

PENELITIAN

Kadar Substansi P Serum Pada Pemberian Parasetamol Intravena Perioperatif Pada Pasien Kraniotomi

The Effect Of Perioperative Intravenous Paracetamol On Serum Substance P Level In Craniotomy Patient

Bondan Irtani Cahyadi ✉*, Hariyo Satoto*, Heru Dwi Jatmiko*

* Bagian Anestesi dan Terapi Intensif Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ RSUP Dr. Kariadi Semarang.

✉Korespondensi/ Correspondence: bondanice@gmail.com

ABSTRACT

Background: Pain management after craniotomy is very important, 60-84% patient experience moderate to severe pain. Postoperative pain especially transmitted by C fiber neurons involved neuropeptide Substance P (SP). Postoperative opioid analgesia gives some adverse effect, such as allergy, gastrointestinal effect, nausea, vomiting, hypotension, sedation, respiratory depression and urinary retention. Paracetamol has opioid sparing effect that may reduce the need of opioid analgesia, and also inhibits SP mediated hyperalgesia.

Objective: To study the effect of perioperative intravenous paracetamol on SP level in post craniotomy patient

Methods: Forty subject aged 18 – 45 years underwent elective craniotomy intracerebral tumour resection who have ASA physical status I-II, divided into 2 groups. P group received 1000 mg intravenous paracetamol every 6 hours during 24 hours postoperative, K group received placebo. Postoperative analgesia using morphine syringe pump 0,01 mg/Kg/hour titration to VAS. SP serum levels were examined with Cusabio substance Elisa kit ELx 800 before and 12 hours after surgery. Visual Analog Scale noted in 1, 6, 12, and 24 hours postoperative. Total amount of morphine given, nausea and vomiting was noted.

Results: Preoperative SP level in P group was $16,89 \pm 31,395$ pg/ml and $36,58 \pm 46,960$ pg/ml postoperatively. Preoperative SP Level in K group was $9,58 \pm 10,656$ pg/ml and $26,09 \pm 22,506$ pg/ml postoperatively. SP level elevation in P group and K group were $19,69 \pm 28,625$ pg/ml and $16,51 \pm 14,972$ pg/ml. Postoperative SP level and the elevation were not significantly different between two groups ($p=0,793$ and $p=0,540$), VAS and total amount of morphine given was significantly different ($p<0,05$).

Conclusion: Perioperative intravenous paracetamol reduced morphine consumption and gave better VAS in post craniotomy patient, but did not affected postoperative SP level.

Keywords : Intravenous paracetamol, Substance P, VAS, Morphine, Craniotomy

ABSTRAK

Latar belakang: Manajemen nyeri pasca kraniotomi sangat penting karena 60-84% pasien pasca kraniotomi merasakan nyeri sedang hingga berat. Rasa nyeri ini ditransmisikan oleh serabut saraf C yang melibatkan neuropeptida substansi P (SP). Pemberian analgetik golongan opioid memiliki efek samping seperti alergi, gangguan gastrointestinal, mual, muntah, hipotensi, depresi nafas maupun retensi urin. Paracetamol memiliki efek yang mengurangi kebutuhan analgesia opioid, dan menghambat hiperalgesia yang dimediasi oleh SP.

Tujuan: Mengetahui efek pemberian parasetamol intravena perioperatif terhadap kadar SP serum pasca kraniotomi.

Metode: Empat puluh responden berusia 18-45 tahun akan menjalani kraniotomi reseksi tumor intraserebral elektif, ASA I-II, dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok P diberikan paracetamol 1000 mg intravena per 6 jam selama 24 jam pasca operasi, kelompok K mendapat plasebo. Analgetik pasca operasi menggunakan morfin syringe pump 0,01 mg/kg/jam titrasi sesuai VAS. Level SP serum diperiksa menggunakan Cusabio SP ELISA kit sebelum operasi dan 12 jam setelah operasi. VAS dinilai pada jam 1, 6, 12, dan 24 jam pasca operasi. Jumlah total pemakaian morfin dalam 24 jam dan efek mual muntah dicatat.

