

II. ISI

2.1 PENGERTIAN PARASETAMOL

Parasetamol (asetaminofen) {N-asetil-p-aminofenol} [C₈H₉NO₂] adalah derivat p-aminofenol yang mempunyai sifat antipiretik / analgesik. Paracetamol utamanya digunakan untuk menurunkan panas badan yang disebabkan oleh karena infeksi atau sebab yang lainnya. Disamping itu, paracetamol juga dapat digunakan untuk meringankan gejala nyeri dengan intensitas ringan sampai sedang. Parasetamol aman dalam dosis standar, tetapi karena mudah didapati, overdosis obat baik sengaja atau tidak sengaja sering terjadi. Sifat antipiretik yang dimiliki parasetamol disebabkan oleh gugus amino benzen dan mekanismenya diduga berdasarkan efek sentral.

Parasetamol memiliki sebuah cincin benzena, tersubstitusi oleh satu gugus hidroksil dan atomnitrogen dari gugus amida pada posisi para (1,4). Senyawa ini dapat disintesis dari senyawa asal fenol yang dinitrasikan menggunakan asam sulfat dan natrium nitrat. Parasetamol dapat pula terbentuk apabila senyawa 4-aminofenol direaksikan dengan senyawa asetat anhidrat. Sifat analgesik dari parasetamol dapat menghilangkan rasa nyeri ringan sampai sedang. Dalam golongan obat analgetik, parasetamol memiliki khasiat sama seperti aspirin atau obat-obat non steroid antiinflammatory drug (NSAID) lainnya.

Seperti aspirin, parasetamol berefek menghambat prostaglandin (mediator nyeri) diotak tetapi sedikit aktivitasnya sebagai penghambat postaglandin perifer. Namun, tak seperti obat-obat NSAIDs. Parasetamol termasuk ke dalam kategori NSAID sebagai obat anti demam, anti pegel linu dan anti-inflammatory. Inflamasi adalah kondisi pada darah pada saat luka pada bagian tubuh (luar atau dalam) terinfeksi, sebuah imun yang bekerja padadarah putih (leukosit). Contoh pada bagian luar tubuh jika kita terluka hingga timbul nanah itu tandanya leukosit sedang bekerja, gejala inflamasi lainnya adalah iritasi kulit. Sifat antiinflamasi parasetamol sangat rendah sehingga tidak digunakan sebagai antirematik.

Pada penggunaan per oral Parasetamol diserap dengan cepat melalui saluran cerna. Kadar maksimum dalam plasma dicapai dalam waktu 30 menit sampai 60 menit setelah pemberian. Parasetamol diekskresikan melalui ginjal, kurang dari 5% tanpa mengalami perubahan dan sebagian besar dalam bentuk terkonjugasi. Karena parasetamol memiliki aktivitas antiinflamasi (antiradang) rendah, sehingga tidak menyebabkan gangguan saluran cerna maupun efek kardiorrenal yang tidak menguntungkan. Karenanya cukup aman digunakan untuk semua golongan usia padadosis yang aman.

Overdosis bisa menimbulkan mual, muntah dan anoreksia. Penanggulangannya dengan cuci lambung, juga perlu diberikan zat-zat penawar (asam amino N-asetilsistein atau metionin) sedini mungkin, sebaiknya dalam 8-10 jam setelah intoksikasi. Wanita hamil

dapat menggunakan Parasetamol dengan aman, juga selama laktasi walaupun mencapai air susu ibu. Interaksi pada dosis tinggi memperkuat efek antikoagulansia, dan pada dosis biasa tidak interaktif.(Tjay, 2002).

Sifat Fisika

Pemerian : Serbuk hablur, putih, tidak berbau, rasa sedikit pahit.

Kelarutan : larut dalam air mendidih dan dalam NaOH 1N; mudah larut dalam etanol.

Jarak lebur : Antara 168° dan 172°.

