

LAPORAN PENELITIAN

Pengaruh Pemberian Oksikodon Oral 20 mg sebagai Analgesia Preventif terhadap Intensitas Nyeri dan Kebutuhan *Rescue* Analgetik Pascabedah Laparaskopi Kolesistektomi

Munandar Marsuki, Muh. Ramli Ahmad, Syafruddin Gaus

Departemen Anestesiologi, Terapi Intensif dan Manajemen Nyeri Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin/RSUP Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar,

Abstrak

Nyeri merupakan salah satu efek dari operasi yang dapat diantisipasi. Saat ini penanganan nyeri pascabedah perlahan-lahan beralih ke pendekatan preventif. Oksikodon oral *control release* (CR) merupakan agonis opioid yang dapat digunakan sebagai analgesia preventif pada nyeri akut sedang sampai berat pascabedah. Oksikodon memiliki afinitas yang tinggi terhadap reseptor μ , κ dan δ . Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek analgesia preventif oksikodon oral 20 mg pada pasien pascabedah laparaskopi kolesistektomi dengan menilai intensitas nyeri dan kebutuhan *rescue* analgetik. Uji klinis acak tersamar ganda. Penelitian ini dilakukan terhadap 43 pasien (18–65 tahun), status fisik ASA I-II, yang menjalani operasi laparaskopi kolesistektomi menggunakan anestesi umum dengan intubasi endotrakeal di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar periode Mei–Juli 2017. Kelompok O sebanyak 21 orang yang mendapatkan oksikodon oral 20 mg dan kelompok K sebanyak 22 orang yang mendapatkan plasebo berupa vitamin C tablet 1 mg, yang masing-masing kelompok diberikan 1 jam sebelum operasi dan kedua kelompok diberikan ketorolak 30 mg setiap 8 jam pascabedah. NRS dan kebutuhan *rescue* analgetik dicatat pada jam 1, 4, 8, 12 dan 24 jam pascabedah. Data dianalisis dengan Uji Chi-square, Uji tidak berpasangan dan uji Mann Whitney. Hasil perhitungan statistik diperoleh NRS dan total kebutuhan *rescue* analgetik fentanyl jam 1, 4, 8, 12 dan 24 jam pascabedah lebih rendah pada kelompok O dibanding dengan kelompok K dengan hasil yang sangat bermakna ($p < 0,05$). Penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan oksikodon oral 20 mg sebagai analgesia preventif dapat menurunkan intensitas nyeri dan kebutuhan *rescue* analgetik.

Kata Kunci: Analgesia preventif, laparaskopi kolesistektomi, oksikodon oral

Influence of Oral Oxycodone 20 mg Administration as Preventive Analgesia on Pain Intensity and Analgesic Rescue Requirement Post Laparoscopic Cholecystectomy

Abstract

Pain is one of the consequent of surgery that can be anticipated. Postoperative pain has evolving to a preventive analgesia approach. Oral Oxycodone Control Release (CR) is an opioid agonist that can be used as preventive analgesia in moderate to severe postoperative acute pain. Oxycodone has high affinity on μ (μ), δ (δ) and κ (κ) receptor. In this study to evaluate analgesia effect of oral oxycodone 20 mg in patients underwent laparoscopic cholecystectomy by assessing pain intensity and analgesic rescue requirement. Double blind randomized clinical trial. 43 consecutive adult patients with aged 18–65 years, physical status ASA I-II who agreed to undergo general anesthesia by endotracheal intubation in laparoscopic cholecystectomy procedure. The subjects allocated into two groups. Group O with 21 patients and group K with 22 patients. Group O received oral oxycodone 20 mg and control group received placebo oral vitamin C 1 mg, 1 hour prior to surgery. Both of groups received intravenous ketorolac 30 mg postoperative. NRS and analgesic rescue assessed and recorded at 1, 4, 8, 12 and 24 hours postoperative. Data presented as mean \pm SD and analyzed by Chi-square test, Fisher test, unpaired test, Mann Whitney test, with $p < 0,05$ was statistically significant. NRS in oral oxycodone group lower than control group at 1, 4, 8, 12 and 24 jam hours postoperative ($p < 0,05$). Total fentanyl analgesic rescue requirement lower in oral oxycodone 20 mg group ($33,75 \pm 10,398$) mcg than control group ($76,45 \pm 16,612$) mcg ($p < 0,05$). Oral oxycodone 20 mg as preventive analgesia can reduce pain intensity and analgesic rescue requirements.

