

## **PENGARUH PEMBERIAN ANALGESIK KOMBINASI PARASETAMOL DAN TRAMADOL TERHADAP KADAR SERUM GLUTAMAT OKSALOASETAT TRANSAMINASE TIKUS WISTAR**

Dana Tri Asmara<sup>1</sup>, Taufik Eko Nugroho<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

<sup>2</sup>Staf Pengajar Ilmu Anestesiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro  
JL. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang-Semarang 50275, Telp. 02476928010

### **ABSTRAK**

**Latar Belakang :** Kombinasi analgesik parasetamol dan tramadol sering digunakan untuk menangani nyeri sedang hingga berat. Kombinasi tersebut memiliki efek sinergisme sehingga efektif dalam menangani nyeri. Penggunaan kombinasi parasetamol dan tramadol dapat menurunkan risiko kerusakan hepar.

**Tujuan :** Mengetahui pengaruh pemberian kombinasi analgesik parasetamol dan tramadol terhadap kadar SGOT tikus wistar.

**Metode :** Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain *Post-Test Only Control Group Design*. Sampel adalah 20 ekor tikus wistar jantan dengan kriteria tertentu, dibagi secara acak menjadi 4 kelompok. Kelompok I merupakan kelompok kontrol, Kelompok II diberi parasetamol dosis 9 mg, Kelompok III diberi tramadol 0,9 mg, dan Kelompok IV diberi kombinasi parasetamol dosis 9 mg dan tramadol dosis 0,9 mg. Pemberian dilakukan secara oral dengan sonde lambung 3 kali sehari selama 14 hari. Hari ke 15 tiap tikus dibius dan diambil darahnya melalui pembuluh darah retroorbita untuk diukur kadar SGOT nya. Data yang didapatkan di analisa menggunakan uji *One-Way ANOVA* dan uji *Post-Hoc*.

**Hasil :** Pada uji *One-Way ANOVA* didapatkan perbedaan yang signifikan ( $p=0,02$ ) antara semua kelompok. Pada uji *Post-Hoc* tidak didapatkan perbedaan yang signifikan pada kontrol terhadap perlakuan parasetamol ( $p=0,980$ ), kontrol terhadap perlakuan tramadol ( $p=0,910$ ), kontrol terhadap perlakuan kombinasi ( $p=0,614$ ), dan perlakuan tramadol terhadap perlakuan kombinasi ( $p=0,218$ ). Namun, terdapat perbedaan yang signifikan pada perlakuan parasetamol terhadap perlakuan tramadol ( $p=0,003$ ), dan perlakuan parasetamol terhadap perlakuan kombinasi ( $p=0,037$ ).

**Simpulan :** Tidak terdapat perbedaan kadar SGOT yang bermakna antara pemberian kombinasi parasetamol dan tramadol dibandingkan dengan kelompok kontrol.

**Kata kunci :** Parasetamol, tramadol, nyeri, kadar SGOT

### **ABSTRACT**

#### **EFFECT OF PARACETAMOL AND TRAMADOL ANALGESIC COMBINATION FOR ASPARTAT AMINOTRANSFERASE LEVELS IN WISTAR RATS**

**Background :** Analgesic combination of paracetamol and tramadol is frequently used for moderate to severe pain management. These analgesic combination has synergism effect which effectively relief the pain. The usage of these combination may decrease the liver damage.

**Aim :** To know the effect of analgesic combination of paracetamol and tramadol toward AST levels of rats.

**Methods :** Experimental study Post-Test Only Control Group Design. The samples were 20 male rats, randomized into 3 groups. Group I was a Control Group, Group II was given paracetamol 9 mg, Group III was given tramadol 0,9 mg, and Group IV was given the combination of paracetamol 9 mg and tramadol 0,9 mg. Administration through gastric instillation thrice a day for 14 days. Blood samples were collected at the 15th day through retroorbital vascular to measure the AST levels. The data was analyzed using One-Way ANOVA Test and Post-Hoc Test.

