

Comparison of the Analgesic Effect of Oral Oxycodone and Intravenous Fentanyl in Patients Undergoing Colonoscopy: A Randomized Double-blind Clinical Trial Study

Nasrin Chaeepaz¹
Seyed Hossein Hamidi²
Javad Shokri Shirvani³
Hoda Shirafkan⁴
Mina Galeshi⁵
Parviz Amri⁶

¹ Student in Anesthesiology, Studen Research Committee, Faculty of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

² Assistant Professor, Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

³ Associated Professor, Department of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

⁴ Assistant Professor, Department of Biostatistics, Clinical Research Development Unit of Rouhani Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

⁵ PhD Student of Reproductive Health, Clinical Research Development Unit of Rouhani Hospital, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

⁶ Professor, Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran

(Received July 20, 2023, 2023; Accepted November 11, 2023, 2023)

Abstract

Background and purpose: Colonoscopy is a standard method for the diagnosis and treatment of colorectal diseases. The aim of the present study was to compare the analgesic effect of oral oxycodone and intravenous fentanyl in patients undergoing colonoscopy.

Materials and methods: This study was conducted as a randomized clinical trial in 80 patients aged 20 to 69 years who were candidates for colonoscopy in two equal groups. Patients in the first group received oral oxycodone and intravenous normal saline, while the second group received oral placebo and 50 micrograms of intravenous fentanyl. 0.5 mg/kg propofol was administered intravenously to both groups. If pain occurred, 10 mg propofol was injected. Data on age, gender, vital signs, satisfaction of the endoscopist and pain intensity of the patients were recorded using a numerical rating scale. The data were analyzed using the chi-square test and t-test and SPSS software, with a $P < 0.05$ value considered significant.

Results: The two groups were similar in terms of age ($P = 0.64$) and gender ($P = 0.055$). The mean pain score in the oxycodone group was 3.22 ± 1.78 and in the fentanyl group 2.00 ± 1.43 ($P = 0.001$). The need for a propofol rescue dose during colonoscopy was higher in the oxycodone group than in the fentanyl group ($P = 0.56$). There were no significant differences between the two groups in terms of heart rate, respiratory rate and colonoscopist satisfaction ($P > 0.05$).

Conclusion: Considering that oral oxycodone has a good analgesic effect compared to intravenous fentanyl, this drug can be used as an analgesic for patients undergoing colonoscopy.

(Clinical Trials Registry Number: IRCT20181216041991N1)

Keywords: analgesia, colonoscopy, fentanyl, oxycodone

J Mazandaran Univ Med Sci 2023; 33 (Supple 2): 61-70 (Persian).

Corresponding Author: Parviz Amri- Clinical Research Development Unit of Rouhani Hospital, Faculty of Medicine, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran. (E-mail: pamrimaleh@gmail.com)

مقایسه اثر ضد درد اکسی کدون خوراکی و فنتانیل وریدی در بیماران تحت کولونوسکوپی؛ یک مطالعه کارآزمایی بالینی دو سو کور تصادفی

نسرين چايي پز^۱
سيد حسين حميدي^۲
جواد شکري شيرواني^۳
هدی شیر افکن^۴
مینا گالشی^۵
پرویز امری^۶

چکیده

سابقه و هدف: کولونوسکوپی یک روش استاندارد برای تشخیص و درمان بیماری‌های کولورکتال است. مطالعه حاضر با هدف مقایسه اثر ضد درد اکسی کدون خوراکی و فنتانیل وریدی در بیماران تحت کولونوسکوپی انجام شده است.

مواد و روش‌ها: این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی درباره ۸۰ بیمار ۲۰ تا ۶۹ ساله کانديد کولونوسکوپی در دو گروه مساوی انجام شد. بیماران گروه اول اکسی کدون خوراکی و نرمال سالین وریدی و گروه دوم پلاسبو خوراکی و ۵۰ میکروگرم فنتانیل وریدی دریافت کردند. سپس به هر دو گروه ۰/۵ (mg/kg) پروپوفول وریدی تجویز شد. در صورت احساس درد، پروپوفول به مقدار ۱۰ میلی گرم تزریق شد. اطلاعات مربوط به سن، جنس، علائم حیاتی، رضایت آندوسکوپیست و شدت درد بر اساس Numerical Rating Scale ثبت شد. اطلاعات به دست آمده با استفاده از آزمون‌های Chi-square و t-test و نرم افزار SPSS آنالیز شد و مقدار $P < 0/05$ معنی دار تلقی گردید.

یافته‌ها: دو گروه از نظر سن ($P = 0/64$) و جنس ($P = 0/55$) همسان بودند. میانگین نمره درد در گروه اکسی کدون $3/22 \pm 1/78$ و در گروه فنتانیل $2/0 \pm 1/43$ بود ($P = 0/001$). میزان نیاز به دوز اضافه پروپوفول در حین کولونوسکوپی گروه اکسی کدون بیش تر از گروه فنتانیل بود ($P = 0/564$). دو گروه از نظر تعداد ضربان قلب، تعداد تنفس و رضایت کولونوسکوپیست اختلاف معنی داری نداشتند ($P > 0/05$).

استنتاج: با توجه به این که اکسی کدون خوراکی در مقایسه با فنتانیل وریدی اثرات بی‌دردی مناسبی داشته است، می‌توان از این دارو به عنوان داروی بی‌دردی برای بیماران تحت کولونوسکوپی استفاده کرد.

شماره ثبت کارآزمایی بالینی: IRCT20181216041991N1

واژه های کلیدی: اکسی کدون، فنتانیل، ضد درد، کولونوسکوپی

مقدمه

کولونوسکوپی یک روش تشخیصی و درمانی است که برای ارزیابی کولون و رکتوم (غربالگری و ارزیابی سرطان‌های کولورکتال و ...) و هم چنین، قسمت انتهایی روده کوچک به کار می‌رود (۱، ۲).

