



**PENGARUH PARASETAMOL DOSIS ANALGESIK
TERHADAP KADAR SERUM GLUTAMAT OKSALOASETAT
TRANSAMINASE TIKUS WISTAR JANTAN**

JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA

**Disusun untuk memenuhi sebagian persyaratan
guna mencapai gelar sarjana strata-1 kedokteran umum**

**ALIF ADLAN ZULIZAR
G2A 009 134**

**PROGRAM PENDIDIKAN SARJANA KEDOKTERAN
FAKULTAS KEDOKTERAN
UNIVERSITAS DIPONEGORO
2013**

LEMBAR PENGESAHAN JURNAL MEDIA MEDIKA MUDA KTI

**PENGARUH PARASETAMOL DOSIS ANALGESIK TERHADAP KADAR
SERUM GLUTAMAT OKSALOASETAT TRANSAMINASE TIKUS
WISTAR JANTAN**

Disusun oleh:

**ALIF ADLAN ZULIZAR
G2A 009 134**

Telah disetujui

Semarang, 3 September 2013

Pembimbing,



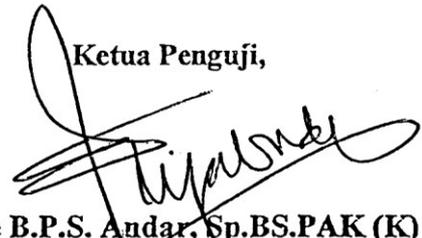
**dr. Witjaksono, M.Kes, Sp.An (K)
NIP. 195008161977031001**

Penguji,



**dr. Widya Istanto Nurcahyo, SpAn, KAKV, KAR
NIP. 196604231997031001**

Ketua Penguji,



**dr. Erie B.P.S. Andar, Sp.BS.PAK (K)
NIP. 195412111981031014**

PENGARUH PARASETAMOL DOSIS ANALGESIK TERHADAP KADAR SERUM GLUTAMAT OKSALOASETAT TRANSAMINASE TIKUS WISTAR JANTAN

Alif Adlan Zulizar¹, Witjaksono²

ABSTRAK

Latar belakang: Parasetamol digunakan untuk menangani keadaan nyeri akut pasca operasi. Pada dosis yang direkomendasikan parasetamol dianggap aman. Namun penggunaan parasetamol diatas rentang dosis terapi dapat menyebabkan gangguan hati. Kerusakan sel hati secara jelas akan mempengaruhi kadar SGOT. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh parasetamol dosis analgesik terhadap kadar SGOT tikus wistar jantan.

Metode: Penelitian ini menggunakan bentuk penelitian eksperimental dengan pendekatan *Post-Test Only Control Group Design* yang menggunakan tikus Wistar Jantan sebagai objek penelitian. Terdapat 3 kelompok penelitian yaitu kelompok kontrol, kelompok yang diberikan parasetamol dosis analgesik selama 2 hari dan kelompok yang diberikan parasetamol selama 4 hari. Normalitas data diuji dengan *Shapiro Wilks*. Data dianalisis dengan *independent t test* dan *one way Anova* yang dilanjutkan uji *LSD*.

Hasil: Uji *independent t test* menunjukkan kenaikan yang signifikan ($p < 0,05$) antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang diberi parasetamol dosis analgesik selama 2 hari. Selain itu, terdapat peningkatan yang signifikan ($p < 0,05$) antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang diberi parasetamol dosis analgesik selama 4 hari. Uji *one way Anova* menunjukkan kenaikan yang signifikan ($p < 0,05$) antara semua kelompok. Akan tetapi pada kelompok tidak didapatkan kenaikan signifikan antara kedua kelompok perlakuan yang diberi parasetamol dosis analgesik selama 2 hari dan 4.

Kesimpulan: Pemberian parasetamol dosis analgesik dapat meningkatkan kadar SGOT.

Kata kunci: SGOT, parasetamol, analgesik, nyeri akut pasca operasi

¹ Mahasiswa Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

² Staf pengajar bagian Anestesi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

ABSTRACT

Background: Paracetamol is used to handle the situation of acute post-operative pain. At the recommended dose of paracetamol is considered safe. However, the over-use of therapeutic doses of paracetamol can cause liver disorders. Liver cell damage clearly will affect the levels of SGOT. This study aimed to determine the effect of paracetamol analgesic doses on levels of SGOT male Wistar rats.

Method: This study used an experimental research with Post-Test Only Control Group Design approach which treated Male Wistar as a research object. There were 3 groups of study; control group, the group given paracetamol analgesic doses for 2 days and the group given paracetamol for 4 days. Normality data testing was using Shapiro Wilks. Data were analyzed by independent t-test and one-way ANOVA followed by LSD test.

Results: The independent t-test showed a significant increase ($p < 0.05$) between the control group and the treatment group given paracetamol analgesic dose for 2 days. In addition, there is a significant increase ($p < 0.05$) between the control group and the treatment group given paracetamol analgesic doses for 4 days. One way ANOVA test showed a significant increase ($p < 0.05$) among all groups. However, the group did not obtain a significant increase between the two treatment groups given paracetamol analgesic dose for 2 days and 4 days.

Conclusion: The use of paracetamol analgesic doses can increase SGOT.

Keywords: SGOT, paracetamol, analgesic, acute post-operative pain.

PENDAHULUAN

Parasetamol atau asetaminofen telah ditemukan sebagai obat analgesik yang efektif lebih dari satu abad yang lalu tepatnya pada tahun 1893, tetapi hingga sekarang para ahli tidak henti-hentinya meneliti mekanisme kerja dari obat tersebut. Parasetamol adalah obat analgesik dan antipiretik yang populer di masyarakat luas, bahkan mungkin dapat dikategorikan sangat terkenal. Parasetamol sangat mudah didapatkan secara bebas di warung-warung, apotek, rumah sakit dan semua sarana pelayanan kesehatan lainnya. Obat ini terkenal dimasyarakat sebagai pelega sakit kepala, sakit ringan, serta demam.¹

Parasetamol adalah metabolit fenasetin yang bertanggung jawab terhadap efek analgesiknya. Obat ini merupakan penghambat prostaglandin yang lemah pada jaringan perifer dan tidak memiliki efek antiinflamasi yang bermakna.² Parasetamol umumnya digunakan di masyarakat sebagai penurun demam. Dosis terapi yang digunakan biasanya 500mg.³

Parasetamol juga digunakan dalam dunia kedokteran sebagai obat untuk meredakan nyeri, yaitu mengurangi nyeri ringan sampai sedang.³ Begitu juga dalam kedokteran anastesi, parasetamol mulai banyak digunakan terutama untuk pereda rasa nyeri akut pasca operasi. Parasetamol merupakan analgesik yang telah terbukti efek analgesik dan antipiretiknya, demikian pula dengan keamanannya. Obat ini mempunyai aktivitas sebagai analgesik, tetapi aktivitas antiinflamasinya sangat lemah. Pada *Cochrane Database Syst Rev* (2008) serta *Cochrane Database Syst Rev* (2007), telah berhasil dibuktikan secara sistematis dan terstruktur bahwa parasetamol mampu menekan rasa nyeri pasca operasi dengan baik dengan efek samping yang jauh lebih rendah dibandingkan *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs* (NSAID).^{4,5}

Pada sebuah Uji klinis acak telah dibandingkan efikasi dan keamanan tablet kombinasi tramadol HCl 37,5 mg/parasetamol 325 mg dengan kapsul tramadol HCl 50 mg pada terapi nyeri pascabedah setelah operasi tangan rawat jalan dengan anastesi regional intravena, ditemukan bahwa parasetamol memberikan efikasi sebagai analgesik yang sebanding dengan tramadol kapsul, dengan profil

keamanan yang lebih baik, pada pasien yang mengalami nyeri pascabedah operasi tangan rawat jalan.⁶ Sedangkan dalam studi lain, dibandingkan pemberian parasetamol pada 80 pasien yang akan menjalani pembedahan Caesar. Disebutkan pada hasil studi bahwa pemberian parasetamol intravena pascaoperasi caesar efektif untuk penanganan nyeri pasca operasi caesar.⁷