Key words: Laparoscopic cholecystectomy, oral oxycodone, preventive analgesia

Pendahuluan

Nyeri merupakan salah satu efek dari operasi yang dapat diantisipasi. Penanganan nyeri yang efektif yang dilakukan baik saat sebelum operasi, intraoperatif maupun pasca-operatif akan meningkatkan tingkat kenyamanan pasien sehingga efek sistemik dari nyeri dapat diatasi dengan baik. Nyeri pascabedah akan memengaruhi sistem kardiovaskular, respirasi dan endokrin. Meskipun pengetahuan tentang mekanisme nyeri pascabedah sudah mengalami banyak kemajuan, namun pengelolaan nyeri pascabedah belum optimal dan masih sering terabaikan. Diperkirakan nyeri tidak ditangani secara adekuat pada setengah dari semua prosedur pembedahan. Sekitar 80% pasien yang menjalani pembedahan mengalami nyeri akut pascabedah, hal ini dilaporkan oleh sebuah penelitian. Sebuah penelitian melaporkan bahwa 40% pasien mengalami nyeri sedang hingga berat selama 24 jam pertama pascabedah.^{1,2}

Kolesistektomi merupakan operasi yang dilakukan untuk pengangkatan kandung empedu. Indikasinya yang lazim adalah untuk mengeluarkan batu yang terdapat dalam kandung empedu. Pada awalnya pembedahan ini dilakukan melalui pendekatan laparatomi. Namun, seiring berkembangnya ilmu kedokteran, maka pembedahan ini dapat dilakukan laparaskopi.³

Laparaskopi adalah suatu prosedur minimal *invasive* yang memungkinkan akses endoskopik ke dalam rongga peritoneum setelah insuflasi gas (CO₂) untuk menimbulkan ruang antara dinding abdomen anterior dan organ viseral. Ruang ini diperlukan untuk manipulasi instrumen dan organ yang aman, sehingga prosedur ini meraih popularitas sebagai prosedur pilihan pada prosedur operasi digestif dan ginekologi. Pembedahan laparaskopi lebih sering dilakukan dengan anestesi umum. Keuntungan laparaskopi dibanding dengan laparatomi meliputi trauma bedah yang minimal, kurangnya nyeri, insidensi komplikasi paru pascabedah lebih rendah, dan waktu pemulihan yang lebih singkat.^{4,5}

Saat ini penanganan nyeri pascabedah perlahan-lahan beralih kependekatan preventif dengan maksud mencegah terjadinya nyeri pada sebelum, saat, dan pascabedah. Hipotesisnya adalah

bahwa dengan impuls noksius perifer (seperti timbul akibat trauma pascabedah, inflamasi, peristiwa intraoperatif) yang terus menerus ditransmisikan ke sentral akan menginduksi sensitisasi atau hiper eksitabilitas yang pada akhirnya akan menyebabkan meningkatnya nyeri pascabedah dan kebutuhan analgesia akan bertambah. Sehingga pendekatan preventif ini untuk menghalangi induksi sensitisasi sentral, sehingga dapat mengurangi intensitas nyeri dan menurunkan kebutuhan analgesik.⁴

Oksikodon oral merupakan salah satu obat golongan opioid kuat yang dapat digunakan untuk analgesia preventif pada nyeri pascabedah dengan intensitas nyeri sedang sampai berat.⁷ Oksikodon atau nama lainnya 4,4- α -epoxy-14hidroksi-3-metoksi-17-methyl-morphinan-6-satuhidroklorida adalah agonis opioid yang berasal dari alkaloid opium *the baine*. Ini adalah zat yang dapat dikendalikan dengan potensi yang signifikan untuk kelebihan dosis. Oksikodon memiliki afinitas yang tinggi terhadap reseptor mu, kappa dan delta. Beberapa penelitian menemukan bahwa efek anti-nosiseptif oksikodon banyak dimediasi oleh reseptor μ dan κ , berbeda dengan morfin yang banyak dimediasi oleh reseptor kappa.

