

Perbandingan Efektivitas Kombinasi *Fentanyl Patch* 12,5 µg/jam dan 25 µg/jam dengan Ketorolak 30 mg Intravena pada Pascabedah Ortopedi Ekstremitas Bawah

Poppy Novita Rini,¹ Mhd. Ihsan,² Asmin Lubis²

¹Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Agoesdjam Kalimantan Barat,

²Departemen Anestesiologi dan Terapi Intensif

Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/Rumah Sakit H. Adam Malik Medan

Abstrak

Fentanyl patch dapat digunakan untuk manajemen nyeri pascabedah. Tujuan penelitian ini membandingkan efektivitas kombinasi *fentanyl patch* 12,5 µg/jam dan 25 µg/jam dengan ketorolak 30 mg intravena pada pascabedah ortopedi ekstremitas bawah dengan anestesi spinal. Penelitian ini merupakan uji klinis acak tersamar ganda pada 24 pasien dengan status fisik *American Society of Anesthesiologist (ASA)* I dan II, usia 18–50 tahun yang menjalani operasi ortopedi ekstremitas bawah di kamar operasi bedah sentral Rumah Sakit H. Adam Malik dan rumah sakit jejaring pada bulan Oktober–November 2015. Pasien dibagi menjadi dua kelompok, yaitu 12 orang menerima *fentanyl patch* 12,5 µg/jam (A) dan 12 orang menerima *fentanyl patch* 25 µg/jam (B) ditempelkan ±2 jam sebelum pembedahan dan dikombinasi dengan ketorolak 30 mg intravena yang diberikan saat dimulainya insisi. Penilaian skala nyeri dilakukan menggunakan nilai *visual analog scale (VAS)*. Data hasil penelitian diuji dengan uji *chi-square*. Hasil perhitungan statistika didapatkan kombinasi kelompok *fentanyl patch* 25 µg/jam bermakna lebih efektif dibanding dengan kelompok *fentanyl patch* 12,5 µg/jam ($p < 0,05$). Simpulan penelitian ini adalah secara klinis perbedaan nilai VAS kedua kelompok tidak berbeda.

Kata Kunci: Efek samping, *fentanyl patch*, ketorolak, *visual analog score (VAS)*

Comparison of Effectiveness between 12.5µg/hour and 25µg/hour Fentanyl Patch Combination with 30mg/IV Ketorolac after Lower Extremity Orthopedic Surgery

Abstract

Fentanyl patch is the first injection-free system for post surgery pain management that is a safe, easy to use, and comfortable modality for patient. The aim of this study was to differentiate the effectiveness and side effect of 12.5 µg/hour and 25 µg/hour fentanyl patch combinations with 30 mg intravenous ketorolac after orthopedic surgery of lower extremity under spinal anesthetic. This was a double random clinical trial for 24 patients with physical status American Society of Anesthesiologist (ASA) I and II, 18–50 years old of age, who underwent orthopedic extremity surgery in the operating theaters of H. Adam Malik Hospital and other hospitals in October–November 2015. Patients were divided into two groups, i.e. 12 patients received 12.5 µg/hour fentanyl patch (A) and 12 patients received 25 µg/hour fentanyl patch (B) for ±2 hours before surgery, combined with 30 mg intravenous ketorolac given at the start of incision. The pain was scored using a visual analog scale. Data were then statistically analyzed using chi-square test. The result of the study showed that the use of 25 µg/hour fentanyl patch was significantly more effective than the 12.5 µg/hour fentanyl patch ($p < 0.05$). It is concluded that the clinical VAS scores for the two groups after orthopedic surgery of lower extremity are different.

Key words: Fentanyl patch, ketorolac, side effect, visual analog score (VAS)

Korespondensi: Poppy Novita Rini, dr., SpAn, Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Agoesdjam Kalimantan Barat, Jl. D.I. Panjaitan No. 51 Ketapang, Kalimantan Barat 78851, Tlpn (0534) 303-7239, *Mobile* 081370183146, *Email* poppyrini@gmail.com

Pendahuluan

Nyeri menggambarkan fungsi biologis berupa kerusakan atau penyakit di dalam tubuh dan sering menjadi permasalahan yang dialami oleh pasien pascabedah. Nyeri pascabedah merupakan konsekuensi operasi paling tidak diinginkan, jika tidak dikelola secara adekuat dapat mengakibatkan penundaan pemulihan kesehatan pasien dan peningkatan masa rawat inap di rumah sakit.¹

