



Perbandingan Efektivitas Analgesik Oral *Controlled Release* Oksikodon 10 Mg dan Parasetamol 1000 Mg dengan Tramadol 50 Mg dan Parasetamol 1000 Mg dalam Mengatasi Nyeri Pascaseksio Sesarea

Darto Satoto¹, Rahendra^{1*}, Mujahidin², Imai Indra³, Rifky Jamal¹

1. Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta, Indonesia
2. Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada
3. Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala, RSUD dr. Zainoel Abidin Aceh

*penulis korespondensi

DOI: 10.55497/majanestricar.v38i3.206

ABSTRAK

Latar Belakang: Teknik multimodal analgesia dengan menggunakan dua atau lebih obat analgesik yang berkerja pada dua atau lebih jalur nyeri yang berbeda merupakan rekomendasi teknik manajemen nyeri akut pascaseksio sesarea. Teknik yang paling sering dipakai adalah dengan menggunakan analgesik intravena diikuti dengan penggunaan analgesik oral. Penelitian ini bertujuan membandingkan efektifitas analgesik oral *controlled release* oksikodon 10 mg dan parasetamol 1000 mg dengan tramadol 50 mg dan parasetamol 1000 mg untuk mengatasi nyeri pascaseksio sesarea dalam 24 jam pertama.

Metode: Penelitian ini menggunakan metode uji klinis prospektif acak tersamar ganda pada 58 pasien yang menjalani operasi seksio sesarea dengan anestesi spinal. Pasien dibagi menjadi dua kelompok sama besar untuk penanganan nyeri pascabedah. Kelompok oksikodon sebanyak 29 orang diberikan oksikodon *controlled release* 10 mg oral setiap 12 jam dan parasetamol 1000 mg oral setiap 8 jam sedangkan kelompok tramadol sebanyak 29 orang diberikan terapi tramadol 50 mg oral tiap 6 jam dan parasetamol 1000 mg oral tiap 8 jam. Penilaian nyeri pascabedah menggunakan *Numerical Rating Scale* (NRS) dalam posisi duduk, istirahat, menarik napas, dan interval waktu yang berbeda yaitu jam ke-1, 6, 12, 18, dan 24 pascapemberian obat pertama. Data yang terkumpul dianalisa lebih lanjut dengan secara statistik.

Hasil: Oksikodon *controlled release* 10 mg dan parasetamol 1000 mg lebih efektif dibandingkan tramadol 50 mg dan parasetamol 1000 mg dalam mengatasi nyeri pascaseksio sesarea dengan NRS kelompok oksikodon lebih rendah secara signifikan dibandingkan kelompok tramadol pada tiap posisi pengukuran ($P < 0,001$).

Simpulan: Oksikodon 10 mg *controlled release* oral ditambah dengan parasetamol 1000 mg lebih efektif untuk mengatasi nyeri pascaseksio sesarea dibandingkan dengan tramadol 50 mg oral ditambah dengan parasetamol 1000 mg.

Kata Kunci: *Numerical Rating Scale*; oksikodon; parasetamol; seksio sesaria; tramadol



Comparison of Oral Analgesics Effectivity for Post Caesarean Pain: Oxycodone 10 mg and Paracetamol 1000 mg versus Tramadol 50 mg and Paracetamol 1000 mg

Darto Satoto¹, Rahendra^{1*}, Mujahidin², Imai Indra³, Rifky Jamal¹

1. Department of Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Medicine, Universitas Indonesia, Dr. Cipto Mangunkusumo National General Hospital, Jakarta, Indonesia
2. Department of Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Medicine, Universitas Gadjah Mada
3. Department of Anesthesiology and Intensive Care, Faculty of Medicine, Universitas Syiah Kuala, RSUD dr. Zainoel Abidin Aceh

*corresponding author

ABSTRACT

Background: Multimodal analgesia technique using two or more analgesic drugs acting on two or more different pain pathways is a recommended technique for post-caesarean section acute pain management. Most commonly used technique is intravenous analgesics followed by oral analgesics. This study aimed to compare the effectivity of oral controlled release oxycodone 10 mg and paracetamol 1000 mg with tramadol 50 mg and paracetamol 1000 mg to treat post-caesarean pain in the first 24 hours.

Methods: This study was a prospective double-blind randomized clinical trial in 58 patients underwent cesarean section surgery under spinal anesthesia. Patients were randomized into two groups, oxycodone group and tramadol group. Twenty nine subjects in oxycodone group were given controlled release oxycodone 10 mg orally every 12 hours and paracetamol 1000 mg orally every 8 hours, while twenty nine subjects in tramadol group were given tramadol 50 mg orally every 6 hours and paracetamol 1000 mg orally every 8 hours. Postoperative pain assessment using the Numerical Rating Scale (NRS) in different positions (sitting, resting, and take a deep breath) and time intervals, which are 1, 6, 12, 18 and 24 hours after the first drug administration. Collected data were statistically analyzed.

Results: NRS score in oxycodone group was significantly lower than tramadol group with p-value <0.001, Oxycodone controlled release 10 mg and paracetamol 1000 mg were more effective than tramadol 50 mg and paracetamol 1000 mg in treating post-caesarean pain.

Conclusion: Oxycodone 10 mg oral controlled release with 1000 mg paracetamol is more effective in treating post-caesarean pain compared to tramadol 50 mg orally with 1000 mg paracetamol.

Keywords: cesarean delivery; numerical rating scale; oxydocone; paracetamol; tramadol

PENDAHULUAN

Nyeri didefinisikan sebagai suatu pengalaman sensoris atau emosional yang tidak menyenangkan dan berhubungan dengan kerusakan jaringan aktual atau potensial.¹ Peningkatan insidensi seksio sesarea sebesar 15,3% di Indonesia sesuai Riset Kesehatan Dasar (RISKESDAS) 2010 menunjukkan tingkat persalinan seksio sesarea melebihi indikator normal yang ditetapkan oleh World Health Organisation (WHO) yaitu sebesar 5-15% akan memberikan permasalahan baru yang berhubungan dengan nyeri pascaseksio sesarea.² Masalah utama pada pasien pascaseksio sesarea adalah nyeri pascabedah yang berkisar antara nyeri sedang dan berat, sehingga memberikan efek terhadap lama rawatan dan kemampuan ibu untuk menyusui. Nyeri juga merupakan gejala klinis yang paling sering dikeluhkan oleh ibu yang menjalani seksio sesarea.³

Tingkat insidensi nyeri pascaseksio sesarea adalah 92,7% dengan nilai rerata *Numerical Rating Scale* (NRS) untuk nyeri terberat adalah 6,6.⁴ Tingkat insidensi nyeri pascaseksio sesarea ini masih jauh dari target yang dicanangkan oleh *Royal College of Anesthesiologist* yaitu nyeri terberat dengan *Visual Analog Scale* (VAS) kurang dari 3 pada lebih dari 90% ibu.⁵ Dengan berbagai teknik dan obat analgesia yang tersedia hingga saat ini masih belum ditemukan terapi yang cukup efektif untuk menurunkan skor nyeri sesuai target bebas nyeri yang direkomendasikan.