Pada dosis yang direkomendasikan, parasetamol tidak mengiritasi lambung, mempengaruhi koagulasi darah, atau memengaruhi fungsi ginjal. Namun dari semua kelebihan parasetamol obat ini juga memiliki beberapa kekurangan dan efek samping. Pada dosis yang besar (lebih dari 2000 mg per hari) dapat meningkatkan risiko gangguan pencernaan bagian atas. Selain itu, penggunaan parasetamol diatas rentang dosis terapi dapat menyebabkan gangguan hati.⁸

Parasetamol merupakan penyebab utama dari penyakit gagal hati akut di Amerika Serikat, dan hampir setengah dari kasus tersebut disebabkan oleh overdosis yang tidak sengaja. Obat ini umumnya dianggap aman, tetapi dosis tinggi dapat mematikan. Pada tahun 2006, *American Association of Poison Control Centers* mencatat hampir 140.000 keracunan dikaitkan dengan parasetamol dimana lebih dari 100 pasien meninggal. Menurut pernyataan dari *American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)*, kejadian parasetamol terkait dengan toksisitas hati menjadi penyebab paling umum dari gagal hati akut.⁹

Kasus yang sama juga dilaporkan terjadi di Inggris. Tercatat keracunan akibat parasetamol terus meningkat dari tahun 1950 hingga pertengahan 1970-an, sehingga parasetamol telah menjadi zat yang paling sering untuk percobaan bunuh diri. Di Oxford, Inggris, proporsi overdosis dengan parasetamol meningkat dari 14,3% pada tahun 1976 menjadi 42% pada tahun 1990. Pada tahun 1993, 47,8% dari semua yang terlibat overdosis adalah kasus parasetamol. Hal ini juga semakin umum di Negara Denmark dan Australia. Di skotlandia, tingkat overdosis parasetamol meningkat hampir 400% antara tahun 1981-1983 dan 1991-1993.¹⁰

Pada penelitian sebelumnya, telah dibuktikan bahwa penggunaannya parasetamol dalam dosis besar dan jangka waktu lama dapat meningkatkan resiko hepatotoksik. Hasil penelitian yang dilakukan Heirmayani dalam

“Toksikohepatologi Hati Mencit Pada Pemberian Parasetamol” disebutkan bahwa pemberian parasetamol dosis normal optimum menyebabkan terjadinya peningkatan lesio kematian hepatosit berupa nekrosa sementara lesio degeneratifnya menurun.¹¹ Hasil penelitian lain yang dilakukan oleh Putri Paramita S dalam “Kadar Serum Aspartat Aminotransferase dan Alanin Aminotransferase Pada Tikus Wistar Setelah Pemberian Asetaminofen Per Oral Dalam Berbagai Dosis” ditemukan bahwa pemberian asetaminofen bervariasi yaitu 1200mg, 2400mg, dan 4800 mg per oral menyebabkan perbedaan kadar serum AST dan ALT.¹²

Berdasarkan latar belakang di atas, menarik untuk diteliti tentang pengaruh parasetamol pada penanganan nyeri akut pascaoperasi. Pada penanganan nyeri akut pasca operasi derajat ringan sampai sedang, biasanya dosis analgesik untuk parasetamol yang diberikan adalah 1000 mg setiap 4-6 jam dengan dosis maksimal 4000 mg/hari. Nyeri akut pasca operasi biasanya tidak lebih dari 4 hari. Sedangkan hewan coba yang digunakan adalah tikus galur wistar dengan jenis kelamin jantan. Penggunaannya pada dosis terapi pada jangka waktu singkat masih relatif aman, tetapi penggunaan pada dosis analgesik yang termasuk dosis besar belum diketahui lebih lanjut efeknya.

Parameter biokimia yang digunakan adalah pemeriksaan kadar *Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminase* (SGOT) di dalam darah. Kerusakan sel hati secara jelas akan mempengaruhi kadar SGOT, walaupun tidak menggambarkan secara spesifik mengenai fungsi hati yang rusak. Tetapi pengukuran enzim ini merupakan marker sederhana yang dikeluarkan oleh organel-organel sel hati ke dalam sirkulasi darah sebagai respon tubuh terhadap kerusakan sel-sel hati.¹³

METODE

Penelitian ini adalah penelitian eksperimental laboratorik dengan pendekatan *post-test only with control group design* yang menggunakan tikus wistar sebagai obyek penelitian. Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Biologi Universitas Negeri Semarang dan Laboratorium Balai Kesehatan Provinsi Jawa Tengah. Sampel yang digunakan adalah tikus jantan galur wistar, usia 2-3 bulan dan berat badan 200-

250 gram. Sampel didapat dengan menggunakan metode *simple random sampling* dan dikelompokkan menjadi tiga. Kelompok kontrol, kelompok perlakuan satu diintervensi parasetamol dosis 18mg 4x sehari selama 2 hari, kelompok perlakuan dua diintervensi parasetamol dosis 18mg 4x sehari selama 4 hari.

Rumus sampel menggunakan ketentuan WHO yaitu minimal 5 ekor dalam satu kelompok.¹⁴ Seluruh tikus diadaptasi dahulu selama 7 hari. Uji normalitas menggunakan uji *Shapiro-Wilk*. Perbedaan kadar SGOT antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang diberi parasetamol selama 2 dan 4 hari dianalisis menggunakan uji *independen t-test*. Selanjutnya dilakukan uji *one way Anova* terhadap delta kadar kolesterol LDL, kolesterol HDL dan rasio LDL/HDL pada semua kelompok untuk mengetahui kelompok mana yang memiliki efek paling baik. Untuk membandingkan antara kelompok kontrol dan seluruh kelompok perlakuan dilakukan uji statistik parametrik *ANOVA*, lalu dilanjutkan dengan uji statistik *Post Hock*.

HASIL

Jumlah tikus yang digunakan sebanyak 21 ekor dimana 15 ekor tikus sebagai hewan percobaan dan 6 tikus sebagai cadangan. Pada tanggal 20 maret 2013, 1 sampel pada kelompok kontrol mati. Pada tanggal 21 maret 2013, 1 sampel pada kelompok perlakuan 2 mati. Akan tetapi, hingga akhir penelitian jumlah sampel minimal masih tercukupi sehingga analisis data masih dapat dilaksanakan sesuai proposal.

Analisis perbandingan kadar SGOT kelompok kontrol dan kedua kelompok perlakuan yang diberikan parasetamol selama 2 dan 4 hari adalah sebagai berikut:

Tabel 1. Perbandingan pengaruh pemberian parasetamol dosis analgesik terhadap kadar SGOT setelah 2 hari

Kadar SGOT	Rerata (U/l) \pm SB		<i>p</i>
	Kontrol	18mg 4x sehari selama 2 hari	
SGOT	12,4 \pm 2,9	40,8 \pm 18,3	0,01*

Pada kelompok perlakuan yang diberikan parasetamol dosis analgesik setelah 2 hari terjadi peningkatan kadar SGOT yang bermakna ($p < 0,05$).

Tabel 2. Perbandingan pengaruh pemberian parasetamol dosis analgesik terhadap kadar SGOT setelah 4 hari

Kadar SGOT	Rerata (U/l) \pm SB		<i>p</i>
	Kontrol	18mg 4x sehari selama 4 hari	
SGOT	12,4 \pm 2,9	47 \pm 14,5	0,00*

Pada kelompok perlakuan yang diberikan parasetamol dosis analgesik setelah 4 hari terjadi peningkatan kadar SGOT yang bermakna ($p < 0,05$).