World health organization (WHO) mengklasifikasi oksikodon sebagai terapi tingkat dua ketika dikombinasikan dengan adjuvant NSAID, meskipun demikian oksikodon merupakan obat mayor opioid yang dapat digunakan pada nyeri akut dan kanker berat. Oksikodon dianggap memiliki sifat hampir memenuhi kriteria opioid yang ideal yakni waktu paruh pendek, lama kerja lama, tidak ada *ceiling effect* dan efek samping obat yang bisa ditoleransi. Oksikodon adalah opioid yang memiliki berat molekul rendah dan bersifat lebih lipofilik dibanding dengan morfin. Oral bio *availability* dua kali lebih hebat dibanding dengan morfin (60%–87%).

Fase pertama sekresi di gastrointestinal membuat lapisan permukaan oksikodon sekresi dengan cepat dan terlarut pada saat yang sama. Fase ini terjadi dalam satu jam pertama dan waktu paruh 0,6 jam, sekitar 38% efek obat melalui mekanisme ini. Konsentrasi plasma maksimum (C_{Max}) oksikodon yang dicapai setelah pemberian

intravena adalah 25 menit sedangkan konsentrasi plasma maksimum (C Max) oksikodon yang dicapai setelah pemberian oral adalah 3 sampai 4 jam. Fase kedua dengan *sustained release* yang dapat bertahan hingga 12 jam dengan waktu paruh 6,9 jam. Sekitar 68% efek obat melalui mekanisme ini. Metabolit dari oksikodon berupa oxymorphone dan noroxycodone dimetabolisme di hati dan diekskresi di ginjal dengan cara lambat. Mekanisme kerja oksikodon seperti golongan opioid umumnya dengan mengikat reseptor μ , κ dan δ yang berpasangan dengan protein G yang didistribusikan oleh sistem saraf pusat, perifer dan autonom. Kemudian terjadi penghambatan system adenylcyclase dan terjadi hiperpolarisasi dari sel saraf. Indikasi penggunaan oksikodon pada nyeri akut sedang hingga berat dengan berbagai tipe patologi termasuk kanker maupun non kanker.

Efek samping dari penggunaan oksikodon, sama halnya dengan golongan opioid bahwa oksikodon dapat menyebabkan muntah, mual/pusing, dan konstipasi. Beberapa penelitian menyebutkan bahwa efek mual muntah dan halusinasi pada oksikodon lebih rendah dibanding dengan morfin. Suatu penelitian tahun 2007 tentang analgesia preventif pemberian oksikodon oral 15 mg dibanding dengan plasebo pada operasi laparaskopi ginekologi. Hasilnya adalah tidak ada perbedaan yang bermakna dalam menurunkan intensitas nyeri dan tidak menunjukkan perbedaan yang signifikan dalam jumlah total opioid yang di konsumsi.⁸

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek analgesia preventif oksikodon oral 20 mg pada pasien pascabedah laparaskopi kolesistektomi dengan menilai intensitas nyeri dan kebutuhan *rescue* analgetik.