**Results :** One-Way ANOVA test showed that there was significant difference ( $p=0,02$ ) among all groups. Post-Hoc test showed that there were no significant differences in the control group toward Paracetamol Group ( $p=0,980$ ), control group toward Tramadol Group ( $p=0,910$ ), control group toward Combination Group ( $p=0,614$ ), and Tramadol Group toward Combination Group ( $p=0,218$ ). However, there were significant differences in the Group I toward Group II ( $p=0,003$ ), Paracetamol Group toward Combination Group ( $p=0,037$ ).

**Conclusion :** There is no significant changes in AST levels between administration of paracetamol and tramadol combination and control group.

**Keywords :** Paracetamol, tramadol, pain, AST levels

## PENDAHULUAN

Nyeri merupakan pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan akibat kerusakan jaringan baik aktual maupun potensial atau yang digambarkan dalam bentuk kerusakan tersebut. Berdasarkan intensitasnya, nyeri dibagi menjadi dua, yaitu dengan skala visual analog score dengan skala 1-10, dan skala wajah Wong Baker dengan skala tanpa nyeri, nyeri ringan, sedang, berat, dan tak tertahankan.<sup>1</sup>

Kategori nyeri tersebut didasarkan pada nyeri dengan gangguan fungsi pada pasien kanker. Skala nyeri dihitung dengan skala numerik dari 0-10 berdasarkan gangguan nyeri dengan fungsi, skala 0 mengindikasikan tidak ada nyeri, skala nyeri 1-4 mengindikasikan nyeri sedang, skala 5-6 mengindikasikan nyeri sedang, dan skala 7-10 mengindikasikan nyeri berat.<sup>2</sup>

Nyeri juga diklasifikasikan menjadi nyeri akut dan kronik berdasarkan waktu durasi nyeri. Nyeri kronik merupakan nyeri yang berlangsung sampai melebihi perjalanan suatu penyakit akut, terjadi selama lebih dari 3 bulan. Nyeri kronik mungkin bisa disebabkan oleh proses-proses penyakit yang berlangsung lama pada struktur somatic dan visera oleh disfungsi yang telah lama drai susunan sistem saraf pusat atau susunan saraf tepi, atau oleh faktor-faktor psikopatologis dan lingkungan.<sup>3</sup>

Berdasarkan *Three Step Ladder* WHO (*World Health Organization*), penanganan nyeri dibedakan atas intensitasnya. Nyeri ringan dapat ditangani dengan parasetamol atau NSAID (*Non-Steroid Anti Inflammatory Drugs*) atau kombinasi NSAID dengan analgesik adjuvant. Nyeri sedang dapat ditangani dengan NSAID atau kombinasi NSAID dengan analgesik adjuvant atau kombinasi NSAID dan analgesik adjuvant dengan opioid lemah. Nyeri berat dapat ditangani dengan NSAID, opioid kuat, kombinasi NSAID dengan opioid kuat, atau kombinasi NSAID dan opioid kuat dengan analgesik adjuvant. Pada penanganan nyeri kronik akan berbeda penanganannya dengan nyeri akut.<sup>4</sup>

Data statistika terbaru dari IASP menunjukkan bahwa satu dari lima orang menderita nyeri kronik sedang hingga berat. Statistika lain juga menunjukkan bahwa nyeri merupakan gejala tersering kedua setelah demam yang dialami oleh pasien HIV/AIDS yang biasanya sering disebabkan oleh infeksi.<sup>5</sup>

Parasetamol atau asetaminofen merupakan obat analgesik antipiretik yang sangat populer di masyarakat dan biasa digunakan sebagai pereda nyeri dari nyeri ringan sampai sedang.<sup>6,7</sup> Parasetamol bekerja dengan menghambat prostaglandin yang lemah pada jaringan.<sup>8</sup> Parasetamol telah terbukti efek analgesik dan antipiretiknya, namun efek antiinflamasinya sangat lemah dan mulai banyak digunakan sebagai pereda rasa nyeri akut pasca operasi.<sup>9</sup>