Nyeri pascabedah masih menjadi masalah utama yang dihadapi ahli anestesi serta ahli bedah dan juga merupakan salah satu masalah yang ditakuti oleh pasien. Penanganan nyeri pascabedah yang tidak adekuat mengakibatkan peningkatan morbiditas dan mortalitas, serta menghambat proses penyembuhan.²

Pemberian kombinasi antinyeri pascabedah yang bersifat multimodal dapat menurunkan skala nyeri menjadi lebih rendah, mempercepat masa pemulihan, meningkatkan kenyamanan dan kepuasan pasien, serta mengurangi lama perawatan di rumah sakit. Saat ini analgesia multimodal pascabedah banyak menggunakan opioid yang dikombinasikan dengan obat lain, di antaranya anti-inflamasi nonsteroid (AINS), parasetamol, ketamin dosis rendah, dan juga pemberian anestesi lokal perioperatif.^{3,4}

Fentanyl transdermal patch merupakan analgetik yang telah disetujui penggunaannya di wilayah Amerika Serikat serta Eropa untuk pengelolaan nyeri akut pascabedah derajat sedang hingga berat (30 April 2015 disetujui oleh *Food and Drug Administration/FDA*)⁴ yang pemberiannya mudah, bebas jarum, dirancang untuk manajemen nyeri akut dan kronik, serta dapat membantu analgesia pascabedah pasien dewasa. Farmakokinetik *fentanyl transdermal patch* ini menyerupai *fentanyl IV*.⁴⁻⁶

Ketorolak memberikan efek analgesia yang poten, tetapi hanya mempunyai aktivitas anti-inflamasi yang moderat bila diberikan secara intramuskular atau intravena. Obat ini dipakai sebagai analgesia pascabedah baik diberikan tunggal (kasus nyeri ringan pada pasien rawat jalan) maupun dikombinasikan dengan opioid. Ketorolak merupakan struktur alfa pengganti asam arilasetik yang secara struktural kimia

berhubungan dengan indometasin.^{7,8}

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui perbedaan efektivitas kombinasi *fentanyl transdermal patch* 12,5 µg/jam dan 25 µg/jam dengan ketorolak 30 mg/IV pada pascabedah ortopedi ekstremitas bawah memakai anestesi regional blokade subaraknoid.

Subjek dan Metode

Penelitian ini adalah uji eksperimental dengan rancangan uji klinis acak buta ganda (*double blind randomized trial*). Pengambilan sampel dengan metode *consecutive admission* (sesuai urutan kedatangan pasien), sedangkan ukuran sampel ditentukan dengan cara menggunakan rumus besar sampel uji hipotesis dua rata-rata sehingga didapatkan jumlah subjek penelitian tiap-tiap kelompok minimal 12 pasien.

Penelitian ini dilakukan di Rumah Sakit H. Adam Malik dan beberapa rumah sakit jejaring di Medan pada bulan Oktober–November 2015. Pemilihan subjek penelitian berdasarkan atas kriteria usia 18–50 tahun yang akan menjalani pembedahan elektif ortopedi ekstremitas bawah dengan status fisik menurut *American Society of Anesthesiologist (ASA)* kelas I dan II. Kriteria eksklusi adalah pasien dengan VAS prabedah >3 dan alergi terhadap obat yang diteliti. Kriteria pengeluaran bila terjadi kasus kegawatdaruratan selama pembedahan, misalnya syok, reaksi anafilaksis, gangguan pernapasan, blok subaraknoid yang gagal, dan masa pembedahan ≥180 menit.

Sehari sebelum operasi, subjek penelitian diberikan penjelasan lengkap tentang tujuan, kegunaan, tata cara pelaksanaan penelitian, dan dijelaskan penilaian nyeri memakai *visual analog scale (VAS)* dan menandatangani surat persetujuan untuk ikut penelitian (*informed consent*).

Penelitian ini dimulai setelah mendapatkan persetujuan Komite Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Sumatera Utara/Rumah Sakit H. Adam Malik Medan.

