

**RISIKO KERUSAKAN HATI
KARENA PARASETAMOL DALAM DOSIS TERAPI**

(The Risk of liver damage cause by regimen dose of paracetamol)

* Cicih Komariah

ABSTRACT

Paracetamol , a safe and effective drug that is commonly used and in many countries and is available as over the counter (OTC) preparation and hence dispensed by the pharmacist without a prescription. Paracetamol is widely used for the management of common cold, dysmenorrhea, head ache, fever and pain. Because of its safety profile and cost, it is one of the preferred drugs and is used as a household remedy. This condition develop to the indicipline and misuse of paracetamol consumption. The studies that have been conducted by pharmacologist have proofen that the large dose, not regimen dose, of paracetamol is safe to be consumed. They do not realize that paracetamol is a deadly painkiller, even at the recommended dose. Paracetamol poisoning is associated with many complications and may affect and hepatotoxicity is the major complication leading to death. The lack of knowledge on the part of patient on the side effects makes it dangerous for them to consume the drug. Without explicit warning on the packs of these drugs, it is putting the patient under severe risk pertaining to toxicity, particular the liver. This article try to describe that paracetamol consumption could intervere body health particularly the liver. Some case reports about liver damage after paracetamol ingestion also included to show that people must be aware about the drug consumption even it is looks like safe and no harm for human body like paracetamol. It is ironic if the medicine we take to make us better just make us more suffer with other health problem which could be deadly.

Keywords : *paracetamol, recommended dose, liver damage.*

* *Cicih Komariah adalah dosen Farmakologi Terapi dan Farmasi di Fakultas Kedokteran Universitas Jember*

PENDAHULUAN

Parasetamol merupakan salah satu analgesik (anti nyeri) dan antipiretik (penurun panas) yang dikonsumsi dalam jumlah yang besar. Seiring dengan kehidupan masyarakat yang semakin keras dan dan perekonomian yang semakin berat bagi masyarakat, maka tingkat stres masyarakat juga semakin meningkat. Sebagai salah satu manifestasi stres baik fisik maupun psikis adalah sakit kepala. Parasetamol salah satu jenis anti nyeri (analgesik) yang juga merupakan salah satu obat yang dapat bebas dibeli dengan harga yang relatif terjangkau dan merupakan pilihan yang banyak digunakan untuk mengatasi keluhan ini. Menurut Retail Audit AC Nielsen di 12 kota besar di Indonesia pada bulan Juni-Juli 2003 total pasar produk analgesik di Indonesia diperkirakan mencapai Rp. 940 miliar (berdasarkan harga konsumen) dengan total volume yang dikonsumsi sebanyak 2,8 milyar tablet pada tahun 2002, terdiri dari berbagai produk yang mengandung parasetamol (*pure paracetamol*), parasetamol yang dikombinasi, ibuprofen, aspirin dan produk generik. Parasetamol dijual oleh lebih dari 90 negara di dunia, dan sampai saat ini, lebih dari 2,1 miliar tablet parasetamol telah dikonsumsi oleh masyarakat Indonesia. Parasetamol mencatat pertumbuhan penjualan hingga 29 % pertumbuhan rata-rata per tahun dalam empat tahun terakhir, jauh lebih tinggi dari rata-rata pertumbuhan pasar analgesik yang berkisar 13 % per tahunnya, sebuah angka yang cukup besar. Lebih memprihatinkan lagi bahwa parasetamol seringkali dikonsumsi dalam jangka waktu yang lama dan hal ini disebabkan karena mudahnya memperoleh parasetamol di pasaran obat bebas. Diperkirakan konsumsi parasetamol akan terus meningkat sampai akhir tahun ini dan tahun-tahun berikutnya didukung dengan meningkatnya permintaan obat analgesik yang dijual bebas (Sinar Harapan, 2003).

