

Efek Pemberian Parasetamol dan Ibuprofen terhadap Peningkatan Kadar SGPT pada Tikus Galur Wistar

Muhamad Fauzan Farhan¹, Yuke Andriane², Nurul Romadhona³

¹Prodi Pendidikan Dokter, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung,

²Departemen Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung,

³Departemen Ilmu Kesehatan Masyarakat, Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Bandung

Abstrak

Demam adalah suatu keadaan peningkatan suhu di atas >38 °c yang sering terjadi pada 70% anak di Inggris. Akibat frekuensi demam yang tinggi timbul suatu kekhawatiran (*fever phobia*) mengakibatkan penggunaan obat parasetamol dan ibuprofen yang tidak sesuai, sehingga dapat mengakibatkan kerusakan hingga kegagalan hati. Parasetamol mengandung NAPQI, apabila dikonsumsi melebihi dosis akan menimbulkan kerusakan hati, sedangkan ibuprofen memiliki difenilamin yang memiliki efek kerusakan hati lebih rendah. SGPT merupakan enzim spesifik yang dikeluarkan sel hati saat mengalami kerusakan, sehingga digunakan untuk mendiagnosis kerusakan hati. Penelitian bertujuan untuk mengetahui efek pemberian parasetamol dan ibuprofen terhadap peningkatan kadar SGPT pada tikus galur wistar. Penelitian ini merupakan penelitian kuantitatif dengan metode eksperimental menggunakan uji preklinik. Subjek penelitian yang digunakan adalah 27 ekor tikus galur wistar terbagi menjadi kelompok kontrol, parasetamol (72mg/hari/tikus), dan ibuprofen (43.2mg/hari/tikus). Pemeriksaan kadar SGPT dilakukan sebelum dan sesudah perlakuan. Uji statistik yang digunakan adalah uji *Anova* dan dilanjutkan *Post-hoc*. Hasil penelitian menunjukkan terdapat perbedaan bermakna perubahan kadar enzim SGPT pada pemberian parasetamol dan ibuprofen. Peningkatan kadar SGPT tertinggi diakibatkan oleh parasetamol $p=0,037$. Parasetamol dapat meningkatkan kadar SGPT lebih tinggi dibandingkan ibuprofen yang diakibatkan oleh waktu paruh ibuprofen yang pendek dan zat metabolik parasetamol yang lebih reaktif.

Kata kunci: Drug Induced Hepatotoxicity, Hepatotoksik, Ibuprofen, Parasetamol, SGPT

Effect of Parasetamol and Ibuprofen to Increase SGPT in Wistar Albino Rats

Abstract

Fever is a condition of elevated temperature above > 38 °c which is common in 70% of children in the UK. As a result of high frequency of fever arises a concern (fever phobia) resulting in inappropriate use of paracetamol and ibuprofen drugs, which can lead to damage and liver failure. Paracetamol contains NAPQI, when consumed over dose will cause liver damage, whereas ibuprofen has diphenylamine, which has a lower liver damage effect. SGPT is a specific enzyme secreted by liver cells when damaged, so it is used to diagnose liver damage. The objective of this study was to investigate the effect of paracetamol and ibuprofen on elevated levels of SGPT in wistar strains.

Korespondensi: Muhamad Fauzan Farhan, Fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung, Jl.

Hariang Banga No. 2, Bandung, Jawa Barat, E-mail: fauzan.farhan3@gmail.com

This research is a quantitative with experimental method using preclinical test. The subjects used were 27 rats of wistar strain divided into control group, paracetamol (72mg / day / rat), and ibuprofen (43.2mg / day / rat). The SGPT levels were examined before and after the intervention. The statistical test used is Anova test, and continued Post-hoc. The results showed that there was a significant difference in altered SGPT enzyme levels on administration of paracetamol and ibuprofen. The highest elevated levels of SGPT were due to paracetamol $p = 0.037$. Paracetamol may increase levels of SGPT higher than ibuprofen resulting from short half-life of ibuprofen and more reactive metabolic substance paracetamol.