Tabel 3. Perbandingan pengaruh pemberian parasetamol dosis analgesik terhadap kadar SGOT kelompok kontrol, kelompok perlakuan setelah 2 hari dan 4 hari

	P1	P2	P3	<i>p</i>
SGOT	28,46 \pm 8,59*	34,7 \pm 8,59*	6,24 \pm 8,59	0,00*

Keterangan

- P1 : perbandingan kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang diberikan parasetamol dosis analgesik setelah 2 hari
- P2 : perbandingan kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang diberikan parasetamol dosis analgesik setelah 4 hari
- P3 : perbandingan kelompok perlakuan yang diberikan parasetamol dosis analgesik setelah 2 hari dan 4 hari

Tabel 3 menunjukkan bahwa semua perlakuan menyebabkan perbedaan yang bermakna terhadap kadar SGOT ($p < 0,05$). Perbandingan kadar SGOT pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang diberikan parasetamol dosis analgesik selama 2 hari memiliki perbandingan yang bermakna ($p < 0,05$). Perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$) juga diperlihatkan oleh kelompok kontrol dan kelompok perlakuan yang diberikan parasetamol dosis analgesik selama 4 hari. Sedangkan pada perbandingan kelompok perlakuan yang diberikan parasetamol dosis analgesik selama 2 hari dan kelompok perlakuan yang diberikan parasetamol dosis analgesik selama 4 hari tidak terdapat perbedaan yang bermakna ($p > 0,05$), walaupun begitu pada kedua kelompok terjadi kenaikan kadar SGOT.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa pemberian parasetamol dosis analgesik menyebabkan meningkatnya kadar SGOT. Kadar SGOT pada kelompok perlakuan yang diberikan parasetamol dosis analgesik setelah 2 hari terlihat meningkat secara bermakna apabila dibandingkan dengan kadar SGOT pada kelompok kontrol yang tidak diberikan parasetamol. Hal serupa juga didapatkan pada kelompok perlakuan yang diberikan parasetamol dosis analgesik setelah 4 hari terlihat meningkat secara bermakna apabila dibandingkan dengan kadar SGOT pada kelompok kontrol. Peningkatan ini disebabkan karena pada keadaan overdosis parasetamol, kadar GSH yang mengkonjugasi senyawa *N-asetil-para-*

benzoquinonimin dalam sel hati menjadi sangat rendah. GSH merupakan faktor penting dalam pertahanan terhadap anti oksidan. Apabila GSH berkurang, sel-sel hati cenderung rentan mengalami kerusakan. Berkurangnya GSH juga memungkinkan senyawa *N-asetil-para-benzoquinonimin* berikatan secara kovalen pada makromolekul sel sehingga terjadi disfungsi berbagai sistem enzim. Mekanisme metabolit yang mengikat makromolekul-makromolekul selular, parasetamol akan membunuh sel-sel hati dan menyebabkan kerusakan hati.^{1,15}

Kemungkinan terjadinya kerusakan hati akan semakin meningkat pada keadaan seseorang pecandu alkohol. Seorang pecandu alkohol lebih disarankan menggunakan analgesik lain seperti ibuprofen atau aspirin yang tidak menyebabkan toksisitas pada hati.¹⁶

Rusaknya sel hati akan memicu enzim SGOT dikeluarkan ke sirkulasi. Tingginya kadar enzim ini berhubungan langsung dengan jumlah kerusakan sel.¹³ Hasil penelitian ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Putri Paramita S dalam “Kadar Serum Aspartat Aminotransferase dan Alanin Aminotransferase Pada Tikus Wistar Setelah Pemberian Asetaminofen Per Oral Dalam Berbagai Dosis” ditemukan bahwa pemberian asetaminofen bervariasi yaitu 1200mg, 2400mg, dan 4800 mg per oral menyebabkan perbedaan kadar serum AST dan ALT.¹²

SGOT bermanfaat untuk mendiagnosa penyakit pada hati. SGOT terdistribusi pada sitoplasma dan mitokondria. Pada keadaan normal, SGOT berasal dari fraksi sitoplasma di hepatosit. Cedera sel hati ringan akan melepaskan SGOT dari sitoplasma, sedangkan cedera hati berat akan menyebabkan pelepasan SGOT dari sitoplasma dan mitokondria.¹⁷ Pada beberapa studi telah dilaporkan bahwa disfungsi mitokondria merupakan salah satu proses pada toksisitas parasetamol. Seperti yang dikemukakan oleh Jollow et al, bahwa mitokondria merupakan target metabolit reaktif dari parasetamol.¹⁸ Hal itu dapat menjelaskan bahwa dengan SGOT yang terletak pada mitokondria dapat digunakan sebagai indikator awal untuk kerusakan hati akibat parasetamol.

