



Kombinasi *Tramadol/Paracetamol* Dosis Tetap sebagai Terapi Multimodal untuk Mengatasi Nyeri

Yohanes Jafar
Jakarta, Indonesia

ABSTRAK

Nyeri diketahui sebagai salah satu penyebab utama berobat. Terapi nyeri yang baik dan adekuat merupakan kewajiban bagi dokter. Banyak faktor terlibat dalam mekanisme nyeri, oleh karena itu muncul teori analgesia multimodal. Teori ini merekomendasikan penggunaan berbagai obat analgesik yang memiliki mekanisme kerja berbeda, namun memiliki efek saling melengkapi dan menguatkan. Salah satu obat yang sesuai dengan teori ini adalah kombinasi dosis tetap *tramadol* 37,5 mg dan *paracetamol* 325 mg. *Tramadol/paracetamol* lebih superior dibandingkan sediaan tunggal *tramadol*, sediaan kombinasi *codein/paracetamol*, atau OAINS. *Tramadol/paracetamol* juga ditoleransi dengan baik.

Kata kunci: Nyeri, kombinasi dosis pasti, *tramadol* dan *paracetamol*

ABSTRACT

Pain is known as one of the main causes for treatment. Good and adequate pain control is desirable. Many factors are involved in pain mechanisms as in a theory of multimodal analgesia. This theory recommends the use of various analgesic drugs with different but complementary mechanisms to strengthen the effects. An example is a fixed dose combination of 37.5 mg tramadol and 325 mg paracetamol. Tramadol/ paracetamol is more superior than tramadol, fixed combinations of codeine/ paracetamol, or NSAIDs. Tramadol/ paracetamol were also well tolerated. **Yohanes Jafar. Fixed Dose Combination as Multimodal Therapy for Pain.**

Keywords: Fixed dose combination, pain, tramadol and paracetamol

PENDAHULUAN

Nyeri adalah salah satu keluhan utama yang menyebabkan seorang pasien berobat ke dokter.¹ Nyeri didefinisikan sebagai suatu pengalaman sensoris dan emosional yang tidak menyenangkan, yang berhubungan atau berpotensi menimbulkan kerusakan jaringan, atau yang digambarkan dengan istilah seperti kerusakan tersebut.²

Berdasarkan lama terjadinya, nyeri dapat dikelompokkan menjadi nyeri akut dan nyeri kronik. Nyeri akut umumnya berlangsung kurang dari tiga bulan, sedangkan nyeri kronik berlangsung lebih dari 3 bulan.³

Nyeri akut umumnya dianggap sebagai bagian dari penyakit tertentu. Nyeri ini merupakan suatu respons biologis normal terhadap cedera jaringan dan merupakan sinyal terhadap adanya kerusakan jaringan, misalnya pada keadaan pasca-operasi, nyeri pasca-trauma muskuloskeletal, dan keadaan lainnya. Nyeri tipe ini sebenarnya merupakan

mekanisme proteksi tubuh yang akan berlanjut pada proses penyembuhan. Namun, walau nyeri ini dapat sembuh sendiri, bukan berarti tidak memerlukan tatalaksana yang tepat. Manajemen nyeri akut yang tidak tepat dapat menyebabkan hiperkoagulabilitas dan penurunan fungsi imunitas, yang akhirnya dapat menyebabkan komplikasi seperti tromboemboli vena dan infeksi. Selain itu, manajemen nyeri yang tidak adekuat juga merupakan salah satu faktor yang dapat menyebabkan nyeri kronik.⁴⁻⁷

Tatalaksana nyeri yang baik dan adekuat menjadi suatu keharusan. Bahkan ada yang mengatakan bahwa bebas dari rasa nyeri adalah salah satu hak asasi manusia.⁸ Ada beberapa modalitas terapi yang dapat digunakan, seperti: terapi fisiologi dan fisik, obat-obatan antiinflamasi non-steroid (*nonsteroidal antiinflammatory drug*), *corticosteroid*, *opioid*, analgesik regional dan epidural.⁹ Beberapa prinsip penting mengatasi nyeri, yaitu: mencegah nyeri dengan analgesik

yang tepat sebelum nyeri terjadi dan mempertahankan tingkat kenyamanan pasien agar dapat melakukan aktivitas sehari-harinya dengan baik.⁴

Banyaknya pilihan terapi farmakologik untuk mengatasi nyeri, terkadang menyulitkan pemilihan yang tepat. Salah satu pedoman yang sering digunakan adalah pedoman analgesik WHO (*World Health Organization*) yang dikenal dengan *WHO analgesic ladder*. Tangga analgesik ini awalnya ditujukan untuk mengatasi nyeri keganasan/kanker, belakangan, pedoman ini juga digunakan dalam tatalaksana nyeri lainnya.^{10,11}

Kemajuan di bidang kedokteran menemukan mekanisme nyeri yang beragam (nyeri neuropati, nosiseptif, viseral, dll). Selain itu, juga ditemukan bahwa beberapa sindrom nyeri dapat multimodal (disebabkan oleh lebih dari satu faktor penyebab, misalnya: nyeri nosiseptif disertai nyeri neuropati).¹¹ Oleh karena itu, pendekatan multimodal



mulai digunakan dalam terapi nyeri yang penyebabnya multifaktor. Pendekatan multimodal juga dapat digunakan untuk mengatasi nyeri akut, misalnya: nyeri akut pasca-operasi.^{12,13}

Konsep pendekatan multimodal analgesik ini sudah dikenal lebih dari satu dekade. Teknik ini mencoba meningkatkan kemampuan analgesik dan menurunkan efek samping terkait opioid. Rasionalisasi teori ini adalah pencapaian efek analgesik yang baik dengan menggunakan konsep sinergistik atau aditif dari kombinasi obat analgesik. Efek sinergistik/aditif ini mampu menurunkan dosis obat, yang dapat menurunkan insidens efek samping.¹²

Beberapa agen yang dapat digunakan sebagai kombinasi analgesik multimodal:

1. NSAID (*nonsteroidal antiinflammatory drug*)¹²

Prostaglandin dipercaya bertanggung jawab menurunkan ambang rasa nyeri pada lokasi luka, yang pada akhirnya akan menyebabkan sensitisasi sentral dan menurunkan ambang rasa nyeri di daerah normal sekitar luka. Mekanisme kerja NSAID adalah dengan penghambatan enzim *cyclooxygenase* (COX) yang pada akhirnya akan menurunkan sintesis *prostaglandin*.

Efek samping yang dapat terjadi antara lain perdarahan saluran cerna dan peningkatan perdarahan pasca-operasi (terutama akibat komponen penghambatan COX-1), ileus, efek samping kardiovaskular (akibat komponen penghambatan COX-2).

2. *Acetaminophen/Paracetamol*^{14,15}

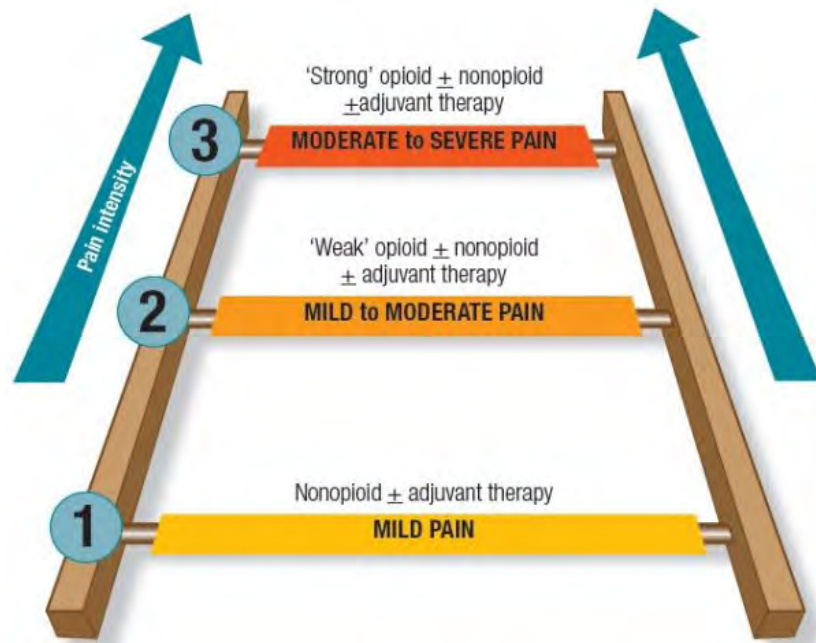
Paracetamol sudah lama dianggap aman dan efektif untuk meredakan nyeri dan demam. Obat ini dipercaya bekerja menghambat enzim *cyclooxygenase* pada proses sintesis *prostaglandin*. Walau demikian, mekanisme kerja pasti obat ini belum jelas.

3. Antagonis NMDA (*N-methyl-D-aspartate*)¹²

Diperkirakan ada hubungan erat antara reseptor NMDA dan transmisi nyeri nosiseptif. Penghambat reseptor NMDA dipercaya memiliki potensi sebagai agen antihiperalgnesia. Obat yang memiliki efek antagonis NMDA ini adalah *ketamine* dan *magnesium*.

4. *Agonis alpha-2 adrenergic*¹²

Aktivasi *alpha-2 adrenergic* merupakan



Gambar. Revisi baru dari WHO pain ladder (1986). Pasien diterapi pertama kali dengan obat-obat analgesik pada tahap 1, kemudian sesuai dengan progresivitas rasa nyeri, kekuatan analgesik yang diberikan pun ditingkatkan, seperti gambaran tangga.¹¹

jaringan kontrol intrinsik pada sistem saraf pusat. Reseptornya memiliki densitas tinggi di substansia gelatinosa pada kornu dorsalis, dipercaya menjadi tempat utama bekerjanya agonis *alpha-2 adrenergic* dalam menurunkan rasa nyeri. Contoh dari agonis reseptor ini adalah *clonidine* dan *dexmedetomidine*

5. *Gabapentinoid*¹²

Obat dari golongan ini dikenal sebagai analgesik adjuvan. Adjuvan bukan dimaksudkan sebagai analgesik tambahan, namun adalah yang pada awal ditemukannya tidak diindikasikan untuk nyeri, tetapi seiring perkembangannya, diketahui bisa digunakan untuk nyeri neuropatik. Obat golongan ini bekerja dengan berikatan pada subunit $\alpha 2\delta$ kanal kalsium presinaps di sumsum tulang belakang dan otak.

6. *Glucocorticoids*¹²

Obat golongan ini dipercaya mampu menurunkan inflamasi dan nyeri pasca-operasi. Contoh obat golongan ini adalah *dexamethasone*

7. Obat *cholinergic*¹²

Acetylcholine dapat menyebabkan efek analgesik melalui efek langsung terhadap reseptor *cholinergic* M1 dan M3 di sumsum tulang belakang dan subtipte

reseptor *nicotinic*. Contoh obat golongan ini adalah *nicotine*.

8. Anestesi lokal¹²

Obat ini dapat mudah diberikan dengan infiltrasi ke kulit ataupun jaringan subkutan sebelum tindakan medis (misalnya: operasi minor). Contoh obat ini adalah *ropivacaine*.

Semua obat ini pada umumnya digunakan secara kombinasi dengan golongan *opioid*. Salah satu yang sering digunakan adalah kombinasi *acetaminophen/paracetamol* dengan *tramadol* (*opioid*).

KOMBINASI TRAMADOL DAN PARACETAMOL

Merupakan kombinasi dosis pasti (*fixed dose*) yang diindikasikan untuk terapi simptomatik rasa nyeri. Kombinasi ini sudah dipasarkan di seluruh dunia. Di Eropa, diindikasikan untuk terapi rasa nyeri derajat sedang hingga berat pada pasien remaja (>12 tahun) dan dewasa. Sedangkan di Amerika, kombinasi ini direkomendasikan untuk tatalaksana jangka pendek (≤ 5 hari) dari nyeri akut pada pasien dewasa (>16 tahun).

Kombinasi ini mampu memberikan efek analgesik yang efektif untuk berbagai nyeri, derajat ringan hingga derajat berat. Namun,



pada praktik umumnya ditujukan untuk mengatasi nyeri derajat sedang hingga berat.

Mekanisme Kerja

Seperti telah diketahui, *tramadol* tergolong dalam kelompok *opioid*, memiliki analgesik opioid atipikal dan bekerja secara sentral. Obat ini merupakan agonis reseptor opioid μ , δ , κ tidak selektif, memiliki afinitas tertinggi untuk reseptor μ .¹⁷

Obat ini bisa dikelompokkan sebagai obat *opioid* lemah, dengan afinitas terhadap reseptor *opioid* μ ≈ 10 dan ≈ 6000 kali lebih rendah dibandingkan *codein* dan *morphine*,¹⁷ namun kemampuan analgesiknya cukup kuat, karena selain mengaktifasi reseptor *opioid*, obat ini juga menghambat ambilan kembali *noradrenaline* (*norepinephrine*) dan *serotonin*, dengan berikatan pada tempat *reuptake noradrenaline* dan *serotonin* neuronal.¹⁷Adanya penghambatan ambilan kembali *noradrenaline* dan *serotonin* neural ini akan meningkatkan kadar *noradrenaline* dan *serotonin* di celah sinaps, yang pada akhirnya akan menurunkan sinyal nyeri aferen dan amplifikasi sinyal inhibisi eferen.¹⁷

Oleh karena itu, berbeda dari obat *opioid* lainnya yang hanya bekerja pada reseptor *opioid* μ , *tramadol* dapat dikatakan memiliki aktivitas multimodal dan menghambat baik transmisi maupun persepsi rasa nyeri.¹⁷

Paracetamol merupakan suatu derivat *aniline* yang memiliki efek analgesik dan antipiretik, tetapi tidak memiliki efek antiinflamasi. Mekanisme kerja pasti obat ini belum diketahui jelas. Efek analgesiknya dipercaya lebih karena kerja obat ini pada susunan saraf pusat dan dimediasi melalui beberapa mekanisme lain, termasuk: inhibisi sintesis *prostaglandin*, aktivasi supraspinal dari jalur desenden serotonergik, inhibisi jalur *nitric oxide* (dimediasi oleh substansi P atau *N-methyl-D-aspartate*) dan oleh interaksi metabolit aktif *paracetamol* dengan sistem *cannabinoid* endogen.¹⁷

Kombinasi *tramadol/paracetamol* akan memiliki mekanisme kerja dari kedua obat ini yang dapat saling melengkapi dan memberikan efek analgesik yang lebih baik.¹⁷

Farmakodinamik

Tramadol adalah suatu senyawa rasemik

Tabel. Farmakokinetik dosis oral tunggal *tramadol/paracetamol* (37,5 mg/325 mg) pada sukarelawan sehat.

	C _{max} (ng/ml)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
<i>Film-coated tablet</i> [12]			
(+)- <i>Tramadol</i>	64.3	1.8	5.1
(-)- <i>Tramadol</i>	55.5	1.8	4.7
<i>Paracetamol</i>	4200	0.9	2.5
<i>Effervescent tablet</i> [20]			
<i>Racemic tramadol</i>	94.1	1.1	5.7
<i>Paracetamol</i>	4000	0.5	2.8

C_{max} =peak plasma drug concentration; t_{1/2} =elimination half-life; t_{max} =time to C_{max}

yang memiliki dua enantiomer, yang bekerja sinergistik untuk memberikan efek analgesik. Dari kedua enantiomer, enantiomer (+), memiliki afinitas lebih tinggi untuk reseptor *opioid* μ dan juga merupakan *inhibitor* kuat dari ambilan kembali 5-HT (*serotonin*). Enantiomer (-) merupakan *inhibitor* kuat pengambilan kembali *noradrenaline* dan meningkatkan pelepasan neurotransmitter ini dengan cara aktivasi autoreseptor.¹⁷

Selain itu, metabolit *O-desmethyl* dari *tramadol* (M1) juga memiliki afinitas ≈ 200 kali lebih kuat untuk reseptor *opioid* μ dibandingkan senyawa asalnya. Metabolit ini juga turut memberi efek analgesik.¹⁷

Tramadol dapat menimbulkan beberapa gejala efek samping sama seperti *opioid* lainnya, seperti: pusing, mengantuk, mual, konstipasi, berkeringat, pruritus, dan depresi napas (pada dosis berlebihan).¹⁷ Walaupun *tramadol* dapat mempengaruhi sistem pernapasan, namun jarang sekali menyebabkan depresi susunan napas yang relevan secara klinis.¹⁷ Variasi genetik dari *cytochrome* P450(CYP)2D6 dapat menyebabkan terjadinya peningkatan efek *tramadol*, yang dapat menyebabkan efek samping yang berbahaya. *Tramadol* tidak memiliki efek hemodinamik yang relevan secara klinis, dan hanya sedikit berefek memperlambat transit gastrointestinal.¹⁷

Paracetamol adalah senyawa dengan berat molekul rendah dan merupakan asam lemah. Senyawa ini memiliki sifat farmakologik dan toksikologik serupa NSAID, hanya saja dosis terapeutik obat ini tidak menimbulkan efek samping seperti pada pemberian dosis terapeutik sebagian besar NSAID lain.¹⁸

Kombinasi kedua obat ini akan saling melengkapi dan bekerja pada berbagai jalur nyeri, sehingga mampu memberikan efek

analgesik yang baik terhadap beberapa jenis dan penyebab nyeri.^{19,20} Dalam suatu studi *in vivo* tampak bahwa kombinasi kedua senyawa ini mampu memberikan efek analgesik yang sinergistik pada suatu rentang rasio dosis kombinasi tertentu.²¹ Pada penelitian dengan desain acak, silang, tersamar ganda terhadap 17 sukarelawan sehat, kombinasi kedua obat ini yang diberikan secara intravena menunjukkan efek analgesik dan antihiperalgesik supra-additif.²² Dalam penelitian tersebut juga ditemukan bahwa *tramadol* 75 mg dosis tunggal hanya mampu memberikan 11,7% penurunan rasa nyeri dan penurunan daerah hiperalgesia yang kecil, sehingga dapat diabaikan. Sedangkan pemberian tunggal *paracetamol* 650 mg mampu menurunkan rasa nyeri sebesar 9,8% dan 34,5% pada daerah hiperalgesik. Pada paruh kedua pemberian kombinasi dosis obat ini (37,5 mg *tramadol* dan 325 mg *paracetamol*) ditemukan penurunan rasa nyeri (15,2%) dan daerah hiperalgesia (41,1%) yang lebih baik.

Farmakokinetik

Setelah pemberian kombinasi kedua obat ini, baik *tramadol* maupun *paracetamol* diabsorpsi cepat dan hampir sempurna, absorpsi *tramadol* lebih lambat daripada *paracetamol* (Tabel).¹⁷

Bioavailabilitas absolut *tramadol* yang diberikan dalam bentuk kombinasi dosis tetap masih belum dapat ditentukan. Rerata bioavailabilitas pemberian 100 mg *tramadol* secara oral adalah $\approx 75\%$ setelah dosis tunggal dan $\approx 90\%$ setelah pemberian berulang. Absorpsi *paracetamol* setelah pemberian oral sediaan kombinasi dosis tetap, umumnya di usus halus. Pemberian sediaan kombinasi ini bersama makanan tidak signifikan mempengaruhi kadar plasma puncak ataupun absorpsi *tramadol* atau *paracetamol*.



Tramadol dimetabolisme secara intensif di hati, sebagian besar melalui demetilisasi O dan N, dan juga melalui reaksi konjugasi membentuk *glucoronide* dan *sulphate*. CYP2D6 mengkatalisasi demetilisasi O dari *tramadol*, yang akan menghasilkan metabolit aktif M1. Sedangkan CYP3A4 dan CYP2B6 akan mengkatalisasi demetilisasi N dari *tramadol* dan membentuk metabolit M2. *Tramadol* sebagian besar diekskresikan melalui ginjal, ≈ 60% dosis dalam bentuk metabolit, dan 30% dalam bentuk utuh.¹⁷ Waktu paruh eliminasi senyawa rasemik *tramadol* dan M1 adalah sekitar 5-6 jam dan 7 jam; waktu paruh eliminasi plasma senyawa rasemik *tramadol* meningkat menjadi 7-9 jam setelah pemberian dosis berulang sediaan kombinasi *tramadol/paracetamol*.²³

Paracetamol juga dimetabolisme di hati, sebagian besar melalui jalur glukoronidasi dan sulfatisasi. Kurang dari 4% dosis dimetabolisme oleh isoenzim CYP {CYP2E1 (terutama), CYP1A2, dan CYP3A4} menjadi intermediet aktif, *N-acetylbenzoquinoneimine*, yang kemudian secara cepat didetoksifikasi oleh *reduced glutathione* dan diekskresikan di urin setelah konjugasi dengan *cysteine* dan *mercapturic acid*. Bila senyawa ini gagal didetoksifikasi, dapat menyebabkan hepatotoksitas.¹⁷ *Paracetamol* diekskresikan terutama tergantung dari pembentukan konjugasi *glucoronide* dan *sulphate* yang tergantung dosis, <9% dosis diekskresikan melalui urin.¹⁷ Waktu paruh *paracetamol* sekitar 2-3 jam pada orang dewasa, lebih pendek pada anak-anak, dan lebih panjang pada bayi dan pasien sirosis hati.²³

Indikasi

Untuk manajemen nyeri akut jangka pendek, seperti:²⁴

- Nyeri pasca-operasi
- Nyeri pasca-tindakan dental
- Nyeri pasca-artroskopik
- Nyeri muskuloskeletal
- Osteoartritis
- *Low back pain*
- Fibromialgia
- Artritis reumatoid
- Nyeri diabetik neuropati
- Dan lain sebagainya

Cara Pemberian²³

Dosis yang direkomendasikan adalah 2 tablet *tramadol/paracetamol* (37,5 mg/325 mg) setiap 4 - 6 jam untuk terapi nyeri jangka pendek (lima hari atau kurang), maksimum 8 tablet per hari.

Pasien dengan gangguan ginjal memerlukan penyesuaian dosis, pasien dengan bersihan kreatinin kurang dari 30 mL/menit, direkomendasikan interval pemberian diperpanjang (sebaiknya jangan lebih dari 2 tablet dalam 12 jam). Pemberian pada lanjut usia sebaiknya juga berhati-hati.

Perbandingan dengan *Tramadol Tunggal*²⁵

Sebagai terapi nyeri pasien pasca-operasi dental, *tramadol/paracetamol* superior dibandingkan *tramadol* saja semua pengukuran efikasi yang dilakukan, berupa *total pain relief* (PAR) selama 6 jam, total perbedaan rasa nyeri (PIDs), dan jumlah PAR dan PID. Sedangkan dalam hal tolerabilitas, kombinasi *tramadol/paracetamol* lebih dapat ditoleransi daripada sediaan tunggalnya.

Perbandingan dengan *Paracetamol/Codeine*²⁷

Dibandingkan dengan sediaan kombinasi *paracetamol/codein*, kombinasi *tramadol/paracetamol* tampak lebih efektif dan lebih dapat ditoleransi oleh pasien nyeri pasca-operasi satu hari (*one-day surgery*).

Perbandingan dengan NSAID

Secara umum dapat dikatakan bahwa efek analgesik kombinasi obat ini tampak sebanding dengan NSAID (*ibuprofen*). Kombinasi obat ini cenderung menghilangkan rasa nyeri lebih cepat (17 menit dibandingkan 34 menit untuk *ibuprofen*).²⁷ Selain itu, NSAID memiliki efek samping yang bukan hanya terkait masalah gangguan gastrointestinal, namun juga pada sistem kardiovaskular dan gangguan ginjal.²⁸

Profil Keamanan

Tramadol/paracetamol ditoleransi dengan baik.²³ Efek samping yang sering dilaporkan pada 4,2% pasien (230 dari 5.495 pasien) adalah mual (2,1%), pusing (1,0%), dan mengantuk 0,4%.²⁸

Perhatian Tertentu²³

Kejadian kejang pernah dilaporkan pada pasien yang mendapat *tramadol* dalam rentang dosis yang direkomendasikan. Kejadian ini terutama meningkat pada pasien yang menggunakan obat ini bersamaan dengan: SSRI (*selective serotonin reuptake inhibitor*), TCA (*tricyclic antidepressant*), dan senyawa *tricyclic* lainnya, *opioid* lain, *MAO inhibitor*, neuroleptik, dan obat-obat lain yang menurunkan ambang batas kejang. Selain kejadian kejang, pernah dilaporkan kejadian bunuh diri, peningkatan risiko sindrom serotonin, reaksi anafilaktik, dan depresi napas.

Obat ini menekan kerja susunan saraf pusat, sehingga dapat menimbulkan efek kantuk; sebaiknya jangan digunakan pada orang yang mengoperasikan mesin atau akan berkendara. Pemberian obat ini juga harus berhati-hati pada peningkatan tekanan intrakranial ataupun cedera kepala karena efek depresi napas dari *opioid* dapat menyebabkan retensi CO₂. Kombinasi obat ini juga sebaiknya dihindari penggunaannya bersamaan dengan obat yang dapat menekan sistem saraf pusat, alkohol, dan produk lain yang juga mengandung *paracetamol*.

SIMPULAN

Nyeri adalah salah satu keluhan utama yang menyebabkan seseorang berobat ke dokter. Tatalaksana nyeri yang baik dan adekuat harus dipahami seorang dokter. Ada pendapat bahwa bebas dari rasa nyeri adalah salah satu hak asasi manusia. Beberapa modalitas terapi dapat digunakan untuk mengatasi nyeri, terutama karena rasa nyeri adalah suatu proses multifaktorial. Salah satu konsep terapi nyeri adalah konsep analgesia multimodal, digunakan kombinasi obat analgesik yang memiliki kerja berbeda dan dapat saling melengkapi. Salah satu terapi farmakologik kombinasi untuk mengatasi rasa nyeri adalah *tramadol/paracetamol*. Sediaan kombinasi ini sudah tersedia dalam bentuk tetap, yaitu 37,5 mg *tramadol* dan 350 mg *paracetamol*. Kombinasi *tramadol/paracetamol* terbukti efektif dan dapat ditoleransi dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA:

1. San Francisco Sport and Spine Physical Therapy. Back pain [Internet]. 2014 [cited 2016 Jul 11]. Available from: <http://sfphysicaltherapy.com/news/top-reasons-people-visit-doctor-joints-back-pain/>.



