

## The Effect of Rectal Acetaminophen on Postoperative Pain Control

Farhad Heshmati, MD

Heydar Nouroozinia, MD

Ali-Reza Mahoori, MD

Mitra Gorji Rad, MD

### ABSTRACT

**Introduction:** Like that seen in adults, under treatment of acute pain occurs in substantial percentage of children. Control of postoperative pain is important in the pediatric patients because poor pain control may result in increase morbidity or mortality. One of the most important and safe route for postoperative pain control in pediatrics, is rectal administration of acetaminophen. The aim of this study was to compare the analgesic and side effects of rectal acetaminophen and intravenous pethidine.

**Materials and Methods:** A randomized controlled trial was performed in 60 ASA I, pediatric patients (aged 1-10 years) candidate to minor abdominal surgery, under general anesthesia, given either acetaminophen 20mg/kg rectally after induction of general anesthesia, and intravenous pethidine 0.3 mg/kg at the end of operation. Analgesic efficacy was assessed using Faces Score. Extra pethidine was administered if Faces Score was  $\geq$  or = 3.

**Results:** We analyzed data of all patients. There are no statistical differences regarding weight and age among two groups. Faces scores did not differ between acetaminophen and pethidine group at recovery room, 2 and 4 hour after operation ( $p > 0.05$ ). Mean pethidine requirement also did not differ among two groups ( $5.5 \pm 0.4$  in acetaminophen group vs.  $5.7 \pm 0.7$  in pethidine group and  $p > 0.05$ ).

**Conclusion:** Administration of 20 mg/kg of rectal acetaminophen has a clear analgesic effect in minor surgery in children if administered at the induction of anesthesia. Moreover, children with adequate analgesia with acetaminophen have less postoperative pain scores, and nausea and vomiting.

**Key words:** Rectal acetaminophen, Pediatric surgery, Post operative analgesia.

## بررسی میزان تأثیر استفاده از استامینوفن رکتال در کاهش درد بعد از عمل کودکان

دکتر فرهاد حشمتی

دانشیار گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

دکتر حیدر نوروزی‌نیا

دانشیار گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

دکتر علیرضا ماهوری

استادیار گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

دکتر میترا گرگی راد

پزشک عمومی

## چکیده

**مقدمه:** همانند بعضی از بزرگسالان، درمان ناکافی درد بعد از عمل در کودکان نیز دیده می‌شود. کنترل درد بعد از عمل در کودکان مهم است، چرا که کنترل ناکافی درد میزان مورتالیتی و موربیدیتی را افزایش می‌دهد. یکی از روش‌های ساده و بی‌خطر کنترل درد بعد از عمل، تجویز استامینوفن به صورت رکتال است. هدف از این مطالعه مقایسه بی‌دردی حاصله و عوارض احتمالی تجویز استامینوفن رکتال با روش روتین ما یعنی تجویز پتیدین وریدی است.

**مواد و روش‌ها:** در یک کارآزمایی بالینی<sup>۱</sup> ۶۰ بیمار کودک در کلاس فیزیکی ASA I و سنین بین ۱۰-۱ سال کاندیدای اعمال جراحی کوچک شکم با حداکثر طول مدت ۱ ساعت تحت بیهوشی عمومی، در دو گروه مورد مطالعه قرار گرفتند. در یک گروه استامینوفن رکتال با دوز ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم، پس از القاء بیهوشی و در گروه دیگر پتیدین داخل وریدی ۰/۳ میلی‌گرم/کیلوگرم در انتهای عمل داده شد. کیفیت ضد دردی با استفاده از نمره‌بندی فیسز<sup>۲</sup> مورد ارزیابی قرار گرفت. در صورت نمره درد بالای ۳ در هر دو گروه پتیدین اضافی تجویز و ثبت شد.