2.2 TOKSIKOKINETIKA PARASETAMOL

Obat yang masuk ke dalam tubuh melalui berbagai cara pemberian umumnya mengalami absorpsi, distribusi dan pengikatan untuk sampai di tempat kerja dan menimbulkan efek. Selanjutnya dengan atau tanpa biotransformasi obat dieksresi dari tubuh. Seluruh proses ini yang disebut dengan proses farmakokinetik dan berjalan secara serentak.

Parasetamol merupakan obat yang diberikan secara oral, absorpsinya terjadi di saluran pencernaan. Di dalam tubuh manusia obat harus menembus sawar (barrier) sel di berbagai jaringan. Pada umumnya obat melintasi lapisan sel ini dengan menembusnya, bukan dengan melewati celah antar sel, kecuali pada endotel kapiler (Setiawati, 1995).

Pada pemberian obat secara oral, obat mengalami proses sebagai berikut antara lain:

a. Absorpsi

Absorpsi merupakan proses penyerapan obat dari tempat pemberian menyangkut kelengkapan dan kecepatan proses tersebut. Absorpsi kebanyakan obat melalui saluran cerna pada umumnya terjadi secara difusi pasif, karena itu absorpsi mudah terjadi bila obat dalam bentuk non ion dan mudah larut dalam lemak (Setiawati, 1995). Kecepatan absorpsi dan hubungan dalam yang diabsorpsi terhadap jumlah yang diberikan bergantung pada faktor bentuk dan cara pemberian serta sifat kimia fisika obat. Untuk dapat diabsorpsi, bahan obat harus berada dalam bentuk terlarut. Umumnya, kecepatan larut bahan aktif (dalam saluran cerna atau dalam tempat intramuskular) menentukan laju absorpsi

(Mutshler, 1986). Pada obat yang diberikan per oral, absorpsinya di saluran pencernaan kompleks, dan bervariasi, sehingga menyebabkan interaksi obat yang sulit diperkirakan. Obat-obat yang diberikan secara oral diabsorpsi secara normal dalam duodenum dari usus halus dan ditransport melalui pembuluh mesenterika menuju vena porta hepatic dan kemudian ke hati sebelum ke sirkulasi sistemik. Absorpsi sistemik suatu obat dari saluran cerna maupun tempat ekstrasvaskuler yang lain bergantung pada bentuk sediaan, anatomi dan fisiologi tempat absorpsi. Faktor-faktor seperti luas permukaan dinding usus kecepatan pengosongan lambung, pergerakan saluran cerna dan aliran darah ke tempat absorpsi, semuanya mempengaruhi laju dan jumlah absorpsi obat.

b. Distribusi

Obat didistribusikan ke seluruh tubuh melalui sirkulasi darah. Selain tergantung dari aliran darah, distribusi obat juga ditentukan oleh sifat fisikokimianya. Distribusi obat dibedakan atas dua fase berdasarkan penyebarannya di dalam tubuh. Distribusi fase pertama terjadi segera setelah penyerapan, yaitu ke organ yang perfusinya sangat baik misalnya: jantung, hati, ginjal, dan otak. Selanjutnya, distribusi fase dua jauh lebih luas yaitu mencakup jaringan yang perfusinya tidak sebaik organ pada distribusi fase pertama misalnya: otot, visera, kulit, dan jaringan lemak. Distribusi ini baru mencapai keseimbangan setelah waktu yang lama (Setiawati, 1995). Sebelum mencapai kesetimbangan distribusi, distribusi sebagian besar ditentukan oleh pasokan darah dari organ dan jaringan. Akibat aliran darah yang cepat dan dengan demikian jangka waktu kontak yang singkat dalam kapiler maka, bagian obat yang dapat berdifusi ke dalam organ dari pembuluh darah makin tinggi apabila pasokan darahnya makin besar. Ini akan berakibat, obat yang mempunyai banyak kapiler untuk memulai proses distribusi mengambil jumlah obat yang lebih besar dibanding daerah yang pasokan darahnya kurang. Pada akhir proses distribusi, kesetimbangan distribusi sudah tidak bergantung pada pasokan darah (Mutschler, 1986).

c. Eliminasi

Eliminasi sebagian besar obat dari tubuh terdiri dari dua proses yaitu metabolisme (biotransformasi) dan ekskresi (Shargel, dkk, 2005). Seperti halnya biotransformasi,

ekskresi suatu obat dan metabolitnya menyebabkan penurunan konsentrasi bahan berkhasiat dalam tubuh. Ekskresi dapat terjadi bergantung kepada sifat fisikokimia (bobot molekul, harga pKa, kelarutan, tekanan uap) (Mutschler, 1986).