Hasil: Kadar SP pra operasi pada kelompok P $16,89 \pm 31,395$ pg/ml dan pasca operasi $36,58 \pm 46,960$ pg/ml. Level SP pra operasi kelompok K $9,58 \pm 10,656$ pg/ml dan pasca operasi $26,09 \pm 22,506$ pg/ml. Peningkatan kadar SP pasca operasi kelompok P sebesar $19,69 \pm 28,625$ pg/ml, sedangkan kelompok K $16,51 \pm 14,972$ pg/ml. Tidak terdapat perbedaan bermakna antara kadar SP dan peningkatannya pada kedua kelompok penelitian ($p=0,793$ dan $p=0,540$), sedangkan nilai VAS dan jumlah morfin yang diberikan berbeda bermakna ($p<0,05$).

Simpulan: Pemberian parasetamol intravena perioperatif pada pasien kraniotomi mengurangi kebutuhan morfin dan nilai VAS lebih baik, namun tidak mempengaruhi kadar SP pasca operasi.

Kata Kunci : Paracetamol intravena, Substansi P, VAS, Morfin, Kraniotomi

PENDAHULUAN

Sekitar 60-84% pasien pasca kraniotomi mengalami nyeri moderat hingga berat.^{1,2} Nyeri pasca kraniotomi paling sering terjadi dalam 48 jam setelah operasi, terutama setelah 12 jam pasca operasi. Manajemen nyeri pada pasien pasca kraniotomi masih belum banyak

diteliti. Disamping itu, panduan klinis mengenai manajemen nyeri pasca kraniotomi di rumah sakit juga belum didukung dengan bukti klinis hasil penelitian yang adekuat.

Ada banyak mediator yang

berperan dalam proses terjadinya nyeri, seperti histamin, prostaglandin, bradikinin dan substansi P. Substansi P merupakan mediator nyeri yang paling dominan.³ Menurut Dunbar *et al* nyeri pada pasien pasca kraniotomi justru membutuhkan lebih sedikit analgetik dibanding dengan tindakan pembedahan mayor lainnya.⁴ Penggunaan opioid pasca operasi memiliki beberapa efek samping yang merugikan, diantaranya alergi, efek gastrointestinal, mual muntah, hipotensi, sedasi, depresi respirasi dan retensi urin.⁵

Parasetamol merupakan obat anti-inflamasi non steroid yang memiliki efek anti-piretik dan analgetik. Efek analgetik parasetamol karena perannya dalam menghambat enzim siklooksigenase baik di sentral maupun perifer. Mekanisme lain melalui jalur *nitric oxide*, dimana parasetamol menghambat hiperalgesia yang dimediasi substansi P.⁶ Penelitian oleh Maund menunjukkan bahwa parasetamol memiliki efek *opioid sparing* sehingga mengurangi kebutuhan opioid untuk analgetik pasca operasi.⁷

Potensi parasetamol intravena sebagai analgesia preemptif pada pasien kraniotomi menarik untuk diteliti. Perlu diketahui efeknya sebagai antinosisepsi dengan cara mengukur kadar substansi P dalam serum dan hubungannya dengan skor nyeri menggunakan *Visual Analog Scale* (VAS).

METODE

Penelitian ini termasuk jenis uji klinis acak tersamar ganda. Kriteria inklusi: dewasa usia 18 – 45 tahun, menjalani operasi kraniotomi reseksi tumor intraserebral elektif, *Body Mass Index* (BMI) normal (18.5 - 25 kg/m²), status Fisik ASA I-II, mampu komunikasi secara verbal, mampu menggunakan *Visual Analog Scale* (VAS) dan durasi operasi kurang dari 360 menit. Kriteria eksklusi: alergi parasetamol, morfin atau agen anestesi lain yang digunakan dalam penelitian, konsumsi parasetamol, NSAID atau analgesik lain secara rutin, gangguan hepar (kadar transaminase > 1,5x kadar normal atas) atau insufisiensi ginjal (kreatinin > 2 mg/dL), riwayat atau suspek konsumsi alkohol atau penyalahgunaan obat, hamil atau menyusui, keterbatasan komunikasi karena gangguan kesadaran atau kognitif dan hipertensi tidak terkontrol.

Sampel sebanyak 40 subjek yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi, dibagi dalam dua kelompok: kelompok K mendapat infus NaCl 0,9% 100 cc tiap 6 jam selama 24 jam, kelompok P mendapat infus parasetamol 1000 mg (100 cc) tiap 6 jam selama 24 jam. Kedua kelompok mendapat analgetik morfin *syring pump* 0,01 mg/kgBB/jam, dosisnya dinaikkan bila nilai VAS > 3. Kebutuhan analgetik opioid pasca operasi dan komplikasi pasca operasi seperti mual, muntah dan sedasi dicatat. Pemberian analgetik OAINS lain tidak diperbolehkan. Sampel darah untuk

pemeriksaan substansi P diambil sebelum operasi dan 12 jam setelah operasi.

HASIL

Didapatkan 40 subjek penelitian masuk dalam kriteria inklusi. 2 orang subjek dieksklusi karena mengalami kejadian tidak diharapkan yaitu satu subjek meninggal saat operasi (kelompok kontrol) dan satu subjek dengan penundaan operasi oleh dokter bedah (kelompok parasetamol). Dengan demikian, sampel penelitian ini adalah sebanyak 19 pasien dari kelompok K dan 19 pasien dari kelompok P. Pada kelompok kontrol, diperoleh subjek laki-laki berjumlah 6 orang dan subjek perempuan berjumlah 13 orang. Pada kelompok perlakuan, diperoleh 5 orang subjek laki-laki dan 14 orang subjek perempuan (Tabel 1). Rerata usia untuk kelompok kontrol adalah $37,95 \pm 11,754$ dan untuk kelompok perlakuan $42,47 \pm 12,712$ ($p = 0,262$). Hal ini

menunjukkan bahwa usia subjek penelitian diantara kedua kelompok tidak berbeda bermakna. Rerata *Body Mass Index* (BMI) untuk kelompok kontrol adalah $21,69 \pm 2,532$ dan untuk kelompok perlakuan $22,58 \pm 2,626$ ($p = 0,315$). Lama operasi untuk kedua kelompok tidak berbeda bermakna, yaitu pada kelompok kontrol $277,89 \pm 77,358$ menit dan kelompok perlakuan $293,68 \pm 96,348$ menit dengan $p = 0,581$ (Tabel 3). Kedua kelompok dapat dikatakan homogen.

Penilaian tingkat keparahan nyeri pasca operasi menggunakan *Visual Analog Scale* (VAS). Pada Tabel 4, rerata nilai VAS 1 jam pasca operasi pada kelompok kontrol adalah $2,42 \pm 1,017$, berbeda bermakna dengan rerata nilai VAS 1 jam pasca operasi pada kelompok perlakuan, yaitu $1,11 \pm 1,243$ ($p = 0,002$). VAS 6 jam pasca operasi pada kelompok kontrol $2,37 \pm 0,761$ dan pada kelompok perlakuan $1,11 \pm 1,197$, berbeda bermakna dengan nilai p

Tabel 1. Karakteristik Data

Variabel	Kelompok		p
	Kontrol	Perlakuan	
Jenis kelamin			
Laki-laki	6 (31,6%)	5 (26,3%)	0,721 [¥]
Perempuan	13 (68,4%)	14 (73,7%)	
Umur	$37,95 \pm 11,754$	$42,47 \pm 12,712$	0,262 [□]
BMI	$21,69 \pm 2,532$	$22,58 \pm 2,626$	0,315 [□]
Lama operasi	$277,89 \pm 77,358$	$293,68 \pm 96,348$	0,581 [□]

Keterangan :

[¥] Pearson Chi-Square Test

[□] Independent t-Test

= 0,001. VAS 12 jam pasca operasi pada kelompok kontrol $1,89 \pm 0,459$, berbeda bermakna jika dibandingkan dengan VAS 12 jam pasca operasi pada kelompok perlakuan, yaitu $1,11 \pm 1,100$ ($p = 0,008$). Setelah 24 jam pasca operasi, rerata nilai VAS pada kelompok kontrol adalah $1,95 \pm 0,524$ dan pada kelompok perlakuan $1,00 \pm 1,000$, berbeda bermakna dengan $p = 0,001$ (Tabel 2).

Intensitas nyeri pasca kraniotomi pada kelompok perlakuan lebih rendah dibanding kelompok kontrol. Nilai VAS pada kelompok perlakuan stabil diantara nilai 1 dan 1,5 dalam 24 jam pasca kraniotomi. Nilai VAS pada kelompok kontrol dalam 6 jam pasca kraniotomi sekitar 2-2,5 kemudian turun menjadi 1,5-

2 pada 12-24 jam pasca kraniotomi (Grafik 1).

Rerata total pemakaian morfin sebagai analgetik pasca operasi pada kelompok kontrol adalah $18,97 \pm 3,946$ mg, berbeda bermakna dibanding dengan total pemakaian morfin pada kelompok perlakuan, yaitu $11,95 \pm 5,876$ mg ($p < 0,001$). Pemakaian morfin lebih sedikit pada kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol (Tabel 3).

Pada diagram batang tampak bahwa pemakaian morfin sebagai analgetik pasca kraniotomi lebih sedikit pada kelompok perlakuan dibanding kelompok kontrol dalam 24 jam pasca kraniotomi. Selisih jumlah morfin

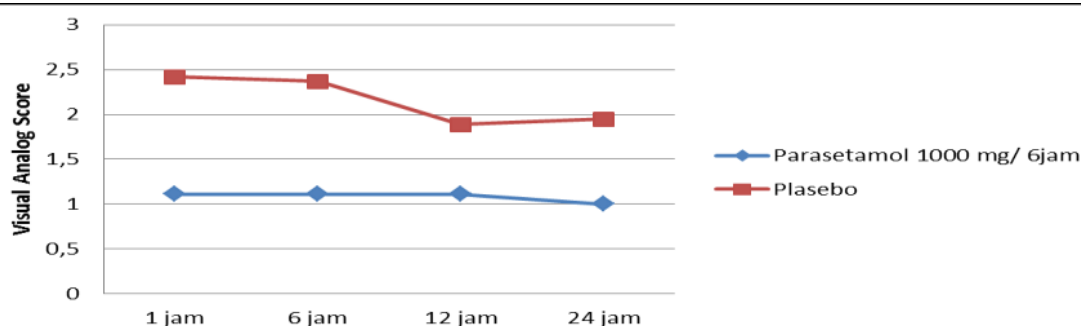
Tabel 2. Nilai VAS 1, VAS 6, VAS 12 dan VAS 24 jam pasca operasi

VAS	Kontrol	Perlakuan	p [§]
VAS 1	$2,42 \pm 1,017$	$1,11 \pm 1,243$	0,002
VAS 6	$2,37 \pm 0,761$	$1,11 \pm 1,197$	0,001
VAS 12	$1,89 \pm 0,459$	$1,11 \pm 1,100$	0,008
VAS 24	$1,95 \pm 0,524$	$1,00 \pm 1,000$	0,001

Keterangan :

[§] Mann-Whitney Test

Grafik 1. Nilai VAS 1, VAS 6, VAS 12 dan VAS 24 jam pasca operasi



sebanyak 7,02 mg (Grafik 2)

Pada kelompok kontrol ditemukan kejadian mual pada 2 subjek dan muntah pada 2 subjek, sedangkan pada kelompok kontrol tidak ditemukan kejadian mual atau muntah (Tabel 4).

Rerata kadar substansi P sebelum operasi pada kelompok kontrol adalah $9,58 \pm 10,656$ pg/ml, tidak berbeda bermakna dengan kadar substansi P sebelum operasi pada kelompok perlakuan, yaitu $16,89 \pm 31,395$ pg/ml ($p = 0,918$). Hal ini menunjukkan bahwa kadar substansi P sebelum operasi pada kedua kelompok relatif sama atau homogen. Setelah 12 jam pasca operasi, rerata kadar substansi P pada kelompok kontrol menjadi $26,09 \pm 22,506$ pg/ml, sedangkan

pada kelompok perlakuan $36,58 \pm 46,960$ pg/ml. Pada kedua kelompok, peningkatan kadar substansi P setelah 12 jam pasca operasi berbeda bermakna ($p < 0,001$) (Tabel 5)

Kadar substansi P kelompok kontrol 12 jam pasca operasi meningkat sebesar $16,51 \pm 14,972$ pg/ml. Sedangkan pada kelompok perlakuan, peningkatannya sebesar $19,69 \pm 28,625$ pg/ml. Kedua peningkatan ini tidak berbeda bermakna dengan $p = 0,540$ (Tabel 6).

Pada penelitian ini, pemberian parasetamol intravena perioperatif memberikan tingkat analgesia yang

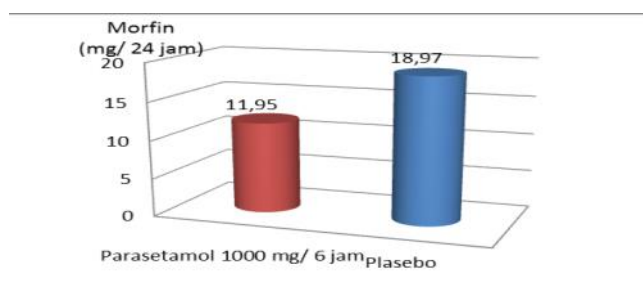
Tabel 3. Pemakaian analgetik morfin saat pasca operasi

Kelompok	Morfin	p [§]
Kontrol	$18,97 \pm 3,946$	< 0,001
Perlakuan	$11,95 \pm 5,876$	

Keterangan :

[§] Mann-Whitney Test

Grafik 2. Pemakaian morfin pasca operasi



lebih baik dibanding dengan kontrol. Intensitas nyeri dalam 24 jam setelah operasi (dinilai dengan VAS pada jam 1, 6, 12 dan 24 pascaoperasi) lebih rendah dengan pemberian parasetamol dibanding tanpa pemberian parasetamol. Hal ini dikarenakan onset analgesik parasetamol tercapai dalam waktu singkat dalam 5-10 menit setelah pemberian intravena. Efek analgesik puncak tercapai dalam waktu 1 jam dan bertahan selama 4-6 jam.⁸

Nyeri pasca bedah, khususnya pada operasi kraniotomi paling sering terjadi dalam 48 jam setelah operasi, terutama setelah 12 jam pasca operasi.² Dengan pemberian parasetamol perioperatif, nyeri akut ini dapat tertangani. Hal ini sesuai dengan penelitian Savvina *et al.* yang menyebutkan bahwa pemberian parasetamol sebagai analgesia preemptif pada pasien pediatrik yang menjalani bedah saraf memberikan analgesia pasca operasi yang adekuat, dimana nilai VAS pasca operasi 0-2 atau tidak nyeri.⁹ Wininger *et al.* juga menyebutkan bahwa pemberian parasetamol intravena juga mengurangi nyeri dalam 24 jam pasca operasi pada operasi bedah laparotomi abdomen.¹⁰

Durasi analgesia juga menjadi lebih lama dan waktu pemberian analgetik *rescue* pertama juga tertunda lebih lama dengan pemberian parasetamol intravena.¹¹