Subjek dan Metode

Subjek penelitian ini adalah 43 pasien. Pemilihan Subjek penelitian berdasarkan kriteria inklusi, yaitu pasien yang dirawat di Rumah Sakit Dr. Wahidin Sudirohusodo (RSWS) Makassar yang paraskopi kolesistektomi dengan anestesi umum, status fisik ASA I–II (*American Society Of Anesthesiologist*), berusia 18–65 tahun. Kriteria eksklusi adalah adanya indikasi tindakan

anestesi umum, riwayat alergi terhadap obat yang digunakan, Sedang hamil, dan mendapat terapi opioid. Eksperimental dengan uji acak terkontrol buta ganda (*double blind randomized controlled trial*). Sebelumnya telah mendapat persetujuan dari Komite Etik Penelitian Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Sampel penelitian dibagi menjadi dua, kelompok oksikodon oral 20 mg (O) yang terdiri dari 21 orang pasien dan kelompok kontrol (K) yang terdiri dari 22 pasien. Analisis statistik data hasil penelitian ini menggunakan uji t tidak berpasangan apabila data normal, uji Mann-Whitney apabila data tidak normal, serta uji-chi kuadrat tipe data kategorik. Dan hasil dianggap bermakna bila $p < 0,05$. Data ditampilkan dalam rata-rata (*mean*), kemudian dianalisis dengan menggunakan program *Statistical product and service solution* (SPSS) 18 untuk Windows.

Pasien dibagi dua kelompok, pada kelompok O diberikan oksikodon oral 20 mg 60 menit sebelum operasi, sedangkan kelompok K diberikan vitamin C oral 1 mg 60 menit sebelum operasi. Setelah itu, dilakukan pencatatan dan penilaian skor NRS dan kebutuhan *Rescue* analgetik pada jam 1,4,8,12 dan 24 jam pascabedah pada kedua kelompok. Apabila skor NRS ≥ 4 diberikan analgetik tambahan berupa Fentanil 0,5 mcg/kgBB via Intravena. Jumlah total *rescue* analgetik yang diberikan selama 24 jam dihitung pada masing-masing kelompok. Kedua kelompok diberikan analgetik pascabedah berupa ketorolak 30 mg setiap 8 jam via intravena. selama penilaian efek samping seperti depresi napas, mual, muntah, dan reaksi alergi obat dicatat.

Hasil

Hasil uji statistik dengan Uji Chi Square, Uji T tidak berpasangan terhadap karakteristik jenis kelamin usia, BMI dan ASA PS menunjukkan perbedaan yang bermakna ($P < 0,05$). Hal ini menunjukkan bahwa variabel pengganggu yang dapat memengaruhi hasil penelitian ini dapat disingkirkan sehingga menurut statistik subjek yang diteliti adalah homogen dan layak dibandingkan (Tabel 1–3).

Karakteristik sampel penelitian kedua

Tabel 1 Perbandingan Sebaran Jenis Kelamin dan ASA PS pada Kedua Kelompok

Variabel	Kelompok O (n=21)		Kelompok K (n=22)		P*
	N	%	N	%	
Jenis kelamin					
Laki-laki	5	23,8	6	27,3	0,795
Perempuan	16	76,2	16	72,7	
ASA PS					
I	3	14,3	3	13,6	1,000
II	18	85,7	19	86,4	

Keterangan: * Uji Mann Whitney, $P < 0,05$ dinyatakan bermakna

kelompok yang meliputi sebaran jenis kelamin, ASA PS, usia dan pada kedua kelompok dapat dilihat pada tabel 1,2 dan tabel 3.

Pada Tabel 1, dan Tabel 2, terlihat bahwa tidak ditemukan perbedaan yang bermakna ($P \geq 0,05$) pada sebaran ASA PS, jenis kelamin, usia, dan BMI pada kedua kelompok sehingga data dapat dinyatakan homogen secara statistik. Frekuensi jenis kelamin dianalisa dengan menggunakan uji Chi Square, frekuensi ASA PS diuji menggunakan uji Eksak Fisher, sedangkan data usia dan BMI dianalisa dengan menggunakan uji T tidak berpasangan di mana ($P < 0,05$) dinyatakan bermakna.

