

Perbandingan Gambaran Histopatologi Lambung Tikus Wistar Setelah Pemberian Deksketoprofen dan Ketorolac

Comparison of Wistar Rats Gastric Histopathological Overview After Administration Dexketoprofen and Ketorolac

Taufik Eko Nugroho[✉], Datu Abdul Rahman Hakim, Hari Hendriarto Satoto

Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi, Semarang, Indonesia

[✉]Korespondensi: taufik.anestesi@gmail.com

ABSTRACT

Background: Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are drugs that have the ability to relieve the pain, so it can be used for the management of post-surgical pain. Dexketoprofen and ketorolac are NSAIDs that works by inhibiting the activity of the enzyme cyclooxygenase (COX), either the enzyme cyclooxygenase-1 (COX-1) nor the enzyme cyclooxygenase-2 (COX-2) so that the synthesis of prostaglandin (PG) are also inhibited. PG particularly Prostaglandin E2 (PGE2) is actually a substance for protect the upper gastrointestinal mucosa. Inhibition of PG synthesis would reduce the durability of the mucosa, with effects such as acute gastric mucosal lesions of mild to severe forms.

Objective: To determine differences in wistar rats gastric histopathological overview after administration Dexketoprofen and ketorolac.

Methods: Laboratory experimental research using randomized posttest control group design in 14 male Wistar rats were divided randomly into two groups each group consisting of 7 Wistar rats were given the incision wound. Group I received a dose of 0.9 mg dexketoprofen intramuscularly every 8 hours for 5 days and group II received a dose of 0,54mg ketorolac intramuscularly every 8 hours for 5 days. Once it is done, wistar rats is terminated, the stomach tissue is taken and then the histopatological overview is analized. The normality of statistical data is done by using Shapiro Wilk and different test conducted by using the Independent T Test.

Result: From the test, p value in Independent T Test between group I to group II is $P = 0.029$ so that there is a significant difference between group I and group II.

Conclusion: There is a change in wistar rats gastric histopathological overview after administration dexketoprofen and ketorolac, where changes in gastric histopathological picture on wistar rats dexketoprofen less than ketorolac.

Key words: *cox; dexketoprofen; gastric histopathological overview; ketorolac; NSAIDs*

ABSTRAK

Latar Belakang: Obat anti inflamasi nonsteroid (OAINS) merupakan obat yang memiliki kemampuan untuk mengatasi nyeri, sehingga dapat digunakan untuk pengelolaan nyeri pasca bedah. Ketorolak dan deksketoprofen merupakan OAINS bekerja dengan cara menghambat aktifitas enzim siklooksigenase (COX) baik enzim siklooksigenase-1 (COX-1) maupun enzim siklooksigenase-2 (COX-2) sehingga sintesis dari prostaglandin (PG) juga terhambat. PG khususnya Prostaglandin E₂ (PGE₂) sebenarnya merupakan zat yang bersifat protektor untuk mukosa saluran cerna atas. Hambatan sintesis PG akan mengurangi ketahanan mukosa, dengan efek berupa lesi akut mukosa lambung bentuk ringan sampai berat.¹⁰

Tujuan: Mengetahui perbedaan gambaran histopatologi lambung tikus wistar setelah pemberian deksketoprofen dan ketorolak.

Metode: Dilakukan penelitian eksperimental laboratorik menggunakan *randomized post test control group design* pada 14 ekor tikus wistar jantan yang dibagi menjadi 2 kelompok secara acak masing- masing kelompok terdiri dari 7 ekor tikus wistar yang diberi luka insisi. Kelompok I mendapat deksketoprofen 0,9 mg intramuskular tiap 8 jam selama 5 hari dan Kelompok II mendapat ketorolak dengan dosis 0,54mg intramuskular tiap 8 jam selama 5 hari. Setelah itu dilakukan terminasi serta pengambilan jaringan lambung dan dianalisis gambaran histopatologinya. Uji statistik normalitas data dengan menggunakan *Saphiro wilk*, uji beda dengan menggunakan *Independent T Test*.