Organ utama yang bertanggung jawab dalam biotransformasi obat adalah hati. Akan tetapi, jaringan intestinal, paru dan ginjal juga mengandung sejumlah enzim biotransformasi. Pada proses biotransformasi molekul obat akan diubah menjadi lebih polar artinya lebih mudah larut dalam air dan kurang larau dalam lemak sehingga lebih mudah diekskresi melalui ginjal. Selain itu obat menjadi inaktif, sehingga biotransformasi sangat berperan dalam mengakhiri kerja obat. Metabolit utama parasetamol (asetaminofen) meliputi senyawa sulfat yang tidak aktif dan konjugat glukoronida yang dikeluarkan lewat ginjal. Hanya sedikit jumlah parasetamol yang bertanggungjawab terhadap efek toksik (racun) yang diakibatkan oleh metabolit NAPQI (N-asetil-p-benzo-kuinon imina).

Bila pasien mengkonsumsi parasetamol pada dosis normal, metabolit toksik NAPQI ini segera didetoksifikasi menjadi konjugat yang tidak toksik dan segera dikeluarkan melalui ginjal. Namun apabila pasien mengkonsumsi parasetamol pada dosis tinggi, konsentrasi metabolit beracun ini menjadi jenuh sehingga menyebabkan kerusakan hati.

Pada eliminasi parasetamol dalam dosis terapeutik normal umumnya dianggap sebagai salah satu minor analgesik yang paling aman. Kelebihan dosis parasetamol dapat mengakibatkan nekrosis hati pada manusia maupun hewan (Gibson dan Skett, 1991).

Obat yang dikeluarkan dari tubuh melalui berbagai organ ekskresi dalam bentuk metabolit hasil biotransformasi atau masih dalam bentuk asalnya. Obat atau metabolit polar diekskresi lebih cepat daripada obat larut lemak, kecuali pada ekskresi melalui paru (Setiawati, 1995).

Obat atau metabolit polar diekskresikan lebih cepat daripada obat larut lemak, kecuali ekskresi melalui paru. Ginjal merupakan organ ekskresi yang terpenting. Ekskresi disini merupakan resultan dari 3 proses, yakni filtrasi di glomerulus yang merupakan jaringan kapiler dapat melewati semua zat yang lebih kecil dari lbumin melalui celah antarsel endotelnya sehingga semua obat yang tidak terikat protein plasma mengalami filtrasi di

ginjal, sekresi aktif di tubuli proksimal asam organik (penisilin, probenesid, salisilat, *konjugat glukoronid*, dan asam urat), dan reabsorpsi pasif di tubuli proksimal untuk bentuk non ion. Oleh karena itu untuk obat berupa elektrolit lemah proses reabsorpsi ini bergantung pada pH lumen tubuli yang menentukan derajat ionisasinya. Pada ekskresi melalui ginjal menurun pada gangguan fungsi ginjal.

2.3 KONDISI EFEK TOKSIK

Overdosis parasetamol dapat terjadi pada penggunaan akut maupun penggunaan berulang.

- Overdosis parasetamol akut dapat terjadi jika seseorang mengkonsumsi parasetamol dalam dosis besar dalam waktu 8 jam atau kurang.
- Kejadian toksik pada hati (hepatotoksitas) akan terjadi pada penggunaan 7,5-10 gram pada orang dewasa dan dosis 140 mg/kg pada anak-anak dalam waktu 8 jam atau kurang.
- Dosis 4g pada anak-anak dan 15g pada dewasa dapat menyebabkan hepatotoksitas berat sehingga terjadi nekrosis sentrolobuler hati.
- Kematian bisa terjadi (mencapai 3-4% kasus) jika parasetamol digunakan sampai 15 gram. Pada alkoholisme, penderita yang mengkonsumsi obat-obat yang menginduksi enzim hati, kerusakan hati lebih berat, hepatotoksik meningkat karena produksi metabolit meningkat.

2.4 MEKANISME EFEK TOKSIK

Keracunan parasetamol dapat menimbulkan kerusakan pada hepar dan ginjal. Mekanisme keduanya akan dijelaskan sebagai berikut.

- a) Mekanisme hepatotoksitas parasetamol yang menyebabkan nekrosis hati diperantarai oleh terbentuknya metabolit elektrofil-toksik N-asetil benzoquinone imine (NAPQI) hasil oksidasi sitokrom P-450 mikrosoma hati. Metabolit toksik ini dapat berikatan dengan makromolekul sel hati secara langsung melalui pembentukan ikatan kovalen dengan makromolekul sel hati, menuju ke nekrosis sentrolobuler serta disfungsi seluler lainnya yang meliputi kerusakan mitokondria, habisnya ATP dan mitochondria oxidant stress. Selanjutnya, terjadi akumulasi kalsium dalam nukleus dan fragmentasi DNA. Pada dosis lazim, metabolit toksik NAPQI ditangkap oleh glutathion (suatu tripeptida dengan gugus -SH) dengan pembentukan konjugat yang tidak toksik. Apabila cadangan glutathion habis, terjadi reaksi sitotoksik (Gujral 2001).

- b) Mekanisme toksisitas dari nefrotoksik parasetamol pada ginjal yakni apabila ginjal terpapar parasetamol dalam jumlah yang besar dan cadangan glutathione habis, maka metabolit toksik berupa N-asetyl-benzoquineimine (NAPQI) yang dihasilkan melalui proses hidroksilasi parasetamol dengan sitokrom P450 akan semakin bertambah sehingga terjadilah akumulasi ikatan kovalen membran sel tubulus dengan NAPQI yang mengakibatkan kerusakan pada tubulus proksimal degenerasi albuminosa. Degradasi albuminosa merupakan perubahan morfologi sebagai akibat jejas reversibel ditandai oleh adanya pembengkakan sel dengan sitoplasm, a granuler sampai penutupan lumen, akibat ketidakmampuan sel untuk mempertahankan homeostatis ion dan cairan.

2.5 JENIS WUJUD EFEK TOKSIK

Wujud efek toksik dari parasetamol yakni berupanekrosis pada hati dan ginjal. Kerusakan terparah dapat terjadi pada hepar dan kerusakan hati ini dapat bersifat permanen apabila tidak segera dilakukan tindakan penyembuhan. Hal ini disebabkan karena secara alamiah, tubuh dapat mengeluarkan sisa metabolisme parasetamol (metabolit beracun) dari dalam tubuh. Pada kondisi *overdosis*, jumlah metabolit beracun sangat banyak, sehingga tidak dapat semua dikeluarkan. Akibatnya metabolit beracun akan terikat pada sel-sel hati dan lama kelamaan dapat mengakibatkan kerusakan hati.

Kerusakan pada ginjal tersebut ditandai oleh nekrosis tubulus akut dengan disertai meningkatnya kadar ureum dan kreatinin plasma. Target utama dari nekrosis akut pada kasus keracunan suatu zat adalah tubulus proksimal ginjal (*acute tubular necrosis*). Kerusakan ginjal ini terjadi akibat akumulasi metabolit nefrotoksik parasetamol yang terbentuk pada tubulus proksimal ginjal. Kejadian kritis nekrosis tubular akut adalah jejas tubuler. Sel epitel tubulus mudah hancur karena kontak dengan bahan-bahan toksin yang diekskresi melalui ginjal.