Keywords: *Drug induced hepatotoxicity, Hepatotoxicity, Ibuprofen induced hepatotoxicity, Parasetamol induced hepatotoxicity, SGPT*

Pendahuluan

Demam adalah suatu keadaan peningkatan suhu tubuh di atas normal yaitu di atas 38°C. Demam merupakan suatu gejala dari hampir setiap penyakit infeksi yang menyerang anak-anak dan orang dewasa. Hampir 70% anak sebelum usia sekolah di Inggris menderita karena demam, sedikitnya dalam satu tahun anak-anak mengalami satu kali demam dengan 40% di antaranya harus mengunjungi dokter untuk berobat. Frekuensi kejadian yang tinggi inilah yang menimbulkan suatu kekhawatiran berlebih (*fever phobia*). Kekhawatiran berlebih ini mengakibatkan para orang tua melakukan penanganan pada demam anak yang tidak sesuai dengan aturan pemakaian.^{1,2,3,4}

Parasetamol dan ibuprofen menjadi obat yang paling dipercaya untuk menurunkan demam tetapi jika penggunaan obat tersebut melebihi dosis yang dianjurkan maka akan berdampak pada timbulnya kerusakan sel-sel hati hingga kegagalan hati. Kegagalan hati merupakan komplikasi terberat dari penyakit hati. Komplikasi ini dapat muncul akibat kerusakan sel yang berujung pada kerusakan hati yang masif dan lebih seringnya diakibatkan oleh kesalahan penggunaan obat atau toksin.^{3,4,5,6,7,8,9}

Kerusakan hepatoselular baik secara akut maupun kronis sering direfleksikan dengan suatu keabnormalan biokimia dan diikuti dengan peningkatan kadar serum transaminase dalam darah. *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT) dan *Serum Glutamic Piruvate Transaminase* (SGPT) merupakan enzim yang kadarnya tinggi di hati dan jika terdapat suatu kerusakan pada hati maka enzim-enzim tersebut akan dilepaskan ke dalam darah. Enzim SGOT selain dilepaskan oleh hati, juga dilepaskan oleh jantung, otot lurik, ginjal, otak, dan sel darah merah sehingga kurang spesifik jika digunakan untuk melihat kerusakan hati. Maka untuk melihat kerusakan hati akan lebih spesifik jika melihat peningkatan enzim SGPT.¹⁰

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan, maka perumusan masalah dan tujuan dalam penelitian ini mengenai pengaruh pemberian obat parasetamol dan ibuprofen terhadap kadar SGPT pada tikus galur wistar dan perbandingan pengaruh pemberian parasetamol dan ibuprofen terhadap peningkatan kadar SGPT pada tikus galur wistar.

Metode

Penelitian ini adalah penelitian kuantitatif dengan metode eksperimental menggunakan uji preklinik yang telah dilakukan di Laboratorium Farmakologi dan Terapi Gedung

Eyckman Fakultas Kedokteran Universitas Padjajaran, Bandung. Subjek penelitian diambil sesuai dengan kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusinya adalah tikus galur wistar, berjenis kelamin jantan, usia tiga bulan, berat badan 150–250 gram, dan tikus dalam keadaan sehat dengan ciri-ciri rambut sehat, tidak ada luka, dan aktif bergerak. Kriteria eksklusinya adalah tikus yang sakit atau mati selama masa adaptasi. Alat-alat yang digunakan adalah kandang tikus, tempat makan, tempat minum, sonde lambung, gelas ukur, tabung reaksi, spektrofotometer, pakan, dan minum tikus. Bahan penelitian ini meliputi parasetamol, ibuprofen, dan NaCl fisiologis.

Besar sampel yang digunakan dalam penelitian ini berjumlah 27 tikus jantan galur wistar. Penelitian ini menggunakan parasetamol 72 mg/hari dan ibuprofen 43,2 mg/hari hasil konversi dosis maksimal manusia ke hewan menggunakan tabel Laurence dan Bacharach.¹¹

Hewan coba dilakukan penyesuaian terlebih dahulu selama tujuh hari, bertujuan agar hewan coba dapat beradaptasi di lingkungan yang baru. Setelah masa adaptasi selesai tikus dipisahkan secara acak menjadi tiga kelompok perlakuan yaitu kelompok kontrol (K0), kelompok ibuprofen (KI) dan kelompok parasetamol (KP), masing-masing terdiri dari 9 ekor tikus lalu semua tikus diukur kadar SGPT awal. Selanjutnya, tikus akan diberikan perlakuan yang sesuai dengan kelompoknya masing-masing. Kelompok kontrol tidak dilakukan intervensi, hanya diberikan NaCl fisiologis sebagai efek plasebo. Kelompok ibuprofen diberikan intervensi dengan ibuprofen dosis 43,2 mg/hari dan kelompok parasetamol diberikan induksi parasetamol dengan dosis 72 mg/hari. Perlakuan ini dilakukan selama satu minggu setelah masa adaptasi. Setelah perlakuan selesai hewan coba dilakukan pemeriksaan kadar SGPT kembali.