Parasetamol termasuk aman dikonsumsi tanpa efek candu seperti obat

narkotika. Dosis yang dikonsumsi orang dewasa pada umumnya sebesar 500mg, dan bisa dilihat pada komposisi berbagai merek obat pilek. Kandungan parasetamol atau asetaminofen ini berkisar antara 400-600mg selain kandungan lain dalam kadar rendah juga tergantung pada merek obatnya. Sebagian kecil parasetamol direaksikan oleh tubuh membentuk *intermediet* (turunan, berupa senyawa antara) *aril* yang hepatotoksik (menjadi racun untuk hati), oleh karena itu tidak boleh digunakan terus menerus dalam waktu yang lama. Tanpa pengaturan waktu pengobatan, overdosis parasetamol dapat menyebabkan kerusakan hati bahkan kematian. Telah banyak penelitian yang menunjukkan bahwa parasetamol yang dikonsumsi terus-menerus dalam jangka lama dapat menyebabkan kerusakan hati (Tennenbein, 2004). Banyak sekali kejadian kerusakan hati dan kematian karena pemakaian parasetamol yang lama tanpa disertai pengetahuan yang cukup dalam penggunaannya. Di Amerika, menurut *The American Liver Foundation*, 35 % kasus kerusakan hati adalah karena keracunan parasetamol. Lebih dari 30.000 terjadi kasus overdosis parasetamol setiap bulan. Di Indonesia belum ada data epidemiologik yang meneliti tentang angka keracunan yang disebabkan oleh parasetamol secara pasti. Diantara kasus yang dilaporkan yang tersering adalah nekrosis hati (Bond, 2004).

Dewasa ini parasetamol seringkali dikombinasikan dengan obat lain dalam penggunaannya, biasanya digunakan pada obat untuk flu atau anti nyeri dan kadangkala juga dikombinasikan dengan analgesik jenis opioid yang mempunyai efek samping terjadinya ketergantungan. Pada kenyataannya seringkali seseorang mengkonsumsi parasetamol tanpa membaca lebih dahulu dan mematuhi aturan pakainya sehingga kejadian seperti keracunan seringkali tidak dapat dihindari (Ford MD, *et al*, 2001). Data yang dikumpulkan oleh *Food and Drug Administration* pada tahun 2006 hanya 10 % pemakai analgesik dengan komposisi parasetamol yang mewaspadai efek samping dan peringatan penggunaan pada label saat

mengkonsumsinya, 69 % pemakai minum melebihi dosis yang direkomendasikan pada label sedangkan 44 % pemakai mengkonsumsi dengan frekuensi lebih sering dari yang diperbolehkan. Hal ini semakin menunjukkan bahwa pemakaian yang berlebihan (*over consumption*) parasetamol telah berada pada tahap yang sangat mengkhawatirkan terutama bila dikaitkan dengan resiko kerusakan hati dan kematian yang dapat terjadi.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Definisi Parasetamol

Parasetamol atau asetaminofen adalah obat anti nyeri (analgesik) dan penurun panas (antipiretik) yang digunakan untuk menyembuhkan demam, sakit kepala, dan nyeri yang lain. Parasetamol juga digunakan untuk nyeri yang lebih berat bersama dengan obat anti inflamasi non steroid (NSAID) dalam dosis yang lebih rendah atau bersama dengan analgesik jenis opioid. Parasetamol umumnya merupakan salah satu komponen dalam komposisi obat flu dan pilek serta obat-obatan lain yang digunakan sebagai analgesik. Parasetamol aman digunakan dalam dosis yang direkomendasikan, tetapi karena ketersediaannya yang luas potensi overdosis dan keracunan karena pemakaiannya sangat besar. Di pasaran parasetamol mempunyai bermacam-macam nama dagang diantaranya *Ponstelax*, *Panadol*, *Sanmol*, *Pamol*, *Dapyrin*, dan lain-lain. Istilah asetaminofen dan parasetamol berasal dari nama kimia dari susunan *N-acetyl-para-aminophenol and para-acetyl-amino-phenol*. Dalam beberapa konteks disingkat menjadi parasetamol (Swierkosz TA, *et al*, 2002).

Parasetamol Sebagai Obat Bebas

Obat yang dijual bebas (*Over-the-counter (OTC) drug*) adalah sumber

morbiditas dan mortalitas yang signifikan di negara-negara maju. Hanya sedikit orang yang memperhatikan bahaya pemakaian obat-obat ini terutama parasetamol yang dapat memberikan gangguan yang serius pada hepar dan saluran pencernaan (Roberts LJ, *et al* 2001). Sebagian penyebab adanya ketidakpedulian ini adalah karena obat-obatan ini dapat dibeli tanpa menggunakan resep dan banyaknya iklan pada media visual dan cetak yang mempromosikan obat ini secara gencar dan mengkondisikan persepsi masyarakat bahwa obat ini aman digunakan. Pada kenyataannya, OTC telah menyebabkan lebih dari 150.000 pasien harus masuk rumah sakit setiap tahun. Menurut *The Food and Drug Administration* hampir 1000 OTC bersifat toksik pada hepar dan menyebabkan sekitar 2000 kematian di Amerika Serikat (Ford MD, *et al*, 2001).