Nyeri pascaseksio sesarea minimal memiliki dua komponen, yaitu nyeri yang berasal dari insisi pada abdomen dan nyeri yang berasal dari insisi pada uterus. Komponen ketiga diperkirakan berasal dari nyeri yang berhubungan dengan proses involusi uterus pascapersalinan. Nyeri somatis yang berasal nosiseptor pada luka abdomen memiliki komponen kutaneus (permukaan) dan organ dalam.⁵

Analgesik pascaseksio sesarea yang ideal adalah analgesik yang mudah dijalankan, memberikan efek antinyeri yang efektif pada mayoritas populasi, memiliki efek samping rendah, dan tidak memiliki efek bagi ibu dan anak yang disusunya.⁶

Saat ini teknik multimodal analgesia adalah teknik yang direkomendasikan untuk pengelolaan nyeri

pascaoperasi yang efektif.⁷ Multimodal analgesia dapat dicapai dengan menggunakan kombinasi obat yang berkerja di jalur mekanisme nyeri yang berbeda sehingga menghasilkan efek antinyeri yang lebih poten, mengurangi dosis pemberian, dan menurunkan efek samping.⁸

Opioid merupakan obat yang paling sering digunakan dalam teknik multimodal analgesia dan paling efektif dalam penanganan nyeri sedang berat pascaoperasi.⁹ Opioid oral umumnya digunakan sebagai obat rawat jalan untuk menggantikan opioid intratekal ataupun opioid intravena selama masa perawatan di rumah sakit namun penelitian terbaru menunjukkan bahwa opioid oral tidak lebih inferior dibandingkan dengan terapi analgesik intravena standar pascaseksio.¹⁰ Opioid oral juga memiliki efek yang lebih superior pada manajemen nyeri pascaseksio sesarea dibandingkan dengan morfin intravena.¹¹ Analgesik oral juga memiliki kelebihan dibandingkan dengan jalur pemberian lainnya karena lebih mudah diberikan, non-invasif, dan ekonomis.¹²

Carvalho dkk. merekomendasikan pemberian opioid oral (oksikodon, hidrokodon, dan tramadol) untuk nyeri sedang pascaseksio sesarea dan menggunakan opioid intravena hanya pada kondisi nyeri berat atau pada pasien dengan intoleransi terhadap opioid oral.¹³ Hingga saat ini masih belum ada penelitian yang membandingkan efektivitas antar-opioid oral untuk menangani nyeri pascaseksio sesarea sebagai unimodal maupun sebagai bagian dari multimodal analgesia.

Tramadol adalah analgesik yang cukup efektif untuk mengatasi nyeri pascaseksio sesarea bahkan bila diberikan secara tunggal.¹⁴ Tramadol hidroklorat adalah analgesik yang bekerja sentral dan memiliki struktur yang sangat dekat dengan kodein dan morfin.¹⁵ Tramadol memiliki 2 *enantiomer* yang berkerja memberikan analgesia melalui dua jalur yang berbeda. Salah satunya memblok nyeri dengan menghambat serotonin *re-uptake* dan lainnya menghambat *norepinephrine re-uptake*, yang akan meningkatkan proses inhibisi nyeri di medula spinalis. Kedua jalur tersebut bekerja secara sinergistik dan saling melengkapi sehingga meningkatkan efikasi dan tolerabilitas antar-ras.¹⁶ Tramadol memiliki efek samping

yang sangat rendah terutama efek samping yang berhubungan dengan depresi napas, konstipasi dan penyalahgunaan obat.¹⁷

Penggunaan tramadol sebagai analgesik pascaseksio sesarea dengan kombinasi analgetik lainnya dalam teknik multimodal analgesia menunjukkan efikasi yang baik. Suatu studi membandingkan 90 pasien pascaseksio sesarea dengan tramadol, natrium diklofenak dan kombinasi keduanya dengan dosis yang dikurangi dengan hasil kombinasi tramadol dan diklofenak menunjukkan efikasi yang lebih tinggi dibandingkan dengan hanya tramadol.¹⁸

Oksikodon parenteral telah digunakan lama sebagai analgesik pascaoperasi mayor. *Controlled Release* oksikodon (CR Oksikodon) diserap secara bi-eksponensial. Fase cepat dengan waktu paruh 37 menit yang terdiri dari 37% dari total dosis dan fase lambat dengan waktu paruh 6,2 jam yang mengandung sisa 62% dosis. Bioavailabilitas oral CR oksikodon setara dengan *normal-release* (NR) oksikodon. Waktu untuk mencapai konsentrasi maksimum adalah $3,2 \pm 2,2$ jam pada CR oksikodon dan $1,4 \pm 0,7$ jam pada NR oksikodon.¹⁹ Sediaan oral CR oksikodon diperkenalkan sebagai analgesik pascaoperasi sebagai alternatif sediaan intravena.²⁰ Sebuah studi lanjutan menunjukkan bahwa bahwa CR oksikodon oral setara dengan standar terapi termasuk epidural untuk penanganan nyeri pasca bedah.^{21,22}

Penggunaan oksikodon sebagai analgesik pascaseksio sesarea juga bukan merupakan hal baru. Studi terhadap 120 wanita yang melahirkan dengan seksio sesarea menunjukkan oral *immediate release* (IR) oksikodon memiliki efikasi setara dengan intratekal morfin dengan resiko pruritus lebih rendah (87% vs. 56%, $P=0,001$).²³ Studi lainnya menyatakan bahwa oral oksikodon sebagai manajemen nyeri pascaoperasi tidak lebih inferior dibandingkan dengan opioid intravena lainnya.^{11,24,25} Keamanan bagi neonatus yang mengkonsumsi ASI dari ibu yang mendapat terapi oksikodon sebagai bagian dari terapi analgesik pascaseksio sesarea juga cukup baik.^{24,26}

Kombinasi parasetamol dan analgesik lainnya dapat meningkatkan efek analgesia dan mengurangi efek samping. Sebuah studi oleh Kilicaslan menunjukkan bahwa

penambahan parasetamol dalam manajemen nyeri pascaseksio sesarea akan meningkatkan analgesia dan menurunkan konsumsi tramadol.²⁷

Profil keamanan parasetamol yang sangat baik juga mendukung pemberiannya untuk segala usia dan cukup aman bagi ibu hamil.²⁸

Penelitian ini bertujuan membandingkan efektifitas analgesik oral CR oksikodon 10 mg dan parasetamol 1000 mg dengan tramadol 50 mg dan parasetamol 1000 mg untuk mengatasi nyeri pascaseksio sesarea dalam 24 jam pertama. Selain itu penelitian ini juga bertujuan untuk mengetahui kualitas analgesia antara 2 kelompok sampel, mengetahui kebutuhan analgesik penyelamat selama penelitian dan mengetahui efek samping yang muncul selama pemantauan.