E-mail: pamrimaleh@gmail.com

مؤلف مسئول: پرویز امری - بابل - خیابان گنج افروز، میدان دانشگاه، بیمارستان آیت اله روحانی، واحد توسعه تحقیقات

۱. دانشجوی رشته تخصصی بیهوشی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

۲. استادیار، گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

۳. دانشیار، گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

۴. استادیار، گروه آمار زیستی، واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان آیت الله روحانی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

۵. دانشجوی دکتری بهداشت باروری، واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان آیت الله روحانی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

۶. استاد، گروه بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۴/۲۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۲/۶/۱۹ تاریخ تصویب: ۱۴۰۲/۸/۲۰

کولونوسکوپ می تواند با درد، اضطراب و احساس ناراحتی بیمار همراه باشد. درد ناشی از کولونوسکوپ یک نوع درد احشایی است که اغلب می تواند باعث واکنش های اتونوم مثل تعریق، برادی کاردی، سرگیجه، افت فشارخون و تهوع گردد (۳). گرچه امروزه استفاده از تجهیزات کولونوسکوپ جدید و آندوسکوپست های مجرب، کولونوسکوپ بدون دارو یا با حداقل داروهای بی دردی انجام می شود، بیش تر بیماران از احساس درد و اضطراب حین کولونوسکوپ ناراضی هستند؛ بنابراین، کنترل هم زمان درد و اضطراب اهمیت دارد (۴).

ریکاوری از داروهای بیهوشی و ترخیص زودتر، پس از کولونوسکوپ اهمیت بالایی دارد. این کار با استفاده از داروهای بی دردی و استفاده کم تر از داروهای خواب آور فراهم می شود. یک داروی ضد درد ایدئال برای کولونوسکوپ باید باعث ایجاد راحتی در بیمار همراه با اثرات ضد اضطرابی و ریکاوری سریع شود. مطالعات مختلفی در مورد رژیم های بی دردی همراه با آرام بخشی انجام شده است. در این مطالعات، داروهای بی دردی گوناگونی از جمله مپریدین، رمی فنتانیل، فنتانیل، سوفتانیل و آلفتانیل در کولونوسکوپ مورد استفاده قرار گرفتند (۵-۷).

ترکیب اپیوئیدها و بنزودیازپین های وریدی یا پروپوفول در طول کولونوسکوپ حالت بی دردی عالی را فراهم می کند؛ اما خطر آرام بخشی عمیق تر و عوارض تنفسی را افزایش می دهد. مدت اثر داروهای مربوطه ممکن است بیش تر از مدت کولونوسکوپ طول بکشد که در نتیجه، منجر به افزایش طول مدت لازم برای بیداری و تأخیر در ترخیص از بیمارستان و افزایش هزینه می شود (۹،۸). علاوه بر بی دردی، از داروهای آرام بخشی در طول کولونوسکوپ استفاده می شود. در بسیاری از نقاط جهان، از آرام بخشی متوسط یا عمیق استفاده می شود (۸). آرام بخشی معمولاً با تجویز پروپوفول که شروع اثر سریع و مدت اثر کوتاهی دارد، انجام می گردد. با این حال، پروپوفول دارای محدوده درمانی

نسبتاً باریکی است که خطر حوادث قلبی ریوی مربوط به آن را افزایش می دهد (۱۰). فنتانیل از داروهای بی دردی است که به طور شایع به عنوان بی دردی در کولونوسکوپ مورد استفاده قرار می گیرد. عوارض جانبی این دارو شامل تضعیف تنفس، کاهش فشارخون، تهوع و استفراغ است. فنتانیل از طریق گیرنده های مرکزی و محیطی درد را کاهش می دهد. به عنوان یک داروی آگونیست، بیش ترین تمایل را به گیرنده μ -اپیوئیدی دارد. هنگامی که فنتانیل با بنزودیازپین ترکیب شود، اثرات آرام بخشی و عوارض تنفسی آن افزایش می یابد. فنتانیل انتخاب بهتری نسبت به مپریدین است، چون نیمه عمر فنتانیل به طور قابل توجهی، کوتاه تر از مپریدین است. همچنین، فنتانیل شروع اثر سریع تر و ترشح هیستامین کم تری در مقایسه با مپریدین دارد؛ بنابراین، در بیماران قلبی عروقی مناسب تر است (۵، ۸).

اکسی کدون برای نخستین بار در سال ۱۹۱۶ در آلمان تولید شد که یک شبه اپیوئید نیمه صنعتی مشابه مورفین است و توسط سازمان غذا و داروی ایالات متحده تأیید شده است. اکسی کدون یک لیگاند اختصاصی گیرنده μ -اپیوئیدی با خواص آگونیستی واضح است (۱۱، ۱۲). پس از تجویز سیستمیک اکسی کدون ۲ تا ۴ برابر مؤثرتر از مورفین است. متابولیت های فعال اکسی کدون (به عنوان مثال اکسی مورفون) اثرات بی دردی دارند. تبدیل اکسی کدون به اکسی مورفون و تبدیل نوروکسی کدون به نوروکسی مورفون توسط آنزیم کبدی P450 2D6 (CYP 2D6) کاتالیز انجام می شود. در بیش تر مطالعات، شروع بی دردی با اکسی کدون را در مدت یک ساعت با تمام دوزها گزارش کردند. از مزایای این دارو شروع اثر سریع و عوارض جانبی خفیف آن است (۱۳، ۱۴). در حال حاضر، مطالعات کمی در مورد استفاده از اکسی کدون برای کاهش دوز پروپوفول و عوارض جانبی کم تر آن حین کولونوسکوپ انجام گرفته است. همچنین، این پرسش که اکسی کدون در ترکیب با پروپوفول در چه دوزی می تواند

$$n \geq \frac{(Z_1 - \frac{\alpha}{2} + Z_1 - \beta)^2 (\alpha_1^2 + \frac{\alpha_2^2}{r})}{(\mu_1 - \mu_2)^2}$$

رابطه بالا برای دیدن یک واحد اختلاف در نمره درد و در نظر گرفتن $\sigma_1 = \sigma_2 = 1.5$ و توان ۸۰ درصد و سطح خطای ۰/۰۵ محاسبه شد. حداقل تعداد لازم در هر گروه ۳۶ نفر به دست آمد که با احتمال ریزش نمونه‌ها و دقت بیش‌تر، ۴۰ مورد در نظر گرفته شد (۱۶). تمام موارد کولونوسکوپي توسط یک فوق تخصص گوارش انجام شد. یک پرستار دوره‌دیده نیز جهت مانیتورینگ و ثبت اطلاعات حضور داشت. در طول انجام پروژه، یک متخصص بیهوشی برای اداره مشکلات راه هوایی احتمالی حضور داشت. متغیر اولیه مقایسه اثرات بی‌دردی اکسی کدون خوراکی و فنتانیل وریدی در کولونوسکوپي بود. متغیرهای ثانویه شامل بررسی میزان رضایت آندوسکوپيست، تغییرات ضربان قلب، تعداد تنفس، فشار متوسط شریانی، میزان اشباع اکسیژن شریانی SPO2 و نیاز به دوز اضافه پروپوفول بود.