Hasil: Dari hasil uji *Independent T Test* didapatkan nilai p antara kelompok I terhadap kelompok II P = 0,029 sehingga terdapat perbedaan yang bermakna antara kelompok I dan kelompok II

Kesimpulan: Terdapat perubahan gambaran histopatologis lambung tikus wistar setelah pemberian deksketoprofen dan ketorolak, dimana perubahan gambaran histopatologi lambung tikus wistar pada pemberian deksketoprofen lebih sedikit dibandingkan dengan ketorolak.

Kata kunci: cox; deksketoprofen; gambaran histopatologi lambung; ketorolak; OAINS

PENDAHULUAN

Di Indonesia, gastropati OAINS merupakan penyebab kedua gastropati setelah *Helicobacter pylori* dan penyebab kedua perdarahan saluran cerna bagian atas setelah ruptur varises oesophagus.¹⁻⁴ Di Amerika Serikat, setiap tahunnya terdapat kurang lebih

100.000 angka kejadian pasien yang dirawat di rumah sakit karena gastropati OAINS dan 16.000 kasus kematian yang disebabkan karena perdarahan gastrointestinal yang disebabkan karena OAINS.⁵⁻⁹ Berdasarkan hal tersebut diatas, maka peneliti ingin mengetahui perbandingan gambaran histopatologi

lambung tikus wistar setelah pemberian deksketoprofen dan ketorolak.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental desain *Randomize Post Test Only Control Group Design* yang II mendapat ketorolak dengan dosis 0,54 mg intramuskuler tiap 8 jam selama 5 hari. Setelah itu dilakukan terminasi serta pengambilan jaringan lambung dan dianalisis gambaran histopatologinya. Uji statistik normalitas data dengan menggunakan *Saphiro wilk*, uji beda dengan menggunakan *Independent T Test*.

HASIL

Penelitian ini dilakukan selama bulan Oktober 2016 di jurusan Biologi Fakultas MIPA UNNES dan Laboratorium Patologi Anatomi RSUP Dr. Kariadi Semarang. Sampel penelitian sebanyak 14 ekor tikus wistar jantan yang terdiri dari 2 kelompok antara lain kelompok I yang diberikan injeksi deksketoprofen intramuskuler selama 5 hari dan kelompok II yang diaberi injeksi ketorolak

menggunakan 14 ekor tikus wistar jantan yang dibagi menjadi 2 kelompok secara acak masing- masing kelompok terdiri dari 7 ekor tikus wistar yang diberi luka insisi. Kelompok I mendapat deksketoprofen 0,9 mg intramuskular tiap 8 jam selama 5 hari dan Kelompok intramuskuler selama 5 hari. Hasil pengamatan dimasukkan ke dalam tabel skoring integritas epitel mukosa lambung menurut *Barthel Manja* (Tabel 1).

Kemudian data diolah dengan menggunakan SPSS 13.0 dan dilakukan uji normalitas data. Uji normalitas ditujukan untuk mengetahui apakah data parameter klinis atau laboratoris berdistribusi normal. Uji normalitas telah dilakukan dengan menggunakan uji *Saphiro Wilk* (Tabel 2).

Dari tabel uji normalitas *Saphiro Wilk* didapatkan nilai $p > 0,05$, maka dapat disimpulkan bahwa distribusi data yang didapatkan normal, sehingga memenuhi syarat untuk dilanjutkan dengan uji *Independent T Test* (Tabel 3).

Tabel 1. Gambaran integritas epitel mukosa lambung menurut skoring Barthel Manja

Tikus	Kelompok Deksketoprofen					Kelompok Ketorolak							
	LP 1	LP 2				LP 3	LP 4	LP 5	LP 1	LP 2	LP 3	LP 4	LP 5
I	0	1				0	0	0	0	1	0	0	1
II	0	0	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	
III	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
IV	0	1	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	
V	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	
VI	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	
VII	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	

Tabel 2. Uji normalitas

Kelompok	Mean ± SD	Median (min – maks)	Shapiro-Wilk p
Deksketoprofen	0,14 ± 0,15	0,2 (0 – 0,4)	0,086*
Ketorolak	0,34 ± 0,15	0,4 (0,2 – 0,4)	0,086*

Keterangan:

*Signifikan $p > 0,05$ diukur dengan menggunakan uji normalitas *Saphiro Wilk*

Tabel 3. Hasil uji antar kelompok perlakuan

Kelompok	Mean ± SD	p
Deksketoprofen	0,14 ± 0,15	0,029*
Ketorolak	0,34 ± 0,15	

Keterangan :

*Signifikan $p < 0,05$ diukur dengan menggunakan uji *Independent T Test*

Dari tabel uji *Independent T Test* antar kelompok perlakuan didapatkan nilai $p < 0,05$ sehingga dapat disimpulkan bahwa didapatkan perbedaan yang bermakna antara kelompok yang mendapatkan deksketoprofen dengan kelompok yang mendapatkan ketorolak, dimana pada pemberian ketorolak memiliki kerusakan histopatologi lambung lebih besar jika dibandingkan dengan pemberian deksketoprofen.

PEMBAHASAN

Berdasarkan hasil pengamatan histopatologi sel mukosa lambung pada penelitian ini, didapatkan skoring integritas sel mukosa lambung pada skor 1 pada masing masing preparat. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian deksketoprofen dan ketorolak selama 5 hari pada tikus wistar menyebabkan terjadinya kerusakan mukosa lambung sampai dengan tingkat deskuamasi epitel sel mukosa lambung. Kerusakan mukosa lambung lebih banyak terjadi pada kelompok tikus yang mendapatkan injeksi ketorolak

dibandingkan dengan kelompok tikus yang mendapatkan injeksi deksketoprofen. Deskuamasi epitel sel mukosa lambung merupakan tanda awal terjadinya ulkus pada lambung dan bersifat reversibel.¹⁰⁻¹²

Kerusakan yang terjadi pada mukosa lambung ini dapat terjadi karena 2 hal yaitu *Prosessing* dan *Gastritis*.¹³⁻¹⁶ *Prosessing* merupakan kerusakan spesimen tertentu melalui suatu rangkaian proses hingga menjadi preparat histologis yang baik dan siap untuk dianalisa. Proses tersebut adalah persiapan jaringan, tahap fiksasi atau pengawetan dalam formalin 10%, tahap dehidrasi, tahap pembenangan atau *Clearing*, tahap pembenaman atau *impregnation*, tahap pengecoran atau *blocking*, tahap pembedahan jaringan, tahap pewarnaan, tahap perekatan atau *mounting*, dan tahap *labelling*.^{17,18} Sedangkan *Gastritis* merupakan kerusakan dimana ditemukan infiltrasi sel-sel radang yang terjadi pada lamina propria dan daerah intra epithelial

terutama terdiri atas sel-sel radang kronik yaitu limfosit dan sel plasma. Adanya granulosit neutrofil pada daerah tersebut menandakan adanya aktivitas gastritis kronik.^{19,20}

Pada studi kasus yang pernah ada sebelumnya suatu penelitian mengemukakan bahwa dari 2813 kasus perdarahan saluran cerna bagian atas di Italia dan Spanyol dari bulan September 1998 sampai dengan bulan Desember 2001, 30% terjadi karena penggunaan OAINS.²¹ Penelitian lain juga mengungkapkan bahwa penggunaan ketorolak memiliki risiko yang paling besar menyebabkan terjadinya perdarahan saluran cerna bagian atas apabila dibandingkan dengan OAINS yang lain (aceclofenac, celecoxib, meloxicam, rofecoxib, ketoprofen).²²⁻²⁴ Risiko akan semakin meningkat dengan adanya riwayat ulkus peptik dan juga penggunaan antiplatelet.^{25,26}

Pada penelitian selektifitas berbagai macam OAINS terhadap terjadinya ulkus gastrointestinal, suatu penelitian mengemukakan bahwa OAINS yang bekerja lebih banyak pada enzim COX-1 seperti piroksikam, tenoksikam, ketorolak dan indometasin lebih banyak menyebabkan ulkus lambung dan erosi multipel pada saluran pencernaan.^{27,28} Penghambatan enzim COX-1 ini menyebabkan sintesa PG terhambat terutama sintesis dari PGE2 dan PGI2 yang berperan penting dalam memperbaiki dan mempertahankan integritas mukosa lambung.^{19,29,30}

