



Analisis senyawa *acetaminophen* dalam sampel biologis dengan berbagai macam metode

Analysis of acetaminophen compounds in biological samples with various methods

Lina Nurfadhila^{1*}, Marsah Rahmawati¹, Nur Komala Fitri¹, Salsabila Granadha Nibullah¹, Welly Windari¹

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Singaperbangsa Karawang, Karawang, Jawa Barat, Indonesia.

e-mail author: lina.nurfadhila@fikes.unsika.ac.id

ABSTRACT

Acetaminophen or Paracetamol is a compound that has pharmacological effects as an analgesic and antipyretic. The purpose of this journal review is to identify and understand the various methods that can be used to analyze biological samples of patients when taking paracetamol through their biological samples. The initial process for carrying out the analysis is to carry out sample preparation, samples are prepared by various suitable methods such as liquid-liquid extraction methods, solid phase extraction (SPE) and protein precipitation methods, then samples will be analyzed using appropriate methods. instruments such as GC-MS, LLE, LC-MS, HPLC-MS, or UHPLC-MS. Of the several instruments used the HPLC-MS method is the most effective method for analyzing biological samples, because HPLC-MS is considered fast, selective and sensitive and has the lowest LLOQ quantification value or lower limit.

Keywords: *Acetaminophen, Paracetamol, Analysis, Biological Samples, HPLC-MS.*

ABSTRAK

Acetaminophen atau Paracetamol merupakan senyawa yang memiliki efek farmakologi sebagai analgesik dan antipiretik. Tujuan dari review jurnal ini yaitu guna mengetahui serta memahami berbagai macam metode yang bisa digunakan untuk menganalisis sampel biologis pasien ketika mengkonsumsi paracetamol melalui sampel biologisnya. Proses awal untuk melakukan analisis yaitu dengan melakukan preparasi sampel, sampel-sampel dipreparasi dengan berbagai macam metode yang sesuai seperti, metode ekstraksi cair-cair, ekstraksi fase padat (*solid phase extraction* (SPE) dan metode presipitasi protein, selanjutnya sampel tersebut akan dianalisis menggunakan instrumen yang tepat seperti, GC-MS, LLE, LC-MS, HPLC-MS, ataupun UHPLC-MS. Dari beberapa instrumen yang digunakan metode HPLC-MS merupakan metode yang paling efektif untuk melakukan analisis sampel biologi, karena HPLC-MS dinilai cepat, selektif dan sensitif serta memiliki LLOQ atau nilai batas bawah kuantifikasi yang paling rendah.

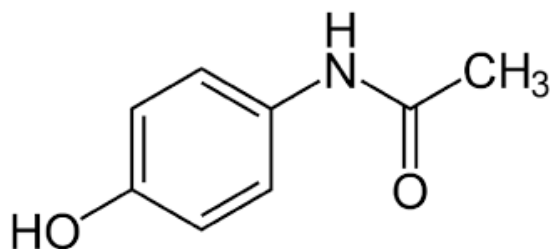
Kata kunci: Acetaminophen, Paracetamol, Analisis, Sampel Biologis, HPLC-MS,

PENDAHULUAN

Salah satu ilmu terapan dari kimia analisis yaitu bioanalisis. Bioanalisis merupakan ilmu yang mempelajari bagaimana cara menganalisis secara kualitatif dan kuantitatif, dari suatu analit ataupun metabolit yang terdapat dalam sampel biologis (Harmita, K., et al, 2019) contoh penerapan ilmu bioanalisis yaitu dalam menentukan konsentrasi obat pada suatu individu dengan menggunakan sampel biologis (Shargel, L., et al, 2012)

Sampel biologis merupakan sampel-sampel yang diambil dari bagian tubuh, dengan tujuan untuk dianalisis suatu kadar senyawa yang terdapat didalamnya, sampel biologis yang digunakan dapat berupa darah, plasma, serum, urin, air susu, saliva dan rambut (Harmita, K., et al, 2019). Instrumen-instrumen yang sering digunakan ketika melakukan analisis kuantitatif pada sampel biologis adalah LC MS/MS, LC - MS, LC UV/FL, dan GC-MS (Nafis A., et al, 2022).

Penelitian bioanalisis yang akan dibahas pada review jurnal kali ini yaitu mengenai analisis senyawa acetaminophen dalam suatu sampel biologis dengan berbagai macam metode.



Gambar 1. Struktur *Acetaminophen* (Depkes RI, 2020)

Acetaminophen merupakan senyawa golongan analgesik non opioid dengan rumus molekul $C_8H_9NO_2$ serta berat molekul 151,16 (Depkes RI, 2020). Senyawa acetaminophen biasa digunakan untuk meredakan nyeri ringan sampai nyeri sedang, seperti nyeri otot sementara, nyeri ketika menjelang menstruasi, sakit kepala, serta bisa diindikasikan juga untuk demam (Anief, 2009).

Pemakaian *Acetaminophen* dapat menggunakan atau tidak menggunakan resep dokter (Hidayati & Kustriyani, 2020). Konsumsi obat parasetamol yang berlebihan dapat memberikan efek samping seperti keracunan dan mengakibatkan kerusakan pada hati (IPI, 2019). Sehingga perlu dilakukan analisis penetapan kadar parasetamol pada sampel biologis pasien.

Mekanisme kerja *acetaminophen* sebagai antipiretik dan analgesik dimana dapat menghambat prostaglandin pada *central nerve system* (Tjay dan Rahardja, 2007). Dimana senyawa acetaminophen akan bekerja dengan cara menghambat siklooksigenase sehingga perubahan asam arakidonat menjadi prostaglandin menjadi terganggu (Wilmana dan Gunawan, 2008).

METODE

Artikel review ini diciptakan menggunakan metode studi literatur secara ilmiah. Data dikumpulkan secara online melalui *Google*, *Google Scholar* dan *Publish of Perish*. Pencarian sumber pustaka dilakukan dengan cara menggunakan kata kunci seperti "Analisis", "Analysis", "Paracetamol", "Acetaminophen", "Plasma", "Human plasma", "Hair", "Serum", "Urine" Sumber yang digunakan untuk penyusunan artikel review ini digunakan jurnal nasional maupun jurnal internasional, skripsi maupun buku. Referensi dikaji secara utuh, kemudian disajikan ke dalam bentuk review studi literatur ilmiah. Data yang diambil bersifat retrospektif dari 10 tahun terakhir (2013-2023). Adapun jumlah referensi yang digunakan yaitu sebanyak 75. Setelah diseleksi, terdapat 45 jurnal digunakan dalam *review article* ini.