Hasil penelitian kemudian dilakukan uji statistik yang sebelumnya dilakukan uji normalitas data menggunakan *Saphiro Wilk test*. Setelah itu, dilakukan uji *Anova* karena berdistribusi normal. Selanjutnya, dilakukan uji *post-hoc* yang bertujuan untuk melihat perbandingan pengaruh pemberian parasetamol dan ibuprofen terhadap peningkatan kadar SGPT tertinggi pada tikus. Pengolahan data dilakukan dengan menggunakan program perangkat lunak pada derajat kepercayaan 95% dan nilai $p \leq 0,05$.

Hasil

Hasil pengukuran kadar SGPT sebelum pemberian dan sesudah pemberian obat parasetamol dan ibuprofen tertera pada tabel 1.

Tabel 1. Kadar SGPT Sebelum dan Sesudah Pemberian Parasetamol dan Ibuprofen

Kelompok	Nomor tikus	Kadar SGPT		
		SGPT sebelum	SGPT sesudah	Perubahan SGPT (Δ)
Kontrol	1	60,40	62,30	1,90
	2	62,20	63,30	1,10
	3	61,00	63,00	2,00
	4	54,60	56,32	1,72
	5	60,00	61,50	1,50
	6	57,20	59,20	2,00
	7	52,90	54,22	1,32
	8	59,10	61,80	2,70
	9	54,00	54,20	0,20
Ibuprofen	1	51,00	60,00	9,00
	2	48,90	59,04	10,14
	3	60,20	58,75	-1,45
	4	67,20	64,60	-2,60
	5	73,20	68,70	-4,50
	6	78,30	79,89	1,59
	7	56,30	66,60	10,30
	8	77,60	80,70	3,10
	9	77,40	83,42	6,02
Parasetamol	1	72,10	88,30	16,20
	2	81,00	78,30	-2,70
	3	84,65	92,70	8,05
	4	65,00	64,60	-0,40
	5	61,30	86,80	25,50
	6	61,60	73,30	11,70
	7	54,10	68,10	14,00
	8	61,60	73,30	11,70
	9	54,10	68,10	14,00

*Ket : Normal SGPT (35–80 U/I)

Tabel 1 menunjukkan kadar SGPT tikus sebelum pemberian parasetamol dan ibuprofen secara umum dalam batas normal. Pada pemeriksaan SGPT sesudah pemberian parasetamol dan ibuprofen pada semua kelompok hampir seluruhnya mengalami peningkatan. Rerata hasil pemeriksaan SGPT tikus sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok parasetamol dan ibuprofen tersaji pada tabel 2.

Tabel 2. Rerata Kadar SGPT pada Semua Kelompok Tikus Sebelum dan Sesudah Pemberian Parasetamol dan Ibuprofen.

Kelompok	SGPT		Δ
	Sebelum Rerata (SD)	Sesudah Rerata (SD)	
Kontrol	57,93 (3,38)	59,53(3,70)	1,60
Ibuprofen	65,56 (11,79)	69,07 (9,83)	3,51
Parasetamol	66,16 (10,92)	77,05 (10,07)	10,89

Berdasarkan tabel 2 dapat dilihat bahwa rerata kadar SGPT semua kelompok mengalami peningkatan. Rerata peningkatan SGPT lebih besar terjadi pada kelompok

yang diberikan parasetamol dibandingkan dengan ibuprofen.