2.6 SIFAT EFEK TOKSIK

Sifat efek toksik dari parasetamol adalah irreversible, karena mempunyai ciri yang memenuhi kriteria sifat irreversible racun yaitu,

1. Kerusakan yang terjadi sifatnya menetap
2. Pemejanaan berikutnya dengan racun akan menimbulkan kerusakan yang sifatnya sama sehingga memungkinkan terjadinya penumpukan efek toksik

3. Pemejanaan dengan takaran yang sangat kecil dalam jangka panjang akan menimbulkan efek toksik yang seefektif dengan yang ditimbulkan oleh pemejanaan racun dengan takaran besar dalam jangka pendek.

2.7 GEJALA KLINIS

Gejala keracunan parasetamol dapat dibedakan atas 4 stadium :

1. Stadium I (0-24 jam)

Asimptomatis atau gangguan sistim pencernaan berupa mual, muntah, pucat, perasaan tak menentu pada tubuh yang tak nyaman (*malaise*), dan berkeringat. Pada anak-anak lebih sering terjadi muntah-muntah tanpa berkeringat.

2. Stadium II (24-48 jam)

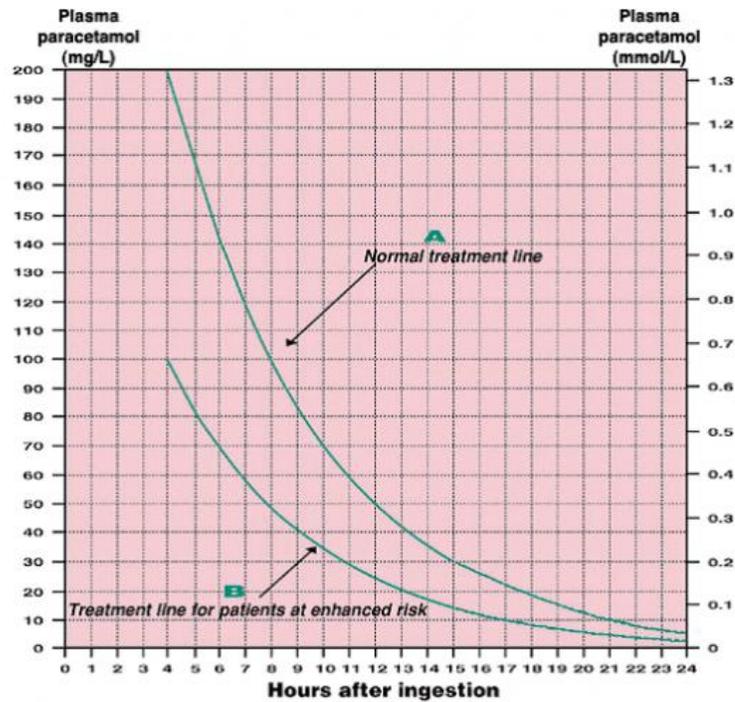
Peningkatan SGOT-SGPT. Gejala sistim pencernaan menghilang dan muncul ikterus, nyeri perut kanan atas, meningkatnya bilirubin , konsentrasi enzim hepatic dan waktu protombin. Terjadi pula gangguan faal ginjal berupa oliguria, disuria, hematuria atau proteinuria.

3. Stadium III (72 - 96 jam)

Berulangnya kejadian pada fase 1 (biasanya 3-5 hari setelah munculnya gejala awal) serta terlihat gejala awal gagal hati seperti pasien tampak kuning karena terjadinya penumpukan pigmen empedu di kulit, membran mukosa dan sklera (*jaundice*), hipoglikemia, kelainan pembekuan darah, dan penyakit degeneratif pada otak (*encephalopathy*). Pada fase ini juga mungkin terjadi gagal ginjal dan berkembangnya penyakit yang terjadi pada jantung (*cardiomyopathy*).

4. Stadium IV (7- 10 hari)

Terjadi proses penyembuhan atau berkembang menuju gagal hati yang fatal, tetapi jika kerusakan hati luas dan progresif dapat terjadi sepsis, Disseminated Intravascular Coagulation (DIC) dan kematian.



Gambar : Nomogram untuk memperkirakan hepatotoksisitas setelah overdosis akut parasetamol.