HASIL DAN PEMBAHASAN

A. HASIL

Terdapat hasil data yang diperoleh dari artikel jurnal ilmiah mencakup metode analisis *acetaminophen* dalam sampel biologis dan dilampirkan pada tabel di bawah ini.

Tabel. 1 Metode Preparasi Sampel Untuk Analisis Parasetamol Dalam Darah, Plasma, Serum Manusia, Rambut, dan Urine

No	Pustaka	Titran	Sampel	Volume Sampel	Metode preparasi	Ekstraksi	Hasil Recovery (%)
1.	Sudarma, N., & Putu, G.S. (2021)	Paracetamol	Serum dan darah manusia	1 μ L	<i>Solid Phase Extraction (SPE)</i> .	Catridge yang sudah berisi silica gel dan kertas whatman disiapkan. Kemudian 3 cc dan serum manusia di masukan, tunggu sampel mencapai batas bawah dan di elusi menggunakan 15 mL kloroform, ditunggu hingga mendapat hasil ekstraksi. Hasil ekstraksi dikeringkan menggunakan <i>laminar air flow</i> hingga tersisa 1 mL. Dengan kecepatan 5000 rpm selama 5 menit 1 mL eluat disentrifugasi. Tabung mikro digunakan untuk menampung supernatan yang diperoleh lalu diderivatisasi dengan tambahan 10 μ L BSTFA. Tabung dibalut dengan aluminium foil dipanaskan selama 30 menit dengan suhu 60°C.	-
2.	Mohamed, D., et al (2018)	Acetaminophen	Plasma	3 μ L	LEE	Aliquot dari 0,5 mL plasma manusia sebanyak 50 mL ditambahkan larutan atorvastatin dan divorteks sebelum dan sesudah penambahan 50 μ L 25% asam asetat selama 1 menit. Kemudian 3,0 mL MTBE (tert-butyl metil eter) ditambahkan dan sampel di vorteks dalam 3 <i>minute</i> kemudian dengan kecepatan 3000 rpm disentrifugasi dengan waktu 2 menit pada suhu	93,10 hingga 110,10

						2°C. Pada bagian atas lapisan bening dipisahkan perlahan lalu diuapkan pada suhu 45°C dibawah vakum. Lalu campurkan dengan metanol-air dengan perbandingan 7:3 lalu dilarutkan.	
3.	Kam, T.K.R., <i>et all</i> (2018)	Paracetamol	Plasma Manusia	10 µL	Presipitasi Protein	20 mL sampel diberikan 320 µL larutan standar internal yang bekerja dalam tabung mikrosentrifus 1,5 mL, diikuti dengan pencampuran vortex dalam 5 <i>minute</i> dan sentrifugasi selama 5 <i>minute</i> pada 17.000 rpm. Kemudian supernatan sebanyak 20 µL diencerkan dengan air Milli Q sebanyak 50 kali lipat. 10 µL sampel yang diencerkan kemudian dilakukan analisis LC-MS/MS.	95 hingga 110
4.	Taylor, R. R., <i>et all</i> (2013)	Acetaminophen	Plasma Manusia	3 µL	Presipitasi Protein	300 µL asetonitril yang mengandung <i>acetaminophen</i> ditambahkan lalu di vorteks selama 5 menit, kemudian selama 10 menit disentrifugasi dengan suhu 4°C pada 13.000 rpm. Kemudian pindahkan supernatan 100 µL lapis atas kedalam botol yang berisi air sebanyak 100 µL.	90,9 hingga 103
5.	Muldiana h, D., <i>et all</i> (2022)	Acetaminophen	Plasma Manusia	10 µL	Presipitasi Protein	APAP-D4 (SI) 40 µL ditambahkan kemudian dicampurkan selama 15 detik, lalu selama 5 menit disentrifugasi pada 16.000 rpm. Supernatant sebanyak 30 µL	90,9 hingga 103
6.	Darmapantni, G. A. K., <i>et all</i> (2014)	Paracetamol	Rambut	3 orang (sampel 20 mg)	<i>Solid Phase Extraction (SPE)</i> .	Pada 1, 2, 3, 168, 720 jam rambut dikumpulkan dimasukan ke dalam wadah plastik setelah	-

mengonsumsi obat paracetamol, rambut disimpan pada suhu kamar 15-30°C. Sebanyak 5 mL diklorometana sampel rambut didekontaminasi dengan waktu selama 2 menit pada suhu 15-30°C. Setelah dekontaminasi selesai, rambut dipotong kecil-kecil. Kemudian inkubasi sampel sebanyak 20 mL pada suhu 45°C dalam methanol selama 2 jam. Selama 5 menit disentrifugasi dengan 5000 rpm dan lapisan air ditampung. Kemudian supernatan diperoleh dialiri nitrogen pada suhu ruang.

7.	Darmapantni, G. A. K., <i>et al</i> (2016)	Acetaminophen	Rambut	10 Orang pasien	GC-MS (Gas Chromatography–Mass Spectrometry)	Dekontaminasikan sebanyak 100 mg spesimen rambut tersebut, kemudian dihomogenasikan dan sebanyak 1 mL larutan <i>acetaminophen</i> pada suhu 40°C dengan 10 ppm selama waktu 2 jam. Dengan kecepatan 5000 rpm ekstrak cairnya disentrifugasi selama 5 menit lalu diuapkan hingga 990 µL, lalu ditambahkan ke dalam ekstrak sebanyak 10 µL BSTFA yang sudah mengandung TMCS 1%. Tabung dipanaskan selama 20 menit dengan suhu 60°C lalu disegel. Kemudian setelah dilakukannya derivatisasi, lalu didinginkan. Injeksikan ke dalam kondisi GC-MS terpilih sebanyak 1 µL spesimen rambut hasil	84,3 hingga 87.
----	--	---------------	--------	-----------------	--	--	-----------------