Data pada penelitian ini selanjutnya dilakukan uji normalitas dengan menggunakan Shapiro Wilks Test dengan hasil sebagai berikut

Tabel 3. Uji Normalitas Peningkatan Kadar SGPT pada Pemberian Obat Parasetamol dan Ibuprofen

Kelompok	Uji normalitas					
	SGPT awal		SGPT akhir		Perubahan SGPT	
	Nilai p*	Distribusi	Nilai p*	Distribusi	Nilai p*	Distribusi
Kontrol	0,347	Normal	0,065	Normal	0,727	Normal
Ibuprofen	0,171	Normal	0,110	Normal	0,369	Normal
Parasetamol	0,205	Normal	0,365	Normal	0,566	Normal

*) Shapiro Wilks Test

Berdasarkan Tabel 3 terlihat bahwa uji normalitas dengan Shapiro Wilks Test menunjukkan data peningkatan kadar SGPT pada pemberian obat parasetamol dan ibuprofen berdistribusi normal ($p > 0,05$). Data penelitian ini selanjutnya akan diolah menggunakan uji Anova.

Perbedaan peningkatan perubahan kadar SGPT pada pemberian obat parasetamol dan ibuprofen pada tikus dapat dijelaskan pada tabel 4 berikut ini.

Tabel 4. Perbedaan Perubahan Kadar SGPT pada Pemberian Obat Parasetamol dan Ibuprofen pada Subjek Penelitian

Kelompok	Perubahan SGPT			Nilai p ^{*)}
	Sebelum	Sesudah	Rerata (SD)	
Kontrol	Rerata (SD)	Rerata (SD)	1,60 (0,70)	0,007 ^{*)}
Ibuprofen	57,93 (3,38)	59,53(3,38)	3,51 (5,66)	
Parasetamol	65,56 (11,79)	69,07 (9,83)	10,89 (8,53)	

*) Anova test

Berdasarkan tabel 4 terlihat bahwa perubahan kadar SGPT terbesar adalah pada kelompok parasetamol dengan hasil uji statistik menunjukkan terdapat perbedaan bermakna perubahan kadar SGPT antara kelompok yang diberi obat parasetamol dan ibuprofen dengan nilai $p = 0,007$ ($p < 0,05$). Analisa statistik dilanjutkan dengan menggunakan post-hoc test (Tukey HSD).

Perbandingan pengaruh pemberian parasetamol dan ibuprofen terhadap peningkatan kadar SGPT tertinggi pada tikus galur wistar diketahui melalui analisis post-hoc test (Tukey HSD) dengan membandingkan selisih kadar SGPT sebelum dan sesudah pemberian parasetamol dan ibuprofen antar kelompok. Hasil post-hoc test (Tukey HSD) tersaji dalam tabel 5.

Tabel 5. Perbandingan Selisih Kadar SGPT Sebelum dan Sesudah Pemberian Parasetamol dan Ibuprofen Antar Kelompok

Perbandingan kelompok	antar Selisih	Nilai p
Kontrol - Parasetamol	-9,29	0,008
Kontrol - Pbuoprofen	-1,90	0,776
Ibuprofen - Parasetamol	-7,38	0,037

*) post-hoc test (Tuckey HSD)

Tabel 5 Hasil *post-hoc test* (Tukey HSD) menunjukkan perbandingan selisih sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok kontrol-parasetamol dan ibuprofen-parasetamol menunjukkan terdapat perbedaan yang bermakna ($p < 0,05$), namun antara kelompok kontrol-ibuprofen tidak terdapat perbedaan bermakna ($p = 0,776$).

Pembahasan

Pengukuran kadar SGPT pada tikus jantan galur wistar saat masa adaptasi masih dalam batas normal. Hal ini menunjukkan bahwa pemberian pakan, minuman, lingkungan, dan kondisi lain tidak mempengaruhi kadar SGPT. Hasil pemeriksaan SGPT sesudah perlakuan didapatkan nilai rata-rata yang meningkat, baik pada tikus kelompok parasetamol, ibuprofen, maupun kelompok kontrol. Kelompok kontrol terdapat peningkatan nilai rata-rata SGPT namun alasan peningkatan SGPT pada kelompok kontrol belum dapat diketahui.