Berdasarkan Tabel 4, terlihat bahwa terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik ($P < 0,05$) pada perbandingan NRS diam kedua kelompok di setiap waktu pengukuran, yaitu T0, T1, T2, T3, dan T4. Nilai NRS diam ini diuji dengan menggunakan uji Mann Whitney dimana ($P < 0,05$) dinyatakan bermakna.

Dari Grafik 1, terlihat bahwa median NRS diam kelompok K lebih tinggi secara bermakna dibanding dengan kelompok O di setiap waktu pengukuran, yaitu T0, T1, T2, T3, dan T4. Sehingga dapat disimpulkan bahwa kelompok O memiliki kekuatan yang lebih besar dalam

menekan NRS diam dibanding dengan kelompok K.

Berdasarkan Tabel 6, terlihat bahwa terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik ($P < 0,05$) pada perbandingan NRS gerak di setiap waktu pengukuran, yaitu T0, T1, T2, T3, dan T4. Nilai NRS gerak ini diuji dengan menggunakan uji Mann Whitney dimana ($P < 0,05$) dinyatakan bermakna.

Grafik 2. Median perbandingan NRS Gerak kedua kelompok. Dari Grafik 2, terlihat bahwa median NRS gerak kelompok K lebih tinggi secara bermakna dibanding dengan kelompok O di setiap waktu pengukuran, yaitu T0, T1, T2, T3, dan T4. Sehingga dapat disimpulkan bahwa kelompok O memiliki kekuatan yang lebih besar dalam menekan NRS gerak dibanding dengan kelompok K. Berdasarkan Tabel 5, terlihat bahwa terdapat perbedaan yang bermakna secara statistik ($P < 0,05$) pada kebutuhan *rescue* analgetik total. Kebutuhan *rescue* analgetik total ini diuji dengan menggunakan uji T tidak berpasangan dimana ($P < 0,05$) dinyatakan bermakna.

Dari Grafik 3, terlihat bahwa mean kebutuhan *rescue* analgetik total pada kelompok O yaitu sebesar ($33,75 \pm 10,938$) mcg, lebih rendah secara bermakna dibanding dengan *mean* kebutuhan

Tabel 2 Perbandingan Usia dan BMI Kedua Kelompok

Variabel	Kelompok O (n=21)				Kelompok K (n=22)				P*
	Min	Maks	Mean	SD	Min	Maks	Mean	SD	
Usia	19	58	40,10	11,357	20	61	45,00	11,896	0,175
BMI	18,31	24,43	22,49	1,680	18	24,40	22,54	1,759	0,26

Keterangan: *Uji T tidak berpasangan, $P < 0,05$ dinyatakan bermakna

Tabel 3 Perbandingan NRS Diam Kedua Kelompok

Variabel	Kelompok O (n=21)			Kelompok K (n=22)			P*
	Min	Maks	Median	Min	Maks	Median	
NRS							
T0	0	1	1	3	4	4	0,000*
T1	1	1	1	1	3	2	0,000*
T2	1	3	2	1	4	3	0,007*
T3	1	1	1	1	4	2	0,000*
T4	1	1	1	1	4	2	0,000*

Keterangan: *Uji Mann Whitney, $P < 0,05$ dinyatakan bermakna

Tabel 4 Perbandingan NRS Gerak Kedua Kelompok

Variabel	Kelompok O (n=21)			Kelompok K (n=22)			P*
	Min	Maks	Median	Min	Maks	Median	
NRS							
T0	1	2	2	4	5	5	0,000*
T1	2	2	2	2	4	3	0,000*
T2	2	4	3	2	5	4	0,007*
T3	2	2	2	2	5	3	0,000*
T4	2	2	2	2	5	3	0,000*

Keterangan: *Uji Mann Whitney, $P < 0,05$ dinyatakan bermakna.

rescue analgetik pada kelompok K, yaitu sebesar (70,45±16,612) mcg. Hal ini menunjukkan bahwa kelompok O dapat meminimalisir kebutuhan *rescue* analgetik total dibanding dengan kelompok K.