OAINS yang bekerja dengan menghambat kedua enzim COX baik COX-1 maupun COX-2 seperti

deksketoprofen sama sama mengakibatkan kerusakan pada lambung walaupun tingkat kerusakan yang dihasilkannya lebih ringan apabila dibandingkan dengan OAINS yang selektif menghambat kerja enzim COX-1. Suatu penelaitan mengemukakan bahwa risiko terjadinya perdarahan saluran cerna bagian atas pada penggunaan OAINS bervariasi bergantung pada jenis OAINS yang digunakan, dan dosis yang diberikan. OAINS yang menghambat kedua enzim COX, baik COX-1 maupun COX-2 akan mempunyai risiko yang lebih besar akan terjadinya perdarahan saluran cerna bagian atas apabila dibandingkan dengan OAINS yang selektif menghambat enzim COX-2.^{31,32,33}

Brozozowsky, *et al* dalam penelitiannya menyatakan bahwa OAINS yang menghambat baik COX-1 maupun COX-2 dapat menghambat penyembuhan ulkus pada lambung karena adanya supresi terhadap PG, ketidakseimbangan aliran darah pada mukosa lambung yang terkena ulkus dan adanya pelepasan sitokin yang berlebihan.³¹ Untuk mengurangi efek tersebut maka dapat digunakan OAINS yang selektif dalam menghambat enzim COX.^{23,34}

Dalam penelitiannya terhadap selektifitas berbagai macam OAINS yang menghambat enzim COX, Warner *et al* mengungkapkan bahwa OAINS yang mempunyai toksisitas yang tinggi terhadap sistem gastrointestinal merupakan OAINS yang mempunyai selektifitas yang tinggi terhadap penghambatan enzim COX-1.³⁴ OAINS yang memiliki

potensi untuk menghambat kedua enzim COX baik COX-1 maupun COX-2 mempunyai risiko untuk menimbulkan toksisitas terhadap sistem gastrointestinal tergantung dari dosis yang diberikan dan potensi dari obat tersebut dalam menghambat enzim COX.^{14,35,36} Semakin besar OAINS tersebut mempunyai potensi menghambat enzim COX-1 maka OAINS tersebut akan memiliki toksisitas yang lebih besar pada sistem gastrointestinal. Deksketoprofen merupakan obat yang menghambat enzim COX secara seimbang baik COX-1 maupun COX-2 sehingga deksketoprofen menimbulkan kerusakan yang lebih sedikit terhadap integritas sel mukosa lambung apabila dibandingkan dengan ketorolak yang memiliki sifat lebih besar dalam menghambat kerja enzim COX-1.^{37,38,39}

Pada dasarnya OAINS baik yang selektif menghambat COX-1 maupun OAINS yang seimbang dalam penghambatan enzim COX baik COX-1 maupun COX-2, keduanya dapat menyebabkan terjadinya perubahan integritas mukosa lambung yang dapat mengakibatkan terjadinya ulkus pada lambung.^{21,22,25} Beberapa faktor risiko lain yang dapat memperberat terjadinya ulkus pada lambung diantaranya ialah riwayat terjadinya ulkus pada lambung sebelumnya, pengobatan yang menggunakan lebih dari satu macam OAINS, dosis obat yang digunakan, lama penggunaan OAINS, penggunaan bersama dengan antikoagulan, penyakit sistemik berat, adanya infeksi *Helicobacter pylori* sebelumnya, serta pada pasien dengan usia tua sehingga masih dapat dilakukan penelitian lebih lanjut untuk seberapa besar perubahan

histopatologi lambung yang dapat ditimbulkan oleh ketorolak dan deksketoprofen.^{29,39,40,41}

KESIMPULAN

Terdapat perubahan gambaran histopatologis lambung tikus wistar setelah pemberian deksketoprofen dan ketorolak, dimana perubahan gambaran histopatologi lambung tikus wistar pada pemberian deksketoprofen lebih sedikit dibandingkan dengan ketorolak.