Jika kedua kelompok perlakuan dibandingkan, terlihat kelompok perlakuan yang diberikan parasetamol dosis analgesik setelah 4 hari lebih besar kadar SGOT nya apabila dibandingkan dengan kelompok perlakuan yang diberikan parasetamol dosis analgesik setelah 2 hari, walaupun hasilnya tidak bermakna tetapi tetap terlihat kenaikan kadar SGOT pada kedua kelompok perlakuan. Hal ini menunjukkan semakin lama pemberian parasetamol dosis analgesik, semakin tinggi pula kadar SGOT dalam sirkulasi darah. Perbandingan kadar SGOT pada kedua kelompok perlakuan yang tidak bermakna dikarenakan oleh waktu perlakuan yang perlu ditambah sehingga akan didapatkan perbandingan yang signifikan antara keduanya. Hal ini juga dapat disebabkan karena penterminasian hewan coba dilakukan pada hari ke-2 dan pengukuran SGOT pada hari ke-4 dilakukan di kelompok yang berbeda.

Keterbatasan dalam penelitian ini adalah perlu juga dilakukan pemeriksaan komponen kimia darah lainnya, karena kadar SGOT yang tinggi hanya menyatakan cedera sel hati. Besarnya peningkatan SGOT tidak memiliki nilai prognostik dan tidak berkorelasi dengan derajat kerusakan hati. Akan tetapi SGOT merupakan bagian pemeriksaan skrinning yang dapat diandalkan untuk mendiagnosa penyakit hati.¹⁹

Hasil penelitian ini dapat menunjukkan bahwa penggunaan parasetamol dosis analgesik (1000mg) untuk menangani nyeri akut pasca operasi dapat meningkatkan kadar SGOT pada pasien. Meningkatnya kadar SGOT dapat menjadi salah satu indikator kerusakan hati.

SIMPULAN

Pemberian parasetamol dosis analgesik setelah 2 dan 4 hari dapat meningkatkan kadar SGOT secara berbeda bermakna. Sehingga dapat dikatakan bahwa penggunaan parasetamol dosis analgesik untuk menangani nyeri akut pasca operasi dapat meningkatkan SGOT pada pasien, sehingga dapat menjadi salah satu indikator kerusakan hati.