						derivatisasi tersebut .	
8.	Aprida, B, D, C., et all (2022)	Acetaminophen	Rambut	10 Orang pasien	GC-MS (Gas Chromatography–Mass Spectrometry)	Ekstraksi dilakukan dengan sampel rambut pasien sebanyak 10 orang yang sudah mendapatkan terapi acetaminophen. Hasil ekstraksi tersebut didekontaminasi kemudian di homogenkan dan derivatisasi. Pada hasil ekstraksi sampel dianalisis menggunakan GC-MS.	84,3 dan 87.
9.	Asiyah, A. Et all (2022)	Paracetamol	Urine	1 mL	Solid Phase Extraction (SPE).	Cartridge SPE di pre kondisikan dengan sebanyak 2 mL methanol dan sebanyak 2 mL aquades, lalu urin sebanyak 1 mL dilarutkan dengan buffer fosfat pH 6 sebanyak 2 mL. Kemudian cuci menggunakan HCL 0,1M sebanyak 2 mL dan metanol sebanyak 2 mL, lalu keringkan selama 2 <i>minute</i> menggunakan vakum. Kemudian elusi dengan menggunakan NH ₄ OH 5% sebanyak 2, lalu eluat diuapkan.	-
10.	Asiyah, A. Et all (2022)	Paracetamol	Urine	1 mL	LLE (Liquid-liquid extraction)	Sebanyak 1 mL urin dimasukan ke dalam tabung sentrifugasi menggunakan pipet kemudian NaOH 1M sebanyak 1 mL, aquades sebanyak 2,5 mL, dan kloroform: etil asetat: etanol dengan perbandingan 3:1:1 ditambahkan ke tabung tersebut. Divortex selama 10 menit lalu disentrifugasi dengan waktu 5 menit. Disaring fase organik dengan menggunakan natrium sulfat kemudian di filter	-

						dan dicuci menggunakan 2 mL kloroform: etil asetat: etanol dengan perbandingan 3:1:1 . Kemudian pindahkan ke dalam beaker glass yang sudah diisi 10 % HCL 25 µl dalam metanol, kemudian diuapkan hingga kering.
11.	Suryani Ayu, P, D., et all (2020)	Paraceta mol	Urine	1mL	Solid Phase Extraction (SPE). Dan LLE (Liquid-liquid extraction)	<p>Urin sebanyak 1 mL dimasukkan kedalam tabung reaksi di sentrifugasi kemudian NaOH 1M sebanyak 1 mL ditambahkan, aquades 2,5 mL, dan kloroform: etil asetat: etanol dengan perbandingan (3:1:1 v/v/v). Selama 10 menit divortex. Selama 5 menit dengan kecepatan rendah disentrifugasi. Kemudian Saring Fase organik dengan natrium sulfat dan filter di cuci dengan 2 mL kloroform: etil asetat: etanol dengan perbandingan (3:1:1 v/v/v). Kemudian pindahkan ke dalam beaker glass yang telah berisi 25 µl 10% HCl dalam metanol, lalu diuapkan hingga kering. Cartridge SPE di pre kondisikan dengan sebanyak 2 mL methanol dan sebanyak 2 mL aquades, lalu 1 mL urin dilarutkan dengan 2 mL buffer fosfat pH 6. Kemudian cuci dengan 2 mL HCl 0,1 M dan 2 mL methanol, lalu keringkan selama 2 menit menggunakan vakum.</p>
12.	Pratiwi, D. Et all (2022)	Paraceta mol	Urine	8 mL	Solid Phase Extraction (SPE).	<p>Urin sebanyak 8 mL ditampung pada 1, 2, 3, 168, dan 720 jam. Jika</p>

						sampel sudah mencapai batas bawah kemudian di elusi dengan 8 mL etil asetat sebanyak 2 kali, lalu diuapkan dengan blower lemari asam. Kemudian dengan kecepatan 5000 rpm selama 5 menit eluat sebanyak 1 mL disentrifugasi kan. Hasil Supernatan yang diperoleh kemudian ditampung dalam tabung reaksi lalu nitrogen dialiri dengan suhu ruang hingga seluruh pelarutnya menguap lalu di derivatisasi residu yang diperoleh.	
13.	Darmapatri, G. A. K., <i>et al</i> (2016)	Paracetamol	Urine	3 orang	<i>Solid Phase Extraction (SPE)</i> .	Setelah selesai terapi paracetamol urin ditampung pada 1, 2, 3, 168, dan 720 jam. Dielusi dengan 8 mL pelarut etil asetat sebanyak 2 kali, lalu diuapkan. Dengan kecepatan 5000 rpm selama 5 menit eluat sebanyak 1 mL disentrifugasi kan. Hasil Supernatan yang diperoleh ditampung dalam tabung reaksi lalu nitrogen dialiri dengan suhu ruang hingga seluruh pelarutnya menguap lalu di derivatisasi residu yang diperoleh.	-

Tabel.2 Metode Analisis Parasetamol Dalam Serum Manusia, , Darah, Plasma, Rambut, & Urine Pada Manusia

No	Pustaka	Titran	Sampel	Metode	Komposisi sampel	Nilai LLOQ (ng/mL)
1.	Mohamed, D., <i>et al</i> (2018)	Paracetamol	Plasma	LC-MS (Liquid chromatography-mass	Digunakan Asetonitril 10 mM amonium format (pH 3,0; 65:35, v/v) sebagai fase	-

				spectrometry)	gerak. Kemudian proses pemisahan dilakukan dengan menggunakan kolom Waters Zorbax SB C18 dengan spesifikasi 5 µm, 4.6 × 50 mm. Jenis elusi yang digunakan adalah Elusi isokratik dengan 0,6 mL/menit untuk laju alir & 3 µL volume injeksi. Waktu retensi yang diperlukan adalah 2 menit dan detektor yang digunakan yaitu Spektrometer massa.	
2.	Sudarma, N., & Putu, G.S. (2021)	Paracetamol	Darah dan Serum	GC-MS (Gas Chromatograph y- Mass Spectrometry)	Digunakan Helium dengan konsentrasi 99% yang berfungsi untuk gas pembawa pada 1 mL /menit laju alir. sampel ekstrak sebanyak 1µL diinjeksi menggunakan temperatur suhu injektor 250° Celcius, temperatur detektor 230°C, temperature interface 270° Celcius, dan split rasio 1:20. Program suhu pada kolom yaitu suhu awal pada kolom 70°C yang ditahan selama kurang lebih 5 menit, kemudian ditambahkan 10°C/menit sampai suhu mencapai 270°C dan diulang sebanyak 2 kali sehingga diperoleh total waktu setengah jam. Waktu yang dibutuhkan untuk retensi sampel darah adalah 15,056 menit, sedangkan untuk sampel serum adalah 15,101 menit. Detektor yang digunakan yaitu Spektrometer Massa Agilent 5976.	-
3.	Taylor, R. R., et all (2013)	Acetaminophen	Plasma	HPLC-MS	Digunakan Fase gerak yang terdiri dari asam format <i>in water</i> sebanyak 0,1% (sebagai pelarut 1) dan asam format dengan asetonitril 0,1% (sebagai pelarut 2). Elusi yang digunakan yaitu gradien dengan laju alir 1 mL/menit dan digunakan	3,05