تصادفی سازی با استفاده از بلوک‌های جایگشتی با سایز ۴ انجام شد (AABB) بدین ترتیب که بلوک‌های ۴ تایی متشکل از ترکیب‌های تصادفی ۲ تا A (اکسی کدون) و ۲ تا B (فنتانیل) بود. ایجاد توالی تصادفی در بلوک‌ها توسط متخصص آمار انجام شد. جهت مخفی سازی روند درمان بر تمامی داروها کدهای تصادفی نوشته شد. بیماران به گروه‌های A و B (A: اکسی کدون و B فنتانیل) تقسیم شده و کدهای مربوطه را دریافت نمودند. هنگام ورود هر فرد به مطالعه، کد داروی اختصاص یافته بر پرونده نوشته شد.

یک ساعت پیش از کولونوسکوپي، به بیماران گروه اول اکسی کدون خوراکی ۳۰ میلی گرم و به بیماران گروه دوم پلاسبو خوراکی تجویز شد. پس از ورود بیماران به اتاق آندوسکوپي، ۵ دقیقه پیش از آغاز پروژه، به بیماران گروه اول ۱ سی سی نرمال سالین وریدی به عنوان پلاسبو و به بیماران گروه دوم ۵۰ میکروگرم

بروز عوارض جانبی را به حداقل برساند، بی‌پاسخ مانده است (۱۵، ۱۴). اگرچه مطالعات مختلفی برای بررسی اثرات بی‌دردی اکسی کدون وریدی و خوراکی در شرایط مختلف انجام گرفته است، مطالعات بالینی کافی در ایران و به ویژه در شمال کشور در مورد تأثیر اکسی کدون خوراکی در کولونوسکوپي انجام نشده است؛ بنابراین، مطالعه‌ای با نام «مقایسه اکسی کدون خوراکی با فنتانیل وریدی در کولونوسکوپي» انجام شد و اثر ضد دردی دو دارو و عوارضی نظیر افت اشباع اکسیژن شریانی، اختلالات همودینامیک مانند افت فشار خون، افت ضربان قلب که به دنبال تجویز مخدر اتفاق می‌افتد، مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

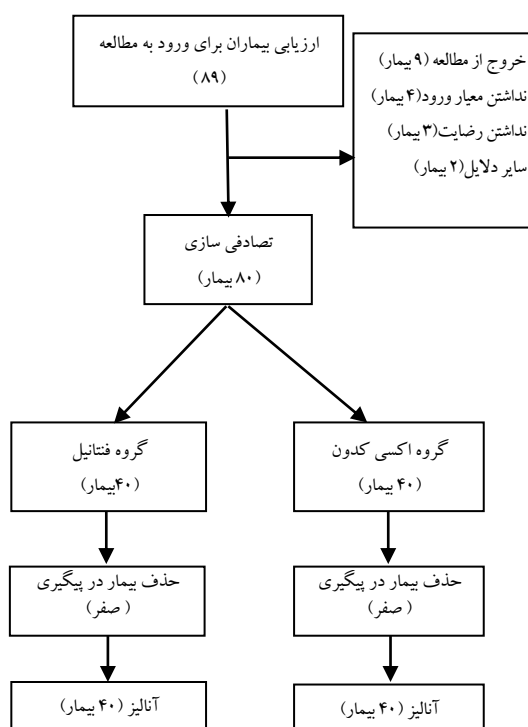
این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی دو سو کور از اردیبهشت ۱۴۰۰ تا اردیبهشت ۱۴۰۱، درباره ۸۰ بیمار ۲۰ تا ۶۹ ساله، کلاس یک و دو انجمن بیهوشی آمریکا (ASA class I, II) که کاندید کولونوسکوپي مراجعه کننده به بیمارستان‌های تابعه دانشگاه علوم پزشکی بابل بودند، انجام شد. انجام این مطالعه در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بابل به شماره IR.MUBABOL.REC.1401.084 و مرکز کارآزمایی بالینی به شماره IRCT20181216041991N1 ثبت شد. از همه بیماران رضایت‌نامه آگاهانه کتبی پس از توضیح مختصر در مورد اهداف و روش کار گرفته شد. معیارهای ورود شامل بیماران بزرگ‌سال ۱۸ تا ۶۹ سال با (ASA) American Society Of Anesthesiology کلاس یک و دو کاندید کولونوسکوپي دستگاه گوارش تحتانی بود. معیارهای خروج شامل بیماران با مشکلات سایکولوژی، اختلالات ذهنی، کاهش سطح هوشیاری، سابقه اعتیاد به مواد مخدر و داروهای بی‌دردی، بیماری زمینه‌ای کنترل نشده و عدم ثبات وضعیت همودینامیک بود. حجم نمونه از فرمول زیر برای مقایسه نمره درد در بیماران به دست آمد:

جدول شماره ۲: روش نمره دهی Aldret برای ترخیص از ریکاوری

نمرات			
۲	۱	۰	مغیر مورد ارزیابی
فعالیت عضلانی	عدم توانایی حرکت اندامها	توانایی حرکت ۲ اندام با دستور	توانایی حرکت ۴ اندام با دستور
تنفس	آپنه	دیسپنه	توانایی تنفس عمیق و سرفه
گردش خون	فشارخون ۲۰ ± درصد اولیه	فشارخون ۴۹-۲۰ ± درصد اولیه	فشارخون ۵۰ ± درصد اولیه
میزان هوشیاری	کاملاً بیدار	قابل بیدار شدن	عدم پاسخ به دستورات
میزان سطح اکسیژن	بیش تر از ۹۲ درصد با هوای اتاق	نیاز به اکسیژن مکرر جهت حفظ	کم تر از ۹۰٪ حتی با اکسیژن اشباع بالایی ۹۰٪

یافته‌ها

فلوجارت شماره ۱ نمودار گردش نمونه‌های شرکت کننده در کار آزمایی بالینی (فلوجارت) در این پژوهش را نشان می‌دهد. ۸۰ بیمار وارد این مطالعه شدند. میانگین سنی بیماران ۵۱/۵۷ سال با انحراف معیار ۱۵/۴۳ بود. تعداد ۳۵ نفر (۴۳/۲۱ درصد) زن و ۴۵ نفر (۵۶/۷۹ درصد) مرد بودند. دو گروه از نظر میانگین سنی ($P=0/643$) و جنسی ($P=0/055$) همسان بودند. جدول شماره ۳ مقایسه فراوانی نمرات درد را در دو گروه نشان می‌دهد.