Efek analgesia parasetamol kemungkinan melalui beberapa cara yaitu: menghambat sintesis prostaglandin di sistem saraf pusat (aksi sentral), memblokir timbulnya impuls nyeri di perifer, memperkuat jalur desendens penghambat nyeri serotonergik, inhibisi produksi *nitric oxide* (NO) dan hiperalgesia yang diinduksi *N-methyl-D-aspartate* (NMDA) atau substansi P, dan berperan pada jalur endokannabinoid dan opioid.¹²⁻¹⁵

Pemakaian morfin sebagai analgesia pasca kraniotomi berkurang sebesar 37 % pada penelitian ini. Hal ini sesuai dengan penelitian Remy *et al.* yang menyebutkan bahwa parasetamol memiliki *opioid sparing effect*, dimana pada bedah mayor yang memerlukan morfin sebagai analgesia pasca operasi, kebutuhan morfin berkurang 20%.¹²

Nour AA juga menyebutkan bahwa parasetamol intravena mengurangi konsumsi *Patient Controlled Analgesia* (PCA) morfin

Tabel 4. Kejadian mual muntah pasca operasi

Kelompok	Mual	Muntah
Kontrol	2	2
Perlakuan	0	0

Tabel 5. Kadar Substansi P sebelum dan 12 jam setelah operasi

Kelompok	SP pre	SP post	p (berpasangan)
Kontrol	9,58 ± 10,656	26,09 ± 22,506	<0,001 [†]
Perlakuan	16,89 ± 31,395	36,58 ± 46,960	<0,001 [†]
p (tidak berpasangan)	0,918 [§]	0,793 [§]	

Keterangan :

§ Mann-Whitney Test

† Wilcoxon Test

Tabel 6. Peningkatan kadar substansi P setelah 12 jam pasca operasi

Kelompok	Selisih SP	p [§]
Kontrol	16,51 ± 14,972	0,540
Perlakuan	19,69 ± 28,625	

Keterangan :

§ Mann-Whitney Test

hingga 30% pada pasien yang menjalani abdomenoplasti¹⁶ dan 33% pada pasien bedah orthopedi mayor.¹¹ Efek *opioid sparing* dikarenakan pemberian parasetamol secara preemtif analgesia, yaitu diberikan sejak sebelum ada rangsang nyeri karena insisi bedah, kemudian dilanjutkan pemberiannya dengan interval tertentu selama dan setelah operasi. Dengan metode pemberian seperti ini, maka proses nyeri karena

adanya input dari nosiseptor dapat berkurang dan mencegah terjadinya proses hipersensitivitas yang menyebabkan nyeri akut berkembang menjadi nyeri kronik.^{17,18}

Bertolini *et al.* menemukan adanya kesamaan antara parasetamol dan kanabinoid. Parasetamol seperti halnya kanabinoid diduga memiliki efek antinosisepsi melalui jalur serotoninergik desendens di spinal, terutama melalui reseptor CB1.

Antinosisepsi yang diinduksi kanabinoid tergantung pada pelepasan peptida opioid dan interaksinya dengan reseptor μ di otak dan κ di spinal.¹⁵ Kemungkinan mekanisme ini yang menyebabkan parasetamol mampu mengurangi dosis morfin sebagai analgetik pasca operasi pada penelitian ini.

Dengan berkurangnya jumlah pemakaian morfin pasca operasi, dapat mengurangi efek samping terkait opioid seperti mual muntah. Pada penelitian ini ditemukan efek samping berupa mual muntah pada kelompok yang tidak mendapat parasetamol intravena.

Penelitian Maund E *et al* menunjukkan bahwa parasetamol dapat mengurangi kejadian mual muntah karena morfin pada bedah mayor, namun tidak signifikan.¹⁹

Pada penelitian ini, kadar substansi P sebelum dan setelah operasi relatif sama antara kelompok parasetamol dan plasebo. Selisih peningkatan kadar substansi P juga tidak berbeda bermakna antara kelompok parasetamol dan plasebo.