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Penelitian ini adalah uji klinis acak tersamar ganda dengan kontrol aktif untuk membandingkan efektifitas analgesik oral CR oksikodon 10 mg dan parasetamol 1000 mg dengan tramadol 50 mg dan parasetamol 1000 mg untuk mengatasi nyeri pascaseksio sesarea. Besar sampel dihitung untuk mendapatkan perbedaan rerata nilai NRS pada waktu perubahan posisi dari tidur terlentang menjadi duduk antara 2 kelompok dengan perkiraan *drop out* sebesar 10%, sehingga jumlah sampel dalam penelitian ini adalah 58 orang. Pengambilan sampel dilakukan setelah mendapat persetujuan dari Komite Etik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia. Penelitian ini dilakukan di ruang Instalasi Bedah Sentral dan ruang rawat kebidanan RSUD dr. Zainoel Abidin Aceh selama bulan Juni 2018 sampai dengan bulan Juli 2018.

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Populasi penelitian ini adalah semua pasien yang akan menjalani seksio sesarea di RSUD dr. Zainoel Abidin Aceh dalam periode waktu penelitian yang telah ditentukan. Sampel adalah pasien di dalam populasi yang memenuhi kriteria penerimaan dan tidak terkena kriteria penolakan maupun kriteria pengeluaran, serta bersedia menjadi subjek penelitian dengan menandatangani surat persetujuan.

Kriteria penerimaan ini adalah wanita hamil usia

18-40 tahun, status fisik ASA I-II, dijadwalkan untuk menjalani seksio sesarea dengan dengan teknik anestesi spinal. Kriteria penolakan adalah memiliki riwayat alergi atau hipersensitivitas terhadap parasetamol dan/atau opioid, menggunakan analgesik kurang dari 12 jam prabedah, memiliki gangguan fungsi ginjal, pembekuan darah, hati, asma berat, depresi napas dan ileus paralitik, bayi yang dilahirkan memiliki nilai APGAR di bawah 7 pada menit pertama dan ke-5 setelah persalinan sesar, serta pasien memiliki sumber nyeri lain selain nyeri akibat seksio sesarea.

Protokol Penelitian

Ibu hamil yang menjalani operasi seksio sesarea yang memenuhi kriteria pemasukan dan tidak termasuk kriteria penolakan dilakukan *informed consent* tertulis. Kemudian dilakukan randomisasi menggunakan bantuan komputer. Subjek penelitian dicatat data dasar yaitu: usia, berat badan, tinggi badan, Indeks Massa Tubuh (IMT), nomer rekam medis dan Pendidikan terakhir di formulir penelitian.

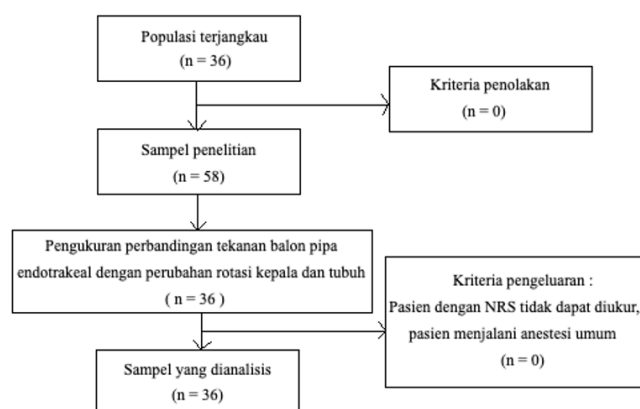
Pasien dilakukan anestesi spinal menggunakan bupivacaine 0,5% hiperbarik sebanyak 12,5 mg. Setelah prosedur operasi selesai, pasien dirandomisasi menjadi 2 kelompok penelitian yaitu kelompok oksikodon (O) dan kelompok tramadol (T) dan diberikan obat 2 jam setelah anestesi spinal. Kelompok O diberikan CR oksikodon 10 mg dan parasetamol 1000 mg oral dan kelompok (T) diberikan tramadol 50 mg dan parasetamol 1000 mg oral.

Selanjutnya kelompok (O) akan mendapatkan CR oksikodon 10 mg pada jam ke-12, plasebo pada jam ke-6 dan 16, serta Parasetamol 1000 mg pada jam ke-8 dan 18. Jadwal pemberian obat dihitung dari pemberian obat pertama. Kelompok T akan medapatkan tramadol 50 mg pada jam ke-6, 12, dan 18 serta parasetamol 1000 mg oral pada jam ke-8 dan 16, dengan total pemberian 200 mg tramadol oral dan 3000 mg parasetamol oral dalam 24 jam pertama. Jadwal pemberian obat dihitung dari pemberian obat pertama.

Data NRS, tanda vital dan efek samping obat dinilai pada jam ke-1, 6, 12, 18, dan 24 jam pascabedah. Data NRS diambil pada perubahan posisi dari berbaring ke posisi duduk, menarik napas, dan posisi istirahat. Seluruh data yang diperoleh dicatat di lembar penelitian untuk analisa statistik.

Analisis Statistik

Data yang diperoleh akan dianalisis secara statistik dengan menggunakan *software Statistical Package for Social Scientist (SPSS)* versi 20. Data dengan variabel kategorik akan ditampilkan dalam bentuk persentase. Data dengan variabel numerik akan ditampilkan dalam bentuk rerata dan simpang baku jika sebaran normal, atau nilai median dan nilai minimum – maksimum jika sebaran tidak normal. Statistik yang digunakan untuk perbandingan nilai rata-rata NRS adalah uji analitik komparatif tidak berpasangan untuk 2 kelompok yaitu uji T tidak berpasangan.



Gambar 1. Skema Penelitian

HASIL PENELITIAN

Pengambilan data penelitian dimulai dari bulan Juni hingga Juli 2018 di Instalasi Bedah Sentral RSUPN Dr. Cipto Mangunkusumo dan Ruang Rawat kebidanan RSUD Zainoel Abidin Banda Aceh. Selama periode tersebut dilakukan penelitian pada 58 orang yang masuk dalam kriteria inklusi dan bersedia menjadi subjek

penelitian.

Dari tabel 1 tampak perbandingan karakter demografik pada pasien kelompok oksikodon dan kelompok tramadol didapatkan karakteristik antara 2 kelompok tidak berbeda jauh. Data distribusi karakteristik diajikan pada Tabel 1.

Tabel 1. Karakteristik subjek penelitian

| Karakteristik | Kelompok O | Kelompok T |
|---------------------------------------|----------------|----------------|
| Usia (tahun)* | 29,5 ± 5,59 | 29,51 ± 5,57 |
| Pendidikan (%) ** | | |
| Dasar | 2 (6,9) | 2 (6,9) |
| Menengah | 23 (79,3) | 21 (65,5) |
| Tinggi | 4 (13,8) | 8 (20,7) |
| Seksio Ke – (%) ** | | |
| 1 | 20 (69) | 21 (72,4) |
| 2 | 8 (27,6) | 6 (42,9) |
| 3 | 1 (3,4) | 2 (6,9) |
| Berat Badan (kg) * | 72,93 ± 13,82 | 73,37 ± 8,32 |
| Tinggi badan (cm) * | 158,06 ± 4,94 | 157,79 ± 4,63 |
| Tekanan Darah Sistolik Awal (mmHg) * | 126,24 ± 15,63 | 127,06 ± 16,95 |
| Tekanan Darah Diastolik Awal (mmHg) * | 75,62 ± 9,64 | 78,93 ± 10,79 |
| Laju Nadi Awal (kali/menit) * | 93,27 ± 12,01 | 90,79 ± 14,49 |
| Laju Napas Awal (kali/menit) * | 20,44 ± 1,45 | 21,06 ± 2,17 |
| Suhu Awal (°C) * | 36,68 ± 0,25 | 36,58 ± 0,28 |
| Lama Operasi (menit) * | 79,65 ± 18,56 | 75,51 ± 12,91 |

*Nilai disajikan dalam rerata ± SD dan n (%).

** nilai disajikan dalam n (%)

Efektivitas Analgesia

Efektivitas analgesia dinilai dari perbandingan rerata nilai NRS yang diambil pada jam ke-1, 6, 12, 18, dan 24 pada saat perubahan posisi dari berbaring menjadi duduk (Tabel 2).

Uji T tidak berpasangan dilakukan untuk membandingkan skor nyeri pada kelompok O dan kelompok T di setiap waktu pengukuran pada posisi duduk. Didapatkan perbedaan signifikan rerata NRS pada tiap waktu pengukuran pada posisi duduk antara kelompok O dengan kelompok T.

Sebagai data tambahan juga dilakukan pengukuran nilai NRS pada posisi istirahat dan menarik napas seperti yang terlihat juga pada Tabel 2.

Uji T tidak berpasangan juga dilakukan untuk membandingkan skor nyeri pada kelompok O dan kelompok T di setiap waktu pengukuran pada posisi istirahat dan menarik napas dalam. Didapatkan perbedaan signifikan rerata NRS pada tiap waktu pengukuran pada posisi istirahat dan menarik napas dalam antara kelompok O dengan kelompok T.

Kualitas Analgesia, Konsumsi Analgesik Penyelamat, Efek Mual, Muntah, Gatal, Bradipnea, dan Sedasi

Kualitas Analgesia, konsumsi analgesik penyelamat, dan efek samping obat dapat dilihat pada tabel 3. Kualitas analgesia dinilai dari rerata NRS tertinggi selama 24 jam penilaian. Analgesik

Tabel 3. Kesesuaian Diameter Rerata, *Collapsibility Index*, Diameter Maksimal IVC dengan Nilai VPW

| Variabel | Kelompok O (n=29) | Kelompok T (n=29) | Nilai P |
|---|-------------------|-------------------|----------|
| Posisi Berbaring ke Posisi Duduk | | | |
| NRS Jam ke-1 | 2,13 ± 0,74 | 3 ± 0,59 | < 0,001* |
| NRS Jam ke-6 | 2,79 ± 0,94 | 3,75 ± 0,83 | < 0,001* |
| NRS Jam ke-12 | 2,82 ± 0,71 | 3,86 ± 0,74 | < 0,001* |
| NRS Jam ke-18 | 2,65 ± 0,55 | 3,96 ± 0,49 | < 0,001* |
| NRS Jam ke-24 | 2,68 ± 0,54 | 3,82 ± 0,38 | < 0,001* |
| Menarik Napas | | | |
| NRS Jam ke-1 | 1,10 ± 0,72 | 2,10 ± 0,77 | < 0,001* |
| NRS Jam ke-6 | 1,58 ± 0,98 | 3,03 ± 0,78 | < 0,001* |
| NRS Jam ke-12 | 1,89 ± 0,86 | 3,31 ± 0,71 | < 0,001* |
| NRS Jam ke-18 | 1,69 ± 0,71 | 3,13 ± 0,52 | < 0,001* |
| NRS Jam ke-24 | 1,72 ± 0,59 | 3,00 ± 0,53 | < 0,001* |
| Posisi Istirahat | | | |
| NRS Jam ke-1 | 0,76 ± 0,63 | 1,69 ± 0,60 | < 0,001* |
| NRS Jam ke-6 | 1,38 ± 0,98 | 2,31 ± 0,54 | < 0,001* |
| NRS Jam ke-12 | 1,10 ± 0,61 | 2,45 ± 0,63 | < 0,001* |
| NRS Jam ke-18 | 1,10 ± 2,55 | 2,55 ± 0,69 | < 0,001* |
| NRS Jam ke-24 | 1,17 ± 0,38 | 2,45 ± 0,57 | < 0,001* |

* Uji T tidak berpasangan.

Nilai dinyatakan dengan rerata ± SD

yang berkualitas mampu memberikan skor NRS sekecil mungkin selama pemakaian obat.

Kelompok O memberikan rerata nilai NRS tertinggi lebih kecil dibandingkan kelompok T. Uji T tidak berpasangan dilakukan untuk membandingkan rerata skor nyeri tertinggi pada kelompok O dan kelompok T selama 24 jam. Didapatkan perbedaan signifikan antara rerata NRS tertinggi kelompok O dan kelompok T.

Data tambahan nilai skor NRS terendah selama 24 jam juga memberikan hasil yang serupa dimana kelompok O memberikan rerata nilai NRS yang lebih rendah dibandingkan kelompok T. Uji T tidak berpasangan menyimpulkan adanya perbedaan signifikan rerata NRS antar-kedua kelompok.

Pada penelitian ini, analgesik penyelamat berupa injeksi fentanyl 25 mcg intravena akan diberikan pada pasien yang mengeluhkan nyeri dengan skor NRS >4. Pemberian akan diulang dengan interval 10 menit hingga NRS ≤4. Jumlah pasien yang mendapat analgesik penyelamat

dicatat dan disajikan dalam table 3 di mana hasil analisa statistik menunjukkan bahwa 3 subjek (10,3%) dari kelompok O dan 8 subjek (27,6%) dari kelompok T mendapatkan fentanyl. Hasil uji *Chi Square* didapatkan nilai P sebesar 0,18 yang berarti kelompok O memiliki konsumsi fentanyl 25 mcg yang sebanding dengan kelompok T.

Efek samping yang dinilai dari pemberian analgesia multimodal CR oksikodon 10 mg ditambahkan parasetamol 1000 mg atau tramadol 50 mg ditambahkan parasetamol 1000 mg adalah kejadian mual, muntah, gatal, bradipnea, dan efek sedasi.

Hasil analisa statistik menunjukkan 5 pasien (17,2%) mengeluhkan mual pada kelompok O dan 1 pasien (3,4%) dari kelompok T yang mengeluhkan mual selama penelitian dilakukan. Sedangkan efek samping lainnya yaitu muntah, gatal, bradipnea, dan sedasi tidak terjadi pada kelompok O maupun kelompok T selama penelitian berlangsung. Sebaran efek samping dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Kualitas Analgesia, Konsumsi Analgesik Penyelamat, Efek Mual, Muntah, Gatal, Bradipnea, dan Sedasi

| Variabel | Kelompok O (n=29) | Kelompok T (n=29) | Nilai P |
|--------------------|-------------------|-------------------|----------------------|
| NRS Tertinggi | 3,13 ± 0,83 | 4,34 ± 0,81 | < 0,001 ^a |
| NRS Terendah | 0,68 ± 0,54 | 1,66 ± 0,56 | < 0,001 ^a |
| Pemberian Fentanyl | | | |
| Ya | 3 (10,3) | 8 (27,6) | 0,18 ^b |
| Tidak | 26 (89,7) | 21 (72,4) | |
| Efek Mual | | | |
| Ya | 5 (17,2) | 1 (3,4) | 0,97 ^c |
| Tidak | 24 (82,8) | 28 (96,6) | |
| Muntah | | | |
| Ya | 0 (0) | 0 (0) | - |
| Tidak | 29 (100) | 29 (100) | |
| Gatal | | | |
| Ya | 0 (0) | 0 (0) | - |
| Tidak | 29 (100) | 29 (100) | |
| Bradipnea | | | |
| Ya | 0 (0) | 0 (0) | - |
| Tidak | 29 (100) | 29 (100) | |
| Sedasi | | | |
| Ya | 0 (0) | 0 (0) | - |
| Tidak | 29 (100) | 29 (100) | |

^aUji T tidak berpasangan, Nilai disajikan dengan rerata ± SD

^bUji Chi Square, Nilai disajikan dengan n (%)

^cUji Fischer, Nilai dinyatakan dengan n (%)

PEMBAHASAN

Teknik multimodal analgesia merupakan rekomendasi teknik untuk pengendalian nyeri pascabedah. Prinsip dari multimodal analgesia adalah menggunakan dua atau lebih obat analgesik yang berkerja pada dua atau lebih jalur nyeri yang berbeda. Keuntungan utama dari penggunaan teknik multi modal analgesia adalah efek aditif dan sinergis serta minimalnya efek samping.

Efektivitas dan Kualitas Analgesia

Pada penelitian ini pengukuran derajat nyeri dilakukan menggunakan Numerical Rating Scale (NRS) dengan skala bilangan bulat dari 0 sampai dengan 10 sesuai dengan penilaian derajat nyeri yang digunakan oleh Rumah Sakit Zainoel Abidin Banda Aceh pada pasien dewasa. Pengukuran nyeri dengan skala NRS memiliki keuntungan waktu aplikasinya yang singkat, mudah, ekonomis dan dapat dinilai pada pasien dengan berbagai tingkat pendidikan dengan minimal adaptasi.²⁹

Penilaian nyeri pada penelitian ini dilakukan pada interval waktu dengan posisi pasien tertentu. Penilaian nyeri dengan skala NRS pada interval

jam ke-1, 6, 12, 18, dan 24 pascaseksio sesarea dihitung dari pemberian obat pertama. Kelompok O diberikan CR oksikodon 10 mg tiap 8 jam dan parasetamol 1000 mg per oral tiap 8 jam sedangkan kelompok T diberikan tramadol 50 mg per oral tiap 6 jam dan parasetamol 1000 mg per oral tiap 8 jam. Pemberian dosis dan interval obat berdasarkan dosis rekomendasi pemberian masing-masing obat. Pemberian obat pertama adalah 2 jam pasca-anestesi spinal sesuai perkiraan durasi anestesi spinal dengan bupivakain 0,5% *heavy* 12,5 mg. Pasien dengan durasi seksio sesarea lebih dari 2 jam atau perubahan teknik anestesi spinal menjadi umum akan dikeluarkan dari penelitian.

Posisi dari berbaring ke duduk merepresentasikan nyeri dalam keadaan bergerak. Rerata nyeri pada kelompok O satu jam pascaseksio sesarea adalah 2,13 ± 0,74 sedangkan pada kelompok T sebesar 3,0 ± 0,59. Analisa statistik menunjukkan adanya perbedaan signifikan rerata nilai NRS antara kelompok O dengan kelompok T dengan nilai P < 0,05. Rerata nilai NRS pada jam ke-6, 12, 18, dan 24 antara kelompok O dengan kelompok T juga menunjukkan perbedaan signifikan dengan nilai P < 0,05. Kelompok O

menunjukkan tingkat nyeri ringan dengan rerata NRS <3 pada setiap pengukuran sedangkan kelompok T yang berada pada nyeri sedang. Pada penelitian ini didapatkan CR oksikodon oral 10 mg ditambahkan dengan parasetamol 1000 mg dibandingkan dengan tramadol 50 mg oral ditambahkan dengan parasetamol 1000 mg lebih efektif untuk mengatasi nyeri pascaseksio sesarea.

Kekuatan analgesia oksikodon oral ini sesuai dengan penelitian sebelumnya. McDonnell meneliti efek oksikodon *Immediate-Release* (IR) untuk mengatasi nyeri pascaseksio sesarea dibandingkan dengan morfin intratekal. Pada penelitian tersebut McDonnell melaporkan oksikodon mampu menurunkan skor nyeri setara dengan morfin intratekal yang merupakan baku emas analgesik pascaseksio sesarea.²³

Penelitian lainnya juga menunjukkan efektivitas oksikodon dalam mengatasi nyeri pascaseksio sesarea. Niklasson meneliti perbandingan efek analgesik oksikodon oral dan morfin IV pada pasien pascaseksio sesarea. Pada penelitian tersebut oksikodon memberikan rerata skor skor nyeri lebih rendah pada seluruh interval waktu pengukuran dibandingkan dengan morfin IV.²⁴

Penilaian status nyeri selama dalam posisi bergerak memiliki nilai yang lebih baik dibandingkan nyeri saat istirahat pada pasien yang menjalani operasi. Skor nyeri yang rendah saat istirahat dapat membuat pasien beristirahat secara nyaman akan tetapi skor nyeri rendah saat mobilisasi, napas dalam, atau batuk dapat membantu pasien untuk segera kembali ke aktifitas normal dan menurunkan resiko emboli pascabedah.³⁰ Kontrol nyeri yang baik pada ibu pascaseksio sesarea akan memperpendek masa rawatan dan membantu ibu untuk lebih aktif untuk merawat bayinya.

Penilaian nyeri saat istirahat dan menarik napas dalam dalam interval waktu tertentu, yaitu jam ke-1, 6, 12, 18, dan 24 pascaseksio sesarea dihitung dari pemberian obat obat pertama. Seluruh pengukuran nyeri pada interval tersebut memberikan nilai P dibawah 0,05 yang menunjukkan adanya beda bermakna rerata nyeri antar-kedua kelompok. Kelompok dengan pemberian oksikodon memberikan rerata nyeri lebih rendah dibandingkan dengan kelompok pemberian tramadol.

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Zhong membandingkan penggunaan oksikodon dengan epidural untuk mengatasi nyeri pascaseksio sesarea menyatakan bahwa oksikodon terbukti memberikan kontrol nyeri yang lebih baik dengan nilai skor VAS yang lebih rendah pada saat istirahat pada tiap interval pengukuran dibandingkan dengan teknik epidural.³¹

Kualitas analgesia menilai kemampuan suatu obat analgesik untuk menekan skor nyeri nyeri serendah mungkin. Pada penelitian ini rerata NRS tertinggi pada tiap kelompok sampel dianalisa secara statistik untuk mengevaluasi kualitas analgesia.

Rerata skor NRS tertinggi pada kelompok oksikodon adalah 3,13 dengan standar deviasi sebesar 0,83 dan kelompok tramadol sebesar 4,34 dengan standar deviasi sebesar 0,81. Terdapat perbedaan bermakna antara skor nyeri pada kedua kelompok dengan nilai P <0,05 dimana kelompok oksikodon memberikan skor nyeri tertinggi lebih rendah dibandingkan dengan kelompok tramadol. Hasil penelitian ini menunjukkan CR oksikodon oral 10 mg ditambahkan dengan parasetamol 1000 mg memberikan kualitas analgesia lebih baik dibandingkan dengan tramadol 50 mg oral ditambahkan dengan parasetamol 1000 mg pada pasien pascaseksio sesarea.

Penelitian oleh Sunshine pada tahun 1996 menunjukkan CR oksikodon memberikan nilai skor nyeri lebih rendah dibandingkan dengan regimen obat lainnya. CR Oksikodon oral mampu menjadi alternatif terapi nyeri pascabedah yang memberikan analgesia lebih lama dengan tingkat keamanan yang baik dibandingkan dengan teknik analgesia lainnya.²⁰

CR oksikodon memiliki rentang harga yang cukup jauh bila dibandingkan dengan tramadol oral, namun nilai ekonomis bukan merupakan tujuan utama dalam manajemen nyeri pascabedah. Kualitas analgesia CR oksikodon yang lebih baik menjadi pertimbangan pemilihan analgesik tersebut dibandingkan tramadol. Selain itu oksikodon CR memiliki lepasan obat terkontrol sehingga kadar obat dalam plasma terjaga dalam batas terapeutik. Oksikodon juga memiliki durasi kerja dan interval minum obat lebih panjang (2 kali per hari) sehingga meningkatkan kepatuhan untuk minum obat dan mengurangi analgesik

gap (waktu dimana pasien merasakan nyeri karena terputusnya/terlambatnya pemberian analgesik).

Konsumsi Analgesik Penyelamat

Penelitian ini juga menilai konsumsi analgesik penyelamat selama 24 jam penelitian. Fentanyl 25 mcg akan diberikan bila nilai NRS saat evaluasi berada > 4. Tujuan utama manajemen nyeri adalah pencegahan dan kontrol nyeri, nilai ambang skor nyeri yang membutuhkan analgesik tambahan berbeda di tiap institusi, namun ambang yang paling sering dipakai adalah diatas 4.³² Nyeri kategori ringan terbukti memiliki efek yang minimal terhadap kualitas hidup.³³

Fentanyl 25 mcg diberikan kepada 3 pasien dari kelompok O dan 8 pasien dari kelompok T sebagai analgesia penyelamat. Hasil uji *Chi Square* mendapatkan nilai P sebesar 0,18 yang berarti bahwa analisa statistik menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan kebutuhan fentanyl diantara kedua kelompok. Kedua jenis analgesik mampu memberikan efek analgesia yang cukup tanpa memerlukan analgesik penyelamat walaupun kelompok O memberikan nilai NRS yang lebih rendah dibandingkan kelompok T.

Keuntungan utama tramadol sebagai analgesia pascabedah adalah tramadol mampu memberikan efek analgesia yang cukup poten dengan tingkat sedasi rendah, angka kejadian depresi napas yang rendah, ileus gastrointestinal yang jarang dan rendahnya potensi untuk disalahgunakan sebagai narkotika.³⁴ Pada penelitian ini tramadol tampak lebih inferior dibandingkan dengan oksikodon pada setiap interval pengukuran namun rentang dosis terapeutik tramadol sangatlah lebar sehingga masih dimungkinkan dilakukan peningkatan dosis untuk memperkuat efek analgesia. Sebuah review oleh Bloor pada tahun 2012 menegaskan tramadol cukup efektif untuk mengurangi nyeri pascaseksio sesarea. Efek analgesia tramadol juga dapat ditingkatkan dengan pemberian bersama analgesik lainnya.³⁵

Penggunaan parasetamol sebagai bagian dari teknik multimodal pada pasien pascabedah mampu meningkatkan potensi analgesik yang juga akan mampu menurunkan dosis konsumsi obat analgesik dan menurunkan angka kejadian efek samping. American Pain Society dalam

panduan pemberian analgesik pascabedah merekomendasikan pemberian parasetamol dan/atau NSAID bersama dengan opioid karena mampu mengurangi nyeri pascabedah lebih baik dibandingkan dengan pemberian opioid secara tunggal. Pemberian parasetamol dalam teknik multimodal juga mampu menurunkan kebutuhan opioid pascabedah dibandingkan pemberian opioid secara unimodal.³⁶ Pada kasus ibu yang menjalani seksio sesarea, penggunaan parasetamol sebagai bagian dari multimodal analgesia juga tergolong aman untuk ibu menyusui dan mampu menurunkan dosis opioid yang dipakai selama proses penyembuhan luka.

Efek Samping

Observasi tambahan terhadap efek samping yang muncul pada penelitian ini yaitu hubungan dengan pemberian opioid yaitu mual, muntah, gatal, bradipnea dan efek sedasi yang dinilai pada interval waktu tertentu. Pasien dengan efek mual dan/atau muntah akan diberikan ondasetron 4 mg intravena, efek samping gatal akan diberikan difenhidramin 25 mg dan pasien dengan efek samping bradipnea dan sedasi dalam diberikan nalokson 0,04 mg intravena.

Mual dan muntah adalah gejala yang paling sering muncul pada pemberian opioid. Hal ini disebabkan oleh adanya peningkatan sensitivitas vestibular, rangsangan reseptor opioid pada *Chemoreceptor Trigger Zone* (CTZ) dan/atau keterlambatan pengosongan lambung. Rasa mual adalah satu satunya efek samping yang muncul pada penelitian ini dengan 5 pasien yang mengeluhkan mual pada kelompok oksikodon dan hanya satu pasien yang merasakan mual pada kelompok tramadol. Saat ini belum ada yang membandingkan langsung efek samping mual dan muntah antara oksikodon dan tramadol. Data insidensi mual dan muntah pada penggunaan opioid yang ada berasal dari data tambahan penelitian yang menilai efek analgesik opioid. Menilai efek samping sebagai tujuan utama penelitian mungkin akan mengalami masalah etis.

Insidensi efek mual muntah bergantung terhadap dosis dan peningkatan konsentrasi obat di dalam plasma. Penelitian ini menggunakan teknik multi modal analgesia untuk mencegah penggunaan opioid dalam dosis tinggi. Selain itu penggunaan

sediaan *controlled release* pada obat oksikodon dan sediaan oral pada kedua opioid akan meningkatkan kadar konsentrasi plasma secara titrasi sehingga diharapkan akan menurunkan insidensi mual muntah. Hal ini terlihat dalam hasil penelitian yang menunjukkan tidak adanya perbedaan insidensi mual antar-kedua kelompok.

Hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyebutkan efek mual dan muntah bagi opioid oksikodon dan tramadol sangat rendah. Sebuah meta analisis tentang efek samping penggunaan oksikodon pada penanganan nyeri kanker mendapatkan risiko relatif efek samping mual sebesar 0,88 dan efek samping muntah sebesar 0,89. Kedua efek samping tersebut tidak memiliki perbedaan signifikan secara statistik dibandingkan dengan agen opioid lainnya sebagai kontrol.³⁷ Penelitian lainnya oleh McDonnell menyebutkan bahwa penggunaan oksikodon oral memberikan efek samping mual muntah lebih rendah dan konsumsi obat antiemetic lebih sedikit dibandingkan dengan penggunaan morfin intratekal pada ibu yang menjalani seksio sesarea.²³ Tramadol juga memiliki efek samping mual muntah yang cukup rendah. Sebuah review yang menilai efek samping tramadol pada penggunaannya sebagai analgesik pada nyeri sendi menunjukkan bahwa insidensi mual dan muntah pada penggunaan tramadol IR berkisar antara 17,5-53,7% dan efek samping mual 5,0-18,5%.³⁴

Efek samping lainnya yang diobservasi pada penelitian ini yaitu muntah, gatal, bradipnea dan efek sedasi tidak terjadi selama penelitian ini berlangsung sehingga tidak dapat dilakukan uji statistik. Tidak hadirnya efek samping yang disebutkan diatas dimungkinkan karena jumlah sampel yang terbatas pada penelitian ini dan rendahnya persentase kejadian efek samping tersebut.

Keterbatasan Penelitian

Penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan antara lain pemilihan alat penilaian nyeri. Studi ini menilai nyeri dengan alat bantu NRS karena kepraktisannya untuk diterapkan. Kelemahan dari NRS adalah skala ini hanya dapat menilai nyeri secara unidimensional. Penilaian nyeri pada penelitian ini hanya menitikberatkan pada

nyeri karena luka operasi dan tidak menilai faktor lainnya yang mampu memengaruhi rasa nyeri seperti fungsi emosional, derajat pengurangan rasa nyeri dan kepuasan pasien. Untuk penilaian nyeri secara multidimensi dapat dilakukan dengan alat bantu lainnya seperti *Brief Pain Inventory* (BPI), *McGill Pain Questionnaire* (MPQ) atau *The Initiative on Methods, Measurement, and Pain Assessment in Clinical Trials* (IMMPACT). Kelemahan lainnya adalah pada penelitian ini memberikan analgesik penyelamat dengan menggunakan bolus intravena bila pasien mengeluhkan nyeri. Hal ini dapat memberikan keterlambatan penanganan nyeri akut sehingga tidak mampu memberikan gambaran secara akurat tentang konsumsi analgesik penyelamat. Pemberian analgesik penyelamat menggunakan teknik *Patient Controlled Analgesia* (PCA) dianggap mampu memberikan angka konsumsi analgesik penyelamat yang lebih akurat. Analisis sebaran efek samping pada kedua kelompok penelitian dapat disajikan lebih baik bila dilakukan dengan jumlah sampel yang lebih banyak. Rendahnya tingkat insidensi efek samping pada pemberian opioid menyebabkan analisis pengaruh pemberian oksikodon atau tramadol terhadap munculnya efek samping menjadi terbatas.

SIMPULAN

Dari hasil penelitian ini dapat disimpulkan bahwa CR Oksikodon 10 mg oral ditambah dengan parasetamol 1000 mg lebih efektif untuk mengatasi nyeri pascaseksio sesarea dibandingkan dengan tramadol 50 mg oral ditambah dengan parasetamol 1000 mg. *Controlled release* oksikodon 10 mg oral ditambah dengan parasetamol 1000 mg juga memberikan kualitas analgesia lebih baik dengan kebutuhan analgesia penyelamat dan insidensi efek samping yang setara dibandingkan dengan tramadol 50 mg oral ditambah dengan parasetamol 1000 mg pada pasien pascaseksio sesarea.

KONFLIK KEPENTINGAN

Penulis menyatakan tidak ada konflik kepentingan dalam penulisan artikel ini.

DAFTAR PUSTAKA

1. Loeser JD, Treede R-D. The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. *Pain*. 2008; 137: 473–7.
2. Suryati T. Persentase operasi caesaria di Indonesia melebihi standar maksimal, apakah sesuai indikasi medis. *Bul Penelit Sist Kesehat*. 2012; 15: 331–8.
3. Chin EG, Vincent C, Wilkie D. A comprehensive description of postpartum pain after cesarean delivery. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2014; 43: 729–41.
4. Borges NC, Silva BC, Pedroso CF, Silva TC, Tatagiba BSF, Pereira LV. Postoperative pain in women undergoing caesarean section. *Enferm Glob*. 2017; 16: 354–83.
5. Colvin JR, Peden C. Raising the standard: a compendium of audit recipes for continuous quality improvement in anaesthesia. Royal College of Anaesthetists; 2012.
6. Kerai S, Saxena KN, Taneja B. Post-caesarean analgesia: What is new? *Indian J Anaesth*. 2017; 61: 200–14.
7. Wolfe RC. Multimodal analgesia in the perioperative setting. *J Perianesth Nurs*. 2018; 33: 563–9.
8. Chapman JLR, Lalkhen AG. Postoperative analgesia. *Anaesth Intensive Care Med*. 2016; 17: 144–50.
9. Savarese JJ, Tabler NG. Multimodal analgesia as an alternative to the risks of opioid monotherapy in surgical pain management. *J Healthc Risk Manag J Am Soc Healthc Risk Manag*. 2017; 37: 24–30.
10. Bonnal A, Dehon A, Nagot N, Macioce V, Nogue E, Morau E. Patient-controlled oral analgesia versus nurse-controlled parenteral analgesia after caesarean section: A randomized controlled trial. *Obstet Anesth Dig*. 2017; 37: 45–6.
11. Davis KM, Esposito MA, Meyer BA. Oral analgesia compared with intravenous patient-controlled analgesia for pain after cesarean delivery: A randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2006; 194: 967–71.
12. Cheung CW, Ching W, Qiu Q, Wang X, Stanley S. Oral oxycodone for acute postoperative pain: a review of clinical trials. *Pain Physician*. 2017; 20: 33–52.
13. Carvalho B, Butwick AJ. Postcesarean delivery analgesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2017; 31: 69–79.
14. Sara M, Amir F, Boheireh F, Samireh F, Farid A. Tramadol versus diclofenac in pain management after cesarean section: A cost analysis study. *J Pharmacoeconomics Pharm Manag*. 2015; 1: 22–4.
15. Kopp SL, Horlocker TT, Lennon RL. General and regional anesthesia and postoperative pain control. In: Morrey BF, Sotelo, JS, Morrey ME, editors. *Morrey's the Elbow and its Disorders (Fifth Edition)*. Philadelphia; 2018. 157–63.
16. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet*. 2004; 43: 879–923.
17. Vadivelu N, Chang D, Helander EM, Bordelon GJ, Kai A, Kaye AD, et al. Ketorolac, oxymorphone, tapentadol, and tramadol. *Anesthesiol Clin*. 2017; 35: 1–20.
18. Shareef SM, Sridhar I, Dakshayani KM, Rao YV, Santhamma B. Evaluation of the effects of tramadol and diclofenac alone and in combination on post-cesarean pain. *Int J Basic Clin Pharmacol*. 2017; 3: 470–3.
19. Riley J, Eisenberg E, Müller-Schwefe G, Drewes AM, Arendt-Nielsen L. Oxycodone: a review of its use in the management of pain. *Curr Med Res Opin*. 2008; 24: 175–92.
20. Sunshine A, Olson NZ, Colon A, Rivera J, Kaiko RF, Fitzmartin RD, et al. Analgesic efficacy of controlled-release oxycodone in postoperative pain. *J Clin Pharmacol*. 1996; 36: 595–603.
21. Lemberg KK, Heiskanen TE, Kontinen VK, Kalso EA. Pharmacology of oxycodone: does it explain why oxycodone has become a bestselling strong opioid? *Scand J Pain*. 2009; 1: 18–23.
22. Manassero A, Fanelli A, Ugues S, Bailo C, Dalmaso S. Oral prolonged-release oxycodone/naloxone offers equivalent analgesia to intravenous morphine patient-controlled analgesia after total knee replacement. A randomized controlled trial. *Minerva Anesthesiol*. 2018; 84: 1016–23.
23. McDonnell NJ, Paech MJ, Browning RM, Nathan EA. A randomised comparison of regular oral oxycodone and intrathecal

- morphine for post-caesarean analgesia. *Int J Obstet Anesth.* 2010; 19: 16–23.
24. Niklasson B, Arnelo C, Ohman SG, Segerdahl M, Blanck A. Oral oxycodone for pain after caesarean section: A randomized comparison with nurse-administered IV morphine in a pragmatic study. *Scand J Pain.* 2015; 7: 17–24.
 25. Dieterich M, Miller-Jordan K, Stubert J, Kundt G, Wagner K, Gerber B. Pain management after cesarean: a randomized controlled trial of oxycodone versus intravenous piritramide. *Arch Gynecol Obstet.* 2012; 286: 859–65.
 26. Seaton S, Reeves M, McLEAN S. Oxycodone as a component of multimodal analgesia for lactating mothers after caesarean section: Relationships between maternal plasma, breast milk and neonatal plasma levels. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2007; 47: 181–5.
 27. Kiliçaslan A, Tuncer S, Yüceaktaş A, Uyar M, Reisli R. The effects of intravenous paracetamol on postoperative analgesia and tramadol consumption in cesarean operations. *Agri Agri Algoloji Derneginin Yayin Organidir J Turk Soc Algol.* 2010; 22: 7–12.
 28. Mattia A, Coluzzi F. What anesthesiologists should know about paracetamol (acetaminophen). *Minerva Anesthesiol.* 2009; 75: 644–53.
 29. Hawker GA, Mian S, Kendzerska T, French M. Measures of adult pain: Visual analog scale for pain (VAS Pain), numeric rating scale for pain (NRS Pain), McGill pain questionnaire (MPQ), short-form McGill pain questionnaire (SF-MPQ), chronic pain grade scale (CPGS), short form-36 bodily pain scale (SF-36). *Arthritis Care Res.* 2011; 63: 240–52.
 30. Breivik H, Borchgrevink PC, Allen SM, Rosseland LA, Romundstad L, Breivik HEK, et al. Assessment of pain. *Br J Anaesth.* 2008; 101: 17–24.
 31. Zhong TD, Liu Q, Zhao JN, Wang HW, Konstantatos A. A randomized trial to compare pain control using oral analgesia with epidural analgesia after cesarean section following combined spinal-epidural anesthesia. *Genet Mol Res.* 2014; 13: 7086–93.
 32. Wells N, Pasero C, McCaffery M. Improving the Quality of Care Through Pain Assessment and Management. In: *Patient Safety and Quality: An Evidence-Based Handbook for Nurses.* USA: Agency for Healthcare Research and Quality; 2008.
 33. Katz N. The impact of pain management on quality of life. *J Pain Symptom Manage.* 2002; 24: S38–47.
 34. Langley PC, Patkar AD, Boswell KA, Benson CJ, Schein JR. Adverse event profile of tramadol in recent clinical studies of chronic osteoarthritis pain. *Curr Med Res Opin.* 2010; 26: 239–51.
 35. Bloor M, Paech MJ, Kaye R. Tramadol in pregnancy and lactation. *Int J Obstet Anesth.* 2012; 21: 163–7.
 36. Chou R, Gordon DB, de Leon-Casasola OA, Rosenberg JM, Bickler S, Brennan T, et al. Management of post-operative pain. *J Pain.* 2016; 17: 131–57.
 37. Ma H, Liu Y, Huang L, Zeng XT, Jin SH, Yue GJ, et al. The adverse events of oxycodone in cancer-related pain: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Medicine (Baltimore).* 2016; 95: e3341.