					detektor Spektrometer massa. Acetaminophen dan standar internalnya dianalisis pada kolom PFP Phenomenex Kinetex dengan spesifikasi 2.6 μm , 100 \AA , 100 \times 4.6 mm.	
4.	Kam, T.K.R., <i>et al</i> (2018)	Paracetamol	Plasma	LC-MS	Digunakan fase gerak yang terdiri dari 100% HPLC grade metanol (sebagai fase gerak A) dan 0,1% <i>format acid in water</i> Milli Q (sebagai fase gerak B). Analisis dilakukan menggunakan Waters ACQUITY BEH C18 Kolom dengan elusi gradien dan 0,3 mL/menit laju alir. Detektor yang digunakan yaitu Spektrometer massa Waters Xevo TQ-S.	125
5.	Muldiana, D., <i>et al</i> (2022)	Acetaminophen	Plasma	UHPLC-MS	Digunakan fase gerak yaitu asam format dalam air ultra murni Milli-Q atau dalam metanol dan Amonium asetat . Analisis dilakukan menggunakan Acquity UPLC HSS T3 Kolom, fase terbalik dengan elusi gradien dan laju alir 0,4 mL/menit. Detektor yang digunakan yaitu Spektrometer massa.	10 - 15
6.	Darmapanti, G. A. K., <i>et al</i> (2014)	Acetaminophen	Rambut	GC-MS	Digunakan Helium dengan konsentrasi 99% yang berfungsi untuk gas pembawa pada kecepatan alir 1 mL /menit. 1 μL ekstrak sampel diinjeksikan menggunakan temperatur suhu injektor 250 $^{\circ}\text{C}$, temperatur detektor 230 $^{\circ}\text{C}$, temperature interface 270 $^{\circ}\text{C}$, dan split rasio 1:20. Program suhu pada kolom yaitu 70 $^{\circ}\text{C}$ suhu awal yang ditahan dengan waktu 5 menit, kemudian ditambahkan suhu 10 $^{\circ}\text{C}$ setiap menitnya sampai suhu mencapai 270 $^{\circ}\text{C}$ dan ditahan lagi selama lima menit sehingga diperoleh total waktu	-

					setengah jam. Waktu yang dibutuhkan untuk retensi sampel darah adalah 15,056 menit, sedangkan untuk sampel serum adalah 15,101 menit. Detektor yang digunakan yaitu Spektrometer Massa Agilent 5976.	
7.	Darmapantni, G. A. K., <i>et all</i> (2016)	Paracetamol	Rambut	GC-MS	Analisis dilakukan menggunakan Gas Chromatography (GC) dengan tipe Agilent 6890N, digunakan kolom kapiler HP-5 ms dengan spesifikasi 30 m x 0,25 mm x 0,25 µm dan Spectrometry (MS) tipe Agilent 5973 sebagai detektor Mass .	-
8.	Aprida, B, D, C., <i>et all</i> (2022)	Acetaminophen	Rambut	GC-MS	Untuk analisis digunakan 6890N Agilent kromatografi gas dan agilent 5973 untuk detektor massa selektif sebagai pelengkap. Helium yang terkandung didalamnya TMCS 1% sehingga menimbulkan reaksi berupa penggantian gugus hidrogen aktif dengan trimetilsilil (Si(CH ₃) ₃). Ion fragmen yang dipilih yaitu ion fragmen yang mempunyai kelimpahan besar yakni 223, 181, dan 166.	-
9.	Asiyah, A. <i>et all</i> (2022)	Paracetamol	Urine	GC-MS	Untuk analisis digunakan 6890N Agilent kromatografi gas dan agilent 5973 untuk detektor massa selektif sebagai pelengkap.	-
10.	Asiyah, A. <i>et all</i> (2022)	Paracetamol	Urine	GC-MS	Untuk analisis digunakan 6890N Agilent kromatografi gas dan agilent 5973 untuk detektor massa selektif sebagai pelengkap.	-
11.	Suryani Ayu, P, D., <i>et all</i> (2020)	Paracetamol	Urine	LLE	Fraksi fase organik menggunakan 100 µL metanol sebagai pelarut. digunakan Plat KLT silika gel GF254. Digunakan MDMA konsentrasi 500 ng/µl sebanyak 2,3,4,8,10 µL sebagai larutan standar, hasil	-

					LLE (<i>liquid-liquid extraction</i>) sebanyak 10 digunakan sebagai fase organik μL . Dielusi menggunakan TAEA toluena:aseton:etanol: amonia (45:45:7:3 v/v/v/v) sebagai fase gerak . Plat discan pada panjang gelombang 210 nm	
12.	Pratiwi, D. <i>et all</i> (2022)	Paracetamol	Urine	GC-MS	Untuk analisis digunakan 6890N Agilent kromatografi gas dan agilent 5973 untuk detektor massa selektif sebagai pelengkap.	-
13.	Darmapantni, G. A. K., <i>et all</i> (2016)	Paracetamol	Urine	GC-MS	Digunakan mikro pipet 1000 μL dan 20 μL , es box, wadah plastik bertutup, neraca analitik, Cartridge, gunting stainless steel, dan wadah urine berupa cup (steril) 100 mL. Untuk analisis menggunakan GC (Gas Chromatography) dengan tipe Agilent 6890N dan kolom kapiler dengan spesifikasi HP-5ms (30 m x 0,25 mm x 0,25 μm), dan MS (Mass Spectrometry) dengan tipe Agilent 597 sebagai detektor .	-

B. PEMBAHASAN

Paracetamol merupakan obat golongan analgesik non opioid yang mempunyai logo hijau yang artinya di jual secara bebas. Analgesik dimana merupakan suatu senyawa dengan dosis terapeutik dapat meringankan rasa nyeri, tanpa memiliki kerja anestesi umum (Darsono, 2002). Menurut *International Association for the Study of Pain* (IASP) nyeri merupakan pengalaman sensorik dan emosional yang tidak stabil terkait dengan kerusakan pada jaringan aktual maupun potensial (Hidayanti, B, H dan Kustriyani, A., 2020). Obat bebas dapat dibeli secara bebas dan untuk pengobatan secara mandiri atau dapat dikatakan dengan perawatan pada penyakit tanpa pemeriksaan dokter dan diagnosa dokter (Anief, 1997). Sejak tahun 1893 telah digunakannya paracetamol yang merupakan para-aminofenol metabolit fenasetin (Wilmana,1995). Selain untuk

mengobati nyeri, analgesik juga bisa untuk mengobati radang atau menurunkan demam (Khulun, H dan Zukhruf, N., 2019).