Subjek penelitian menerima *fentanyl patch* yang ditempelkan ke daerah bahu kanan ±2 jam sebelum dilakukan pembedahan. Subjek dibagi menjadi dua kelompok, yaitu kelompok

Tabel 1 Karakteristik Subjek Penelitian

Karakteristik	Kelompok A (n=12)	Kelompok B (n=12)	Nilai p
Jenis kelamin, n			
Laki-laki	9	12	0,217 ^a
Perempuan	3	0	
Usia, rata-rata (SB), tahun	37,08 (11,59)	33,42 (13,57)	0,469 ^b
Pendidikan, n			
SD	4	2	0,360 ^d
SMP	1	0	
SMA	4	7	
Perguruan tinggi	3	3	
Suku			
Batak	5	3	0,039 ^d
India	0	1	
Jawa	2	8	
Karo	1	0	
Melayu	4	0	
ASA, n			
1	8	4	0,102 ^a
2	4	8	

Keterangan: ^a Fisher's Exact, ^b Mann-Whitney, ^c T independent, ^d Chi-square, p<0,05= bermakna

fentanyl patch 12,5 µg/jam dan kelompok *fentanyl patch* 25 µg/jam. Kedua kelompok tersebut dikombinasikan dengan ketorolak 30 mg intravena saat dilakukan insisi kulit pada pembedahan ortopedi ekstremitas bawah.

Cairan Ringer laktat (RL) 10 mL/kgBB yang disimpan pada suhu ruangan diberikan dalam 15 menit sebelum dilakukan anestesi spinal. Penyuntikan anestetik spinal dilakukan di celah antara vertebra L₃ dan L₄ memakai 15 mg bupivakain hiperbarik 0,5%. Selama operasi diberikan rumatan cairan RL sebanyak 2 mL/

kgBB/jam.

Seluruh subjek diberikan injeksi ketorolak 30 mg intravena saat dilakukan insisi kulit. Setelah pembedahan usai, pasien diobservasi di ruang pulih. Bila telah memenuhi *Aldrete scoring* 9–10, pasien dipindahkan ke ruangan. Di ruangan rawatan semua pasien menerima obat analgesik ketorolak 30 mg setiap 8 jam terhitung sejak pemberian ketorolak yang pertama. Dilakukan pencatatan VAS serta efek samping obat pada pengamatan jam ke-8, 12, 16, 24, 36, 40, 48, dan 72 setelah penempelan

Tabel 2 Nilai VAS dan Hemodinamik Prabedah

Parameter	Kelompok A	Kelompok B	Nilai p
TD sistol, rata-rata (SB), mmHg	118,33 (8,35)	119,17 (10,84)	0,832 ^a
TD diastol, rata-rata (SB), mmHg	73,3 (6,51)	76,67 (7,79)	0,143 ^a
Laju nadi, rata-rata (SB), x/menit	78,5 (5,2)	78,67 (6,79)	0,947 ^b
VAS, rata-rata (SB)	1 (1,04)	1,17 (1,12)	0,717 ^a

Keterangan: ^a Mann Whitney, ^b T independent, p<0,05= bermakna

Tabel 3 Perbedaan VAS antara Kelompok A dan Kelompok B

VAS*	Kelompok A (n=12)	Kelompok B (n=12)	p**
Jam ke-8			
0	0	3	0,066
1	2	5	
2	9	4	
3	1	0	
Jam ke-12			
0	0	7	0,009
1	5	4	
2	6	1	
3	1	0	
Jam ke-16			
0	1	10	0,001
1	8	2	
2	3	0	
3	0	0	
Jam ke-24			
0	2	9	0,013
1	8	3	
2	2	0	
3	0	0	
Jam ke-32			
0	2	10	0,004
1	8	2	
2	2	0	
3	0	0	
Jam ke-40			
0	5	11	0,031
1	5	1	
2	2	0	
3	0	0	
Jam ke-48			
0	7	12	0,043
1	3	0	
2	2	0	
3	0	0	
Jam ke-72			
0	7	12	0,043
1	4	0	
2	1	0	
3	0	0	

Keterangan: *skor intensitas nyeri menggunakan skor VAS. **Nilai p dihitung dengan uji *chi-square*, $p < 0,05$ = bermakna

fentanyl patch. Pemberian analgetik dinilai efektif bila nilai VAS 0–3. Subjek mendapatkan tambahan analgetik bila nilai VAS ≥4, analgetik yang diberikan adalah fentanil 0,5–1 µg/kgBB i.v.