2.8 TERAPI ANTIDOTUM

1. Intravena N-acetylcysteine (Metode khas)

Treatment menggunakan intravena N-acetylcysteine digunakan pada pasien yang mengalami keracunan parasetamol setelah mengkonsumsinya selama 15 jam dan untuk pasien yang mempunyai kadar parasetamol dalam plasma di atas dosis pengobatan. Cara terapi ini terdiri dari injeksi intravena dosis 150 mg/kg yang dibuat dalam dekstrosa 5% 200 ml 15 menit pertama. Diikuti injeksi dosis 50 mg/kg dalam dekstrosa 4% 500ml dalam jangka waktu 4 jam, lalu 100mg/kg dalam dekstrosa 5% s dalam jangka waktu 16 jam. Sehingga dosis total yang diberikan selama selama 20 jam adalah 300 mg/kg. Cara ini efektif untuk mencegah kerusakan liver, gagal ginjal, dan kematian jika terapi mulai dilakukan selama 8 jam pertama konsumsi parasetamol, namun efikasi terapi akan turun setelah 8 jam. Reaksi “anaphylactoid” bisa terjadi akibat terapi intravena N-acetylcysteine. Namun reaksi ini jarang terjadi. Reaksi ini berupa urtikaria, hipotensi, dan broncospasm sementara. Efek yang timbul ini biasanya terjadi selama 15-60 menit setelah dilakukan terapi dimana konsentrasi N-acetylcysteine yang ada pada plasma sangat tinggi.

2. Pemercepat Eliminasi Injeksi Fenobarbital

Fenobarbital dapat meningkatkan konjugasi dan ekskresi bilirubin. Pemberian obat ini akan mengurangi timbulnya ikterus. Ikterus ditunjukkan dengan menguningnya

sklera, kulit, mata atau jaringan lain akibat penimbunan bilirubin dalam tubuh atau akumulasi bilirubin dalam darah yang besar dalam 24 jam, yang menandakan terjadinya gangguan fungsional dari hepar, sistem biliary, atau sistem hematologi. Mekanisme kerja dari fenobarbital adalah menstimulasi pelepasan GABA.

Dialisis

Sangat efektif mengeluarkan salisilat dengan cepat, koreksi keseimbangan cairan dan asam basa. Indikasi hemodialisis :

- Penderita intoksikasi akut, dengan kadar serum >1200 mg/L (120mg/dL) atau asidosis berat.ii.
- Penderita intoksikasi kronik dengan kadar serum > 600 mg/L (60mg/dL), ditambah asidosis, bingung, letargi terutama penderita muda dan debil.iii.
- Penderita intoksikasi berat.

3. Penghambatan Absorpsi

Penghambatan absorpsi dapat dilakukan salah satunya dengan pemberian karbon aktif. Jika terjadi penurunan kesadaran karbon aktif diberikan melalui pipa nasogastrik. Namun, jika dipilih pemberian metionin sebagai antidotum untuk menstimulasi glutathione, karbon aktif tidak boleh diberikan karena akan mengikat dan menghambat metionin. Dengan catatan bahwa dosis salisilat yang sangat besar (30-60 g), memerlukan dosis karbon aktif yang sangat besar untuk mengabsorpsi salisilat dan mencegah desorpsi. Pada kasus demikian perlu karbon aktif 25-50 g tiap 3-5 jam. Pemberian karbon aktif harus diteruskan sampai kadar salisilat dalam serum benar-benar turun.

4. Suportif Oksigenasi

Dilakukan untuk mempertahankan jalannya napas (respirasi), bila perlu dilakukan pemeriksaan gas darah arteri dan X-ray untuk memantau adanya edema pulmonal.

Pemberian cairan elektrolit

Dilakukan supaya pasien tidak mengalami dehidrasi dan hipotensi yang disebabkan oleh muntah dan hiperventilasi.

5. Penghambatan Distribusi

Injeksi natrium bikarbonat

Dilakukan untuk membasakan darah yang telah terjenuhi oleh NAPQI yang bersifat asam. Darah dibasakan hingga pH-nya mendekati 7,4.