Kelompok ibuprofen didapatkan nilai rata-rata SGPT yang sedikit meningkat. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat peningkatan kadar SGPT pada pemberian ibuprofen dosis 43,2 mg/hari selama satu minggu. Hal ini sejalan dengan penelitian Ukwueze C. S, Ukwueze C. O dan Nweze E. C pada tahun 2014 yang menyatakan bahwa terdapat peningkatan kadar SGPT tikus pada pemberian ibuprofen dengan dosis lebih rendah dari penelitian ini yaitu 11 mg/hari dan waktu pemberian yang lebih lama yaitu selama tiga minggu setelah masa adaptasi.¹² Peningkatan kadar SGPT yang diakibatkan ibuprofen dapat disebabkan komponen utamanya yang disebut difenilamine. Difenilamine merupakan salah satu komponen utama ibuprofen yang bersifat toksik. Difenilamine akan mengganggu fosforilasi oksidatif dan menurunkan membran potensial mitokondria yang menyebabkan ATP tidak terbentuk sehingga metabolisme sel hati berkurang dan dapat mengakibatkan kerusakan intraseluler hepatosit.^{5,13,14,15}

Kelompok parasetamol didapatkan nilai rata-rata SGPT yang meningkat. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat peningkatan kadar SGPT pada pemberian parasetamol dosis 72 mg/hari selama satu minggu. Keadaan ini sejalan dengan penelitian Ukwueze C. S, Ukwueze C. O dan Nweze E. C pada tahun 2014 yang menyatakan bahwa terdapat peningkatan kadar SGPT tikus pada pemberian parasetamol dengan dosis lebih rendah dari penelitian ini yaitu 14 mg/hari dan waktu pemberian yang lebih lama yaitu selama tiga minggu setelah masa adaptasi.²⁶ Peningkatan kadar SGPT yang diakibatkan parasetamol diakibatkan oleh zat metabolitnya yang disebut NAPQI. *N-Acetyl-P-Benzoquinoneimine* (NAPQI) merupakan produk metabolit toksik parasetamol yang terbentuk akibat jalur metabolisme glukoronid, sulfat, dan glutation yang mengalami saturasi. NAPQI bersifat sangat reaktif sehingga akan berikatan dengan sel makromolekul dan intraseluler protein secara kovalen diikuti dengan kerusakan fungsi, struktur enzimatis, dan kerusakan metabolisme hati. Selanjutnya hepatosit mengalami distres oksidatif dan akan terjadi nekrosis dan apoptosis.^{13,14,15}

Keadaan peningkatan kadar SGPT pada kelompok parasetamol dan ibuprofen ini sejalan dengan penelitian Ukwueze C. S, Ukwueze C. O dan Nweze E. C pada tahun 2014, penelitian Aashish Pandit, Tarun Sachdeva dan Pallavi Bafna tahun 2012, dan penelitian Abatan, M. O, Lateef I, Taiwo V.O yang menyatakan bahwa terdapat peningkatan kadar SGPT secara signifikan pada kelompok tikus yang diberikan obat NSAID yaitu parasetamol dan ibuprofen dan dapat mengindikasikan bahwa telah terjadi kerusakan hati oleh zat metabolitnya.^{12,16}

Hasil analisis multivariat dengan membandingkan selisih peningkatan SGPT setiap kelompok didapatkan perbandingan kelompok kontrol dengan parasetamol dan

kelompok ibuprofen dengan parasetamol menunjukkan adanya perbedaan yang bermakna, sedangkan pada perbandingan kontrol dan ibuprofen tidak terdapat perbedaan bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa peningkatan kadar SGPT yang diakibatkan oleh pemberian parasetamol dosis 72 mg/hari selama seminggu lebih tinggi dibandingkan pemberian ibuprofen dosis 43,2 mg/hari selama satu minggu. Hasil tersebut sejalan dengan penelitian Rainsford KD pada tahun 2009 yang menyatakan bahwa ibuprofen memiliki waktu paruh yang sebentar sehingga lebih sedikit zat metabolit yang terserap oleh tubuh. Hal ini diduga akan menurunkan risiko kerusakan hepar yang ditandai dengan peningkatan SGPT yang lebih rendah dibandingkan dengan parasetamol. Keadaan ini juga sesuai dengan zat metabolit yang terkandung dalam parasetamol yang terbukti lebih reaktif dibandingkan dengan zat metabolit dari ibuprofen.^{13,14,15,17}

Simpulan

Simpulan pada penelitian ini adalah:

1. Terdapat pengaruh pemberian parasetamol per oral setiap hari selama satu minggu terhadap peningkatan kadar SGPT pada tikus galur wistar.
2. Terdapat pengaruh pemberian ibuprofen per oral setiap hari selama satu minggu terhadap peningkatan kadar SGPT pada tikus galur wistar.
3. Peningkatan kadar SGPT yang diakibatkan oleh pemberian parasetamol lebih bermakna dibandingkan peningkatan kadar SGPT yang disebabkan oleh ibuprofen.