**نتایج:** دو گروه از نظر سن و وزن اختلاف معنی‌داری نداشتند. نمره درد در گروه مطالعه و گروه کنترل در ریکاوری، ۲ و ۴ ساعت بعد از عمل در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. ( $p > 0/05$ ) میانگین پتیدین مصرفی بعد از عمل نیز در دو گروه با هم تفاوتی نداشت. ( $0/4 \pm 0/5$  در گروه مطالعه در مقابل  $0/7 \pm 0/7$  در گروه کنترل ( $p > 0/05$ ))

**بحث:** تجویز دوز ۲۰ میلی‌گرم/کیلوگرم از استامینوفن رکتال در مرحله القاء بیهوشی دارای اثرات مشخص بی‌دردی در اعمال جراحی مینور است. علاوه بر این کودکانی که درد پس از عمل کمتری دارند تهوع و استفراغ کمتری نیز خواهند داشت.

**کل واژگان:** استامینوفن رکتال، جراحی اطفال، درد بعد از عمل.

<sup>۱</sup> . Randomized controlled trial (= RCT)

<sup>۲</sup> . Faces

## مقدمه

بنا به تعریف انجمن جهانی، درد احساسی ناخوشایند و تجربه‌ای حسی همراه با آسیب بالقوه و یا واقعی بافتی است. اکنون به خوبی پذیرفته شده که می‌بایستی به درد توجه و آن را به صورت ایمن و مؤثر در بزرگسالان، اطفال و بیماران کربتیکیال کنترل کرد. متأسفانه درد بعد از عمل در اطفال به خوبی اداره نمی‌شود.<sup>(۱)</sup> همانند بعضی از بزرگسالان، درمان ناکافی درد بعد از عمل در کودکان نیز دیده می‌شود.<sup>(۲)</sup> شرایط آناتومیکی، فیزیولوژیک، فارماکودینامیک و فارماکوکینتیک کودکان، موانعی برای درمان مؤثر درد بعد از عمل هستند.<sup>(۳)</sup> کنترل درد بعد از عمل در اطفال مهم است، چرا که کنترل ناکافی درد میزان مورتالیتی و موربیدیتی را افزایش می‌دهد.<sup>(۴)</sup> یکی از مهم‌ترین موانعی که موجب کنترل ناکافی درد در کودکان می‌شود، وجود این تفکر است که اطفال درد را احساس نمی‌کنند. امروزه افزایش اطلاعات در مورد فیزیولوژی درد و آگاهی از فارماکولوژی و فارماکودینامیک داروهای کنترل‌کننده آن، کنترل درد کودکان را آسان‌تر کرده است.<sup>(۵)</sup>

برای کنترل دردهای خفیف کودکان، استفاده دهانی دارو توصیه می‌شود ولی برای دردهای شدیدتر از روش‌های داخل وریدی استفاده می‌گردد. بهتر است در اطفال از روش داخل عضلانی استفاده نشود زیرا که درد سوزن ممکن است درد کودکان را تحت‌الشعاع قرار دهد. استفاده از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی باعث بهبود درد و کاهش استفاده از مخدرها در مرحله بعد از عمل می‌گردد.<sup>(۶)</sup> از آنجا که تجویز مخدرها، دارای عوارض و اثرات جانبی همچون تهوع و استفراغ، افت فشار خون، تضعیف تنفس، راکسیون‌های آلرژیک و خارش است<sup>(۷)</sup> و این عوارض مخصوصاً در کودکان ممکن است خطراتی