Kadar substansi P pasca operasi sedikit lebih tinggi pada kelompok parasetamol kemungkinan karena lama operasi pada kelompok parasetamol

lebih lama sekitar 15,79 menit dibanding plasebo. Durasi trauma atau stress operasi mempengaruhi kadar substansi P dalam darah. Panjang insisi kulit juga mempengaruhi kadar substansi P karena derajat trauma menjadi lebih tinggi. Hal ini sesuai dengan penelitian Papp *Aet al*, yang menyebutkan bahwa pelepasan substansi P terjadi saat trauma jaringan dan peningkatannya berhubungan dengan lama dan besar kecilnya tingkat trauma.²⁰

Penghambatan peningkatan kadar substansi P kemungkinan karena efek parasetamol untuk mencegah hiperalgesia di sentral maupun sensitisasi di perifer. Substansi P dihasilkan baik di sentral maupun perifer oleh neuron sensorik.^{21,22} Substansi P menurunkan ambang batas nosiseptif dan meningkatkan eksitabilitas membran saraf, sehingga menimbulkan hiperalgesia dan allodinia. Parasetamol menghambat jalur L-arginine-nitric oxide (NO) di sentral. Jalur ini memproduksi NO yang terkait erat dengan NMDA dan substansi P.²³

Penelitian ini menggunakan dosis parasetamol 4000 mg/ hari, tidak melebihi dosis toksik yang

direkomendasikan.^{24,25}

Parasetamol memberikan efek menghambat hanya hiperalgesia sentral pada dosis 25 mg/kgBB, dan menghambat hiperalgesia baik sentral maupun perifer pada dosis 50-100 mg/kgBB.²⁶ Kemungkinan hal ini juga yang menyebabkan selisih peningkatan kadar substansi P serum tidak berbeda bermakna antara kelompok kontrol dan perlakuan. Untuk menghambat hiperalgesia memerlukan dosis yang besar dan dikhawatirkan melebihi dosis yang direkomendasikan pada manusia.

SIMPULAN

Pemberian parasetamol intravena perioperatif tidak terbukti menurunkan kadar substansi P serum pada pasien kraniotomi dan tidak terbukti menghambat peningkatan kadar substansi P serum pada pasien kraniotomi. Akan tetapi, pemberian parasetamol intravena perioperatif mengurangi intensitas nyeri pasca kraniotomi yang ditunjukkan dengan nilai VAS yang lebih rendah dan mengurangi kebutuhan morfin sebagai analgesia pasca kraniotomi serta mengurangi kejadian mual muntah sebagai efek samping terkait morfin.

DAFTAR PUSTAKA

1. De Benedittis G, Lorenzetti A, Migliore M, Spagnoli D, Tiberio F, Villai RM. Postoperative Pain In Neurosurgery: A Pilot Study In Brain Surgery. *Neurosurg* 1996; 38: 466–70
2. Quiney N, Cooper R, Stoneham M, Walters F. Pain After Craniotomy. A Time For Reappraisal? *Br J Neurosurg* 1996; 10: 295–299
3. Kidd BL, Urban LA. Mechanisms Of Inflammatory Pain. *Br J Anaesth* 2001; 87(1): 3-11
4. Dunbar PJ, Visco E, Lam AM. Craniotomy Procedures Are Associated With Less Analgesic Requirements Than Other Surgical Procedures. *Anesth Analg* 1999;88:335–40
5. Sinatra RS, Jahr JS. Multimodal Management Of Acute Pain: The Role Of IV NSAIDS. Special Report. *Anesthesiology News* June 2011; 1-8
6. Bujalska M. Effects Of Nitric Oxide Synthase Inhibition On Antinociceptive Action Of Different Doses Of Acetaminophen. *Polish J Pharma* 2004;56:605-10
7. Maund E, Mcdaid C, Rice S, Wright K, Jenkins B, Woolacott N. Paracetamol And Selective And Non-Selective Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs For The Reduction In Morphine-Related Side-Effects After Major