SARAN

Perlu diadakan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian parasetamol dosis analgesik pada tikus wistar dengan jangka waktu yang lebih lama untuk mengetahui fluktuasi kadar SGOT pada pemberian parasetamol dosis analgesik untuk penanganan nyeri akut pasca operasi. Perlu juga diadakan penelitian lebih lanjut dengan melakukan analisis kimia darah lain untuk mengetahui tingkat kerusakan hati karena pemberian parasetamol dosis analgesik pada nyeri akut pasca operasi. Selain itu perlu diadakan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian parasetamol dengan dosis bertingkat, sehingga ditemukan dosis yang selain efektif untuk penanganan nyeri akut pasca operasi tetapi juga aman bagi hati.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada dr.Witjaksono, M.Kes, Sp.An (K), dr. Widya Istanto Nurcahyo,SpAn,KAKV,KAR, dr. Erie B.P.S.Andar, Sp.BS.PAK (K) selaku pembimbing dan *reviewer* penelitian ini. Peneliti juga mengucapkan terima kasih kepada Indah Mutiara dan Indra Kusuma selaku rekan peneliti. Teknisi laboratorium Biologi UNNES, Laboratorium Balai Kesehatan Provinsi Jawa Tengah, serta pihak-pihak lain yang telah membantu hingga penelitian ini dapat terlaksana dengan baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Louis S. Goodman, Alfred Gilman. Autakoid; Terapi obat untuk inflamasi. In: Joel G. Hardman, Lee E. Limbird (eds.) Dasar Farmakologi terapi. 10th ed. Jakarta: EGC; 2003. p666 - 711
2. Bertram G. Katzung. *Farmakologi dasar dan klinik*. 10th ed. Jakarta. EGC; 2010. p479 - 489
3. Wilmana PF, Sulistia Gan. Analgesik-antipiretik analgesik anti inflamasi non steroid dan obat gangguan sendi lainnya. In: Ganishwara SG, Setiabudy R, Suyatna FD, Purwantiyututi, Nafrialdi (eds.) Farmakologi dan terapi. 5th ed. Jakarta: Balai penerbit FK UI; 2007. p230 - 246
4. Bedah Info. *Parasetamol mampukah mengatasi nyeri pasca operasi*. <http://bedah.info/2011/03/parasetamol-mampukah-mengatasi-nyeri-pasca-operasi/> (accessed 20 januari 2013).
5. L Toms, HJ McQuay , S Derry , RA Moore. Single dose oral paracetamol (acetaminophen) for postoperative pain in adults (Review). The Cochrane Library [internet]. 2012 (6). Available from: <http://www.thecochranelibrary.com>
6. Medika Jurnal Kedokteran Indonesia. *Tablet kombinasi tramadol/ parasetamol untuk nyeri pasca bedah operasi tangan rawat jalan: uji klinis tersamar ganda, model ganda, acak, paralel*. <http://www.jurnalmedika.com/edisi-tahun-2012/edisi-no-05-vol-xxxvii-2012/444-saripati/913-tablet-kombinasi-tramadolparasetamol-untuk-nyeri-pascabedah-operasi-tangan-rawat-jalan-uji-klinis-tersamar-ganda-model-ganda-acak-paralel> (accessed 9 february 2013).
7. Abu omar AA, Al issa KA. Intravenous Paracetamol (Perfalgan) for analgesia after cesarean section: A double-blind randomized controlled study. An official publication of Pakistan Medical Association Rawalpindi Islamabad branch. 2011: 36: 4.
8. Larson AM, Polson J, Fontana RJ, *et al*. "Acetaminophen-induced acute liver failure: results of a United States multicenter, prospective study". *Hepatology* 42 (6): 1364–72. doi:10.1002/hep.20948

9. Corey R, Leonard M, Eghtesad B. Acetaminophen: old drug, new warnings [internet]. 2010 [cited 2012 dec 20]: 77 1 19-27. Available from: Cleveland clinic journal of medicine.
10. Sheen CL, Dillon JF, bateman DN, Simpson KJ, Macdonald TM. Paracetamol toxicity: epidemiology, prevention and costs to the health-care system [internet]. 2002 [cited 2012 dec 20]: 95 (9): 609-619. Available from: Oxford journals medicine.
11. Heirmayani. Toksikopatologi Hati Mencit Pada Pemberian Parasetamol. Bogor: IPB; 2007.
12. Paramita P. Kadar Serum Aspartat Aminotransferase dan Alanin Aminotransferase Pada Tikus Wistar Setelah Pemberian Asetaminofen Per Oral Dalam Berbagai Dosis. Semarang: Undip; 2007.
13. Sulaiman H.A, Akbar HN, Lesmana LA, Noer HMS. Buku ajar ilmu penyakit hati edisi pertama. Jakarta: Jayabadi; 2007. P17-24, 265-274
14. World Health Organization (WHO). General guidelines for methodologies on research and evaluation of traditional medicine. Geneva : WHO; 2001.
15. Friedman LS, Keeffe EB. Handbook of liver disease second edition. Philadelphia (USA): Churchill livingstone; 2004.
16. Price M. Sign and Symptoms of Acetaminophen-Related Liver Damage. Tylenol Liver Damaged Info [internet]. Available from: <http://www.tylenolliverdamages.com/signs-and-symptoms-of-acetaminophen-related-liver-damage.php>
17. William P. Aspartat Aminotransferase [internet]. Available from: <http://www.clinlabnavigator.com/aspartate-aminotransferase-ast.html>
18. Jack A. Hinson, Dean W. Roberts, and Laura P. James. Mechanisms of Acetaminophen-Induced Liver Necrosis [internet]. 2010 [cited 2013 jul 25]: (196):369-405. Available from: handbook of experimental pharmacology.
19. Berkow R, Andrew JF. The merck manual. Ed 16 volume 2. Jakarta: Binarupa aksara; 1999.p 78-90