نیز به دنبال داشته باشد، لذا سعی می‌شود در کودکان از تجویز مخدرها امتناع گردد. اخیراً در بعضی از مطالعات استفاده از استامینوفن به صورت رکتال پیشنهاد شده است<sup>(۶، ۸، ۹)</sup>. استامینوفن از داروهای تب‌بر و ضد درد ساده است که در اشکال دارویی، آمپول، شربت، قرص و شیاف مورد استفاده قرار می‌گیرد. استامینوفن خوراکی سریعاً و به طور کامل از مجاری گوارشی جذب می‌شود، جذب رکتال دارو متغیر است و به طور وسیعی در اکثر بافت‌های بدن منتشر می‌شود. نیمه عمر دارو ۴-۱ ساعت است. شروع اثر دارو ۳۰-۱۵ دقیقه بوده و در طی ۱-۱/۵ ساعت به اوج اثر خود می‌رسد. طول اثر دارو ۶-۴ ساعت است. این دارو ساخت پروستاگلاندین‌ها را مهار کرده و به درجات کمتری ایمپالس‌های درد را در مجاری انتقال محیطی بلوک می‌کند و به این طریق موجب تسکین درد می‌شود. در یک مطالعه اثرات بی‌دردی استامینوفن وریدی و خوراکی با مپریدین عضلانی مقایسه شده و از نظر زمان ترخیص از ریکآوری یافته‌های این بررسی گروه استامینوفن ۱۰ دقیقه زودتر از گروه مپریدین نمره ترخیص از ریکآوری داشتند<sup>(۱۰)</sup>. در مطالعه دیگری که در اعمال جراحی بزرگ از استامینوفن رکتال استفاده کرده بودند، دریافتند که کاهش مطلوبی در درد بعد از عمل وجود نداشته و همه بیماران به مورفین نیاز پیدا کردند.<sup>(۱۱)</sup> در مطالعه مشابهی که در کودکان تحت عمل تانسلیکتومی انجام گرفت، در تجویز دوز بالای استامینوفن همچنان نمره درد بالا و نیاز به مخدر بیشتر بود.<sup>(۱۲)</sup> با توجه به وجود مغایرت‌ها در مطالعات مختلف و از آنجا که همیشه کنترل درد در کودکان برای ما مشکل‌ساز بوده است بر آن شدیم تا مطالعه‌ای را در مورد تجویز استامینوفن به صورت رکتال در

حدوداً این مدت است و چون هدف تأمین بی‌دردی بعد از عمل است، به نظر می‌رسد زمان مناسبی خواهد بود. در گروه دوم (گروه کنترل) ۵ دقیقه قبل از خاتمه عمل، مپریدین ۰/۳ میلی‌گرم / کیلوگرم رقیق شده به عنوان آنالژزیک به طور آهسته از راه ورید تزریق شد و علت انتخاب این زمان برای تجویز دارو، استفاده از اوج اثر بی‌دردی مپریدین بود. بیماران هر دو گروه در اتاق ریکاوری، ۲ و ۴ ساعت بعد در بخش بستری توسط مجری طرح که از نوع گروه‌های مورد مطالعه و داروهای تجویز شده اطلاعی نداشت از نظر درد به وسیله نمره‌بندی فیسز<sup>۳</sup> مورد بررسی قرار گرفتند. (شکل شماره ۱) در صورت نمره درد بالای ۳ در هر دو گروه پتیدین اضافی تجویز و ثبت شد.

ضمن بررسی درد مطابق نمره فوق، نسبت به شدت درد بیماران نمرات بین صفر (نشانه بی‌دردی کامل) و نمره شش (نشانه حداکثر شدت درد) منظور شده و ضمن ثبت و درج نتایج فوق در برگ مخصوص، بیماران از نظر میزان شیوع تهوع و استفراغ، وضعیت تنفس و ضربان قلب و نیاز به ضد درد مخدری مورد بررسی قرار گرفتند. داده‌ها سپس با استفاده از آزمون‌های آماری تست تی<sup>۴</sup> و کای - اسکوار<sup>۵</sup> بر حسب تناسب مورد آنالیز آماری قرار گرفتند.

### نتایج

در این مطالعه تعداد ۶۰ بیمار که شرایط ورود به طرح را داشتند به صورت تصادفی به دو گروه ۳۰ نفری تقسیم شدند، گروه الف (گروه مپریدین) و گروه ب (گروه استامینوفن) در ضمن هیچ بیماری از مطالعه

اعمال جراحی مینور شکمی انجام دهیم و نتایج بی‌دردی حاصله و عوارض احتمالی آن را با روش روتین که تجویز مپریدین وریدی است مقایسه کنیم.