Sebuah studi interaktif yang dilakukan oleh sebuah yayasan bernama Harris Interactive pada tahun 2002 di Amerika Serikat mengumpulkan informasi yang sangat mengejutkan tentang konsumen OTC dimana diperoleh data sebagai berikut :

- Hanya 51 % pengguna OTC membaca label peringatan saat pertama kali menggunakannya.
- Hanya 34 % membaca label tentang komposisi aktifnya .
- Hanya 19 % membaca label tentang cara pemakaiannya .
- Hanya 10 % membaca label tentang efek samping atau peringatan penggunaan.
- Hanya 34 % yang memakai untuk menyembuhkan sakit kepala dapat secara benar mengidentifikasi komposisi bahan aktifnya, dimana hal ini sangat memungkinkan terjadinya duplikasi dari komposisi tersebut pada produk obat yang berbeda.
- Satu dari tiga pemakai menggunakan dosis lebih dari yang direkomendasikan.

- 69 % menggunakan dosis melebihi yang direkomendasikan untuk dosis sekali minum .
- 63 % menggunakan dosis selanjutnya lebih cepat dari perintah yang ada di label.
- 44 % menggunakan obat dengan frekuensi yang lebih sering daripada yang dibolehkan/tertulis di label.

Data di atas menunjukkan bahwa obat bebas dikonsumsi tanpa kepatuhan yang baik dari pemakainya. Bila kita asumsikan bahwa parasetamol adalah salah satu obat yang dijual bebas (OTC) berarti parasetamol juga dikonsumsi dengan kepatuhan terhadap aturan pakai yang tidak baik.

Mekanisme Kerja Parasetamol

Parasetamol mempunyai mekanisme kerja mirip dengan aspirin karena strukturnya yang hampir sama, oleh karena itu diasumsikan bahwa parasetamol bekerja melalui penurunan produksi prostaglandin, yang terlibat dalam proses nyeri dan demam melalui hambatan enzim *cykloksigenase* (COX) seperti halnya aspirin. Tetapi terdapat perbedaan mendasar antara aspirin dan parasetamol dimana parasetamol tidak terlibat dalam reaksi inflamasi dan tidak memperpanjang masa perdarahan serta tidak mempunyai efek samping terhadap lambung seperti halnya aspirin (Boutaud O, *et al*, 2002).

Efek Parasetamol yang Merugikan Tubuh (Efek Toksik)

Efek toksik dari parasetamol karena adanya suatu hasil metabolisme minor yang bersifat alkil yaitu *N-acetyl-p-benzo-quinone imine*, disingkat NAPQI, dan bukan karena parasetamolnya sendiri atau hasil metabolisme mayornya. NAPQI adalah suatu komponen yang memiliki reaktivitas tinggi yang dapat mengakibatkan

formasi dari timbunan protein, stress oksidatif dan toksisitas (Zimmerman HJ, *et al*, 1995). Metabolisme parasetamol adalah contoh yang sempurna dari toksikasi karena NAPQI merupakan hasil metabolisme yang lebih membahayakan daripada parasetamol itu sendiri. Pada dosis biasa, NAPQI akan dinetralkan dan menghasilkan suatu zat yang bersifat non toksik yang selanjutnya dikeluarkan melalui ginjal (Dart RC, *et al*, 2006). Pada kasus keracunan parasetamol NAPQI yang dihasilkan sangat besar dan mengakibatkan kerusakan dan kematian sel hepar yang luas, secara klinis mengakibatkan suatu keadaan yang disebut nekrosis hepar (Rumack B, *et al*, 1995). Stres oksidatif juga merupakan penyebab kerusakan hati pada pemakaian parasetamol (Lores Arnaiz S, 1995).

Insiden Keracunan Parasetamol pada Hati (Liver Toksisitas)

Overdosis parasetamol adalah salah satu penyebab terbanyak kasus keracunan obat di Amerika Serikat dan Inggris. Lebih dari 30.000 kasus overdosis parasetamol dilaporkan oleh *The American Association of Poison Control Center*. Keadaan overdosis ini mengarahkan pada penyebab gagal hepar di dunia barat dan di Ameika Serikat (Bartlett D, 2004). Menurut data terbaru risiko nekrosis hepar meningkat pada orang dewasa yang mengkonsumsi parasetamol dengan dosis lebih dari 150 mg/kg berat badan atau 200 mg/kg berat badan pada anak-anak (Bond, 2004). Di Indonesia sendiri data yang resmi tentang kejadian hepatotoksik karena pemakaian parasetamol belum ada, namun dari jurnal-jurnal kesehatan yang telah diterbitkan menunjukkan bahwa ada beberapa pusat layanan kesehatan yang melaporkan adanya kasus semacam ini.

Dosis Toksik

Dosis parasetamol yang digunakan sebagai obat (dosis terapi) berkisar dari

10-20 mg/kg berat badan. Sedangkan dosis toksik parasetamol sangat bervariasi. Pada orang dewasa, dosis tunggal kurang dari 10 gr atau 150 mg/kg berat badan dapat toksis. Toksisitas juga dapat terjadi pada dosis yang lebih kecil multipel selama 24 jam atau pada konsumsi yang kronik (lama dan terus menerus) dengan dosis rendah sekitar 4gr/hari dan mematikan pada dosis sekitar 6gr/hari (Dart RC, *et al*, 2006).

Hati dan Hepatotoksin

Hati memegang peranan yang sangat penting dalam fungsi-fungsi tubuh. Proses detoksifikasi (penetralkan racun) atau inaktivasi obat atau senyawa beracun lainnya dilakukan oleh hati, sehingga dapat dikatakan bahwa hati mempunyai fungsi pertahanan dan pelindung bagi tubuh (Wyngaarden,1982). Hati merupakan organ tubuh yang penting dalam menjaga dan menentukan derajat kesehatan seseorang. Dalam menjalankan fungsi tersebut hati akan dipengaruhi oleh berbagai faktor baik dari dalam tubuh maupun dari lingkungan.

Hati adalah organ yang sangat sensitif terhadap kerusakan. Hepatotoksin didefinisikan sebagai senyawa kimia yang memiliki efek toksik pada sel hati. Dengan dosis berlebihan (dosis toksik) atau pemejanan dalam jangka waktu yang lama senyawa bersangkutan dapat menimbulkan kerusakan. Terdapat dua macam senyawa hepatotoksin yaitu hepatotoksin hakiki (hepatotoksin terramalkan) dan hepatotoksin tak terramalkan. Hepatotoksin hakiki adalah golongan senyawa yang memiliki sifat dasar toksik terhadap hati, misal : karbon tetraklorida (CCl₄), kloroform, etionin dan parasetamol. Senyawa-senyawa tersebut dapat menyebabkan kerusakan hati pada semua individu. Hepatotoksin tak terramalkan adalah golongan senyawa yang bersifat toksik terhadap hati, tetapi hanya dapat mengakibatkan peradangan hati atau hepatitis (Zimmerman, 1978).

Kehepatotoksikan Parasetamol (Potensi Keracunan Hati Karena Parasetamol)

Kehepatotoksikan parasetamol pada manusia dapat terjadi pada pemberian dosis tunggal 10-15 g (200 – 250 mg/kg berat badan). Gejala pada hari pertama keracunan akut parasetamol tidak mencerminkan bahaya yang mengancam. Anoreksia (kehilangan nafsu makan), mual, dan muntah serta sakit perut terjadi 24 jam pertama dan dapat berlangsung selama seminggu atau lebih. Gangguan fungsi hati terjadi dalam waktu 24 jam dan mencapai puncak lebih kurang 4 hari setelah penelannya (Boyer dan Rouff, 1977).

Kehepatotoksikan parasetamol pada prinsipnya diperantarai oleh suatu metabolit reaktif di dalam hati. Parasetamol akan mengalami biotransformasi (perubahan biologis) di hati, sebagian besar terkonjugasi (berikatan) dengan asam glukuronat sehingga terbentuk metabolit elektrofil, *N-asetil-p-benzokuinonimina* (NAPQI) yang oleh Mitchel, dkk (1973) dipostulatkan sebagai hepatotoksik. Dalam pemakaian dosis terapi, metabolit elektrofil tersebut dapat diikat oleh glutathion (GSH) hati membentuk konjugasi dengan sistein dan asam merkapturat, yang selanjutnya akan dieksresikan (dikeluarkan) ke dalam saluran kencing. Pada kasus konsumsi yang berlebihan menyebabkan kejenuhan jalur konjugasi atau kandungan glutathion hati dapat dihabiskan (paling tidak berkurang 20-30 % harga normal). Akibatnya NAPQI dapat bertahan dengan makromolekul protein sel hati secara permanen sehingga terjadi kematian sel atau nekrosis sel hati (Davis dkk, 1976).

Perubahan biokimiawi karena kerusakan hati diwujudkan dengan adanya kenaikan aktivitas enzim-enzim hati yaitu *glutamat piruvat transaminase* (GPT) sebesar 20-200 kali dan *glutamat oksaloasetat transaminase* (GOT) sebesar 10-150 kali harga normal. Sedangkan rasio aktivitas GOT/GPT dari harga normal 1,3 turun menjadi 1,0, bila tingkat keparahan tinggi bisa mencapai 0,3-0,4 (Bergmeyer dan Bernt, 1971).

Pemakaian Parasetamol dengan Dosis Terapi

Artikel yang dikeluarkan oleh *International Pharmaceutical Abstracts* (1970-May 2001), dan *PREMEDLINE* (July Week 5, 2001) menulis tentang adanya potensi parasetamol dalam menyebabkan kerusakan hati pada pasien dewasa tanpa penyakit lain yang mendasari jika dikonsumsi secara terus menerus (kronis) dengan dosis sehari ≤ 4 gram. Artikel tersebut memberikan kesimpulan keharusan untuk hati-hati dalam pemakaian kronik parasetamol karena adanya resiko keracunan hepar pada dosis yang biasa diberikan pada terapi.

William Lee dari the University of Texas Southwestern Medical Center di Dallas dan rekan-rekannya mengobservasi 275 pasien yang mengalami kegagalan hepar akut dan mengalami koma karena pemakaian parasetamol dalam dosis terapi, 8 % diantaranya harus menjalani transplantasi hepar, 65 % dapat bertahan tanpa transplantasi dan 27 % meninggal dunia .

Di Amerika sebuah penelitian yang diterbitkan oleh *British Medical Journal* pada tanggal 28 September 2002, menemukan bahwa terdapat 44 % kerusakan hepar pada pasien yang mengkonsumsi parasetamol dengan dosis yang direkomendasikan (dosis terapi). Parasetamol merupakan penyebab utama terjadinya kegagalan hepar di Amerika dan Eropa, dan hal ini akan menyebabkan kematian kecuali hepar tersebut dipindahkan (pasien menjalani transplantasi/cangkok hepar).

Sebuah laporan kasus yang ditulis oleh Bonkowsky HL pada tahun 1978 melaporkan sebuah kasus yang menggambarkan keadaan keracunan hepar setelah pemakaian kronik parasetamol sebesar 4 gram sehari selama setahun, yaitu pada seorang wanita 53 tahun. Setelah obat dihentikan, pemeriksaan jaringan hepar melalui biopsi (pengambilan jaringan dengan menggunakan jarum halus) menunjukkan adanya tanda-tanda infeksi hepar oleh virus hepatitis (hepatitis) kronis yang aktif dan kerusakan sel-sel hepar. Laporan kasus yang lain yang bahkan

menunjukkan kerusakan berat pada sel hepar dilakukan oleh Andrade RJ pada tahun yang sama adalah pada seorang wanita dewasa yang sehat setelah mengkonsumsi parasetamol 1,5 gram sehari selama seminggu.

Dari penelitian yang dilakukan oleh Davidson DG menunjukkan bahwa kasus kerusakan hepar karena keracunan parasetamol pada dosis terapi dapat diperparah oleh latar belakang pasien dengan ketergantungan alkohol dan pada kondisi malnutrisi.

Artikel yang diterbitkan oleh *The Medical Journal of Australia* pada tahun 1999 juga menunjukkan adanya kasus kerusakan sel hepar yang ditunjukkan oleh peningkatan kadar enzim-enzim hepar pada seorang anak laki-laki dengan berat badan 20 kg yang mengkonsumsi 2,4 gram parasetamol perhari selama 6 hari. Kasus lain yang dilaporkan adalah adanya hal yang sama pada seorang anak laki-laki dengan berat badan 43 kg setelah mengkonsumsi parasetamol 3 gram sehari.

Sebuah review artikel yang dilakukan oleh S.Palaian pada *Journal of Institute of Medicine* tahun 2006 dari studi epidemiologi yang dilakukan di Inggris dan Amerika Serikat dapat disimpulkan bahwa semua obat bersifat toksik (dapat meracuni tubuh) bila diberikan dalam dosis maksimal dalam rentang dosis terapi (dalam dosis terapi terdapat dosis minimal dan maksimal bagi suatu obat) dan parasetamol termasuk salah satunya.

Satu lagi studi kasus yang cukup menarik yang dilakukan oleh Fiona K di Royal Alexandra Hospital for Children, suatu pusat pelayanan kesehatan bagi anak-anak yang akan menjalani pencangkokan liver pada tahun 1999. Dari 18 pasien anak-anak yang diidentifikasi, 8 dinyatakan mengalami keracunan hepar karena parasetamol. Pada tiga pasien yang lain beberapa waktu kemudian ditemukan adanya faktor resiko terhadap kerusakan hati selain parasetamol tetapi tetap disimpulkan bahwa parasetamol-lah faktor yang paling dominan. Sedangkan pada tujuh pasien

sisanya mengalami kerusakan hati lebih karena faktor-faktor resiko selain parasetamol.

Beberapa hasil penelitian di atas memang masih memerlukan studi lebih lanjut dan mendalam untuk betul-betul membuktikan bahwa parasetamol dalam dosis pengobatan memang beresiko menyebabkan kerusakan hati, apalagi kasus-kasus tersebut terjadi pada pemberian parasetamol dalam jangka waktu, usia, dan dosis yang berbeda sehingga dosis pasti kemampuan parasetamol dalam merusak hati masih perlu dipelajari lagi. Namun, kenyataan tersebut cukup menunjukkan bahwa kewaspadaan pemakaian parasetamol harus betul-betul dilakukan apalagi dari data tahun 2002 yang telah penulis paparkan di atas ternyata obat anti nyeri atau sakit kepala yang mengandung parasetamol telah dikonsumsi lebih dari 2,1 miliar oleh masyarakat Indonesia, dan bila diperkirakan angka peningkatan penjualan yang mencapai 29 % pertahun, bisa dibayangkan berapa banyak saat ini parasetamol yang dikonsumsi oleh masyarakat. Bila mengacu pada survei yang dikumpulkan oleh *Food and Drug Administration* pada tahun 2006 bahwa ternyata banyak kelalaian yang dilakukan masyarakat pada pemakaian parasetamol, tentunya ini semakin memicu peningkatan risiko terjadinya kerusakan hati.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Pemakaian parasetamol dalam dosis terapi dapat menyebabkan kerusakan hati. Kerusakan hati dalam hal ini dapat terjadi selain karena adanya faktor-faktor resiko yang menyebabkan hati tidak dapat menetralsir hasil metabolisme (perubahan menjadi bentuk yang baru) parasetamol yang bersifat merusak juga dapat terjadi karena konsumsi yang terus menerus dalam jangka lama.

Dalam mengkonsumsi parasetamol untuk anti nyeri atau penurun panas harus selalu membaca dengan seksama serta mematuhi aturan pakai baik dosis, lama penggunaan maupun efek samping yang dapat terjadi.

Saran

Penelitian lebih lanjut tentang parasetamol dalam menyebabkan kerusakan hati atau organ – organ tubuh yang lain sangat perlu dilakukan mengingat tingkat konsumsi masyarakat terhadap obat ini sangat tinggi. Sosialisasi tentang pemakaian obat-obatan yang dapat dibeli bebas terutama parasetamol oleh terutama oleh Departemen Kesehatan perlu ditingkatkan untuk mencegah terjadinya efek samping yang dapat membahayakan tubuh.

DAFTAR RUJUKAN

- Andrade, R.J., Lucena, I.M., Garcia-Escano, D.M., Camargo, R. 1998. *Severe idiosyncratic acute hepatic injury caused by paracetamo*. J Hepatol . 28: 1078.
- Bergmeyer, H.U. and Bernt, E. 1971. *Methods of Enzimatis Analysis*, (ed) vol 2. 755: 760-763. Academic Press Inc. New York.
- British Medical Journal. September 28, 2002. Paracetamol : A deadly painkiller, even at recommended dose. 325 :678.

- Bolesta, S. and Haber, S. L. 2002. Hepatotoxicity associated with chronic acetaminophen administration in patients without risk factors. *The Annals of Pharmacotherapy* Harvey Whitney Books Company. Vol. 36, No. 2, pp. 331-333.
- Bond, G.B. 2004. *Reduced Toxicity of Acetaminophen in Children : it is the liver*. *J. Toxicol. Clin. Toxic.* 42:149-152.
- Bonkowsky, H. L. May 13, 1978. *Chronic hepatic inflammation and fibrosis due to low doses of paracetamol*. *Lancet*. 1016–8.
- Boyer, T. D. and Rouff, S. L. 1971. *Acetaminophen-Induced Hepatic Necrosis And Renal Failure*. *J. Am. Med. Assoc.* 218.
- Davidson, D. G., Eastham, W. N. 1966. *Acute liver necrosis following overdose of paracetamol*. *Br Med J.* 5512: 497–499.
- Davis, M., Simmons, C. J., Harisson, N. G. and Williams, R. 1976. *Paracetamol Overdose in Man : Relationship Between Patern of Urinary Metabolites and Severity of Liver Damage*. *Quart., J. Med.* XLV. 187: 181 – 191.
- Fiona, K. M., Ramananda, K., Stuart, F. A., Kevin, J. G., and Edward, V. O. 1999. *Accidental paracetamol overdosing and fulminant hepatic failure in children*. *The Medical Journal of Australia*. 171: 472-475.
- Ghany, M. & Hoofnagle, J. H. 2005. *Approach to the Patient With Liver Disease*. *Harrison's Principles of Internal Medicine (16th Edition)*, pp. 1814–1815. New York: McGraw-Hill.
- Jenny, L. H., Mike, S. 1999. *Childhood hepatotoxicity with paracetamol doses less than 150 mg/kg per day*. *The Medical Journal of Australia*. 171: 497.

- Lores, A. S., Llesuy, S., Cutrin, J. C., Boveris, A. *Oxidative stress by acute acetaminophen administration in mouse liver*. Free Radic Biol Med. 1995. 19: 303–310.
- Rumack, B., Matthew, H 1975. *Acetaminophen poisoning and toxicity*. Pediatrics 55 (6): 871-6.
- Palain, S., Shankar, P. R., Paudel, R., Prabhu, R. M., Mishra, P. 2006. *All drugs are poisons at a higher dose - acute paracetamol poisoning*. Department of Hospital and Clinical Pharmacy. Manipal College of Medical Sciences. Pokhara. Journal of Institute of Medicine. 28:161-68.
- Swierkosz, T.A., Jordan, L., McBride, M., McGough, K., Devlin, J., Botting, R. M. 2002. *Action of paracetamol n cyclooxygenase in tissue and cell homogenates of mouse and rabbit*. Med Sci Monit. 8 (12): BR 496–503.
- Tenenbein, M. 2004. *Acetaminophen : the 150 mg/kg myth*. J. Toxicol. Clin. Toxic. 42: 145-148.
- Vitols, S. 2003. *Paracetamol hepatotoxicity at therapeutic doses*. Journal of Internal Medicine. 253 (2): 95–98.
- Wyngaarden, J.B. 1982. *The Textbook of Medicine*. Vol I. 169. W.B. Saunders Co. Philadelphia.
- Zimmerman, H. J., Maddrey, W. C. 1995. *Acetaminophen (paracetamol) hepatotoxicity with regular intake of alcohol: analysis of instances of therapeutic misadventure*. Hepatology. 22 (3): 767-73.
- Zimmerman, H. J. 1978. *Hepatotoxicity*. 49, 95-99, 169-171, 178-179, 198-210, 225-27, 236-237, 259. Appleton Century Crofts. New York.