Tramadol merupakan obat analgesik yang bekerja secara sentral. Tramadol menghambat pengambilan kembali dari norepinefrin dan 5-hidroksitriptamin (5-HT) pada serabut saraf, terutama pada reseptor *μ-opioid agonist* dan memengaruhi reseptor  $\delta$  dan  $\kappa$ .<sup>10</sup>

Penggunaan analgesik kombinasi digunakan untuk penanganan nyeri pada beberapa intensitas nyeri.<sup>11</sup> Kombinasi analgesik parasetamol dan tramadol untuk nyeri pasca bedah operasi telah diuji pada sebuah uji klinis, dan dibandingkan dengan penggunaan kapsul tramadol, kombinasi analgesik parasetamol dan tramadol memberikan profil keamanan yang lebih baik.<sup>12</sup>

Walaupun dengan profil keamanan yang lebih baik, parasetamol juga memiliki beberapa efek samping. Pada dosis yang tinggi, dapat meningkatkan risiko gangguan pencernaan bagian atas. Dan dengan penggunaan parasetamol diatas rentang dosis terapi, dapat menyebabkan gangguan hati.<sup>13</sup>

Pada penelitian yang dilakukan Heirmayani menunjukkan bahwa penggunaan parasetamol dalam jangka waktu yang telah ditentukan menunjukkan peningkatan lesi kematian hepatosit.<sup>14</sup> Pada penelitian lain juga didapatkan perbedaan kadar SGOT dan SGPT yang dilakukan oleh Putri Paramita S.<sup>15</sup> Penelitian penggunaan parasetamol dalam dosis analgesik juga sudah dilakukan oleh Alif Adlan Zulizar dan Indra Kusuma dalam penelitiannya dan menunjukkan peningkatan kadar SGOT yang bermakna. Sedangkan untuk tramadol, belum diketahui bahwa penggunaan tramadol yang overdosis dapat menyebabkan mekanisme hepatotoksik.<sup>16,17</sup>

Pemeriksaan enzim SGOT dalam darah biasanya digunakan untuk mendeteksi kerusakan pada hepar. Biasanya dilakukan berdampingan dengan pemeriksaan enzim ALT dan dibandingkan. Rasio AST (*Aspartat Aminotransferase*)/ALT (*Alanine Aminotransferase*) digunakan untuk membedakan apakah terjadi kerusakan pada hepar, jantung atau otot. Pemeriksaan SGOT dilakukan pada indikasi pasien dengan gejala dan tanda seperti, jaundice, kelelahan, pruritus, urin yang berwarna gelap dan feses yang berwarna terang. Pemeriksaan juga dilakukan pada pasien dengan risiko tinggi seperti, pasien yang terekspos virus hepatitis, peminum alkohol, riwayat penyakit hepar pada keluarga, pengguna obat yang menimbulkan kerusakan hepar, pasien dengan diabetes mellitus.<sup>18</sup>

Berdasarkan latar belakang di atas, penelitian tentang pengaruh analgesik kombinasi analgesik parasetamol dan tramadol terhadap kadar *Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminase* (SGOT) menarik untuk dilakukan. Analgesik kombinasi biasa digunakan untuk penanganan nyeri sedang hingga berat, nyeri akut dan nyeri kronik. Pada penggunaan parasetamol dapat terjadi kerusakan hepar yang dapat memengaruhi kadar SGOT dalam darah. Sedangkan untuk penggunaan tramadol.