فلوجارت شماره ۱: نمودار گردش نمونه‌های شرکت کننده در کار آزمایی بالینی

فنتانیل وریدی ۱ سی‌سی توسط متخصص بیهوشی و بدون اطلاع آندوسکوپست تجویز شد. سپس به هر دو گروه ۰/۵ تا ۱ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم پروپوفول وریدی تجویز شد (۱۷). شدت خواب‌آوری بر اساس Ramsay Scale (جدول شماره ۱) در هر دقیقه ارزیابی شد (۱۸) و وقتی به ۲ رسید، اجازه شروع کولونوسکوپی داده شد. در صورت افت Ramsay Scale به زیر ۲ یا احساس درد یا ناراحتی (نمره درد مساوی یا بیش تر از ۳) دوز اضافه پروپوفول به مقدار ۱۰ میلی گرم تزریق شد.

اطلاعات مربوط به سن، جنس، علائم حیاتی، عوارض، رضایت آندوسکوپست و شدت درد بیمار و زمان برگشت کامل هوشیاری بر اساس Aldrete score (جدول شماره ۲) در پرسش‌نامه ثبت شد (۱۹). پیش از ترخیص از بیماران خواسته شد که شدت دردی را که هنگام کولونوسکوپی احساس کردند، اعلام کنند. شدت درد بیماران حین کولونوسکوپی بر اساس Numerical Rating Scale ارزیابی گردید. در این روش، برای عدم احساس درد نمره صفر، برای درد متوسط نمره ۵ و برای بیش‌ترین درد نمره ۱۰ در نظر گرفته شد. هم چنین، میزان رضایت کولونوسکوپست و رضایت بیمار با استفاده از مقیاس لیکرت صفر تا ۱۰ ارزیابی شد. نمره ۱۰ به بیش‌ترین رضایت از انجام کولونوسکوپی و راحتی کار، نمره ۵ به رضایت متوسط و نمره صفر به نداشتن رضایت از کولونوسکوپی تعلق گرفت. اطلاعات به دست آمده با استفاده از آزمون‌های Chi-square و t-test (در صورت عدم نرمالیتی Mann-whitney) در محیط نرم‌افزار آماری SPSS آنالیز شد و مقدار $P<0/05$ معنی دار تلقی گردید.

جدول شماره ۱: مقیاس خواب‌آوری رامسی (۱۸)

درجه بندی بالینی	ویژگی‌های بیمار
۱	بیدار است، مضطرب یا بی‌قرار یا هردو.
۲	آگاه و بیدار است و همکاری می‌کند.
۳	بیدار است اما فقط به درخواست پاسخ می‌دهد.
۴	خواب است، پاسخ سریع به تحریکات مثل صدای بلند می‌دهد.
۵	خواب است، پاسخ جزئی به تحریکات مثل صدای بلند می‌دهد.
۶	خواب است، هیچ پاسخی به تحریکات نمی‌دهد.

جدول شماره ۳: فراوانی نمرات مختلف درد در دو گروه اکسی کدون و فنتانیل

نمره	کل نمونه مورد پژوهش تعداد (درصد)	اکسی-کدون تعداد (درصد)	گروه فنتانیل تعداد (درصد)
۰ (عدم احساس درد)	۳ (۳/۷۵)	۰ (۰/۰۰)	۳ (۷/۵۰)
۱	۲۵ (۳۱/۲۵)	۸ (۲۰/۰۰)	۱۷ (۴۲/۵۰)
۲	۱۵ (۱۸/۷۵)	۷ (۱۷/۵۰)	۸ (۲۰/۰۰)
۳	۱۶ (۴۰/۰۰)	۱۲ (۳۰/۰۰)	۴ (۱۰/۰۰)
۴	۹ (۱۱/۲۵)	۴ (۱۰/۰۰)	۵ (۱۲/۵۰)
۵ (احساس درد متوسط)	۲ (۱۰/۰۰)	۵ (۱۲/۵۰)	۳ (۷/۵۰)
۶	۸ (۲۵/۰۰)	۲ (۵/۰۰)	۰ (۰/۰۰)
۷	۲ (۲/۵۰)	۲ (۵/۰۰)	۰ (۰/۰۰)

با توجه به جدول شماره ۴، میزان نیاز به دوز اضافه پروپوفول در گروه اکسی کدون بیش تر از گروه فنتانیل بود؛ ولی از نظر آماری این اختلاف معنی دار نبود ($P = ۰/۵۶۴$). درجه بیداری بیماران در دو گروه براساس Aldrete score با توجه به جدول شماره ۴ تفاوتی نداشت ($P = ۰/۷۵۱$).

جدول شماره ۵ تا ۸ علائم حیاتی بیماران را یک ساعت پیش از شروع کولونوسکوپي، زمان شروع کولونوسکوپي و در زمان های مختلف ۵، ۱۰، ۱۵ و ۲۰ دقیقه پس از شروع پروژ به تفکیک در دو گروه اکسی کدون و فنتانیل نشان می دهد:

جدول شماره ۶: مقایسه میانگین فشار متوسط شریانی بیماران در دو گروه اکسی کدون و فنتانیل

زمان ثبت میانگین فشارخون	کل نمونه مورد پژوهش انحراف معیار میانگین	اکسی-کدون انحراف معیار میانگین	فنتانیل انحراف معیار میانگین	سطح معنی داری
یک ساعت پیش از شروع کولونوسکوپي (۸۰ بیمار)	۹۷/۶۸ ± ۱۴/۲۰۶	۹۵/۴۴ ± ۱۳/۲۲۹	۹۹/۹۸ ± ۱۴/۹۶۱	۰/۱۸۶ *
بلافاصله پیش از شروع کولونوسکوپي (۸۰ بیمار)	۹۶/۵۷ ± ۱۶/۵۱	۹۳/۰۲ ± ۱۵/۱۱	۱۰۰/۲۰ ± ۱۷/۱۷	۰/۰۸ *
۵ دقیقه پس از شروع کولونوسکوپي (۸۰ بیمار)	۹۲/۱۵ ± ۱۶/۵۱	۹۰/۰۰ ± ۱۷/۴۷	۹۴/۳۵ ± ۱۵/۳۷	۰/۲۴ **
۱۰ دقیقه پس از شروع کولونوسکوپي (۸۰ بیمار)	۸۹/۸۴ ± ۱۵/۵۵	۸۹/۸۸ ± ۱۵/۱۵	۹۲/۰۱ ± ۱۲/۴۶	۰/۹۸ **
۱۵ دقیقه پس از شروع کولونوسکوپي (۸۰ بیمار)	۸۸/۲۱ ± ۱۴/۷۴	۸۸/۳۳ ± ۱۱/۲۵	۸۸/۱۰ ± ۱۷/۷۱	۰/۹۵ **
۲۰ دقیقه پس از شروع کولونوسکوپي (۳۹ بیمار)	۸۸/۹۲ ± ۱۷/۹۱	۸۷/۸۰ ± ۱۶/۸۲	۹۰/۱۱ ± ۱۹/۳۸	۰/۶۹ **