Ucapan Terima Kasih

Ucapan terima kasih penulis sampaikan kepada kedua orang tua penulis yang tercinta, kepada Prof. Dr. Hj. Ieva B. Akbar., AIF selaku Dekan fakultas Kedokteran Universitas Islam Bandung, dan kepada kedua pembimbing penulis yaitu Yuke andriane, dr., M.Kes dan Nurul Romadhona, dr., MMRS atas segala ilmu, nasehat, dukungan, dan bimbingan yang telah diberikan.

Daftar Pustaka

1. Villegas Sc. Treating a Fever: *Annals Pediatrics And Child Health*. 2014;2:1–2.
2. Fever, Signs, and Symptoms of Fever. Health Children website. American Academy of Pediatrics. Assesed January 27, 2017. Tersedia dari: <https://www.healthychildren.org/English/healthissues/conditions/fever/Pages/Signs-and-Symptoms-of-Fever.aspx>
3. Hay AD, Redmond NM, Costelloe C, Montgomery AA, Fletcher M, Hollinghurst S, dkk. Parasetamol and ibuprofen for the treatment of fever in children : the PITCH randomised controlled trial. 2009;13.
4. Heubi JE, Barbacci MB, Zimmerman HJ. Therapeutic misadventures with asetaminofen: Hepatotoxicity after multiple doses in children. *J Pediatric*. 1998;132(1):22–7.
5. Pandit A, Sachdeva T, Bafna P. Drug-induced hepatotoxicity: A review. Vol. 2, *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2012. p. 233–43.
6. Kumar V. Abbas A. K. Fausto N. Robbins S. L. Cotran R. S. Robbins And Cotran Pathologic Basis Of Disease. 8th ed. Philadelphia, Elsevier

Saunders.2010

7. Jensen JF, Tønnesen LL, Söderström M. Parasetamol for feverish children: parental motives and experiences. 2010;3432(January 2017). Tersedia dari: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20470019>
8. BPOM. Sentra Informasi keracunan (SIKer) Nasional. Parasetamol toksisitas. 2016. Tersedia dari: <http://ik.pom.go.id/v2016/katalog/PARASETAMOL.pdf>
9. Mahadevan SBK, McKiernan PJ, Davies P, Kelly DA. Parasetamol induced hepatotoxicity. Arch Dis Child [Internet]. 2006;91(7):598–603.tersedia dari: <http://adc.bmjournals.com/cgi/content/full/91/7/598#BIBL%5Cn>
10. Giannini EG, Testa R, Savarino V. Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. CMAJ : Canadian Medical Association Journal. 2005; 172:367-379.doi:10.1503/cmaj.1040752.
11. Laurence, D.R. and A.L. Bacharach. Evaluation of Drug Activities: Pharmacometrics. Academic Press, London and New York. 1964: 135-179.
12. Ukwueze C. S., Ukwueze C. O. and Nweze E. C. “Comparative Study on the Toxic Effects of Some Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs) in Rats”. Jurnal of Veterinary Advances: 2014, 4(12): 767-771
13. Katzung B.G. Basic and Clinical Pharmacology. 10th ed. San Francisco; McGraw-Hill Companies; 2006
14. Laurence L. Brunton, John S. Lazo, Keith L. Parker. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basic of Therapeutics. Edisi ke 11. California: McGraw-Hill Companies; 2006
15. N. O'connor, P.I. Dargan, A.L. Jones; Hepatocellular Damage From Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. QJM 2003; 96 (11): 787-791. doi: 10.1093/qjmed/hcg138
16. Abatan, M. O, Lateef I. dan Taiwo V.O. “Toxic Effects of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Agents in Rats”. African Journal of Biomedical Research Vol 9: 2006; 219-223
17. Rainsford KD. Ibuprofen: pharmacology, efficacy and safety. Inflammopharmacology. 2009;17(6):275–342. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10787-009-0016-x>