Paracetamol termasuk ke dalam golongan obat non-narkotika, prinsip kerjanya dengan cara memperlambat sintesis pada prostaglandin khususnya pada SSP (Sistem Saraf Pusat). Parasetamol juga memiliki sifat anti inflamasi yang lemah (Katzung, 2004). Spektrum aksi paracetamol hampir mirip dengan NSAID dan sangat mirip seperti inhibitor selektif COX-2. Namun, efek analgesik pada parasetamol lebih lemah daripada NSAID dan inhibitor selektif COX-2, akan tetapi penggunaan parasetamol lebih disukai karena memiliki toleransi yang lebih baik (Graham, *et al.*, 2013). Parasetamol sebagai anti inflamasi seringkali dikombinasikan dengan NSAID/OAINS karena hampir tidak mengiritasi lambung (Gunawan, S.G., 2008). Parasetamol mempunyai bioavailabilitas yang cukup tinggi yaitu hampir

mencapai 25% dari yang terikat dalam aliran darah oleh protein dan memiliki farmakokinetik yang cukup baik.

Absorpsi parasetamol melalui pemberian oral dilakukan pada usus halus melalui transport pasif (Moriarty, C., 2016), konsentrasi paling tinggi pada proses absorpsi membutuhkan waktu kurang lebih setengah jam hingga mencapai batasnya dan masa paruh pada plasma dicapai dalam kisaran antara 1-3 jam dengan konsentrasi 20-50% selama intoksikasi akut (Kusuma, I., 2013). Sedangkan pada pemberian melalui rektum dibutuhkan waktu yang lebih lama untuk mencapai konsentrasi dan waktu puncak pada plasma (Moriarty, C., 2016). Distribusi pemberian oral parasetamol pada tablet biasa membutuhkan waktu 10-60 menit untuk bisa mencapai konsentrasi puncak pada plasma dan untuk tablet lepas-lambat dibutuhkan waktu 1-2 jam untuk sampai pada konsentrasi puncak. Standar konsentrasi pada plasma umumnya yaitu 2,1 µg/mL dalam waktu sedikitnya 6 jam dan kadar dapat terdeteksi setelah 8 jam dalam jumlah yang kecil. Waktu paruh parasetamol adalah 1-3 jam (Moriarty, C., 2016).

Metabolisme parasetamol berlangsung dalam organ hati dengan bantuan enzim mikrosom yang terdapat pada hati serta melalui suatu proses yang bernama glukoronidasi dan sulfasi yang akan merubah parasetamol menjadi sebuah konjugat yang bersifat tidak toksik, kemudian beberapa bagian kecilnya dioksidasi dengan bantuan enzim yang bernama sitokrom P450. Sitokrom P450 memiliki peran untuk mengubah parasetamol menjadi suatu metabolik yang bersifat toxic yakni *N-acetyl-p-benzo-quinone imine* atau biasa disingkat NAPQI (Sharma, C.V., 2013). Apabila jalur metabolisme sulfatasi dan glukuronidasi jenuh, maka dapat memicu terjadinya lonjakan kuantitas NAPQI pada jalur tempat oksidasi oleh sitokrom P450. Nantinya, NAPQI akan terkonjugasi oleh glutathione dan selanjutnya diubah menjadi asam merkapturat dan akhirnya akan diekskresikan melalui urine. Apabila dosis parasetamol yang diberikan besar jumlahnya, maka glutathione pada sel yang terdapat di hati akan menurun atau terjadi defisiensi glutathione sehingga kuantitas NAPQI akan tinggi dan NAPQI akan mengikat sel makromolekul yang terdapat didalam hati sehingga menimbulkan efek hepatotoksik atau Nekrosis hepar akut (Kusuma, A.M., et al. 2013).

Pada proses eliminasi, sebanyak 85% parasetamol akan dikeluarkan dari dalam tubuh (ekskresi) dalam keadaan bebas dan terkonjugasi melalui urine dalam kurang lebih 24 jam. Untuk parasetamol oral, ekskresi akan berlangsung dalam laju kecepatan sekitar 0,16-0,2 mL/menit/kg, melalui renal. Bagi individu yang berusia lebih dari 65 tahun atau penderita gangguan ginjal, parasetamol yang dieliminasi dalam tubuh akan berkurang. Selain pada ginjal, sebanyak 2,6% parasetamol akan diekskresikan melalui biller atau dengan hemodialisa (Moriarty, C., 2016).

Paracetamol merupakan obat yang pertama terpilih untuk penyembuhan suatu penyakit, karena relatif aman jika digunakan secara benar dan sesuai dengan petunjuk penggunaan yang tertera (Sudarma & Subhaktiyasa, 2021). Pada dasarnya masih ditemukan banyaknya masyarakat yang mengkonsumsi obat paracetamol secara berlebihan. Mengonsumsi paracetamol secara berlebihan dapat menyebabkan overdosis, yakni dapat memberikan efek samping terhadap tubuh seperti keracunan. Dosis obat paracetamol untuk orang dewasa tiap 4 hingga 6 jam sebanyak 500 mg, Jika untuk anak-anak sesuai anjuran dokter untuk dosis paracetamol (IPI, 2019). Sebab hal tersebut, analisis kadar *acetaminophen* yang ditetapkan sangat penting dilakukan pada sampel biologis manusia.

Pembahasan dalam *review article* berikut akan menjabarkan mengenai analisa *acetaminophen* yang terdapat pada *sample* darah, plasma, serum, urin dan rambut pada manusia dengan menggunakan preparasi sampel dan metode analisis yang tidak sama, contohnya seperti metode presipitasi protein, *solid phase extraction* (SPE) atau biasa dikenal dengan sebutan ekstraksi fase padat, serta LLE, LC-MS, GC-MS, UHPLC-MS, dan HPLC-MS sebagai instrumen analisis yang biasa digunakan. Ada perbedaan antara plasma dan serum terkait dengan faktor koagulasi dan zat yang terkandung dalam protein fibrinogen, dimana *anticoagulant particles* dan semua protein yang terkandung dalam plasma tidak sama seperti serum yang tidak mempunyai *anticoagulant particles*. Oleh karena itu, diperlukan bantuan *centrifuge* untuk membuat plasma dan serum terpisah dari darah.

Sample preparation merupakan suatu rangkaian atau proses dimana analit dipisahkan dari matriksnya. Proses tersebut dilakukan sebelum diinjeksikan atau dianalisis ke sistem instrumen.