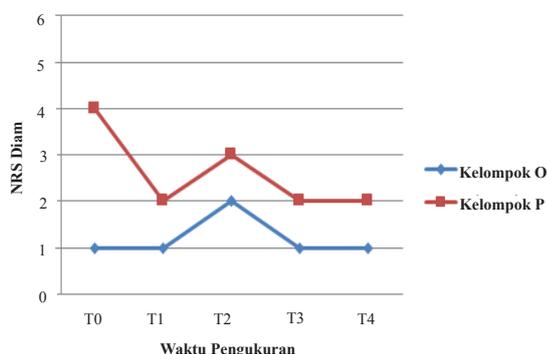
Pembahasan

Telah dilakukan penelitian terhadap 43 orang pasien yang menjalani operasi laparaskopi kolesistektomi dengan teknik *general anesthesia intubasi* (GETA), untuk prosedur bedah elektif di Instalasi Bedah Pusat RSUP dr. Wahidin Sudirohusodo Makassar dan jejaringnya. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek analgesia preventif oksikodon dengan menilai intensitas nyeri dan kebutuhan *rescue* analgetik.

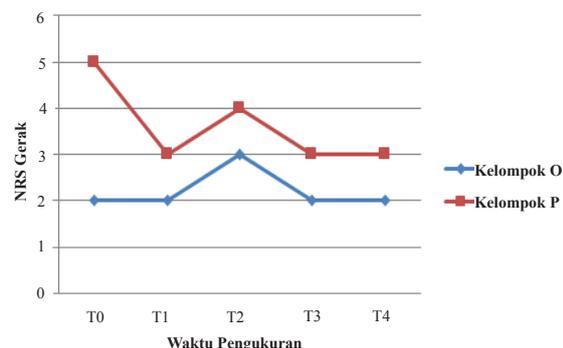
Karakteristik sampel pada kedua kelompok penelitian ini meliputi ASA PS, usia dan IMT. Penelitian ini dibatasi pada kategori PS ASA 1 dan 2. Pada kedua kelompok sampel menunjukkan jumlah PS ASA 2 lebih banyak dibanding dengan PS ASA 1. Tidak ditemukan perbedaan

bermakna secara statistik antara kedua kelompok sehubungan dengan PS ASA ($P=1,000$). Pada kategori usia dan BMI dari kedua kelompok secara statistik tidak bermakna dimana pada usia didapatkan ($P=0,175$) dan BMI didapatkan ($P=0,268$). Hal ini sejalan dengan penelitian tahun 2007 tentang analgesia preventif diberikan oksikodon oral 15 mg dibanding dengan plasebo pada operasi laparaskopi ginekologi yang menyatakan bahwa karakteristik usia, ASA PS, jenis kelamin, tinggi badan, berat badan secara statistik homogen.

Penelitian ini menunjukkan perbedaan yang bermakna dengan pemberian oksikodon oral 20 mg diwaktu pengukuran NRS diam maupun gerak T0, T1, T2, T3 dan T4 dibanding dengan plasebo. Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Ahonen dkk (2007) tentang analgesia preventif diberikan oksikodon oral 15 mg dibanding dengan plasebo pada operasi laparaskopi ginekologi dimana tidak didapatkan perbedaan yang bermakna dengan $p > 0,05$. Pada penelitian ini digunakan dosis



Grafik 1 Median Perbandingan NRS Diam Kedua Kelompok



Grafik 2 Median Perbandingan NRS Gerak Kedua Kelompok

oksikodon oral yang lebih besar dan didapatkan perbedaan yang bermakna dengan $P < 0,05$, sehingga dengan pemberian opioid oksikodon oral 20 mg, memperlihatkan efek analgesia yang lebih baik pascabedah laparaskopi kolesistektomi. Karena oksikodon bekerja di jalur modulasi dengan mengikat reseptor μ , kappa dan delta yang berpasangan dengan protein G yang didistribusikan oleh sistem saraf pusat, perifer dan autonom. Kemudian terjadi penghambatan *system adenyliclase* dan terjadi hiperpolarisasi dari sel saraf, sehingga dapat mengatasi nyeri sedang sampai berat pascabedah.