### مواد و روش‌ها

بعد از تأیید کمیته اخلاقی دانشگاه و اخذ رضایت کتبی از والدین بیماران، در یک کارآزمایی بالینی دو سو کور، ۶۰ کودک سالم کاندیدای اعمال جراحی الکتیو کوتاه مدت (ترمیم فتق، اورکیوپکسی و هیدروسلکتومی) با بیهوشی عمومی، در کلاس فیزیکی ASA-I و رده سنی ۱ تا ۱۰ سال، در دو گروه مطالعه (۳۰ نفر) و کنترل (۳۰ نفر) مورد مطالعه قرار گرفتند. کلیه بیماران قبل از القاء بیهوشی، سرم رینگر ۵ میلی‌لیتر / کیلوگرم به عنوان حجم جبرانی داخل عروقی دریافت کرده و آتروپین ۱۰ میکروگرم / کیلوگرم و فنتانیل ۱ میکروگرم / کیلوگرم به عنوان پره مدیکاسیون دریافت کردند. القاء بیهوشی با ۶ میلی‌گرم / کیلوگرم تیوپنتال سدیم به عنوان هوشبر وریدی و آتراکوریوم ۰/۶ میلی‌گرم / کیلوگرم برای سهولت لوله‌گذاری داخل تراشه انجام گرفت. نگه‌داری بیهوشی با هوشبر استنشاقی هالوتان و مخلوط گازی اکسیژن و نایتروس اکساید ادامه یافت. در گروه اول (گروه مطالعه)، بعد از لوله‌گذاری داخل تراشه و ثبات یافتن وضعیت بیمار<sup>۲</sup>، شیاف استامینوفن با دوز ۲۰ میلی‌گرم / کیلوگرم بعد از مرطوب کردن در آب سرد، به صورت رکتال کار گذاشته شد. علت اینکه زمان گذاشتن شیاف در رکتوم کودکان حدوداً ۳۰ تا ۴۵ دقیقه قبل از اتمام عمل جراحی انتخاب گردید، به این دلیل است که اوج شروع بی‌دردی دارو

<sup>3</sup>. Faces score

<sup>4</sup>. t-test

<sup>5</sup>. Chi-square

<sup>1</sup>. American Society of Anesthesiologists

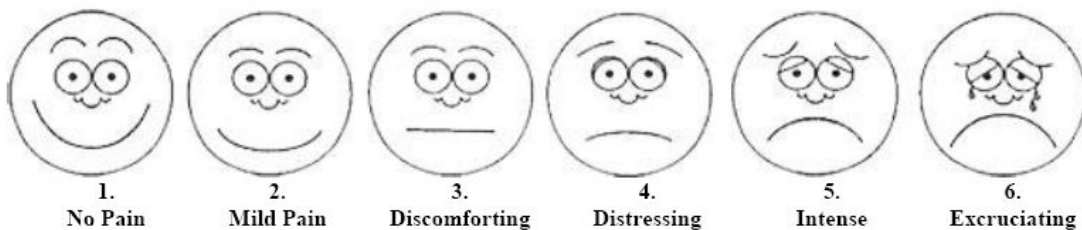
<sup>2</sup>. stable

جدول شماره ۱- میانگین شدت درد بعد از عمل در دو گروه شاهد و مطالعه (میانگین  $\pm$  انحراف معیار)

گروه‌های مورد مطالعه	ریکاوری	۲ ساعت بعد از عمل	۴ ساعت بعد از عمل
گروه پتیدین	$2/27 \pm 0/94$	$2/6 \pm 0/6$	$3/4 \pm 0/9$
گروه استامینوفن	$2/30 \pm 0/91$	$2/4 \pm 0/7$	$3 \pm 1/2$

جدول شماره ۲ - میانگین کل پتیدین مصرفی دو گروه شاهد و مطالعه (میانگین  $\pm$  انحراف معیار)

میانگین کل پتیدین مصرفی میلی گرم / کیلوگرم	گروه های مورد مطالعه
$5/7 \pm 0/7$	گروه پتیدین
$5/5 \pm 0/4$	گروه استامینوفن
$0/42$	p value



شکل شماره ۱- فیسز اسکور

جدول شماره ۳: مقایسه تغییرات فشار خون، میزان اشباع اکسیژن و تعداد ضربان قلب در دو گروه شاهد و مطالعه