DAFTAR PUSTAKA

1. Prayogi K. Perbandingan nilai visual analogue scale dan efek samping dari gabapentin 900 mg dengan gabapentin 1200 mg per oral sebagai preemptif analgesia pascabedah dengan spinal anestesi. *J Anesthesiol*. 2015.
2. Meliala L PR. Breakthrough in management of acute pain. *DEXAMEDIA*. 2007;4(20):151-155.
3. Stoelting RK HS. *Opioid Agonists and Antagonists, Local Anesthetics, Cyclooxygenase-2 Inhibitor and Nonspecific Nonsteroidal In: Pharmacology & Physiology in Anesthetic Practice Antiinflammatory Drugs*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
4. Gosal F, Paringkoan B WN. Patofisiologi dan penanganan gastropati obat antiinflamasi nonsteroid. *J Indon Med Assoc*. 2012;62(11):444-449.
5. Manan C. Gastropati obat antiinflamasi nonsteroid. In: Rani AA, Manan C, Djojoningrat D, Simadibrata MK, Makmun D AM, ed. *Dispepsia Sains Dan Aplikasi Klinik*. Jakarta: Pusat Penerbitan

- Departemen IPD FKUI; 2005:68-76.
6. Tortora, GJ, Derrickson B. *The Digestive System. In: Principles Of Anatomy and Physiology*. 12th ed. USA: John Wiley&Sons, Inc; 2009.
 7. Sarjadi. *Patologi Umum*. Semarang: Badan Penerbit Universitas Diponegoro; 2003.
 8. Gray H. *Anatomy of the Human Body*. 30th ed. Philadelphia: Lea and Febiger; 1986.
 9. Schlansky B HJ. Prevention of nonsteroidal anti inflammatory drug induced gastropathy. *Gastroenterol*. 2009;44(19):44-52.
 10. Omran M. *Diseases of the Stomach*. Internal M. (Imtz P, ed.). Singapore: McGraw-Hill Professional; 2008.
 11. Lauralee S. *Digestive System. In: Human Physiology from Cells to Systems*. 6th ed. Singapore: Cengage Learning; 2007.
 12. Pokharkar DV. Stability Indicating RP-HPLC-PDA Method for Simultaneous Determination of Dexketoprofen Trometamol and Paracetamol from tablet dosage form. *Der Pharm Lett*. 2011;3(6):49-57.
 13. Valles J AR. Clinical pharmacokinetics of parenteral dexketoprofen trometamol in healthy subject. *Clin Pharmacol*. 2006;A:7-12.
 14. Rahmatsyah. Perbandingan Efek Analgesia Parecoxib dengan Ketorolak Sebagai Preemptif Analgesia pada Anestesi Umum. *J Anesthesiol*. 2008.
 15. Singh G TG. Appropriate choice of proton pump inhibitor therapy in the prevention and management of NSAID related gastrointestinal damage. *Int J Clin Pr*. 2005;59:1210-1217.
 16. Scheiman JM CB. Panel discussion: treatment approaches to control gastrointestinal risk and balance cardiovascular risks and benefits: proposals and recommendations. *Aliment Pharmacol Ther Symp Ser*. 2005;1:26-32.
 17. Valle J. Peptic ulcer disease and related disorders. In: . eds. . 17th ed. New York: In: Fauci AS, Kasper DL, Longo DL, Braunwald E, Hauser SL, Jameson JL LJ, ed. *Harrison's Principle of Internal Medicinie*. 17th ed. New York: McGraw-Hill; 2015:1911-1912.
 18. Castellsague J, Holick CN, Hoffman CC, Gimeno V SM and GS. Risk of upper gastrointestinal complications associated with cyclooxygenase-2 selective and nonselective nonstreroidal anti-inflammatory drugs. *Pharmacotherapy*. 2009;29(12):1397-1407.
 19. Pelletier JM, Lajeunesse D, Reboul P PJ. Therapeutic role of dual inhibitors of 5-LOX and COX selective and nonselective non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Rheum Dis*. 2003;62:501-509.
 20. Lanza FL, Chan FKI QE. Guidelines for prevention of NSAID-related ulcer complication. *Am J Gastro*. 2009;104:728-738.
 21. Haws MJ, Kucan JO, Roth AC, Suchy H BR. The effects of chronic ketorolac tromethamine (toradol) on wound healing. WR H, ed. *BAnn Plast Surg*. 1996;37(2):147-151.