جدول شماره ۷: مقایسه میانگین تعداد ضربان قلب بیماران دو گروه اکسی کدون و فنتانیل

زمان ثبت تعداد ضربان قلب	کل نمونه مورد پژوهش انحراف معیار میانگین	اکسی-کدون انحراف معیار میانگین	فنتانیل انحراف معیار میانگین	سطح معنی داری
یک ساعت پیش از شروع کولونوسکوپي (۸۰ بیمار)	۸۳/۰۲ ± ۱۲/۹۲	۸۲/۵۴ ± ۱۱/۷۶	۸۳/۵۳ ± ۱۴/۱۵	۰/۷۳ *
بلافاصله پیش از شروع کولونوسکوپي (۸۰ بیمار)	۸۲/۹۴ ± ۱۵/۰۳۶	۷۷/۸۰ ± ۱۱/۵۷	۸۸/۲۰ ± ۱۶/۴۴	۰/۰۰۱ **
۵ دقیقه پس از شروع کولونوسکوپي (۸۰ بیمار)	۸۲/۴۲ ± ۱۴/۱۶	۸۰/۲۴ ± ۱۱/۹۳	۸۴/۶۵ ± ۱۵/۹۸	۰/۱۶۳ **
۱۰ دقیقه پس از شروع کولونوسکوپي (۸۰ بیمار)	۷۶/۸۹ ± ۱۳/۵۸	۷۶/۳۹ ± ۱۲/۹۴۶	۷۷/۴۰ ± ۱۴/۳۴	۰/۷۴ *
۱۵ دقیقه پس از شروع کولونوسکوپي (۸۰ بیمار)	۷۵/۳۵ ± ۱۱/۱۴	۷۴/۳۵ ± ۱۰/۴۱	۷۶/۳۵ ± ۱۱/۸۷	۰/۴۳
۲۰ دقیقه پس از شروع کولونوسکوپي (۳۸ بیمار)	۸۰/۵۸ ± ۱۰/۶۳	۸۰/۸۹ ± ۱۰/۶۶	۸۰/۲۶ ± ۱۰/۸۸	۰/۸۶ **

جدول شماره ۸: مقایسه میانگین تعداد تنفس بیماران تحت کولونوسکوپي در دو گروه اکسی کدون و فنتانیل

زمان ثبت تعداد تنفس	کل نمونه مورد پژوهش انحراف معیار میانگین	اکسی-کدون انحراف معیار میانگین	فنتانیل انحراف معیار میانگین	سطح معنی داری
یک ساعت پیش از شروع کولونوسکوپي (۸۰ بیمار)	۱۶/۱۱ ± ۱/۲۸۵	۱۶/۳۴ ± ۱/۳۳۴	۱۵/۸۸ ± ۱/۲۰۲	۰/۰۹۲
بلافاصله پیش از شروع کولونوسکوپي (۸۰ بیمار)	۱۵/۶۷ ± ۱/۳۲۳	۱۵/۶۶ ± ۱/۲۵۷	۱۵/۶۸ ± ۱/۴۰۳	۰/۹۶۳
۵ دقیقه پس از شروع کولونوسکوپي (۸۰ بیمار)	۱۲/۴۸ ± ۱/۴۷۶	۱۲/۶۶ ± ۱/۳۳۴	۱۲/۳۰ ± ۱/۶۰۴	۰/۳۶۶
۱۰ دقیقه پس از شروع کولونوسکوپي (۸۰ بیمار)	۱۱/۳۱ ± ۱/۴۲۰	۱۱/۴۱ ± ۱/۲۸۴	۱۱/۲۰ ± ۱/۵۵۶	۰/۶۴۵
۱۵ دقیقه پس از شروع کولونوسکوپي (۸۰ بیمار)	۱۱/۵۹ ± ۱/۴۹۸	۱۱/۵۴ ± ۱/۴۵۱	۱۱/۶۵ ± ۱/۵۶۲	۰/۵۰۲
۲۰ دقیقه پس از اتمام (۳۶ بیمار)	۱۳/۰۶ ± ۱/۵۴۸	۱۳/۰۰ ± ۱/۴۱۴	۱۳/۱۱ ± ۱/۷۱۱	۰/۶۰۱

– میزان اشباع اکسیژن شریانی (SPO_2) (جدول شماره ۵).

– میزان فشار متوسط شریانی (MAP): (جدول شماره ۶).

– تعداد ضربان قلب (HR): (جدول شماره ۷).

– تعداد تنفس (RR): (جدول شماره ۸).

دو گروه از نظر علائم حیاتی اختلاف معنی دار نداشتند.

جدول شماره ۴: مقایسه میانگین نمره درد، دوز پروپوفول، رضایتمندی کولونوسکوپست و ریکاوری در دو گروه

متغیر	اکسی-کدون (انحراف معیار میانگین)	فنتانیل (انحراف معیار میانگین)	سطح معنی داری
میانگین نمره درد (NRS)	۳/۲۲ ± ۱/۸۰	۲/۰۰ ± ۱/۴۳	۰/۰۰۱
دوز اضافه پروپوفول (میلی گرم)	۲۹/۲۷ ± ۱۹/۸۳	۲۶/۶۳ ± ۱۷/۷۴	۰/۵۶۴
رضایتمندی کولونوسکوپست (مقیاس لیکرت ۱ تا ۱۰)	۹/۱۰ ± ۱/۳۷	۹/۳۵ ± ۰/۸۹	۰/۳۶
ریکاوری (Aldrete Score) دقیقه	۹/۸۶ ± ۰/۴۳	۹/۷۳ ± ۰/۴۵	۰/۷۵

