğunun gösterdik.

SONUÇ

Intramusküler diklofenak fleksibl sistoskopide ağrıyı azaltmak amacıyla kullanılabilir basit ve etkili bir yöntemdir. Hem hasta uyumunu arttırdığından hem de ağrının daha iyi tolere edilebilmesinden dolayı fleksibl sistoskopi öncesi rutin kullanımını tavsiye etmekteyiz.

Etik Komite Onayı: Yazarlar çalışmanın World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects", (amended in October 2013) prensiplerine uygun olarak yapıldığını beyan etmişlerdir.

Hasta Onamı: Çalışmaya katılan hastalardan yazılı onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Fikir - A.Ö.; Tasarım - A.Ö.; Denetleme - A.Ö., Ö.O.; Kaynaklar - A.K., A.İ.H.; Malzemeler - A.K., M.B.C.B.; Veri Toplanması ve/veya İşlemesi - K.Ö.G., Ö.O.; Analiz ve/veya Yorum - K.Ö.G.; Literatür Taraması - N.C.Ç.; Yazıyı Yazan - A.Ö., N.C.Ç.; Eleştirel İnceleme - M.B.C.B., A.İ.H.

Çıkar Çatışması: Yazarların beyan edecek çıkar çatışması yoktur.

Finansal Destek: Yazarlar bu çalışma için finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

Ethics Committee Approval: Authors declared that the research was conducted according to the principles of the World Medical Association Declaration of Helsinki "Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects", (amended in October 2013).

Informed Consent: Written informed consent was obtained from patients who participated in this study.

Peer-review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Concept - A.Ö.; Design - A.Ö.; Supervision - A.Ö., Ö.O.; Resources - A.K., A.İ.H.; Materials - A.K., M.B.C.B.; Data Collection and/or Processing - K.Ö.G., Ö.O.; Analysis and/or Interpretation - K.Ö.G.; Literature Search - N.C.Ç.; Writing Manuscript - A.Ö., N.C.Ç.; Critical Review - M.B.C.B., A.İ.H.

Conflict of Interest: The authors have no conflict of interest to declare.

Financial Disclosure: The authors declared that this study has received no financial support.

KAYNAKLAR

1. Bhomi KK, Rizal S, Pradhan M, Rijal A, Bhattachan CL. Pain during rigid cystoscopy: a prospective randomized controlled study comparing the benefit of cooled and room temperature lignocaine gel. Nepal Med Coll J 2011; 13: 55-7.