Sample preparation (preparasi sampel) sangat fundamental atau sangat penting dilakukan karena sampel biologis mengandung beberapa komponen yang sangat kompleks, seperti adanya senyawa endogen, lipid, enzim, protein, dan air yang beberapa diantaranya dapat merusak kestabilan suatu analit saat proses analisis berlangsung. *Sample preparation* (preparasi sampel) dengan parasetamol sebagai analit dapat menggunakan metode LEE, presipitasi protein, dan *solid phase extraction* (SPE). Jika dilakukan perbandingan dari beberapa metode tersebut, maka metode *solid phase extraction* atau SPE lebih memiliki keunggulan daripada metode LEE karena proses ekstraksi dari SPE lebih sempurna, pelarut organik yang digunakan juga lebih sedikit dan pada pemisahan analit metode SPE lebih efisien (Rahmatia, 2016). Jika SPE dibandingkan dengan presipitasi protein, maka yang lebih unggul adalah metode presipitasi protein, dimana proses presipitasi protein mudah dilakukan seperti preparasi, lebih rendah konsentrasi keluaran, biaya lebih sedikit dan hemat, lebih mudah didapat bahan presipitan yang digunakan (Fadilah et al., 2018).

Metode preparasi sampel untuk memperoleh analit acetaminophen yang lebih efektif digunakan menurut literatur yaitu metode presipitasi protein dimana digunakannya asetronitril sebagai protein presipitan untuk mendapatkan protein dengan maksimal. Dapat memisahkan analit dari matriksnya hingga 99.8% yakni dimana pada hasil mencapai 95% hingga 110% (Kam, T.K.R., et al 2018). Terdapat beberapa jenis instrumen yang digunakan dalam menganalisis kadar parasetamol, yaitu LC-MS, UHPLC-MS, GC-MS, HPLC-MS, dan LLE. Setiap instrumen yang akan digunakan mempunyai kelebihan yang berbeda-beda. Pada instrumen GC-MS memiliki keunggulan dapat menganalisis zat yang mempunyai sifat volatil, dalam waktu yang singkat dapat mendeteksi kadar obat dalam konsentrasi kurang 1µg/L. Kelebihan pada instrumen LC-MS yaitu sedikitnya analit serta pelarut yang digunakan, sensitivitas yang baik, hematnya waktu retensi yang dibutuhkan karena kecilnya ukuran kolom. Keunggulan pada instrumen LLE yakni teknik yang sederhana, cepat, bersih, serta mudah. HPLC-MS memiliki keunggulan, yaitu dalam waktu yang singkat dapat memisahkan molekul, dengan menggabungkan LLE dengan detektor MS akan memberikan selektivitas dan sensitivitas yang baik. Kelebihan dari UHPLC-MS

yaitu memiliki hasil dengan sensitivitas tinggi. Selain itu, instrumen-instrumen untuk analisis memiliki pengkondisian yang berbeda. GC-MS menggunakan spektrometer massa sebagai detektor sedangkan pembawanya menggunakan gas helium (99%). Prinsip pemisahan instrumen LC-MS spektrometer massa sebagai detektor oleh kromatografi cair. Instrumen LLE mempunyai prinsip pemisahan senyawa pada larutan cair-cair. Instrumen HPLC-MS mengalirkan fase gerak menuju kolom fase yang menggunakan pompa bertegangan tinggi dengan detektor spektrometer massa. Prinsip pemisahan pada UHPLC-MS yaitu dengan kromatografi cair yang diberi tekanan lebih tinggi dari HPLC-MS dan detektor yang digunakan adalah spektrometer massa (Harmita, K., et al, 2019).

Dalam proses GC-MS tidak perlu ada elusi fase gerak. Diperlukannya elusi fase gerak pada instrumen LLE, UHPLC-MS, LC-MS, dan HPLC-MS. Untuk mengelusi sampel digunakan senyawa organik sebagai fase gerak agar fase diam hingga fase deteksi dapat terlewati. Metode LC-MC lebih unggul dikarenakan metode HPLC-MC mempunyai kekurangan seperti rendahnya sensitivitas, butuh pelarut yang banyak, dan untuk menganalisis memerlukan waktu yang cukup lama (Mohamed et al., 2018). Jika dibandingkan HPLC-MS dengan HPLC-MC, maka metode yang lebih bagus untuk digunakan ialah UHPLC-MS, karena memiliki tekanan pompa lebih besar sekitar 100 Mpa dan ukuran partikel yang kecil sampai 2,5 hingga 5 µm dapat di analisis oleh metode UHPLC-MS (Annissa, et al., 2019).

Pada jurnal yang direview terdapat parameter validasi. LLOQ merupakan parameter validasi yang digunakan. LLOQ merupakan batas kuantitas recovery yang digunakan untuk mendeteksi konsentrasi rendah oleh instrumen. Pada parameter persen recovery dapat menunjukkan derajat kedekatan hasil analisis dengan kadar analit yang sesungguhnya. Berdasarkan panduan validasi dalam bioanalisis, persyaratan nilai LLOQ yang dibutuhkan tidak lebih dari 5% konsentrasi maksimum dari obat yang dimana tidak lebih dari nilai Cmax dan untuk persyaratan nilai % recovery minimal 85-115% (EMA, 2019). Berdasarkan hasil pengamatan pada jurnal yang di-review analisis dengan instrumen HPLC-MS menghasilkan nilai LLOQ atau batas bawah kuantitas yang lebih rendah daripada metode dengan instrumen

UHPLC-MS. Hasil ini tidak sesuai dengan literatur bahwa nilai LLOQ untuk instrumen UHPLC-MS tidak boleh lebih tinggi dari instrumen HPLC-MS dan instrumen UHPLC-MS memiliki keunggulan dibandingkan metode HPLC-MS. Karena beroperasi pada tekanan tinggi, UHPLC-MS dapat menganalisis ukuran partikel yang lebih kecil hingga 2,5-5 µm. Perbedaan ini mungkin disebabkan oleh fakta bahwa metode HPLC-MS menambahkan asetamitrol selama persiapan sampel, sehingga metode UHPLC-MS tidak (EMA, 2019).

KESIMPULAN

Dari review beberapa jurnal mengenai analisis senyawa acetaminophen dalam sampel biologis dapat disimpulkan bahwa:

1. Paracetamol (*acetaminophen*) merupakan obat golongan analgesik non narkotik yang mempunyai mekanisme kerja menghambat sintesis prostaglandin terutama pada *central nerve system*. *Acetaminophen* merupakan obat yang mempunyai logo hijau yang artinya di jual secara bebas. Selain untuk mengobati nyeri, analgesik juga bisa untuk mengobati radang atau menurunkan demam (Khulun, H dan Zukhruf, N., 2019).
2. Parasetamol atau *acetaminophen* dapat terdeteksi di dalam plasma, darah, rambut, serum manusia, dan urine dengan menggunakan metode GC-MS, LLE, HPLC-MS, LC-MS, dan UHPLC-MS. Diantara metode tersebut, HPLC-MS memiliki keunggulan yaitu sensitif, cepat dan selektif untuk analisis kadar *acetaminophen*. karena memiliki nilai batas bawah kuantifikasi terendah (LLOQ) sebesar 3,05 mg/mL.
3. % recovery merupakan akurasi yang ditentukan dimana melakukan hitungan % recovery dengan digunakannya ekstrak cair spesimen. Data recovery yang didapat dari gabungan seluruh sampel biologis manusia didapatkan nilai terkecil 84,5% dari sampel rambut dan kisaran recovery tertinggi yaitu 110,10% pada plasma manusia. Berdasarkan pustaka acuan, nilai persen recovery diatas 90% termasuk dalam hasil yang baik.