Efek samping obat seperti mual, muntah, sedasi, pruritus, serta depresi napas dicatat. Jika terjadi mual dan muntah maka diberikan ondansentron 4 mg intravena; bila pruritus diberikan *fenoramin maleat* 25 mg intravena; dan bila depresi napas maka *fentanyl patch* dilepaskan, kemudian dilakukan pemantauan selama 2 jam; bila tidak terdapat perubahan maka diberikan nalokson 0,4–2 mg intravena diulang tiap 2–3 menit hingga maksimal 10 mg dan dianalisis gas darah.

Data yang terkumpul diolah dan dianalisis secara statistika memakai program *statistical product and service solution* (SPSS) versi 23,0 for windows. Data numerik disajikan dalam rata-rata±simpang baku. Uji statistika untuk membandingkan kelompok dengan data yang berdistribusi normal menggunakan uji-t tidak berpasangan dan dengan alternatif Uji Mann-Whitney bila data tidak berdistribusi normal.

Tabel 4 Perbedaan Efek Samping Mual dan Muntah antara Kelompok A dan Kelompok B

Skor PONV*	Kelompok A (n=12)	Kelompok B (n=12)
Jam ke-8		
0	10	11
1	2	1
2	0	0
Jam ke-12		
0	12	11
1	0	0
2	0	1
Jam ke-16, 24, 32, 40, 48, dan 72		
0	12	12
1	0	0
2	0	0

Keterangan: *skor efek samping mual dan muntah menggunakan skor PONV

Uji normalitas untuk data numerik dilakukan dengan Uji Saphiro-Wilk. Uji normalitas data kategorik digunakan uji *chi-square*. Perbedaan nilai VAS antara kelompok digunakan uji *chi-square*. Nilai $p < 0,05$ dianggap signifikan atau bermakna secara statistik.

Hasil

Karakteristik kedua kelompok tidak berbeda bermakna berdasarkan statistika dalam jenis kelamin, usia, tingkat pendidikan, dan status fisik ASA ($p > 0,05$; Tabel 1).

Hasil pengukuran terhadap nilai VAS dan hemodinamik pembedah menunjukkan tidak ada perbedaan bermakna untuk keseluruhan parameter rata-rata antara dua kelompok uji ($p > 0,05$; Tabel 2).

Perbedaan VAS pascabedah antara kedua kelompok sejak pengamatan jam ke-12, 16,

Tabel 5 Karakteristik Efek Samping Sedasi Kelompok A dan Kelompok B

Ramsay Skor*	Kelompok A (n=12)	Kelompok B (n=12)
Jam ke 8		
1	0	0
2	12	12
3	0	0
4	0	0
5	0	0
6	0	0
Jam ke 12		
1	0	0
2	11	11
3	1	1
4	0	0
5	0	0
6	0	0
Jam ke 16, 24, 32, 40, 48, dan 72		
1	0	0
2	12	12
3	0	0
4	0	0
5	0	0
6	0	0

Keterangan: *skor efek samping sedasi menggunakan Skor Ramsay

24, 36, 40, 48, dan 72 berbeda bermakna berdasarkan uji statistika ($p < 0,05$; Tabel 3). Pada seluruh hasil pengamatan tampak bahwa nilai VAS kelompok B lebih rendah dibanding dengan kelompok A.

Efek samping ditemukan mual dan muntah dengan pengukuran PONV pada kelompok A dan B pada pengamatan jam ke-8 dan jam ke-12 (Tabel 4). Efek samping sedasi pada semua pengamatan didapatkan skor Ramsay 2, skor Ramsay 3 hanya dijumpai pada 1 subjek pada tiap-tiap kelompok pada pengamatan jam ke-12. Hasil uji *chi-square* menunjukkan bahwa subjek pada kedua kelompok tidak berbeda bermakna ($p > 0,05$; Tabel 5). Efek samping pruritus dan depresi napas tidak dijumpai pada semua kelompok.

Pembahasan

Tujuan manajemen nyeri pascabedah adalah mengurangi atau menghilangkan rasa sakit serta ketidaknyamanan pasien dengan efek samping yang paling minimal. Efektivitas obat pereda rasa nyeri pascabedah sangat penting untuk menjadi pertimbangan bagi siapa saja yang sedang mengobati pasien yang menjalani pembedahan. Hal ini awalnya harus dicapai karena alasan kemanusiaan, tetapi kemudian ditemukan bahwa dengan manajemen nyeri pascabedah yang baik maka keadaan fisiologis pasien pun akan menjadi lebih baik.¹

Data karakteristik umum subjek penelitian menunjukkan bahwa tidak terdapat perbedaan bermakna ($p > 0,05$) terhadap variabel jenis kelamin, usia, tingkat pendidikan, status fisik ASA, nilai VAS, serta hemodinamik prabedah antara kedua kelompok perlakuan. Hasil ini menunjukkan bahwa sampel yang diambil untuk penelitian ini relatif homogen sehingga layak diperbandingkan.