Infus albumin

Albumin yang ada dalam darah kemudian akan mengikat NAPQI, sehingga distribusinya akan terhambat dan kadar NAPQI tersebut di dalam darah akan berkurang.

6. Pemberian N-asetilsistein

N-asetilsistein merupakan antidotum terpilih untuk keracunan parasetamol. N-asetilsistein bekerja mensubstitusi glutathione, meningkatkan sintesis glutathione dan meningkatkan konjugasi sulfat pada parasetamol. N-asetilsistein sangat efektif bila diberikan segera 8-10 jam yaitu sebelum terjadi akumulasi metabolit. Dosis dan cara pemberian N-asetilsistein adalah sebagai berikut:

- Bolus 150 mg /KBB dalam 200 ml dextrose 5 % : secara perlahan selama 15 menit, dilanjutkan 50 mg/KBB dalam 500 ml dextrose 5 % selama 4 jam, kemudian 100 mg/KBB dalam 1000 ml dextrose melalui IV perlahan selama 16 jam berikut.
- Oral atau pipa nasogastrik Dosis awal 140 mg/ kgBB 4 jam kemudian, diberi dosis pemeliharaan 70mg / kg BB setiap 4 jam sebanyak 17 dosis. Pemberian secara oral dapat menyebabkan mual dan muntah. Jika muntah dapat diberikan metoklopropamid (60-70 mg IV pada dewasa).Larutan N-asetilsistein dapat dilarutkan dalam larutan 5 % jus atau air dan diberikan sebagai cairan yang dingin. Keberhasilan terapi bergantung pada terapi dini, sebelum metabolit terakumulasi

DAFTAR PUSTAKA

<http://sumarheni.blogs.unhas.ac.id/2010/12/23/penggunaan-phenobarbital-dalam-terapi/>

<http://pharmaweb.net/pmwirror/pwy/paracetamol/pharmawebpicm.html>

<http://yermei.blogspot.com/2010/12/paracetamol.html>

Mutschler, Ernst. 1991. *Dinamika Obat Farmakologi dan Toksikologi*. Edisi Kelima. Bandung: Institut Teknologi Bandung.

Setiawati, A. 1995. *Farmakologi dan Terapi*. Edisi 4. Jakarta: Gaya Baru.

Tjay.2002.obat-obat penting.....

Gillete, J.R., (1981), An Integrated Approach to the study of Chemically Reactive Metabolites of Acetaminophen, *Arch. Intern. Med.*, Vol. 141 No. 3, pp 375-379

Kedderis GL, (1996), Biochemical Basis of Hepatocellular Injury, *Toxicology Pathology*, Vol. 24, No. 1, pp 77-83

Oshida K, Iwanaga E, Miamoto-Kuramitsu K, Miyamoto Y, (2008), An in vivo comet assay of multiple organs (liver, kidney and bone marrow) in mice treated with methyl methanesulfonate and acetaminophen accompanied by hematology and/or blood chemistry, *The Journal of Toxicological Sciences*, Vol. 33 pp 515-524

Farkas D, Tannenbaum SR, (2005), Characterization of Chemically Induced Hepatotoxicity in Collagen Sandwiches of Rat Hepatocytes, *Toxicological Sciences*, Vol. 85, pp 927–934

Tirmenstein, M.A. and Nelson, S.D., 1990, Acetaminophen-Induced Oxidation of Protein Thiols. Contribution of Impaired Thiol-Metabolizing Enzymes and the Breakdown of Adenin Nucleotides, *J. Biol. Chem.*, Vol. 265, No. 6, pp 3059 – 3065

James LP, Mayeux PR, Hinson JA, (2003). Acetaminophen-induced hepatotoxicity, *Drug Metab. Dispos.*, Vol. 31 No. 12, pp 1499–506

mayasari s. pengaruh pemberian asetaminofen berbagai dosis terhadap ureum dan kreatinin serum tikus wistar. 2007 januari 2005