جدول شماره ۵: مقایسه میانگین اشباع اکسیژن شریانی در دو گروه اکسی کدون و فنتانیل

زمان ثبت SPO_2	اکسی-کدون (انحراف معیار میانگین)	فنتانیل (انحراف معیار میانگین)	سطح معنی داری
یک ساعت پیش از شروع کولونوسکوپي (۸۰ بیمار)	۹۸/۰۰ ± ۱/۱۸	۹۷/۸۸ ± ۱/۱۴	۰/۵۶
بلافاصله پیش از شروع کولونوسکوپي (۸۰ بیمار)	۹۷/۷۶ ± ۱/۲۶۱	۹۷/۸۵ ± ۰/۹۲	۰/۹۴
۵ دقیقه پس از شروع کولونوسکوپي (۸۰ بیمار)	۹۳/۶۶ ± ۱/۶۲	۹۳/۸۳ ± ۱/۱۱	۰/۶۶
۱۰ دقیقه پس از شروع کولونوسکوپي (۸۰ بیمار)	۹۲/۰۱ ± ۱/۲۴۶	۹۲/۰۱ ± ۱/۳۶۱	۰/۱۶
۱۵ دقیقه پس از شروع کولونوسکوپي (۸۰ بیمار)	۹۳/۱۵ ± ۱/۳۶	۹۲/۳۰ ± ۱/۴۷۲	۰/۱۴
۲۰ دقیقه پس از شروع کولونوسکوپي (۳۶ بیمار)	۹۵/۳۰ ± ۱/۳۳	۹۳/۸۰ ± ۱/۹۴	۰/۱۴۷

* : آزمون من-ویتنی
** : آزمون t-test مستقل

* : آزمون t-test مستقل
** : آزمون من-ویتنی

* : آزمون من-ویتنی

بیشترین فراوانی عوارض مربوط به کولونوسکوپي در کل بیماران به ترتیب، افت فشار خون (۲۱ مورد)، سرگیجه (۵ مورد) و تهوع و استفراغ (۸ مورد) بود. هم‌چنین، بیشترین موارد وقوع عوارض تهوع- استفراغ و سرگیجه، مربوط به بیمارانی بود که اکسی کدون دریافت کرده بودند و ارتباط تجویز اکسی کدون یا فنتانیل برای کولونوسکوپي با وقوع دو عارضه تهوع و استفراغ ($P=0/003$) و سرگیجه ($P=0/023$) نیز معنی دار گزارش شده است؛ اما قرار گرفتن بیمار در گروه کولونوسکوپي با پیشامد افت فشار خون رابطه‌ای معنی دار نداشته است ($P=0/749$).

بحث

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی‌ساز دو سو کور است که درباره ۸۰ بیمار کاندید کولونوسکوپي انجام شد. هدف اصلی این مطالعه مقایسه اثر ضد درد اکسی کدون خوراکی و فنتانیل وریدی در بیماران تحت کولونوسکوپي بود. فنتانیل حلالیت چربی بسیار بالا و شروع اثر سریع دارد. اثر ضد درد آن ۳۰ ثانیه پس از تزریق رخ می‌دهد و در ۵ دقیقه به اوج خود می‌رسد که نشان‌دهنده توزیع سریع و گسترده آن در بدن است. هم‌چنین، فنتانیل دارای مزیت عدم تولید متابولیت‌های فعال است که در نتیجه، باعث سرکوب تنفسی تأخیری نمی‌گردد (۱۲).

اکسی کدون یک مسکن داخل وریدی است که از نظر ساختاری مشابه مورفین بوده و دارای قدرت ضد دردی مشابه مورفین در دردهای پس از عمل شامل عوامل درد جسمی و احشایی است (۲۰). در حال حاضر، گزارش‌های زیادی در مورد استفاده از قرص‌های اکسی کدون برای بی‌دردی پس از عمل، به ویژه برای درمان دردهای سرطانی متوسط تا شدید وجود دارد (۱۲، ۲۱)؛ اما گزارش‌های کمی در مورد استفاده از اکسی کدون به صورت داخل وریدی برای بی‌دردی در هنگام آندوسکوپي وجود دارد. در مطالعه حاضر، میانگین نمره درد در

بیماران دریافت‌کننده اکسی کدون بیش‌تر از گروه فنتانیل بوده و از نظر آماری معنادار بود، در نتیجه، میزان نیاز به دوز اضافه پروپوفول در گروه اکسی کدون بیش‌تر از گروه فنتانیل بود.

Xie و همکاران (۱۲) در مطالعه خود بر روی ۱۲۰ بیمار مراجعه‌کننده جهت سقط مصنوعی بیان کردند که اکسی کدون نسبت به فنتانیل جهت ایجاد بی‌دردی، اثربخشی مشابه داشته، اما میزان بروز عوارض در دریافت‌کنندگان اکسی کدون کم‌تر از فنتانیل بود. Park و همکاران (۲۱) در مطالعه خود بر روی ۷۴ بیمار تحت هیستریکتومی بیان کردند که اکسی کدون و فنتانیل از جهت درد پس از عمل، تفاوت قابل ملاحظه‌ای نداشتند، اما در گروه اکسی کدون نسبت به فنتانیل به صورت قابل توجهی، نیاز به اویپوید اضافه کم‌تر بود. هم‌چنین، در مطالعه Ding و همکاران (۲۲) بر روی ۶۰ بیمار تحت لاپاروتومی الکتیو نشان داده شد که بیماران دریافت‌کننده اکسی کدون درد پس از عمل کم‌تری را تجربه کردند، اما نسبت به گروه فنتانیل، تفاوت قابل ملاحظه‌ای از نظر نیاز به اویپوید اضافه نداشتند. در مطالعه Kim و همکاران (۲۳) بر روی ۱۲۷ بیمار تحت هیستریکتومی مشاهده شد که نمره درد بیماران دریافت‌کننده اکسی کدون به‌طور معناداری کم‌تر از گروه فنتانیل بود. بنابراین، اکثر مطالعات نشان دادند که اثر ضد دردی اکسی کدون مشابه فنتانیل است یا حداقل کم‌تر از آن نیست، اما در مطالعه حاضر، نمره درد در گروه اکسی کدون بیش‌تر بود. علت آن می‌تواند ناشی از تفاوت در نوع پروژه و داروهای مصرفی پیش و در هنگام پروژه باشد. هم‌چنین، یک علت مهم می‌تواند روش تجویز باشد که در مطالعه پیش‌رو، اکسی کدون خوراکی بوده که می‌تواند باعث این اختلاف شده باشد.

در مطالعه حاضر، گروه دریافت‌کننده اکسی کدون از نظر درصد اشباع اکسیژن شریانی، فشار متوسط شریانی، ضربان قلب، میزان نیاز به دوز اضافه پروپوفول و میزان رضایتمندی و راحتی کار نسبت به گروه

دریافت کننده فنتانیل از نظر آماری، اختلاف معنی داری نداشتند. هم چنین، گروه دریافت کننده اکسی کدون عوارض تهوع و استفراغ و سرگیجه کم تری نسبت به گروه دریافت کننده فنتانیل داشت.

Park و همکاران (۲۴) در مطالعه خود بر روی ۹۵ بیمار هنگام لوله گذاری تراشه مشاهده کردند که گروه دریافت کننده اکسی کدون نسبت به گروه فنتانیل از نظر پارامترهای همودینامیک شامل متوسط فشار خون، تعداد ضربان قلب و درصد اشباع اکسیژن، تفاوت معنی داری نداشتند. هم چنین، مطالعه Koh و همکاران (۲۵) نیز نشان داد که میان گروه اکسی کدون و فنتانیل تفاوت قابل ملاحظه ای از نظر فشار خون سیستولیک، دیاستولیک، اکسیژن شریانی و تعداد ضربان قلب وجود نداشت. در مطالعه ای که در سال ۲۰۲۱ توسط Guo و همکاران در چین انجام شد، اثر آرام بخشی اکسی کدون در ترکیب با پروپوفول با فنتانیل و پروپوفول در ERCP (Endoscopic Retrograde Cholangiopancreatography) بررسی شد. تفاوت واضحی از نظر افت فشار خون و برادی کاردی در بین دو گروه مشاهده نشد (۱۵). نتایج مطالعات یاد شده مشابه مطالعه حاضر بود.

یافته دیگر مطالعه حاضر وقوع عوارض تهوع و استفراغ و سرگیجه بیش تر در گروه اکسی کدون نسبت به گروه فنتانیل بود. در مطالعه Ding و همکاران (۲۲) بر روی ۶۰ بیمار تحت لاپاروتومی الکتیو مشاهده شد که دو گروه تفاوت قابل ملاحظه ای از نظر بروز عوارض نداشتند. Koh و همکاران (۲۶) در مطالعه خود بر روی ۱۰۰ بیمار تحت گاسترکتومی بیان کردند که در گروه اکسی کدون عوارض کم تری نسبت به گروه فنتانیل یک ساعت پس از پروژه دیده شد. در مطالعه ای که در سال ۲۰۱۷ توسط Kim و همکاران در کره روی ۱۲۷ بیمار به طور تصادفی برای کنترل درد پس از عمل جراحی هیستریکتومی لاپاراسکوپیک انجام شد، تهوع و استفراغ پس از عمل، سرگیجه و خواب آلودگی در گروه اکسی کدون به طور آشکار، بیش تر از گروه فنتانیل بود (۲۳).

این موضوع با مطالعه پیش رو هم جهت بوده است. یکی از علت های کم تر بودن عارضه تهوع در گروه فنتانیل در مطالعه حاضر، تجویز پروپوفول ۵ دقیقه بعد از فنتانیل بوده که اثر ضد تهوع و استفراغ دارد.

در مطالعه حاضر، میزان رضایتمندی و راحتی کار در گروه فنتانیل بیش تر از گروه اکسی کدون گزارش شده، اما این اختلاف معنی دار نبود. Park و همکاران (۲۱) در مطالعه خود بر روی ۷۴ بیمار تحت هیستریکتومی بیان کردند که اکسی کدون و فنتانیل از جهت میزان رضایتمندی بیماران در کنترل درد پس از عمل، تفاوت قابل ملاحظه ای نداشت. هم چنین، در مطالعه Kim و همکاران (۲۳) بر روی ۱۲۷ بیمار تحت هیستریکتومی مشاهده شد که میزان رضایتمندی بیماران گروه اکسی کدون به طور معنی داری کم تر از گروه فنتانیل بود. بنابراین، مطالعات مختلف نتایج متفاوت داشتند که می تواند ناشی از تفاوت در جامعه مورد مطالعه و به خصوص، تفاوت در نوع پروژه انجام شده باشد.

اکسی کدون خوراکی نسبت به فنتانیل وریدی می تواند اثرات بی دردی قابل قبول تری برای بیماران تحت کولونوسکوپي ایجاد کند، با این حال عوارض ناخوشایند مانند تهوع و استفراغ و سرگیجه بیش تری داشته که می توان با تجویز هم زمان یک آنتی امیتیک در مطالعات آینده بررسی گردد. هم چنین، اکسی کدون اگر به صورت وریدی در دسترس باشد، می تواند همانند فنتانیل در شروع کولونوسکوپي تجویز شود و این عوارض با تجویز متعاقب پروپوفول کاهش یابد.

با توجه به نتایج این مطالعه که پیشنهاد کننده اثربخشی قابل ملاحظه و بدون عوارض جانبی همودینامیک اکسی کدون خوراکی نسبت به فنتانیل وریدی است، همودینامیک اکسی کدون خوراکی می تواند در ایجاد بی دردی بیماران کولونوسکوپي به ویژه در موارد سرپایی، به عنوان یک رژیم درمانی مناسب در نظر گرفته شود. با این حال تجویز هم زمان آنتی امیتیک مانند اندانسترون می تواند مدنظر قرار بگیرد.

گروه‌های مطالعه و مقایسه آن با یکدیگر، مدت زمان پروژه می‌تواند به عنوان یک متغیر مخدوشگر، از اعتبار این یافته بکاهد؛ بنابراین، می‌توان کیفیت مطالعات بعدی را با در نظر گرفتن این موارد افزایش داد.

سپاسگزاری

به این وسیله از مجموعه معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه جهت تأمین بودجه و واحد توسعه تحقیقات بالینی آیت الله روحانی بابل جهت همکاری، سپاسگزاری و قدردانی می‌گردد.

این مطالعه چندین محدودیت داشت، از جمله این که مطالعه به صورت تک‌مرکزی و بر روی حجم نمونه اندکی صورت گرفت، بنابراین نتایج از قدرت کافی برخوردار نیستند و بسیاری از تفاوت‌ها که قابل توجه نبودند، در حجم نمونه بالاتر می‌توانند از نظر آماری معنادار شوند. از محدودیت‌های دیگر مطالعه حاضر این بود که عوارض تنها به صورت فراوانی و درصد گزارش شد و شدت عوارض بررسی نشد. هم‌چنین، زمان انجام پروژه در بررسی‌ها در نظر گرفته نشد، از این رو در بررسی نیاز به دوز اضافه پروپوفول در هر کدام از

References

1. Dossa F, Megetto O, Yakubu M, Zhang DD, Baxter NN. Sedation practices for routine gastrointestinal endoscopy: a systematic review of recommendations. *BMC Gastroenterol* 2021; 21(1): 1-18.
2. Qaseem A, Harrod CS, Crandall CJ, Wilt TJ, Physicians CGCotACo. Screening for colorectal cancer in asymptomatic average-risk adults: a guidance statement from the American College of Physicians (version 2). *Ann Intern Med* 2023; 176(8): 1092-100.
3. Wang J, Wang X, Liu H, Han R. Effect of butorphanol on visceral pain in patients undergoing gastrointestinal endoscopy: a randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol* 2023; 23(1): 1-8.
4. Testoni PA, Notaristefano C, Soncini M, Hassan C, Monica F, Radaelli F, et al. An Italian prospective multicenter study on colonoscopy practice and quality: What has changed in the last 10 years. *Dig Liver Dis* 2023; 55(1): 99-106.
5. Hong GW, Lee JK, Lee JH, Bong JH, Choi SH, Cho H, et al. Comparison of fentanyl versus meperidine in combination with midazolam for sedative colonoscopy in Korea. *Clin Endosc* 2020; 53(5): 562-567.
6. Zhu X, Chen X, Zheng X, Lyu H, Chen J, Yan A, et al. Effects of single-use alfentanil versus propofol on cognitive functions after colonoscopy: A randomized controlled trial. *Heliyon* 2023; 9(6): e17061.
7. Kang Z, Zhu G, Su C, Zeng K, Li S, Wu X. Differential effects of remifentanyl and sufentanyl anesthesia on post-operative pain and cognitive functions. *Int Immuno-pharmacol* 2022; 108: 108888.
8. Rehi PDD, Utariani A, Airlangga PS. Comparison of Propofol Ketamine and Propofol Fentanyl Combinations to Make Patient Comfort and Psychologically Ease in Colonoscopy Procedures. *Journal for ReAttach Therapy and Developmental Diversities* 2023; 6(8): 16-27.
9. Brown E, Hulley JL. P212 Water Assisted Colonoscopy: a review of impact on medication use and comfort scores. *Gut* 2023; 72: A163.
10. Li M, Ke W, Zhuang S. Effect of intravenous lidocaine on propofol consumption in elderly patients undergoing colonoscopy: a double-blinded, randomized, controlled trial. *BMC*

- Anesthesiol 2022; 22(1): 61.
11. Plummer JL, Cmielewski PL, Reynolds GD, Gourlay GK, Cherry DA. Influence of polarity on dose-response relationships of intrathecal opioids in rats. *Pain* 1990; 40(3): 339-347.
 12. Xie K, Zhang W, Fang W, Lian Y, Lin S, Fang J. The analgesic efficacy of oxycodone hydrochloride versus fentanyl during outpatient artificial abortion operation: a randomized trial. *Medicine* 2017; 96(26): e7376.
 13. Pergolizzi Jr JV, Seow- Choen F, Wexner SD, Zampogna G, Raffa RB, Taylor Jr R. Perspectives on intravenous oxycodone for control of postoperative pain. *Pain Practice* 2016; 16(7): 924-934.
 14. Wang X, Zhang M, Sun H, Zhang R, Zhu Y, Zhang Z, et al. Dexmedetomidine–Oxycodone combination for conscious sedation during colonoscopy in obese patients: A randomized controlled trial. *Heliyon* 2023; 9(5): e16370.
 15. Guo P, Wu H, Liu L, Zhao Q, Jin Z. Efficacy of an oxycodone-propofol combination versus a fentanyl-propofol combination in conscious sedation during therapeutic endoscopic retrograde cholangiopancreatography in elderly patients. *Gerontology* 2021; 67(1): 9-16.
 16. Jung KW, Kang HW, Park CH, Choi BH, Bang JY, Lee SH, et al. Comparison of the analgesic effect of patient- controlled oxycodone and fentanyl for pain management in patients undergoing colorectal surgery. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2016; 43(8): 745-52.
 17. Okeke FC, Shaw S, Hunt KK, Korsten MA, Rosman AS. Safety of propofol used as a rescue agent during colonoscopy. *J Clin Gastroenterol* 2016; 50(8): e77-e80.
 18. Ramsay M, Savege T, Simpson B, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br med J* 1974; 2(5920): 656-659.
 19. Aldrete AJ. Post-anesthetic recovery score. *J Am Coll Surg* 2007; 205(5): e3-e4.
 20. Coates S, Lazarus P. Hydrocodone, Oxycodone, and Morphine Metabolism and Drug–Drug Interactions. *J Pharmacol Exp Ther* 2023; 387(2): 150-169.
 21. Park JH, Lee C, Shin Y, An JH, Ban JS, Lee JH. Comparison of oxycodone and fentanyl for postoperative patient-controlled analgesia after laparoscopic gynecological surgery. *Korean J Anesthesiol* 2015; 68(2): 153-158.
 22. Ding Z, Wang K, Wang B, Zhou N, Li H, Yan B. Efficacy and tolerability of oxycodone versus fentanyl for intravenous patient-controlled analgesia after gastrointestinal laparotomy: A prospective, randomized, double-blind study. *Medicine* 2016; 95(39): e4943.
 23. Kim NS, Lee JS, Park SY, Ryu A, Chun HR, Chung HS, et al. Oxycodone versus fentanyl for intravenous patient-controlled analgesia after laparoscopic supracervical hysterectomy: a prospective, randomized, double-blind study. *Medicine* 2017; 96(10): e6286.
 24. Park KB, Ann J, Lee H. Effects of different dosages of oxycodone and fentanyl on the hemodynamic changes during intubation. *Saudi Med J* 2016; 37(8): 847-852.
 25. Koh GH, Jung KT, So KY, Seo JS, Kim SH. Effect of different doses of intravenous oxycodone and fentanyl on intubation-related hemodynamic responses: A prospective double-blind randomized controlled trial (CONSORT). *Medicine* 2019; 98(18): e15509.
 26. Koh JC, Kong HJ, Kim MH, Hong JH, Seong H, Kim NY, et al. Comparison of Analgesic and Adverse Effects of Oxycodone- and Fentanyl-Based Patient-Controlled Analgesia in Patients Undergoing Robot-Assisted Laparoscopic Gastrectomy Using a 55:1 Potency Ratio of Oxycodone to Fentanyl: A Retrospective Study. *J Pain Res* 2020; 13: 2197-204.