Penilaian efektivitas obat antinyeri pada penelitian ini didasarkan pada penilaian *visual analog scale* (VAS) pada pengamatan jam ke-8 sampai jam ke-72 setelah penempelan *fentanyl patch*. *Visual analog scale* (VAS) adalah alat pengukuran intensitas nyeri efisien dan telah digunakan secara luas dalam penelitian dan pengaturan klinis. *Visual analog scale* (VAS)

merupakan alat dengan garis 10 cm (100 mm) orientasi biasanya disajikan secara horizontal atau vertikal, pada akhir poin dengan kata tidak nyeri sampai pada nyeri paling hebat yang tidak terbayangkan pasien.⁹⁻¹¹

Nilai VAS pada kelompok *fentanyl patch* 25 µg/jam lebih rendah pada jam ke-12 sampai jam ke-72 bila dibanding dengan kelompok *fentanyl patch* 12,5 µg/jam ($p < 0,05$; Tabel 3). Namun *fentanyl patch* 12,5 µg/jam dan 25 µg/jam yang dikombinasikan dengan ketorolak 30 mg/i.v. tetap efektif digunakan untuk nyeri pascabedah dengan skor VAS 0–3 dengan nyeri yang dapat ditoleransi oleh pasien.

Fentanyl patch merupakan jenis analgetik opioid yang sudah umum digunakan sebagai antinyeri yang bekerja sentral pada reseptor μ dengan sedikit berpengaruh pada reseptor δ dan κ . Secara farmakokinetik *fentanyl patch* mulai terdeteksi dalam serum 1–2 jam dengan *onset* selama 6 jam setelah aplikasi *fentanyl*. Konsentrasi *fentanyl* serum meningkat secara bertahap pada jam ke-12 dan menetap konstan selama 72 jam.⁶ Ketorolak merupakan obat golongan NSAID yang biasa digunakan sebagai obat antinyeri pascabedah. Efek samping yang umum ditimbulkan antara lain adalah nyeri gastrointestinal, mual, dispepsia, dan pusing.^{7,8}

Penelitian ini mempergunakan kombinasi *fentanyl patch* 12,5 µg/jam dan 25 µg/jam dengan ketorolak 30 mg/i.v. yang merupakan analgesia preventif dan menghasilkan efek analgetik yang lebih baik. Hal ini sesuai dengan simpulan hasil studi yang dilakukan penelitian sebelumnya bahwa *fentanyl patch* memiliki khasiat yang tinggi bila dikombinasikan dengan ketorolak untuk terapi nyeri pascabedah dan sebagai rejimen multimodal analgesia untuk nyeri akut pascabedah pada pasien ortopedi dan ginekologi sehingga penilaian VAS lebih rendah.¹²⁻¹⁴

Dari hasil pengamatan yang dilakukan untuk menilai efek samping setelah penempelan analgetik pada jam ke-8 sampai dengan jam ke-72, tidak dijumpai suatu kegawatdaruratan efek samping sehingga kedua dosis *fentanyl patch* ini aman digunakan untuk penanganan nyeri pascabedah. Berdasarkan uji statistika tidak terdapat perbedaan efek samping yang

bermakna pada kedua kelompok perlakuan ($p > 0,05$; Tabel 4 dan 5).

Peningkatan konsentrasi *fentanyl* dapat menyebabkan pasien sulit bangun, pruritus, dan depresi pernapasan hingga terjadi apnea. Dengan demikian, perlu diwaspadai pada saat pemberian *fentanyl patch* 75 µg/jam, 100 µg/jam, 125 µg/jam, dan 150 µg/jam akan terjadi efek samping pruritus dan depresi pernapasan. Hal ini sesuai dengan penelitian Berrera dkk.¹⁵ dijumpai pruritus dan depresi pernapasan.

Ditinjau secara ekonomis maka pemberian *fentanyl patch* 12,5 µg/jam akan lebih murah dibanding dengan harga *fentanyl patch* 25 µg/jam sehingga *fentanyl patch* 12,5 µg/jam merupakan pilihan analgesia.