## **METODE PENELITIAN**

### **Sampel dan Perlakuan**

Penelitian berjenis *true experimental* dengan rancangan *Post Test Only Controlled Group Design* pada 20 binatang coba tikus wistar yang dilakukan selama 14 hari dan terbagi dalam 4 kelompok yaitu kelompok kontrol dan perlakuan (Tabel 1) dimana masing – masing kelompok

berjumlah 5 ekor tikus dengan kriteria :

- a. Kriteria inklusi : (1) Tikus Wistar Jantan, (2) Umur 2-3 bulan, (3) Sehat dan aktif, (4) Berat 200-250 gram, (5) Tidak terdapat kelainan anatomi.
- b. Kriteria eksklusi : (1) Tikus mati saat aklimatisasi dan perlakuan

**Tabel 1.** Pembagian kelompok kontrol dan kelompok perlakuan

<b>Kelompok</b>	<b>Perlakuan</b>
K	Kontrol negatif dengan pakan standar
P1	Pakan standar + Parasetamol 9 mg 3 kali sehari
P2	Pakan standar + Tramadol 0,9 mg 3 kali sehari
P3	Pakan standar + Kombinasi parasetamol 9 mg dan tramadol 0,9 mg 3 kali sehari

Dosis Parasetamol dan tramadol dikonversi dari dosis manusia ke dosis tikus, dosis parasetamol  $500 \text{ mg} \times 0,018 = 9 \text{ mg}$ , dosis tramadol  $50 \text{ mg} \times 0,018 = 0,9 \text{ mg}$  dan kombinasi parasetamol dan tramadol  $500 \text{ mg} \times 0,018 = 9 \text{ mg}$  dan tramadol  $50 \text{ mg} \times 0,018 = 0,9 \text{ mg}$ .

Sebelum diberi perlakuan, seluruh tikus wistar di aklimatisasi dengan dikandangkan dan diberi makan standar dan minum yang sama selama 1 minggu secara *ad libitum*. Setelah itu, masing-masing kelompok tikus wistar diberikan perlakuan sesuai dengan yang sudah disebutkan sebelumnya selama 14 hari. Selanjutnya, tikus wistar diambil darahnya melalui pembuluh darah retroorbita pada hari ke 15. Kemudian, darah diukur kadar SGOT di laboratorium Patologi Klinik

### **Pengukuran Kadar SGOT**

Sampel darah diambil langsung dari vena pada pleksus retroorbitalis kemudian dilakukan pemeriksaan kadar SGOT lewat proses enzimatik dengan metode IFCC Without Pyridoxal Phosphate 37°C. Satuan yang digunakan adalah U/l.

### **Analisis Data**

Data yang didapatkan diolah dengan program komputer kemudian dianalisa dengan menggunakan uji normalitas *Saphiro-Wilk* dan uji statistik menggunakan uji *One Way Anova*. Uji lanjutnya menggunakan uji *Post Hoc* untuk melihat perbedaan dari tiap kelompok. Bermakna bila  $p < 0,05$ .

**HASIL PENELITIAN**

**Kadar SGOT**

Rata – rata kadar SGOT tertinggi pada kelompok perlakuan parasetamol (P1) sebesar 157,12 U/l dan rata – rata kadar SGOT terendah pada kelompok perlakuan tramadol (P2) sebesar 127,30 U/dl (Tabel 2). Data berdistribusi normal, sedangkan pada hasil uji statistik *One way ANOVA* dengan hasil  $p = 0,02$  ( $p < 0,05$ ). Hal ini menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna pada kadar SGOT antar kelompok.

**Tabel 2.** Kadar SGOT (mean ± SD) pada kelompok kontrol dan Kelompok Perlakuan

Kelompok		Kadar SGOT (mean ±SD; U/l)	<i>p</i> <i>One-Way ANOVA</i>
K	Kontrol	142, 38± 4,93	0,02
P1	Parasetamol	157,12±23,48	
P2	Tramadol	127,30± 9,65	
P3	Kombinasi parasetamol dan tramadol	138,06± 5,89	

Perbedaan bermakna ( $p < 0,05$ ) uji *one way ANOVA*

**Tabel 3.** Nilai p Uji Statistik *Post Hoc* kadar SGOT

Kelompok	K	P1	P2
P1	0,980		
P2	0,910	0,003*	
P3	0,614	0,037*	0,218

\*Perbedaan signifikan ( $p < 0,05$ ) uji *post hoc*

K pakan standart; P1 pakan standar + parasetamol 9 mg 3 kali sehari ; P2 pakan standar + 0,9 mg 3 kali sehari ; P3 pakan standar + kombinasi parasetamol 9 mg dan tramadol 0,9 mg.