REFERENSI

Aisiyah, A., Ajeng, N. A., Diva, R. S., Putri, M. I., Silvana, L. I. (2022). Identifikasi senyawa

Mdma dan parasetamol dalam sampel urine menggunakan metode kromatografi lapis tipis dan kromatografi gas-spektrofotometri massa (GC-MS). *Jurnal Health Sains*, 3(5), 691-696. DOI:

<https://doi.org/10.46799/jhs.v3i5.482>

- Anief, M. (1997). *Ilmu Meracik Obat*. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- Anief, M. (2009). *Prinsip Umum dan Dasar Farmakologi*. Yogyakarta: Penerbit Universitas Gadjah Mada.
- Annisa, S., Musfiroh, I., & Indriati, L. (2020). Perbandingan metode analisis instrumen HPLC dan UHPLC : article review . *Jurnal Farmaka*, 17(3), 189-197
- Aprida, C. D. B., Prayuda, E. M., Odhia, F. N., Andriani, N., Tyasna, P. S., Nailuvar, R., et al. (2022). Analisis senyawa acetaminophen pada spesimen rambut manusia menggunakan metode kromatografi gas-spektrometri massa (GC-MS). *Syntax Idea*, 4(5), 862-870. DOI: <https://doi.org/10.36418/syntax-idea.v4i5.1832>
- Darmapatni, K. A. G., Basori, A., Suaniti, N. M., (2016). Pengembangan metode GC-MS untuk penetapan kadar acetaminophen pada spesimen rambut manusia. *Jurnal Biosains Pascasarjana*, vol.18(3), 255-65
- Darmapatni, K. A. G., Putra, A. A. B., Ariati, N. K., & Suaniti, N. M. (2014). Analisis kualitatif senyawa parasetamol (Acetaminophen) pada urin dan rambut menggunakan kromatografi Gas-Spektrometri Massa (Gc-Ms). *Jurnal Kimia*, 8(2), 257-262
- Darsono L. 2002. *Diagnosis dan Terapi Intoksikasi Salisilat dan parasetamol*, Bandung: Universitas Kristen Maranatha.
- Depkes RI. (2020). *Farmakope Indonesia Edisi VI*. Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia.
- EMA. (2019). *International Council of Harmonisation Guideline M10 on Bioanalytical Method Validation*. London: EMA.
- Fadlilah, I., Prasetya, A., & Mulyono, P. (2018). Recovery Ion Hg²⁺ dari Limbah Cair Industri Penambangan Emas Rakyat dengan Metode Presipitasi Sulfida dan Hidroksida. *Jurnal Rekayasa Proses*, 12(1), 23-31.

- Fransiska, A. N., Masyrofah, D., Putri, G. K., Malik, L. H., Wulanbirru, P., et al. (2022). Analisis senyawa obat dalam sampel biologis plasma darah. *Syntax Idea*, 4(5), 906-912. DOI: <https://doi.org/10.36418/syntax-idea.v4i5.1834>
- Graham, G. G., Davies, M.J., Hari, R.O., Mohamudally, A., & Scott, K.F. (2013). The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology*, 21, 201-232.
- Gunawan, S.G., (2008). *Farmakologi dan terapi* (Edisi 5). Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.
- Han, E., Chung, H., & Song, J. M. (2012). Segmental Hair Analysis for 11-Nor- Δ^9 -Tetrahydrocannabinol-9-Carboxylic Acid and the Patterns of Cannabis Use. *Journal of Analytical Toxicology*, 36, 195-200.
- Harmita, K., Harahap, Y & Supandi. (2019). *Liquid Chromatography-Tandem Mass Spectrometry (LC-MS/MS)*. Jakarta: PT. ISFI Penerbitan.
- Hidayati, H.B & Kustriyani A. (2020). Paracetamol, Migraine, and Medication Overuse Headache (MOH). *Journal of Pain Headache and Vertigo*, 42-47.
- Ikatan Apoteker Indonesia. (2019). *ISO Informasi Spesialite Obat Indonesia*, Volume 51. Jakarta: PT ISFI Penerbitan.
- Kam, R. K. T., Chan, M. H. M., Wong, H. T., Ghose, A., Dondorp, A. M, et al. (2018). Quantitation of paracetamol by liquid chromatography–mass spectrometry in human plasma in support of clinical trial. *Future Science*, 4(8). DOI: <https://doi.org/10.4155/foa-2018-0039>
- Katzung, B. G., (2004). *Farmakologi dasar dan klinik*. Jakarta: Salemba Medika.
- Khuluq, H dan Zukhruf, N. (2019). Gambaran Tingkat Pengetahuan Swamedikasi Analgesik Pada Masyarakat Desa Tanjungsari, Petanahan, Kabupaten Kebumen. *Jurnal Ilmiah Kesehatan Keperawatan*, 15(2), 50-54. DOI: <https://doi.org/10.26753/jikk.v15i2.366>
- Kusuma, I. (2013). Pengaruh parasetamol dosis analgesik terhadap serum glutamat pyruvat transaminase tikus wistar jantan. Thesis. Semarang: Universitas Diponegoro
- Semarang. URL: <http://eprints.undip.ac.id/43941/>
- Kusuma, A.M., Rahayu, W.S., Maryati, S., & Sobarani, R.A., (2013). Pengaruh pemberian sediaan curcuma dalam susu dan emulsi terhadap parameter farmakokinetika parasetamol. *Media Farmasi*, 10(2), 40-46
- Hidayanti, B, H., Kustriyani, A. (2020). Paracetamol, Migraine, And Medication Overuse Headache (Moh). *Journal of Pain, Vertigo and Headache*, 1 (1); 42-47. DOI: <https://doi.org/10.21776/ub.jphv.2020.001.02.5>
- Maritha, V., Waskita, K. N., (2017). Pengaruh Metode Analisis Tablet Parasetamol Terhadap Nilai Akurasi. *EduMasda Journal*, 1 (1); 82-87. DOI : <http://dx.doi.org/10.52118/edumasda.v1i1.46>
- Mohamed, D., Hegazy, M. A., Elshahed, M. S., Toubar, S. S., Helmy, M. I. (2018). Liquid chromatography–tandem MS/MS method for simultaneous quantification of paracetamol, chlorzoxazone and aceclofenac in human plasma: An application to a clinical pharmacokinetic study. *Biomedical Chromatography*, 32(7), 1-12. DOI: <https://doi.org/10.1002/bmc.4232>
- Muldianah, D., Sulastri., Fatharani, A., Nurdimayanthi, D. A., Rahmawati, S. D., Fadhilah, H. (2022). Metode analisis parasetamol (acetaminophen) dalam darah, plasma, dan serum manusia. *COMSERVA : Jurnal Penelitian dan Pengabdian Masyarakat*, 2(1), 1-12. DOI: <https://doi.org/10.59141/comserva.v2i1.202>
- Moriarty, C., Carroll, W. (2016). Paracetamol : pharmacology, prescribing and controversies. *Archives of Disease in Childhood Education & Practice Edition*, 101(6), 331-334. DOI: <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2014-307287>
- Nafis A., et al. (2022). Analisis Senyawa Dolutegravir dalam Berbagai Sampel Biologis. *Syntax Idea*, 823-831.
- Nafis, A., Bara, B. A., Farhani, D., Maharani, D., Prasetyo, F., Mukti, G. I., et al. (2022). Analisis senyawa dolutegravir dalam berbagai sampel biologis. *Syntax Idea*, 4(4), 824-831. DOI:

<https://doi.org/10.36418/syntax-idea.v4i4.1837>

- Oktaviana, E., Hidayati, I.R., & Priyantya, L. (2017). Pengaruh pengetahuan terhadap penggunaan obat parasetamol yang rasional dalam swamedikasi (Studi pada ibu rumah tangga di Desa Sumberpoh Kecamatan Maron Kabupaten Probolinggo). *Jurnal Farmasi Dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 4(2), 44-51.
- Permatasari, D. A. I., Setyowati, R., Mahardika, M. P. (2022). Analisis kualitatif dan kuantitatif cemaran parasetamol pada obat tradisional pegal linu. *Jurnal Farmasi Sains dan Praktis*, 8(1), 48-59. DOI : <https://doi.org/10.31603/pharmacy.v8i1.5497>
- Pratiwi, D., Nisa, D.Q., Martia, E., Iduljana, I., Rahmawati, N. D., & Anggraini, S. (2022). Analisis senyawa parasetamol (Acetaminophen) dalam sampel urin menggunakan metode kromatografi dan spektrometri. *Jurnal Health Sains*, 3(4), 549-555. DOI : <https://doi.org/10.46799/jhs.v3i4.473>
- Rahmatia, T. U. (2016). Metode SPE (Solid Phase Extraction) sebagai Alternatif Terbaru dalam Analisis dan Pemurnian Senyawa Obat. *Farmaka*, 14(2), 151–171.
- Sayuthi, M.I., Kurniawati, P. (2017). Validasi Metode Analisis Dan Penetapan Kadar Parasetamol Dalam Sediaan Tablet Secara Spektrofotometri uv-visible. *Prosiding Seminar Nasional Kimia FMIPA Unesa*. 190-201.
- Setiarso, P., Inggriani, F. (2021). Pembuatan elektroda pasta karbon untuk analisis parasetamol secara differential pulse voltametri. *Indonesian Chemistry and Application Journal*, 4(2), 27-31. DOI : 10.26740/icaj.v4n2.p27-31
- Shargel, L., Pong, S.W & Yu, A.B. (2012). *Biofarmasetika & Farmakokinetika Terapan Edisi Kelima*. Surabaya: Pusat Penerbitan dan Percetakan Universitas Airlangga.
- Sharma, C.V., Metha, V., (2014). Paracetamol: mechanisms and updates. *Continuing Education in Anaesthesia Critical Care & Pain*, 14(4), 153-158. DOI: <https://doi.org/10.1093/bjaceaccp/mkt049>
- Siregar, E. S. P., Yuniarto. (2018). Penetapan kadar phenilephrin, paracetamol, glyceril glutamate dan klorfeniramina maleat secara simultan dalam sediaan tablet secara kromatografi cair kinerja tinggi. *READY STAR : Regional Development Industry & Health Science, Technology and Art of Life*, 1(1), 166-175
- Suariyani, D. P. A., Tjiang, W. M., Putu, A. A. P., & Astuti, N. M. W. (2020). Identifikasi dan determinasi MDMA dalam sampel urine dengan metode kromatografi lapis tipis. *Indonesian Journal of Legal and Forensic Sciences*, 10 (1) : 16 – 25
- Sudarma, N., Subhaktiyasa, I. P. G. (2021). Analisis kadar parasetamol pada darah dan serum. *Bali Medika Jurnal*, 8(3), 285-293. DOI: <https://doi.org/10.36376/bmj.v8i3>
- Taylor, R. R., Hoffman, K. L., Schneidewind, B., Clavijo, C., Galinkin, J. L., Christians, U. (2013). Comparison of the quantification of acetaminophen in plasma, cerebrospinal fluid and dried blood spots using high-performance liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Pharmaceutical Biomedical Analysis*, 83, 1-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2013.04.007>
- Tjay, T.H & Rahardja, K. (2007) *Obat-Obat Penting Khasiat, Penggunaan dan Efek-Efek Sampingnya Edisi Keenam*. Jakarta: PT. Elex Media Komputindo.
- Tulandi, G. P., Sudewi, S., & Lolo, W. A. (2015). Validasi Metode Analisis untuk Penetapan Kadar Parasetamol dalam Sediaan Tablet Secara Spektrofotometri Ultraviolet. *Pharmacon*, 4(4), 168-178. DOI: <https://doi.org/10.35799/pha.4.2015.10205>
- Wilmana, P.F., Ganiswara, S.G., Setiabudy, R., Suyatna, F, D., Purwastyastuti, Nafrialdi. (1995). *Analgesik-Antiinflamasi Nonsteroid dan Obat Oral dalam Farmakologi dan Terapi Edisi 4*. Jakarta: Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, 207-220.
- Wilmana, P. F. & Gunawan, S. G. (2012). *Analgesik-antipiretik, Analgesik Antiinflamasi Nonsteroid, dan Obat Gangguan Sendi Lainnya*. Jakarta: Departemen Farmakologi dan Terapeutik Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia.