

## **PENGARUH PEMBERIAN MIYAK GORENG PENGGUNAAN BERULANG TERHADAP KADAR PARASETAMOL PADA URIN TIKUS WISTAR JANTAN**

Pratama Nurmalik Adhuri<sup>1</sup>, Endang Sri Sunarsih<sup>2</sup>, Astika Widy Utomo<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup> Staf Pengajar Ilmu Farmasi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

<sup>3</sup> Staf Pengajar Ilmu Farmakologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro  
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang-Semarang 50275, Telp. 02476928010

### **ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Penggunaan minyak goreng berulang lazim dilakukan, dengan tujuan mengurangi biaya dalam memasak. Minyak goreng yang digunakan berulang akan menyebabkan pembentukan radikal bebas yang dapat menjenuhkan antioksidan endogen, yaitu glutathion. Parasetamol merupakan obat analgetikantipiretik yang sering dikonsumsi masyarakat. Gluthation mempunyai peran penting dalam metabolisme parasetamol.

**Tujuan:** Mengetahui pengaruh minyak goreng penggorengan berulang terhadap kandungan parasetamol dalam urin tikus wistar.

**Metode:** *True experimental* dengan *post test only control group design*. Pengukuran pengaruh penggunaan minyak goreng berulang dilakukan dengan membandingkan presentase kandungan parasetamol pada urin tikus. Setelah diadaptasi dengan diet standar selama 7 hari, 14 ekor tikus wistar jantan dibagi menjadi 2 kelompok. Kelompok K sebagai kelompok kontrol dan kelompok P sebagai kelompok perlakuan. Kelompok K diberi diet standar dan kelompok P diberi diet minyak goreng penggorengan berulang ad libitum selama 56 hari. Pada hari ke-57 semua tikus diberi parasetamol oral 12,5mg/200gramBB. Sampel yang diambil adalah urin tampung 24 jam. Volume urin dicatat. Kadar parasetamol dalam urin diukur dengan spektrofotometri UV pada panjang gelombang 242 nm. Persentase jumlah parasetamol dalam urin didapat dari mengalikan kadar parasetamol dengan volume urin.

**Hasil:** Uji statistik dengan uji t tidak berpasangan menunjukkan perbedaan bermakna ( $p < 0,05$ ). Persentase jumlah parasetamol kelompok perlakuan lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol. Dengan rerata sebesar 94,6% pada kelompok perlakuan dan 97,16% pada kelompok kontrol.

**Simpulan:** Minyak goreng penggunaan berulang mempengaruhi metabolisme parasetamol dengan menurunkan persentase parasetamol dalam urin.

**Kata Kunci:** Minyak goreng penggunaan berulang, parasetamol, metabolisme parasetamol

### **ABSTRACT**

#### **EFFECT OF REPETITIVE USE OF COOKING OIL ON THE PARASETAMOL CONTAIN IN MALE WISTAR RATS' URINE**

**Background:** The repetitive use of cooking oil is a common practice. This is done to reduce cooking expenses. Cooking oil that has been used several times will cause the formation of a free radical that can saturate an endogen antioxidant, which is glutathione. Paracetamol is an analgesic antipyretic drug that is widely used. Glutathione holds an important role in the metabolism of paracetamol.

**Objectives:** To determine the effect of repetitive use of cooking oil on the paracetamol contain in Wistar rats' urine.

**Methods:** A true-experimental with post-test only control group design study using wistar as animal model. The measurement of the impact of the cooking oil repetitive use to paracetamol contain in wistar rats' urine was conducted by comparing the paracetamol content in the urine of the two experimental rat groups, i. e the control group and the treatment group. The procedure of the measurement was as follow; After adaptation for 7 days, samples were divided into 2 groups (n=7 pergroup). Group K as control group and group P as treatment group. Group K was provided normal diet, while group P was given repetitive use oil diet ad libitum for 56 days. On the 67<sup>th</sup> day, all samples were given paracetamol 12.5 mg/200gBW orally. The samples that were collected are 24-hour urine collections. Urine volume was recorded. Paracetamol content in urine was measured with UV spectrophotometer at 242nm. The percentages of paracetamol in urine were obtained by multiplying the levels of paracetamol with urine volume.

**Results:** Statistic test by independent t test showed significant differences on the percentage of paracetamol ( $p < 0,05$ ). The percentage of paracetamol found in treatment group is less than the percentage of paracetamol found in control group. Average of paracetamol content was 94,6% for treatment group and 97,16% for control group.

**Conclusion:** Repetitive use oil could effect the metabolism of paracetamol by decreasing the percentage of paracetamol in urine.

**Key Words:** Repetitive used oil, paracetamol, metabolism of paracetamol

## PENDAHULUAN

Minyak goreng adalah salah satu kebutuhan pokok masyarakat di Indonesia dalam proses memasak.<sup>1</sup> Penggunaan minyak goreng berulang adalah perihal yang biasa ditemukan, dengan tujuan mengurangi biaya dalam memasak.<sup>2</sup> Pemanasan yang berulang akan menyebabkan minyak goreng mengalami reaksi otooksidasi, *thermal* polimerasi dan *thermal* oksidasi. Reaksi-reaksi yang akan menyebabkan terbentuknya senyawa peroksida, hidroperoksida, yang merupakan radikal bebas, siklik, polimer, dan asam lemak jenuh yang bersifat toksik.<sup>3</sup>

Parasetamol merupakan obat analgetikantipiretik, konsumsi parasetamol secara oral dapat diserap dengan cepat dan hampir sempurna di saluran pencernaan.<sup>4-5</sup> Di dalam hati, parasetamol dikongjugasikan masing-masing 60% dengan asam glukuronat, 35% asam sulfat, dan 3% sistein; yang akhirnya menghasilkan konjugat yang larut dalam air serta diekskresi bersama urin.<sup>6</sup>

Metabolisme melalui sitokrom P450 membuat parasetamol mengalami hidroksilasi membentuk senyawa antara, N-acetyl-para-benzoquinoneimine (NAPQI), yang sangat elektrofilik dan reaktif. Pada keadaan normal, senyawa antara ini dieliminasi melalui kongjugasi dengan glutathione (GSH) yang berikatan dengan gugus sulfhidril dan kemudian dimetabolisme lebih lanjut menjadi suatu asam merkapturat yang selanjutnya diekskresi ke

dalam urin. Pada suatu keadaan di mana kadar GSH yang sangat kurang, akan menyebabkan senyawa toksik hasil metabolisme parasetamol, yaitu *N-acetyl-para-benzoquinoneimine (NAPQI)* tidak dapat didetoksifikasi secara sempurna sehingga dapat menyebabkan kerentanan sel-sel hati terhadap cedera dan juga memungkinkan NAPQI berikatan secara kovalen pada makromolekul sel, yang menyebabkan disfungsi berbagai sistem enzim.<sup>7</sup>

Pemberian minyak pemanasan berulang pada tikus menyebabkan kenaikan kadar stress oksidatif.<sup>8</sup> Kenaikan kadar stress oksidatif ini dapat mengganggu kerja GSH. Selama ini belum pernah dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh pemberian minyak penggunaan berulang terhadap metabolisme parasetamol pada urin tikur wistar, melihat banyak makanan tersaji dengan menggunakan minyak penggunaan berulang, sementara terdapat kekhawatiran tentang adanya pengaruh terhadap metabolisme parasetamol. Berdasarkan latar belakang di atas, peneliti tertarik untuk meneliti efek pemberian minyak penggunaan berulang terhadap metabolisme parasetamol pada urin.

## **METODE PENELITIAN**

Desain penelitian ini adalah *true experimental* dengan *post test only control group design* untuk mengetahui efek minyak goreng penggunaan berulang terhadap metabolisme parasetamol pada urin tikus wistar. Penelitian ini dilaksanakan di Laboratorium Hewan Coba Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro untuk pemeliharaan dan Laboratorium Farmakologi dan Terapi Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada untuk pemeriksaan kadar parasetamol pada bulan Maret sampai dengan Mei 2016.

Sampel penelitian adalah tikus wistar jantan yang terandomisasi yang dikandangkan secara individual dengan siklus pencahayaan 12 jam, suhu ruangan, mendapat makan dan minum *ad libitum* yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Sampel penelitian berjumlah 14 ekor tikus wistar jantan. Pengambilan sampel dilakukan dengan teknik *simple random sampling*. Kriteria inklusi penelitian ini adalah tikus wistar jantan dengan berat badan normal (150-220 gram), usia 12 minggu sebelum adaptasi dan dalam kondisi sehat, aktif, tidak ada kelainan anatomis. Kriteria eksklusi penelitian ini adalah tikus yang mengalami penurunan berat badan (<100 gram), tidak bergerak secara aktif, mengalami perubahan perilaku (tidak mau makan, lemas), atau mati selama penelitian.

Sampel penelitian di randomisasi menjadi dua kelompok lalu diberikan diet standar atau diet minyak selama 8 minggu, dipuaskan selama 18 jam setelah itu diberikan parasetamol kemudian diambil sampel urin tampung 24 jam. Penelitian ini telah dinyatakan lolos kaji etik

dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan dan Kedokteran FK Undip/RSUP Dr.Kariadi Semarang dengan nomor 998/EC/FK-RSDK/IX/2016.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Jumlah sampel dari penelitian ini adalah 14 ekor tikus Wistar jantan usia 12 minggu dengan berat 150-220 gram. Dari 14 ekor tikus, dibagi secara acak menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Kelompok perlakuan terdiri dari 7 ekor tikus dan kelompok kontrol terdiri dari 7 ekor tikus. Pada kelompok perlakuan, diberi perlakuan berupa diet minyak goreng penggunaan berulang selama delapan 8 minggu. Dalam proses penelitian 4 ekor tikus mati. Sehingga tersisa 5 ekor tikus kelompok perlakuan dan 5 ekor tikus kelompok kontrol.

**Tabel 1.** Berat badan tikus setelah perlakuan

Kelompok kontrol	Berat badan	Kelompok perlakuan	Berat badan
Tikus no. 1	233 gram	Tikus no. 1	255 gram
Tikus no. 2	189 gram	Tikus no. 2	211 gram
Tikus no. 3	249 gram	Tikus no. 3	274 gram
Tikus no. 4	217 gram	Tikus no. 4	300 gram
Tikus no. 5	176 gram	Tikus no. 5	257 gram

Tabel 1 menunjukkan berat badan tikus setelah perlakuan selama 8 minggu. Rerata berat badan tikus kelompok kontrol adalah 212,8 gram dan rerata berat badan tikus kelompok perlakuan adalah 259,4 gram. Hal ini terjadi karena kadar lemak pada pakan kelompok perlakuan lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol.

Dosis parasetamol yang diberikan yaitu 12,5mg/200gramBB atau 1,25ml/200gramBB. Dosis didapatkan dengan cara konversi menggunakan perhitungan dosis Laurence dan Bacharach. Tabel 2 menunjukkan dosis parasetamol yang diberikan.

**Tabel 2.** Dosis parasetamol

Kelompok kontrol	Dosis parasetamol	Kelompok perlakuan	Dosis parasetamol
Tikus no. 1	1,45 mL	Tikus no. 1	1,59 mL
Tikus no. 2	1,17 mL	Tikus no. 2	1,31 mL
Tikus no. 3	1,55 mL	Tikus no. 3	1,71 mL
Tikus no. 4	1,36 mL	Tikus no. 4	1,87 mL
Tikus no. 5	1,1 mL	Tikus no. 5	1,60 mL

Dosis parasetamol pada kelompok kontrol rata-rata berjumlah 1,326 mL dan pada kelompok perlakuan berjumlah 1,616 mL. Rerata dosis parasetamol lebih tinggi pada kelompok perlakuan dikarenakan rerata berat badan pada kelompok perlakuan lebih besar dibandingkan pada kelompok kontrol.

Setelah diberikan dosis yang telah ditentukan, urin tikus ditampung selama 24 jam. Tabel 3 menunjukkan volume urin tikus.

**Tabel 3.** Volume urin

<b>Kelompok Kontrol</b>	<b>Volume urin</b>	<b>Kelompok Perlakuan</b>	<b>Volume urin</b>
Tikus no. 1	4,1 ml	Tikus no. 1	5,1 ml
Tikus no. 2	4,7 ml	Tikus no. 2	4,2 ml
Tikus no. 3	4,9 ml	Tikus no. 3	4,4 ml
Tikus no. 4	4,3 ml	Tikus no. 4	4,7 ml
Tikus no. 5	4,6 ml	Tikus no. 5	4 ml

Rerata volume urin kelompok kontrol adalah 4,52 mL dan rerata volume urin kelompok perlakuan adalah 4,48 mL.

### **Panjang Gelombang Maksimum Parasetamol**

Panjang gelombang maksimum yang diperoleh pada penelitian yaitu pada panjang gelombang 242 nm. Pengukuran panjang gelombang maksimal dilakukan dengan menggunakan spektrofotometri dengan data yang dapat diakses menggunakan komputer. Tabel 4 menunjukkan pengukuran panjang gelombang maksimal.

**Tabel 4.** Pengukuran panjang gelombang maksimal

<b>No.</b>	<b>Wavelength nm.</b>	<b>Abs.</b>
1	391,00	0,087
2	383,20	0,088
3	380,40	0,089
4	364,20	0,096
5	341,40	0,146
6	325,20	0,097
7	242,60	1,757
8	381,80	0,087

### **Kurva baku parasetamol**

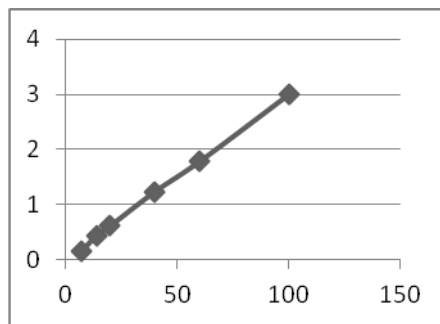
Nilai absorbansi parasetamol pada panjang gelombang maksimum tiap seri konsentrasi adalah sebagai berikut.

**Tabel 5.** Kurva Baku Parasetamol

No	Kadar(x) (ppm)	Absorbansi (y)	Xy	x <sup>2</sup>
1	7	0,149	1,043	49
2	14	0,441	6,174	196
3	20	0,614	12,28	400
4	40	1,233	49,32	1600
5	60	1,780	106,8	3600
6	100	2,996	299,6	10000
Σ	241	7,213	475,217	15845

Sumber: hasil perhitungan pada penelitian

Dari data absorbansi dan kadar di atas, dapat dibuat grafik kurva baku parasetamol (Gambar 1), dengan sumbu x adalah kadar dan sumbu y adalah absorbansinya.



**Gambar 1.** Kurva baku parasetamol

Dari data absorbansi terhadap kadar, dibuat persamaan regresi linier kurva baku parasetamol dengan rumus:

$$b = \frac{n(\sum xn \cdot yn) - (\sum xn)(\sum yn)}{n(\sum xn^2) - (\sum xn)^2}$$

$$a = \frac{(\sum xn)^2(\sum yn) - (\sum xn)(\sum xn \cdot yn)}{n(\sum xn^2) - (\sum xn)^2}$$

$$R = \frac{n \sum xy - \sum x \sum y}{\sqrt{(n \sum x^2 - (\sum x)^2)(n \sum y^2 - (\sum y)^2)}}$$

Setelah nilai a dan b diperoleh, kemudian dimasukkan ke dalam persamaan regresi linier  $y = bx + a$ .

**Linearitas dan rentang**

Persamaan regresi linier dari kurva baku parasetamol penelitian ini adalah  $y = 0,0303x + (-0,0122)$  dengan koefisien korelasi atau R sebesar 0,99838. Menurut literatur nilai  $R > 0,9$

– 1 diketahui memiliki arti bahwa hubungan antarvariabel sangat tinggi atau kuat sekali dan dapat diandalkan. Oleh sebab itu, persamaan ini layak digunakan untuk menentukan kadar parasetamol pada urin.

**Penetapan kadar parasetamol pada urin**

Dengan menggunakan panjang gelombang maksimum yang telah didapatkan sebelumnya, maka dapat diperoleh absorbansi parasetamol pada urin pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Dengan persamaan kurva baku  $y = 0,0303x + (-0,0122)$  dengan y adalah absorbansinya, maka didapatkan kadar parasetamol pada urin pada kelompok perlakuan dan kelompok kontrol. Dengan x adalah kadar dalam mg/ml.

**Tabel 6.** Kadar parasetamol

Kelompok Kontrol	Absorbansi	Kadar (mg/ml)	Kelompok Perlakuan	Absorbansi	Kadar (mg/ml)
Tikus no. 1	0,092	3,44	Tikus no. 1	0,076	2,91
Tikus no. 2	0,062	2,45	Tikus no. 2	0,078	2,98
Tikus no. 3	0,082	3,11	Tikus no. 3	0,099	3,67
Tikus no. 4	0,081	3,08	Tikus no. 4	0,103	3,8
Tikus no. 5	0,057	2,28	Tikus no. 5	0,102	3,77

Dari data di atas didapatkan rerata kadar parasetamol pada kelompok kontrol yaitu 2,87 mg/mL dan rerata kadar parasetamol pada kelompok perlakuan yaitu 3,43 mg/mL. Rerata kadar parasetamol kelompok perlakuan lebih besar daripada rerata kadar parasetamol kelompok kontrol. Hal tersebut terjadi karena rerata dosis parasetamol kelompok perlakuan lebih besar daripada rerata dosis parasetamol kelompok kontrol.