2. Burke DM, Shackley DC, O'Reilly PH. The community-based morbidity of flexible cystoscopy. *BJU Int* 2002; 89: 347-9. [\[CrossRef\]](#)
3. Pliskin MJ, Kreder KJ, Desmond PM, Dresner ML. Cocaine and lidocaine as topical urethral anesthetics. *J Urol* 1989; 141: 1117-9. [\[CrossRef\]](#)
4. Birch BR, Ratan P, Morley R, Cumming J, Smart CJ, Jenkins JD. Flexible cystoscopy in men: is topical anaesthesia with lignocaine gel worthwhile? *Br J Urol* 1994; 73: 155-9. [\[CrossRef\]](#)
5. Gee JR, Waterman BJ, Jarrard DF, Hedican SP, Bruskewitz RC, Nakada SY. Flexible and rigid cystoscopy in women. *JSL S* 2009; 13: 135-8.
6. Fowler CG. Removal of ureteric stents with the flexible cystoscope. *Br J Urol* 1987; 60: 280. [\[CrossRef\]](#)
7. Denholm SW, Conn IG, Newsam JE, Chisholm GD. Morbidity following cystoscopy: comparison of flexible and rigid techniques. *Br J Urol* 1990; 66: 152-4. [\[CrossRef\]](#)
8. Haines JS, Grabstald H. Xylocaine; a new topical anesthetic in urology. *J Urol* 1949; 62: 901-2. [\[CrossRef\]](#)
9. Holmes M, Stewart J, Rice M. Flexible cystoscopy: is the volume and content of the urethral gel critical? *J Endourol* 2001; 15: 855-8. [\[CrossRef\]](#)
10. Brekkan E, Ehrnebo M, Malmström PU, Norlén BJ, Wirbrant A. A controlled study of low and high volume anesthetic jelly as a lubricant and pain reliever during cystoscopy. *J Urol* 1991; 146: 24-7. [\[CrossRef\]](#)
11. Ouellette RD, Blute R Sr, Jaffee S, Bahde C. Plasma concentrations of lidocaine resulting from instillation of lidocaine jelly into genitourinary tract prior to cystoscopy. *Urology* 1985; 25: 490-1. [\[CrossRef\]](#)
12. Choong S, Whitfield HN, Meganathan V, Nathan MS, Razack A, Gleeson M.A. Prospective, randomized, double-blind study comparing lignocaine gel and plain lubricating gel in relieving pain during flexible cystoscopy. *Br J Urol* 1997; 80: 69-1. [\[CrossRef\]](#)
13. Livadas KE, Varkarakis IM, Skolarikos A, Karagiannis E, Alivizatos G, Sofras F, et al. Ureteroscopic removal of mildly migrated stents using local anesthesia only. *J Urol* 2007; 178: 1998-2001. [\[CrossRef\]](#)
14. Goldfischer ER, Cromie WJ, Karrison TG, Naszkiewicz L, Gerber GS. Randomized, prospective, double-blind study of the effects on pain perception of lidocaine jelly versus plain lubricant during outpatient rigid cystoscopy. *J Urol* 1997; 157: 90-4. [\[CrossRef\]](#)
15. Komiya A, Endo T, Kobayashi M, Kim W, Araki K, Naya Y, et al. Oral analgesia by non-steroidal anti-inflammatory drug zaltoprofen to manage cystoscopy-related pain: A prospective study. *Int J Urol* 2009; 16: 874-80. [\[CrossRef\]](#)
16. Karthikeyan VS, Keshavamurthy R, Mallya A, Chikka Moga Siddaiah M, Kumar S, Chandrashekar CR. Efficacy of preprocedural diclofenac in men undergoing double J stent removal under local anesthesia: A double-blind, randomized control trial. *Indian J Urol* 2017; 33: 53-7.
17. Nadeem M, Ather MH. Effect of diclofenac suppository on pain control during flexible cystoscopy-A randomized controlled trial. *F1000Res* 2016; 5: 2834. [\[CrossRef\]](#)
18. Aida S, Baba H, Yamakura T, Taga K, Fukuda S, Shimoji K. The effectiveness of preemptive analgesia varies according to the type of surgery: A randomized, double-blind study. *Anesth Analg* 1999; 89: 711-6. [\[CrossRef\]](#)
19. Ong CK, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: A meta-analysis. *Anesth Analg* 2005; 100: 757-73. [\[CrossRef\]](#)
20. Davies NM, Anderson KE. Clinical pharmacokinetics of diclofenac. Therapeutic insights and pitfalls. *Clin Pharmacokinet* 1997; 33: 184-213. [\[CrossRef\]](#)
21. Furuta S, Akagawa N, Kamada E, Hiyama A, Kawabata Y, Kowata N, et al. Involvement of CYP2C9 and UGT2B7 in the metabolism of zaltoprofen, a nonsteroidal anti-inflammatory drug, and its lack of clinically significant CYP inhibition potential. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54: 295-303. [\[CrossRef\]](#)
22. Idkaidek NM, Amidon GL, Smith DE, Nijab NM, Hassan MM. Determination of the population pharmacokinetic parameters of sustained-release and enteric-coated oral formulations, and the suppository formulation of diclofenac sodium by simultaneous data fitting using NONMEM. *Biopharm Drug Dispos* 1998; 19: 169-74. [\[CrossRef\]](#)