Simpulan

Simpulan penelitian ini adalah secara klinis kelompok *fentanyl patch* 12,5 µg/jam dan 25 µg/jam dengan ketorolak 30 mg intervena, keduanya memberikan penanganan nyeri yang adekuat pada pascabedah ortopedi ekstremitas bawah. Berdasarkan atas hasil penelitian ini dapat direkomendasikan kombinasi *fentanyl patch* 12,5 µg/jam atau 25 µg/jam dengan ketorolak sebagai pilihan analgetik dalam penatalaksanaan nyeri pascabedah ortopedi ekstremitas bawah.

Daftar Pustaka

1. Cousin M. Acute and postoperative pain. Dalam: McMahon SB, Koltzenburg M, penyunting. Wall and Melzack's textbook of pain. Edisi ke-5. London: Churchill Livingstone; 2006. hlm. 13-30.
2. Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ. Pain management. Dalam: Morgan GE, penyunting. Clinical anesthesiology. Edisi ke-4. New York: McGraw-Hill Companies, Inc; 2006. hlm. 359-411.
3. Hurley RW, WU CL. Acute postoperative pain. Dalam: Miller RD, penyunting. Miller's anesthesia. Edisi ke-6. Philadelphia: Elsevier Churchill Livingstone; 2005. hlm. 2729-51.
4. Meghana S, Manpreet S, Dheeraj K. Pain management in orthopaedic surgeries: a major concern. Pb J Ortho [internet] (diunduh 24 Januari 2014). 2012;10(8):30-9. Tersedia dari: science direct.
5. The Medicines Company, The Medicines Company Announces FDA Approval of IONSYS® (fentanyl iontophoretic transdermal system) for the management of acute post-operative pain for adult patients in the hospital, The Medicines Company [Online] (diunduh 30 April 2015). Tersedia dari: <http://ir.themedicinescompany.com/phonix.zhtml?c=122204&p=irol-newsarticle&ID=2042812>.
6. Hoy MS, Keating GM. Fentanyl transdermal matrix patch (Duratep® MT patch; Duragesic® Dtrans; Duragesic® SMAT). Drugs. 2008;68(12):1711-21.
7. Ebrahimzah MH, Mausavi SK, Ashraf H, Abubakri R, Birjandinejad A. Transdermal fentanyl patches versus patient-controlled intravenous morphine analgesia for postoperative pain management. Iran Red Crescent Med J. 2014 May;16(5):e11502.
8. Uddin MB, Hossain M, Alam MM, Hossain S. Ketorolac and pethidine in post-operative pain relief. Bangladesh J Pharmacol. 2007;2:35-42.
9. Weldeck CM, Mastrangelo L, Sinatra RS, Martinez R. Qualitative and quantitative assessment of pain. Dalam: Sinarta RS, Casasola OA, Ginsberg B, Vincusi ER, Mcquay H, penyunting. Acute pain management. New York: Cambridge University Press; 2009. hlm.147-68.
10. American Medical Association. Modulation pain management pathophysiology of pain and pain assessment. 2010 (diunduh 30 April 2015). Tersedia dari: www.ama.com.
11. Rawal N, Fisher HBJ, Ivani G, Andreas JD, Mogensen T, Narchi P, dkk. Post operative pain management – good clinical practice. Sweden: European Society of Regional Anaesthesia; 2008.
12. Merivirta R, Pitkanen M, Alanen J, Haapoja E, Koivisto M, Kuusniemi K. Postoperative pain management with transdermal fentanyl after forefoot surgery: a randomized placebo-controlled study. J

- Pain Research. 2015;8:39–45.
13. Matsumoto S, Matsumoto K, Iida H. Transdermal fentanyl patch improves post-operative pain relief and promotes early functional recovery in patients undergoing primary total knee arthroplasty: a prospective, randomised, controlled trial. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2015;135:1291–7.
 14. Joseph CC, Sing DR, Sivashanmugam T, Jaya V, Ravishankar M. Efficacy of transdermal fentanyl patches in acute postoperative pain relief: a randomized double blinded placebo controlled trial. *IJSR.* 2015;1(1):320–3.
 15. Berrera E, Galinski SF, Mojal S, Escolano F, Puig MM. Randomized trial of weight proportional doses of transdermal fentanyl in adult patients undergoing spinal fusion. *Research.* 2014;1:762.