**Persentase Jumlah Parasetamol pada Urin**

Dengan menggunakan data kadar parasetamol pada urin, maka dapat diperoleh persentase jumlah parasetamol pada urin pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Dengan mengalikan kadar parasetamol dengan volume urin dan membaginya dengan dosis. Hasil pengukuran pada kelompok kontrol dan perlakuan tampak pada tabel 7 dan tabel 8.

**Tabel 7.** Persentase jumlah parasetamol pada urin kelompok kontrol

Kelompok Kontrol	Kadar (mg/ml)	Volume urin	Dosis awal	Persentase parasetamol
Tikus no. 1	3,44	4,1	14,5	97,24

Tikus no. 2	2,45	4,7	11,8	97,54
Tikus no. 3	3,11	4,9	15,5	98,28
Tikus no. 4	3,08	4,3	13,6	97,25
Tikus no. 5	2,28	4,6	11	95,51

Dari data di atas didapatkan rerata persentase jumlah parasetamol pada urin kelompok kontrol yaitu 97,16%.

**Tabel 8.** Persentase jumlah parasetamol pada urin kelompok perlakuan

<b>Kelompok Perlakuan</b>	<b>Kadar (mg/ml)</b>	<b>Volume urin</b>	<b>Dosis awal</b>	<b>Persentase parasetamol</b>
Tikus no. 1	2,91	5,1	15,9	93,37
Tikus no. 2	2,98	4,2	13,1	95,44
Tikus no. 3	3,67	4,4	17,1	94,43
Tikus no. 4	3,8	4,7	18,7	95,56
Tikus no. 5	3,77	4	16	94,22

Dari data di atas didapatkan rerata persentase jumlah parasetamol pada urin kelompok perlakuan yaitu 94,61. Dapat disimpulkan bahwa rerata persentase jumlah parasetamol pada urin lebih rendah pada kelompok perlakuan dibandingkan dengan kelompok kontrol, dan dari uji statistik t tidak berpasangan menunjukkan perbedaan persentase jumlah parasetamol antara kedua kelompok tersebut bermakna ( $p=0,003$ ).

Selama penggorengan berlangsung terjadi perubahan fisiko kimia, baik pada makanan yang digoreng maupun minyak yang dipakai sebagai media untuk menggoreng(memanaskan). Bila suhu pemanasan lebih tinggi dari suhu normal (168-196°C), akan terjadi percepatan proses degradasi dan oksidasi minyak goreng.<sup>9</sup>

Oksidasi menghasilkan radikal bebas (molekul yang mudah bereaksi dengan unsur lain) berupa asam lemak bebas dari pemecahan ikatan rangkap.<sup>10</sup> Umumnya kerusakan oksidasi terjadi pada asam lemak tak jenuh, namun bila minyak dipanaskan suhu 100°C atau lebih, asam lemak jenuh juga dapat teroksidasi.<sup>11</sup>

Kadar parasetamol yang dimetabolisme dalam tubuh dapat diukur melalui urin dan darah. Persentase jumlah parasetamol yang diekskresikan pada urin umumnya kurang lebih 98%.<sup>12</sup>

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi persentase jumlah parasetamol pada urin adalah penyakit hati dan ginjal. Pada urin parasetamol ditemukan dalam bentuk parasetamol murni, parasetamol glukoronat, parasetamol GSH, dan parasetamol sulfat.<sup>13</sup> Parasetamol GSH



terbentuk dari ikatan NAPQI dengan glutathione.<sup>14</sup> Penurunan kadar glutathione disebabkan karena peningkatan radikal bebas, peroksidase, dan logam berat.