تغییرات	گروه مطالعه	گروه شاهد	p value
فشارخون سیستولیک در ریکاوری میلی‌متر جیوه	101 ± 5	100 ± 7	0/681
فشار خون سیستولیک ۲ ساعت بعد از عمل میلی‌متر جیوه	100 ± 5	99 ± 6	0/379
فشارخون سیستولیک ۴ ساعت بعد از عمل میلی‌متر جیوه	112 ± 15	96 ± 5	0/00
اشباع اکسیژن شریانی در ریکاوری (%)	98 ± 3	97 ± 1	0/006
اشباع اکسیژن شریانی ۲ ساعت بعد از عمل (%)	97 ± 0	98 ± 6	0/416
اشباع اکسیژن شریانی ۴ ساعت بعد از عمل (%)	97 ± 0	97 ± 0	—
تعداد ضربان قلب در دقیقه (ریکاوری)	122 ± 4	125 ± 7	0/76
تعداد ضربان قلب در دقیقه ۲ ساعت بعد از عمل	123 ± 4	126 ± 6	0/12
تعداد ضربان قلب در دقیقه ۴ ساعت بعد از عمل	131 ± 7	127 ± 5	0/48

مرحله ۲ ساعت بعد از عمل ۳ نفر بودند (۱۰٪) و در گروه استامینوفن این میزان صفر بود (۰٪) ( $P=0/05$ ) که از نظر آماری معنی‌دار نبود، اما میزان تهوع و استفراغ در گروه مپریدین در مرحله ۴ ساعت بعد از عمل ۱۳ نفر بودند (۴۳٪) و در گروه استامینوفن این میزان ۵ نفر بود (۱۶/۶٪) ( $p=0/24$ ) که از نظر آماری معنی‌دار بود.

درد کودکان بر اساس نمرات فیسز اسکور مورد بررسی قرار گرفت. در گروه مپریدین در مرحله ریکاوری میانگین این شاخص  $2/27 \pm 0/94$  و در گروه استامینوفن  $2/30 \pm 0/91$  بود که با  $p=0/89$  از نظر آماری معنی‌دار نبود و در مرحله ۲ ساعت بعد از عمل در گروه مپریدین این شاخص  $2/6 \pm 0/6$  و در گروه استامینوفن  $2/4 \pm 0/7$  بود که با  $p=0/48$  از لحاظ

حذف نگردید. در هر دو گروه متغیرهای سن، وزن، فشار خون شریانی، ضربان قلب، تهوع و استفراغ، درصد اشباع اکسیژن خون شریانی و درد کودکان در ۳ مرحله ریکاوری، ۲ و ۴ ساعت بعد از عمل مورد بررسی قرار گرفتند.

میانگین سنی بیماران در گروه الف (گروه مپریدین)  $5/5 \pm 0/4$  و گروه ب (گروه استامینوفن)  $5 \pm 0/8$  و میانگین وزن آنان در گروه مپریدین  $15 \pm 4$  و گروه استامینوفن  $14 \pm 6$  بوده است که از نظر آماری اختلاف نداشتند ( $p>0/05$ ). در گروه مپریدین (گروه الف) میزان تهوع و استفراغ در مرحله ریکاوری ۱ مورد بود (۳/۳٪) و در گروه استامینوفن (گروه ب) صفر بود (۰٪) ( $P=0/05$ ) که از نظر آماری معنی‌دار نبود، میزان تهوع و استفراغ در گروه مپریدین در

می‌رفت که بعد از ۲ ساعت درد بیماران شروع شود و همان‌طوری که آمار نشان داده است در مرحله سوم بررسی کودکان درد داشتند.

در مطالعه بیرمنگهام و همکارانش برای ایجاد بی‌دردی بعد از عمل در کودکان از استامینوفن رکتال با دوزهای ۱۰-۲۰-۳۰ میلی‌گرم / کیلوگرم استفاده شده بود و به این نتیجه رسیدند که با دوز ۳۰ میلی‌گرم / کیلوگرم نتیجه مطلوب حاصل شد.<sup>(۱۳)</sup> در مطالعه دیگری نیز محققان از استامینوفن رکتال با دوزهای ۱۰، ۲۰ و ۳۰ میلی‌گرم / کیلوگرم بعد از القاء بیهوشی استفاده کردند و به این نتیجه رسیدند که در دوزهای ۱۰ و ۲۰ اثر بی‌دردی مناسبی حاصل نشده و در دوز ۳۰ نیز نتیجه نسبتاً مطلوبی ایجاد شده و پیشنهاد کردند برای کسب نتیجه رضایت‌بخش از دوز ۴۰ میلی‌گرم / کیلوگرم استفاده گردد.<sup>(۱۴)</sup>