Tidak didapatkan perbedaan kadar SGOT yang bermakna antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan 1, perlakuan 2, dan perlakuan 3 ( $p > 0,05$ ). Perbedaan tidak bermakna juga terjadi antara kelompok perlakuan 2 dan perlakuan 3. Namun, antara perlakuan 1 dengan perlakuan 2 dan perlakuan 3, didapatkan perbedaan kadar SGOT yang bermakna ( $p < 0,05$ ).

## DISKUSI

Pada kelompok perlakuan 1, pemberian parasetamol dosis terapi menyebabkan perubahan kadar SGOT yang tidak signifikan pada kelompok kontrol, namun menyebabkan perubahan yang signifikan pada kelompok perlakuan 2 dan 3. Penelitian ini dilakukan dalam dosis terapi 500 mg yang sudah dikonversikan menjadi dosis tikus wistar yaitu 9 mg. Sedangkan pada penelitian Zulizar, dosis yang digunakan adalah 1000 mg yang dikonversikan menjadi dosis tikus wistar yaitu 18 mg. Kadar SGOT kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol menunjukkan hasil yang signifikan ( $p < 0,05$ ).<sup>17</sup> Hal tersebut menunjukkan bahwa jumlah dosis dapat mempengaruhi terjadinya kerusakan pada hepar.

Parasetamol dimetabolisme terutama di hepar, sebagian besar zat metabolik parasetamol akan diekskresikan lewat urin dan sebagian kecilnya akan dihidroksilasi oleh sitokrom P-450 yang akan membentuk NAPQI yang sangat reaktif dan berpotensi menjadi metabolit berbahaya. Pada dosis yang normal, NAPQI bukan merupakan substansi toksik. Meskipun begitu, penggunaan parasetamol dalam dosis terapi dapat berbahaya jika digunakan dalam jangka panjang karena dapat meningkatkan kadar NAPQI dalam hepar yang akan bereaksi dengan protein hepar dan menyebabkan hepatotoksik.<sup>6</sup>

Metabolit ini mengakibatkan pengosongan glutation, pengikatan kovalen pada makromolekul hepar, peroksidasi lemak serta oksidasi protein-thiol. Hal-hal tersebut dapat menyebabkan keracunan metabolit pada hepar, sehingga timbul gangguan pada mitokondria yang mengakibatkan penurunan produksi ATP, gangguan pada ion homeostatis yang dapat mengakibatkan pembengkakan dan peningkatan ion  $Ca_{2+}$  sehingga meningkatkan produksi enzim degenerative, dan gangguan pada sitoskeleton sehingga menimbulkan pembengkakan pada hepar dan mengakibatkan kematian sel hepar.<sup>6,19</sup>

Sedangkan pada penelitian Mahmoud *et al* yang berjudul *The Effects of Tramadol on Hepatic Ischemia/Reperfusion Injury in Rats* menunjukkan bahwa tramadol memiliki efek hepatoprotektif yang signifikan.<sup>20</sup> Berdasarkan studi tersebut, penggunaan tramadol lebih aman untuk hepar dibandingkan dengan penggunaan parasetamol.