Berdasarkan hasil penelitian persentase jumlah parasetamol pada urin kelompok perlakuan lebih rendah dari persentase jumlah parasetamol kelompok kontrol. Hal ini didukung oleh penelitian oleh John Slattery dkk (1987) tentang farmakokinetik parasetamol pada penurunan GSH pada manusia. Pada penelitian tersebut, kelompok dengan GSH yang rendah menunjukkan kadar parasetamol yang lebih rendah.<sup>15</sup>

## **SIMPULAN DAN SARAN**

### **Simpulan**

Berdasarkan hasil penelitian, didapatkan kesimpulan sebagai berikut: Minyak penggunaan berulang dapat mempengaruhi metabolisme parasetamol. Rerata persentase jumlah parasetamol pada kelompok perlakuan adalah 94,61% dan rerata persentase jumlah parasetamol pada kelompok kontrol adalah 97,16%. Rerata persentase jumlah parasetamol pada kelompok perlakuan lebih rendah dibandingkan kelompok kontrol.

### **Saran**

Saran yang dapat peneliti berikan adalah sebagai berikut:

1. Dilakukan penambahan panjang durasi pemberian perlakuan.
2. Dilakukan penambahan kelompok perlakuan dengan kadar minyak penggunaan berulang yang berbeda agar didapatkan hasil yang lebih akurat.
3. Dilakukan variasi jumlah penggunaan berulang dari minyak goreng.
4. Dilakukan penelitian tentang pemeriksaan kadar NAPQI untuk mengetahui pengaruh penggunaan minyak goreng berulang pada metabolisme parasetamol.
5. Dilakukan penelitian tentang pengaruh pemberian minyak penggunaan berulang terhadap metabolisme obat lain.

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. Noeltrg. Pangsa Pasar Jamu Tradisional Kian Lebar. *Ministry of Trade*. 2012.
2. Baliwati, Y.F, Khomsan, A. & Dwiriani, C. M. *Pengantar Pangan Dan Gizi*. Jakarta: Penebar Swadaya; 2004.
3. Ketaren S. *Pengantar Teknologi Minyak Dan Lemak Pangan*. Cetakan Pertama. Universitas Indonesia Press. Jakarta; 2008.
4. Tripathi, Y., Tiwari, O., Nagwani, S., dan Mishra B. *Pharmacokinetic-Interaction of*

- Vitex negundo* Linn. & *Paracetamol*. Indian J Med Res. 2009.
5. Katzung BG. *Farmalogi Dasar Dan Klinik Buku 1*. Jakarta: Salemba Medika; 2001.
  6. Defendi G. L. TJJL. *Toxicity Acetaminophen*. 2009.
  7. Goodman L. S. GA. *Dasar Farmakologi Terapi*. Jakarta: EGC; 2008.
  8. Albab U. Aktivitas Antioksidan Tablet Effervescent Rosella Ungu Sebagai Suplement Penghambat Laju Peroksidasi Melalui Pengujian In Vivo. 2010.
  9. Edwar Z, Suyuthie H, Yerizel E, Sulastrri D. Pengaruh Pemanasan terhadap Kejenuhan Asam Lemak Minyak Goreng Sawit dan Minyak Goreng Jagung. *J Indonesia Medical Association*. 2011;61(6):249-252.
  10. Gunawan, Triatmo MA M, Rahayu A. Analisis Pangan: Penentuan Angka Peroksida dan Asam Lemak Bebas pada Minyak Kedelai dengan Variasi Menggoreng. 2003.
  11. Ayu R, Sartika D. Pengaruh Suhu Dan Lama Proses Menggoreng ( Deep Frying ) Terhadap Pembentukan Asam Lemak Trans. *Makara Sains*. 2009;13(1):23-28.
  12. Kietzmann D, Bock KW, Krahmer B, Kettle D, Bicher J. *Paracetamol Test: Modification by Renal Function, Urin Flow and pH*. Eur J Clin Pharmacol. 1990
  13. Fortuny J, Kogevinas M, Garcia Closas M, Malats N, Silverman D. *Use of Analgesics and Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs, Genetic Predisposition, Genetic Prodisposition, and Bladder Cancer Risk in Spain*. Cancer Epidemiology, Biomarkers, and Prevention. 2006
  14. Borne Ronald F. *Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs in Principles of Medicinal Chemistry*. Forth Ed. Publish by Williams and Wilkins. 1995
  15. Slattery JT, Wilson JM, BS TFK, Nelson SD. *Dose-dependent Pharmacokinetics of Acetaminophen: Evidence of Glutathione Depletion in Humans*. Clin Pharmacol Ther. 1987.