در مطالعه ما با دوز ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم نیز بی‌دردی مطلوب تا ۴ ساعت بعد از عمل حاصل شد که احتمالاً به علت انتخاب بیماران با اعمال جراحی مینور و استفاده مناسب از دارو و تنظیم اوج اثر دارو برای زمان شروع بی‌دردی بیمار بوده است. در مطالعه کورپلا<sup>۱</sup> و همکارانش در واحد مراقبت‌های بعد از بیهوشی، نمره درد بیمارانی که دوزهای ۴۰ و ۶۰ میلی‌گرم / کیلوگرم دریافت کرده بودند در مقایسه با گروهی که دوزهای ۲۰ میلی‌گرم / کیلوگرم دریافت کرده بودند به طور قابل توجهی کمتر بود. استامینوفن با دوزهای ۶۰-۴۰ میلی‌گرم / کیلوگرم باعث کاهش نیاز به داروهای مخدر در اطفال شده بود. ۳۳٪ از کودکانی که دارونما دریافت کرده بودند بعد از عمل تهوع و استفراغ داشتند که در مقایسه با آن گروهی که استامینوفن ۶۰-۴۰ میلی‌گرم / کیلوگرم دریافت کرده

آماری معنی‌دار نبود و در مرحله ۴ ساعت بعد از عمل این شاخص در گروه مپریدین  $3/4 \pm 0/9$  و در گروه استامینوفن  $3 \pm 1/2$  بود که از نظر آماری اختلاف معنی‌داری وجود نداشت (جدول شماره ۱).

میانگین پتیدین مصرفی بعد از عمل نیز در دو گروه با هم تفاوتی نداشت. ( $5/5 \pm 0/4$ ) در گروه مطالعه در مقابل  $5/7 \pm 0/7$  در گروه کنترل با  $p > 0/05$  (جدول شماره ۲).

تغییرات فشار خون، ضربان قلب و درصد اشباع اکسیژن خون شریانی در ۳ مرحله در هر دو گروه اندازه‌گیری شد که در جدول شماره ۳ مشخص گردیده است.

### بحث و نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که استفاده از استامینوفن برای پیشگیری از درد در مرحله ریکاوری همانند مپریدین کاملاً موثر بوده و در هر دو گروه نمرات درد در حد پایین بود. کودکان آرام و بدون درد بوده و نیازی به تجویز ضد درد نداشتند. در مرحله ۲ ساعت بعد از عمل نیز هر دو گروه نمره درد زیر ۳ داشتند و کودکان نسبتاً آرام و بی‌سر و صدا بودند و رضایت والدین نیز جلب شده بود ولی در مرحله ۴ ساعت بعد از عمل در هر دو گروه نمرات درد از ۳ بالاتر بود و کودکان در هر دو گروه درد داشتند و تجویز ضد درد اضافی الزامی بود. این مسأله نشان‌دهنده آن است که تجویز مپریدین وریدی در آخر عمل مانند استامینوفن رکتال تا ۲ ساعت درد بیماران را کنترل کرده و بعد از آن مدت که طول مدت اثر داروها تمام شده بود درد نسبی شروع شده و تجویز داروی ضد درد الزامی بوده است. مپریدین که به صورت وریدی در آخر عمل تجویز شده بود دارای حداکثر بی‌دردی یک ساعته است و انتظار آن

<sup>1</sup> . Korpela R

مجله آنستزیولوژی و مراقبت‌های ویژه ایران / سال سی‌ام، دوره دوم، شماره ۶۳، شماره ۳ و ۴ سال ۱۳۸۷