Pada kelompok perlakuan 2, pemberian tramadol dosis terapi menyebabkan perubahan kadar SGOT yang tidak signifikan pada kelompok kontrol dan perlakuan 3. Pada penelitian Mahmoud *et al* menunjukkan bahwa tramadol memiliki efek hepatoprotektif yang signifikan sehingga kelompok perlakuan 2 tidak memiliki perbedaan yang signifikan apabila dibandingkan dengan kelompok kontrol.<sup>20</sup>

Pergolizzi *et al* menyebutkan bahwa kombinasi analgesik parasetamol dan tramadol terbukti efektif mengatasi nyeri akut pasca operasi dental, ortopedi dan operasi abdominal, fibromyalgia, migraine, dan lain lain.<sup>21</sup> Kombinasi analgesik parasetamol dan tramadol dengan dosis yang lebih rendah efektif untuk mengatasi nyeri dan cukup untuk mengurangi efek samping.<sup>22</sup> Sesuai dengan pernyataan bahwa kombinasi analgesik parasetamol dan tramadol dapat mengurangi efek samping yang timbul, penelitian ini menunjukkan bahwa penggunaan kombinasi parasetamol dan tramadol dapat menurunkan kadar SGOT yang tidak bermakna pada kontrol dan perlakuan 2, namun terjadi penurunan yang bermakna apabila dibandingkan dengan perlakuan 1. Hal tersebut menunjukkan bahwa penggunaan kombinasi parasetamol dan tramadol lebih aman untuk hepar dibandingkan penggunaan parasetamol saja.

Meskipun begitu, peningkatan kadar SGOT tidak hanya mengindikasikan kerusakan sel hepar, namun dapat juga mengindikasikan kerusakan sel non hepatic seperti otot jantung, otot rangka, ginjal, dan pancreas. Sehingga perlu dilakukan penelitian lebih lanjut tentang penelitian ini.

Keterbatasan pada penelitian ini adalah peneliti tidak dapat mengontrol beberapa faktor eksternal, antara lain : faktor lingkungan, asupan makanan, pemberian perlakuan, dan penyakit lain, serta faktor internal tikus seperti stres dan daya tahan. Serta terbatasnya waktu penelitian sehingga peneliti tidak dapat membuat variasi waktu penelitian.

## **SIMPULAN DAN SARAN**

### **Simpulan**

Tidak terdapat perbedaan kadar SGOT yang signifikan pada kelompok tikus wistar yang diberi kombinasi parasetamol 9 mg dan tramadol 0,9 mg sebanyak 3 kali sehari dibandingkan dengan kelompok kontrol yang berarti penggunaan kombinasi parasetamol dan tramadol tersebut masih aman bagi hepar.

### **Saran**

1. Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian analgesik kombinasi parasetamol dan tramadol terhadap kadar SGOT pada dosis dan paparan yang berbeda-beda untuk mengetahui dosis maksimal dan dosis minimal yang dapat digunakan.



2. Diperlukan penelitian lebih lanjut mengenai pemberian analgesik kombinasi parasetamol dan tramadol terhadap histopatologi hepar.
3. Diperlukan penelitian lebih lanjut dengan melakukan analisis kimia darah lain mengenai pemberian analgesik kombinasi parasetamol dan tramadol.
4. Perlu dilakukan studi epidemiologi mengenai dosis aman kombinasi parasetamol dan tramadol dalam penggunaan sebagai analgesik.