Analgetik tambahan berupa Fentanil 0,5 mcg/kgBB via Intravena diberikan pada semua pasien bila mereka mengeluh nyeri sedang sampai berat ($NRS \geq 4$). Jumlah total *rescue* analgetik yang diberikan selama 24 jam dihitung pada kedua kelompok. Pada penelitian ini juga didapatkan perbedaan yang bermakna dengan pemberian oksikodon oral 20 mg terhadap pemberian *rescue* analgetik selama 24 jam dibandingkan dengan plasebo dengan $p < 0,05$. Dimana pada kelompok O ($33,75 \pm 10,938$) sedangkan kelompok kontrol ($70,45 \pm 16,612$). Hasil penelitian ini tidak sesuai dengan penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh tahun 2007 dimana tidak didapatkan perbedaan yang bermakna dengan $p > 0,05$. Hal ini dikarenakan dengan pemberian oksikodon oral 20 mg lebih lebih efektif dalam menurunkan nyeri pascaoperasi laparaskopi kolesistektomi sehingga kebutuhan *rescue* analgetik lebih rendah dibanding dengan plasebo.

Simpulan

Pemberian analgesia preventif oksikodon oral 20 mg dapat menurunkan intensitas nyeri pascabedah laparaskopi kolesistektomi dilihat dari nilai Numerical Rating Scale (NRS) yang rendah. Pemberian analgesia preventif oksikodon oral 20 mg dapat digunakan untuk menurunkan kebutuhan *rescue* Analgetik pascabedah laparaskopi kolesistektomi.

DaftarPustaka

1. The American society of anesthesiologist task force on acute pain management. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting. *Anesthesiology*. 2004;100:1573–81
2. Jokela R, Ahonen J, Valjus M. Premedication with control release oxycodone does not improve management of postoperative pain after day-case gynaecological laparoscopy surgery. *Br J anaesth*. 2007; 98:255–60.
3. Apfelbaum JL, Chen C, Mehta SS, Gan TJ. Postoperatif pain experience: result from a national survey suggest postoperatif continues to be undermanage. *Anesth Analg*. 2003;97(2):534–40.
4. Hwang B-Y, Kwon JY, Kim E, Lee DW, Kim TK, Kim HK, dkk. Oxycodone vs fentanyl patient - controlled analgesia after laparoscopy cholecystectomy. *int J Med*. 2014;11(7):658–62.
5. Smith I. Anesthesia for laparoscopy

- with emphasis on outpatient laparoscopy. *Anesthesiol Clin North Am.* 2001;19:21–41.
6. Rothwell MP, Pearson D, Hunter JD, Mitchell PA, Woollard TG, Goodwin L, dkk. Oral oxycodone offers equivalent analgesia to intravenous patient-controlled analgesia after total hip replacement: a randomized, single-center, non-blinded, non-inferiority study. *B J Anaesth.* 2011; 106(6):865–72.
 7. Donna S. The relative potency between high dose oral oxycodone and Intravenous morphine. *J Pain Symp Manag* 1999 July Vol. 18.
 8. Jokela R, Ahonen J, Valjus M. Premedication with control release oxycodone does not improve management of postoperative pain after day-case gynaecological laparoscopy surgery. *Br J anaesth* 2007;98:255–60.
 9. Katz J, Clarke H. Preventive analgesia and beyond: current status, evidence, and future directions. Dalam: Rice AS, Justins D, Newton T, Howard RF, Miaskowski CA, penyunting. *Clinical Pain Management*. Edisi ke-2. London: Hodder Arnold; 2008. hlm. 154–91.
 10. Ashburn MA, Caplan RA, Carr DB. Practice guidelines for acute pain management in the perioperative setting: an updated reported by the American Society of Anesthesiologist task force on acute pain management. *Anesthesiology.* 2004;100:1573–81.