22. Pakneshan P1, Birsner AE, Adini I, Becker CM DR. Differential suppression of vascular permeability and corneal angiogenesis by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* 2008;49(9):3909-3913.
 23. Scheiman JM. Nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced gastropathy. In: KE K, ed. *Acute Gastrointestinal Bleeding.* Jersey, New: Humana Press; 2003:75-96.
 24. Scheiman JM CB. Panel discussion: treatment approaches to control gastrointestinal risk and balance cardiovascular risks and benefits: proposals and recommendations. *Aliment Pharmacol Ther Symp Ser.* 2005;1:26-32.
 25. Heriady H AM. Effect Of Parecoxib to Interleukin-6 (Il-6) Serum Concentration and Post Operative Pain Intensity Post Gyneacologic Laparotomy. *J Anesthesiol.*
 26. Singh G TG. Appropriate choice of proton pump inhibitor therapy in the prevention and management of NSAID related gastrointestinal damage. *Int J Clin Pr.* 2005;59:1210-1217.
 27. Blandizzi C, Tuccori M, Colucci R, Gori G, Fornai M AL. Clinical efficacy of esomeprazole in the prevention and healing of gastrointestinal toxicity associated with NSAIDs in elderly patients. *Drugs Aging.* 2008;25:197-208.
 28. Bertouch J SD. Non-steroidal anti-inflammatory drugs. In: N Y, ed. *NSAIDs and the Gastrointestinal Track.* 2nd ed. Sydney: Sydney NSW 2000; 2008:6-17.
 29. Papatheodoridis GV, Papadelli D, Cholongitas E, Vassilopoulos D, Mentis A HS. Effect of helicobacter pylori infection on the risk of upper gastrointestinal bleeding in users of nonsteroid anti-inflammatory drugs. *Am J Med.* 2004;116:601-605.
 30. Elnacef N, Scheiman JM, Fendrick AM, Howden CW CW. Changing perceptions and practices regarding aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and cyclooxygenase-2 selective nonsteroidal anti-inflammatory drugs among US primary care providers. *Aliment Pharmacol Ther Symp Ser.* 2008;28(10):1249-1258.
 31. Brozowski T, Konturek PC KS. Role of gastric acid secretion in progression of acute gastric erosions induced by ischemia-reperfusion into gastric ulcers. *Eurpharmacol.* 2000;398:147-158.
 32. Danciu M MM. *Chronic Peptic Ulcer. Atlas of Pathology.*; 2014.
 33. Brunton L, Parker K, Blumenthal D B. *Goodman & Gilman's Manual of Pharmacology and Therapeutics.* New York: McGraw-Hill Professional; 2010.
 34. Warner T. Nonsteroid drug selectivities for cyclo-oxygenase-1 rather than cyclo-oxygenase-2 are associated with human gastrointestinal toxicity: A full in vitro analysis. *Proc Natl Acad Sci.* 1999;96:7563-7568.
 35. Sinha M, Gautam L, Shukla KP, Kaur P, Sharma S ST. Current Perspective in NSAID-Induced Gastropathy. *Mediators Inflamm.*
-

- 2013:1-11.
36. Yudhowibowo I, Satoto H SH. Obat-obat anti nyeri. *J Anesthesiol.* 2011.
 37. Koo PJS. Management of acute pain. *J Pharm Pract.* 2003;16(4):231-248.
 38. Fendrick AM. COX-2 inhibitor use after vioxx: careful balance of end of the rope? *Am J Manag Care.* 2004;10:740-741.
 39. Barbanoj MJ, Antonijuan RM GI. Clinical pharmacokinetics of dexketoprofen. *Clin Pharmacokinet.* 2001;40(4):245-262.
 40. Manja B. Pretreatment of Mice with Streptomycin Provides a Salmonella enterica Serovar Typhimurium Colitis Model That Allows Analysis of Both Pathogen and Host. *Infect Immunity, Am Soc Microbiol.* 2003;71(5):2839-2856.
 41. Mauleon D AR. Preclinical and clinical development of dexketoprofen. *Drugs.* 1996;52:24-25, 45-46.