### DAFTAR PUSTAKA

1. Said A. L. Anestesiologi. 2nd ed. Jakarta: Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif FKUI; 2002.
2. Margarete L Z. Mild, Moderate, and Severe Pain in Patients Recovering from Major Abdominal Surgery. *Pain Manag Nurs*. 2014;
3. Amin H. Nyeri Penanganan dan Tatalaksana. Semarang : Badan Penerbit Universitas Diponegoro: 1991; 1991.
4. Soenarjo, Jatmiko HD. Anestesiologi. Semarang: IDSAI Cabang Jawa Tengah; 2010. 293 p.
5. World Health Organization. World Health Organization supports global effort to relieve chronic pain [Internet]. 2004. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2004/pr70/en/>
6. Hardman JG, Limbird LE. Goodman & Gilman Dasar Farmakologi Terapi Volume 1. Jakarta: EGC; 2003.
7. Wilman P. Analgesik-Antipiretik Analgesik Anti Inflamasi Non Steroid dan Obat Pira. Ganishwara, Setiabudy R, Suyatna, Purwantiyuti, editors. Jakarta: Balai Penerbit FKUI; 2007.
8. Katzung. Farmakologi Dasar dan Klinik. Jakarta: EGC; 1998.
9. Toms L, McQuay H, Derry S, Moore R. Single Dose Oral Paracetamol (Acetaminophen) for Postoperative Pain in Adults. *Cochrane Libr* [Internet]. 2012; Available from: <http://www.thecochranelibrary>
10. Sousa AM, Ashmawi HA. Local analgesic effect of tramadol is not mediated by opioid receptors in early postoperative pain in rats. *Brazilian J Anesthesiol (English Ed)* [Internet]. Sociedade Brasileira de Anestesiologia; 2015;65(3):186–90. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjane.2014.06.006>
11. Sa R, Sa K. Journal of Pharmacological and Toxicological Methods Modeling analgesic drug interactions using support vector regression : A new approach to isobolographic analysis. 2015;71:95–102.

12. Medika Jurnal Kedokteran Indonesia. Tablet Kombinasi Tramadol/Paracetamol Untuk Nyeri Pasca Bedah Operasi Tangan Rawat Jalan: Uji Klinis Tersamar Ganda, Model Ganda, Acak, Paralel. *Med J Kedokt Indones* [Internet]. 2012 [cited 2015 Nov 24]; Available from: <http://www.jurnalmedika.com/edisi-tahun-2012/edisi-no-05-vol-xxxvii-2012/444-saripati/913-tablet-kombinasi-tramadolparacetamol-untuk-nyeri-pascabedah-operasi-tangan-rawat-jalan-uji-klinis-tersamar-ganda-model-ganda-acak-paralel>
13. Larson, Polson, Fontana, Corey. Acetaminophen-Induced Acute Liver Failure: Results of A United States Multicenter, Prospective Study. *Hepatology*.
14. Heirmayani. Toksikopatologi Hati Mencit Pada Pemberian Parasetamol. Bogor; 2007.
15. Paramita S P. Kadar Serum Aspartat Aminotransferase dan Alanin Aminotransferase Pada Tikus Wistar Setelah Pemberian Asetaminofen Per Oral dalam Berbagai Dosis. Semarang; 2007.
16. Kusuma I. Pengaruh Parasetamol Dosis Analgesik terhadap Kadar Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminase Tikus Wistar Jantan. Semarang; 2013.
17. Adlan Zulizar A. Pengaruh Parasetamol Dosis Analgesik terhadap Kadar Serum Glutamat Oksaloasetat Transaminase Tikus Wistar Jantan. Semarang; 2013.
18. Ronika C. Peningkatan Kadar Serum Glutamic Piruvic Transaminase (SGPT) pada Tikus Wistar (*Rattus Norvegicus*) Jantan yang Dipapar Stresor Rasa Sakit Renjatan Listrik. 2012.
19. Davis M, William P. *Textbook of Adverse Drug Reaction*. 4th ed. Oxford New York Tokyo: Oxford Medical Publication; 1991.
20. Mahmoud MF, Gamal S, Shaheen MA, El-Fayoumi HM. The effects of tramadol on hepatic ischemia/reperfusion injury in rats. *Indian J Pharmacol* [Internet]. Medknow Publications; 2016 [cited 2016 Jul 13];48(3):275–80. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27298497>
21. Pergolizzi J V. Tramadol/Paracetamol Fixed Dose Combination in the Treatment of Moderate to Severe Pain. NCBI [Internet]. 2012; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3442743>
22. Cossio M, Giesen L, Araya G. Effect of Tramadol/Acetaminophen Combination Tablets in The Treatment of Chronic Pain. 2012;XXXIII:81–7.