- Surgery: A Systematic Review. *Br J Anaesth* 2011; 106 (3): 292–7
8. Duggan ST And Scott LJ. Intravenous Paracetamol (Acetaminophen). *Drugs* 2009;69:101-13
 9. Savvina IA, Lebedeva AO, Driagina NV. Preemptive Analgesia with Paracetamol in Pediatric Neurosurgical Patients. *Anesteziol Reanimatol* 2010; 1: 4–6
 10. Wininger SJ, Miller H, Minkowitz HS, Royal MA, Ang RY, Breitmeyer JB, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, repeat-dose study of two intravenous acetaminophen dosing regimens for the treatment of pain after abdominal laparoscopic surgery. *Clinical Therapeutics* 2010; 32(14): 2348–69
 11. Sinatra RS, Jahr JS, Reynolds LW, Viscusi ER, Groudine SB, Payen-Champenois C. Efficacy and safety of single and repeated administration of 1 gram intravenous acetaminophen injection (paracetamol) for pain management after major orthopedic surgery. *Anesthesiology* 2005;102(4): 822–31
 12. Aronoff DM, Oates JA, Boutaud O. New Insights Into The Mechanism Of Action Of Acetaminophen: Its Clinical Pharmacologic Characteristics Reflect Its Inhibition Of The Two Prostaglandin H2 Synthases. *Clin Pharmacol Ther.* 2006 Jan;79 (1):9-19
 13. Smith HS. Potential Analgesic Mechanisms Of Acetaminophen. *Pain Physician* 2009; 12:269-280
 14. Malaise O, Bruyere O, Reginster JY. Intravenous Paracetamol: A Review Of Efficacy And Safety In Therapeutic Use. *Future Neurology* 2007; 22 (6): 673-88
 15. Bertolini A, Ferrari A, Ottani A, Guerzoni S, Tacchi R, Leone S. Paracetamol: New Vistas Of An Old Drug. *CNS Drug Reviews* 2006; 12 (3–4): 250–75
 16. Nour AA. Study Of The Effect Of Paracetamol In Reducing Postoperative Morphine Consumption By PatientControlled Analgesia After Abdomenoplasty. *Alexandria Journal of Anesthesia and Intensive Care* 2006; 9(3): 44-48
 17. Gottschalk A, Smith DS. New concepts in acute pain therapy: preemptive analgesia. *Am Fam Physician* 2001; 63(10): 1979-84
 18. Woolf CK, Chong MS. Preemptive analgesia-treating postoperative pain by preventing the establishment of central sensitization. *Anesth Analg* 1993; 77(2): 362-367

19. Maund E, McDaid C, Rice S, Wright K, Jenkins B, Woolacott N. Paracetamol and selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs for the reduction in morphine-related side-effects after major surgery: a systematic review. *Br J Anaesth* 2011; 106 (3): 292–7
20. Papp A, Valtonen P. Tissue substance P levels in acute experimental burns. *Burns* 2006; 32: 842–5
21. Substance P. Wikipedia [internet]. 2013 May 8 [cited 2013 June 16]. Available from: http://en.wikipedia.org/wiki/Substance_P
22. Harrison S, Geppeti P. Substance P. *Int J Biochem Cell Biol* 2001; 33: 555-76
23. Mattia C, Coluzzi F. What Anesthesiologists Should Know About Paracetamol (Acetaminophen). *Minerva Anesth* 2009; 75(11): 644-53
24. OFIRMEV (acetaminophen) injection prescribing information. San Diego, CA: Cadence Pharmaceuticals, Inc.; November 2010. http://www.ofirmev.com/pdf/OFIRMEV_PrescribingInformation.pdf. Diakses 20 Juni 2013
25. U.S. Food and Drug Administration. Acetaminophen overdose and liver injury-background and options for reducing injury; 22 Mei 2009. <http://www.fda.gov/ohrms/dockets/ac/09/briefing/2009-4429b1-01-FDA.pdf>. Diakses 20 Juni 2013
26. Bianchi M, Panerai AE. The dose-related effects of paracetamol on hyperalgesia and nociception in the rat. *Br J Pharmacol* 1996; 117: 130-32