2. IASP taxonomy - IASP [Internet]. 2012 [cited 2016 Jul 11]. Available from: <http://www.iasp-pain.org/Taxonomy>.
3. Classification of pain - pain management [Internet]. [cited 2016 Jul 11]. Available from: <http://projects.hsl.wisc.edu/GME/PainManagement/session2.4.html>.
4. Medscape. Acute pain: Assessment and treatment [Internet]. 2011 Jan 3 [cited 2016 Jul 11]. Available from: <http://www.medscape.com/viewarticle/735034>.
5. Grichnik KP, Ferrante FM. The difference between acute and chronic pain. *Mt Sinai J Med N Y*. 1991;58(3):217–20.
6. Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: A generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain Off J Am Pain Soc*. 2009;10(9):895–926.
7. Carr DB, Goudas LC. Acute pain. *Lancet* 1999;353(9169):2051–8.
8. Brennan F, Carr DB, Cousins M. Pain management: A fundamental human right. *Anesth Analg*. 2007;105(1):205–21.
9. Helfand M, Freeman M. Assessment and management of acute pain in adult medical inpatients: A systematic review. *Pain Med Malden Mass*. 2009;10(7):1183–99.
10. WHO. WHO's cancer pain ladder for adults [Internet]. [cited 2016 Jul 12]. Available from: <http://www.who.int/cancer/palliative/painladder/en/>.
11. Pergolizzi JV Jr. MD, Raffa RB PhD. The WHO pain ladder: Do we need another step? [Internet]. 2014 [cited 2016 Jul 13]. Available from: <http://www.practicalpainmanagement.com/resources/who-pain-ladder-do-we-need-another-step>
12. Buvanendran A, Kroin JS. Multimodal analgesia for controlling acute postoperative pain. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22(5):588–93.
13. Joshi GP. Multimodal analgesia techniques and postoperative rehabilitation. *Anesthesiol Clin N Am*. 2005;23(1):185–202.
14. Sin B, Wai M, Tatunchak T, Motov SM. The use of intravenous acetaminophen for acute pain in the emergency department. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med*. 2016;23(5):543–53.
15. Pasero C, Stannard D. The role of intravenous acetaminophen in acute pain management: A case-illustrated review. *Pain Manag Nurs Off J Am Soc Pain Manag Nurses*. 2012;13(2):107–24.
16. Dhanure S, Savalia A, Nayak SK, Das AK, Kotha SK, Patra AK. Bioequivalence study of tramadol + paracetamol (37.5 + 325 mg) in healthy human volunteers in fasting condition. *Int J Pharma Sci Drug Res*. 2013;5(4):179–83.
17. Dhillon S. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination: A review of its use in the management of moderate to severe pain. *Clin Drug Investig*. 2010;30(10):711–38.
18. Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: Therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology* 2013;21(3):201–32.
19. Mattia C, Coluzzi F, Sarzi Puttini P, Viganó R. Paracetamol/tramadol association: The easy solution for mild-moderate pain. *Minerva Med*. 2008;99(4):369–90.
20. Raffa R. Pharmacological aspects of successful long-term analgesia. *Clin Rheumatol*. 2006;25(Suppl 1):9–15.
21. Tallarida RJ, Raffa RB. Testing for synergism over a range of fixed ratio drug combinations: Replacing the isobologram. *Life Sci*. 1996;58(2):23–8.
22. Filitz J, Ihmsen H, Günther W, Tröster A, Schwilden H, Schüttler J, et al. Supra-additive effects of tramadol and acetaminophen in a human pain model. *Pain* 2008;136(3):262–70.
23. Ultracet (tramadol hydrochloride and acetaminophen tablets): Side effects, interactions, warning, dosage & uses. RxList [Internet]. 2016 [cited 2016 Aug 10]. Available from: <http://www.rxlist.com/ultracet-drug.htm>.
24. Pergolizzi JV, van de Laar M, Langford R, Mellinshoff HU, Merchante IM, Nalamachu S, et al. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination in the treatment of moderate to severe pain. *J Pain Res*. 2012;5:327–46.
25. Fricke JR, Hewitt DJ, Jordan DM, Fisher A, Rosenthal NR. A double-blind placebo-controlled comparison of tramadol/acetaminophen and tramadol in patients with postoperative dental pain. *Pain* 2004;109(3):250–7.
26. Alfano G, Grieco M, Forino A, Meglio G, Pace MC, Iannotti M. Analgesia with paracetamol/tramadol vs. paracetamol/codeine in one day-surgery: A randomized open study. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2011;15(2):205–10.
27. Medve RA, Wang J, Karim R. Tramadol and acetaminophen tablets for dental pain. *Anesth Prog* [Internet]. 2001 [cited 2014 Dec 11];48(3):79–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2007376/>
28. Harirforoosh S, Asghar W, Jamali F. Adverse effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs: an update of gastrointestinal, cardiovascular and renal complications. *J Pharm Pharm Sci Publ Can Soc*. 2013;16(5):821–47.