بودند ۳٪ بود.<sup>(۶)</sup> ما در مطالعه خود دوز شیاف استامینوفن را با مروری که به مطالعات دیگران داشتیم، ۲۰ میلی‌گرم / کیلوگرم انتخاب کردیم و علت انتخاب حداقل دوز دارو ترس از احتمال تجمع دارو یا سمیت آن و عدم امکانات سنجش سطح پلاسمایی آن بوده است. در صورتی که در مطالعه ما با توجه به اینکه عمل‌ها کوتاه مدت بودند در مرحله ریکاوری نیاز به مخدر وجود نداشت. در مطالعه ما میزان فراوانی تهوع و استفراغ در ریکاوری ۰٪ در ۲ ساعت بعد از عمل، ۱۰٪ و ۴ ساعت بعد از عمل ۱۶/۶٪ بود که در مقایسه با مطالعه کورپلا<sup>(۶)</sup> که ۳٪ بود افزایش قابل توجهی را نشان می‌دهد که به نظر می‌رسد استفاده از پروپوفول و سووفلوران در مطالعه آنها در کاهش تهوع و استفراغ تأثیر بسزایی داشته، در صورتی که ما در مطالعه خود از هالوتان استفاده کرده بودیم.



## REFERENCES

1. Fisher SM. Postoperative pain management in pediatrics. *Br J Perioper Nurse*, 2000; 10(2), 80- 4.
2. American Academy of Pediatrics. Committee on Psychosocial Aspects of Child and Family Health; Task Force on Pain in Infants, Children, and Adolescents. The assessment and management of acute pain in infants, children, and adolescents. *Pediatrics*. 2001 Sep; 108(3):793-7.
3. Berde CD, Sethna NF: Analgesics for the treatment of pain in children. *N Engl J Med*. 2002 Oct 3; 347(14):1094-103.
4. Cass LJ, Howard RF. Respiratory complications due to inadequate analgesia following thoracotomy in a neonate. *Anaesthesia*. 1994 Oct; 49(10):879-80.
5. Kost- Byerly S. New concepts in acute and extended postoperative pain management in children. *Anesthesiol Clin North America*. 2002; 20(1):115-35.
6. Korpela R, Korvenoja P, Mereloja OA. Morphine- sparing effect of acetaminophen in pediatric day-case surgery. *Anesthesiology* 1999, 91(2): 442-7.
7. Kazuhikd Feekuda. Intravenous opioid Anesthetics. In: Miller RD. *Miller's Anesthesia*, 5<sup>th</sup> ed. Churchill Livingstone, 2005; 392- 399.
8. Anderson BL, Van Lingen RA, Hansen TG, Lin YC, Holford NH. Acetaminophen developmental pharmacokinetics in premature neonates and infants: a pooled population analysis. *Anesthesiology* 2002, 96(6): 1336-45.
9. van der Marel CD, van Lingen RA, Pluim MA, Scoones G, van Dijk M, Vaandrager JM, Tibboel D. Analgesic efficacy of rectal versus oral acetaminophen in children after major craniofacial surgery. *Clin Pharmacol Ther*. 2001 Jul; 70(1):82-90.
10. Alhashemi JA, Daghistani MF. Effects of intraoperative i.v. acetaminophen vs i.m. meperidine on post-tonsillectomy pain in children. *Br J Anaesthesia* 2006; 96(6): 790-5.
11. van der Marel CD, Peters JW, Bouwmeester NJ, Jacqz-Aigrain E, van den Anker JN, Tibboel D. Rectal acetaminophen does not reduce morphine consumption after major surgery in young infants. *British Journal of Anaesthesia* 2007; 98(3): 372- 9.
12. Owczarzak V, Haddad J Jr. Comparison of oral versus rectal administration of acetaminophen with codeine in postoperative pediatric adenotonsillectomy patients. *Laryngoscope*. 2006 Aug; 116(8):1485-8.
13. Birmingham PK, Tobin MJ, Henthorn TK, Fisher DM, Berkelhamer MC, Smith FA, Fanta KB, Coté CJ. Twenty-four - hour pharmacokinetics of rectal acetaminophen in children: an old drug with new recommendations. *Anesthesiology* 1997; 87(2): 244-52.
14. Montgomery CJ, McCormack JP, Reichert CC, Marsland. Plasma concentrations after high-dose (45mg/kg) rectal acetaminophen in children. *Can J Anaesth*. 1995 Nov; 42(11):982-6.