

## DAYA GUNA PARASETAMOL DIBANDINGKAN PLASEBO DALAM MENGATASI NYERI

Akhada Maulana\*, Prawito Singodimedjo\*\*

Departemen Urologi, Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, RSCM Jakarta  
Sub Bagian Urologi, Bagian Bedah, Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada,  
RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

### Abstract

**Objective:** To know the efficacy of paracetamol compared with placebo to reduce pain when performing urethral catheter removal in patient with indwelling urethral catheter.

**Material and method:** This research used double blind randomized control trial test on 26 indwelling urethral catheter male patient, who were divided into two groups. Group 1 consisted of 13 patients were given 500 mg paracetamol; and group 2 consisted 13 patients were given placebo. Patients rated their pain perceptions when being performed urethral catheter removal with Visual Analogue Scale. Then the test result was analyzed using independent T-Test.

**Results:** Patients age in both groups was not significant statistically. Perception of pain in both groups was mild. There was no significant difference of pain perception when removing urethral catheter in both ( $p = 0,759$ ).

**Conclusion:** Paracetamol didn't doesntreduce pain significantly compared with placebo

**Keywords:** Urethral catheter removal, pain, visual analogue scale, paracetamol, placebo.

### Abstrak

**Tujuan Penelitian:** Mengetahui daya guna parasetamol dalam mengatasi nyeri saat dilakukan penglepasan kateter uretra pada pasien yang terpasang kateter dibandingkan dengan plasebo.

**Bahan dan Cara:** Penelitian ini adalah uji klinis secara acak terkontrol tersamar ganda pada 26 orang pasien pria terpasang kateter uretra, yang dibagi dalam dua kelompok. Kelompok 1 terdiri dari 13 orang diberikan parasetamol tablet 500 mg dan kelompok 2 terdiri dari 13 orang diberikan plasebo. Pasien akan dinilai persepsi nyerinya dengan Visual Analog Scale saat dilepas kateternya, kemudian dianalisa statistik dengan menggunakan independent T-Test.

**Hasil Penelitian:** Umur pasien pada kedua kelompok tidak berbeda bermakna. Persepsi nyeri pada kedua kelompok adalah ringan. Tidak terdapat perbedaan bermakna persepsi nyeri pada kedua kelompok saat dilakukan penglepasan kateter uretra ( $p = 0,759$ ).

**Simpulan:** Pemberian parasetamol tidak mengurangi nyeri secara bermakna diandingkan plasebo saat dilakukan penglepasan kateter uretra.

**Kata Kunci:** Penglepasan kateter uretra, nyeri, visual analog scale, parasetamol, placebo.

## PENDAHULUAN

Kateterisasi uretra merupakan tindakan yang sering dilakukan pada pasien-pasien yang dirawat di rumah sakit, terutama pada kasus urologi. Selain urologi, hampir setiap kasus yang memerlukan pembedahan juga memerlukan kateterisasi uretra, baik itu dikarenakan penggunaan anestesi regional ataupun untuk keperluan monitor produksi urine pasca operasi. Tindakan kateterisasi ini dapat juga digunakan untuk menunjang diagnosis maupun sebagai terapi dari masalah yang dihadapi oleh pasien. Berkenaan dengan hal tersebut, saat ini telah

tersedia berbagai macam tipe dan jenis kateter uretra, tergantung dari kebutuhan yang diperlukan.

Indikasi kateterisasi uretra bermacam-macam, baik untuk diagnosis maupun tatalaksana. Untuk diagnosis, kateterisasi uretra dilakukan pada wanita untuk mengumpulkan urine bagi keperluan pemeriksaan kultur urine untuk menghindari kontaminasi dari kuman kulit. Pengukuran urine residu post void juga dapat dilakukan dengan menggunakan kateter apabila tidak tersedia ultrasonografi (USG). Instilasi bahan

kontras untuk pemeriksaan ureterosistografi juga memerlukan kateterisasi.<sup>2</sup>

Sedangkan untuk keperluan tatalaksana, indikasi kateterisasi uretra antara lain adalah mengatasi retensi urine yang diakibatkan oleh obstruksi infra vesika, baik itu dikarenakan oleh pembesaran prostat, jendalan darah di dalam buli, struktur uretra, maupun proses inflamasi. Indikasi lain adalah untuk memonitor jumlah urine yang keluar pada pasien-pasien pasca operasi maupun pasien-pasien dengan penyakit non pembedahan.<sup>2</sup>

Bilamana keperluan kateterisasi tersebut telah selesai, maka kateter uretra tersebut perlu untuk dilepas atau diganti. Saat kateter dilepas, pasien akan mengalami nyeri, meskipun sesaat, akibat dari gesekan kateter ke dinding uretra. Hal tersebut terjadi dikarenakan adanya balon kateter yang tidak dapat kembali kempes seperti sedia kala saat kateter belum digunakan, sehingga saat bergesekan dengan dinding uretra, maka pasien akan merasa nyeri. Hal ini kadang-kadang menyebabkan pasien merasa takut saat akan dilepas kateternya atau mengalami trauma setelahnya.

Nyeri menurut International Association for the study of Pain adalah suatu pengalaman sensorik dan emosional yang berkaitan dengan kerusakan atau potensi kerusakan jaringan (Merskey, 1994). Menurut awitannya nyeri dapat dibedakan menjadi nyeri akut, nyeri kronik dan nyeri berkaitan dengan kanker. Berdasarkan jenisnya, nyeri dapat dibedakan menjadi empat yaitu nyeri nosiseptif, nyeri neuropatik, nyeri psikogenik (idiopatik), dan nyeri kronik dengan berbagai sebab.<sup>1</sup>

Nyeri nosiseptif (kadang-kadang disebut sebagai nosipersepsi), merupakan sistem

yang membawa informasi nyeri yang berasal dari inflamasi, kerusakan atau proses rusaknya jaringan, ke medulla spinalis dan otak. Nosiseptif membawa informasi somatik tanpa disadari sedangkan nyeri merupakan persepsi dari informasi sensoris.<sup>9</sup>

Sebagai bagian dari sistem pertahanan tubuh, nyeri memicu tingkah laku mental dan psikis yang mencari cara untuk mengakhiri keadaan nyeri tersebut. Nyeri juga merupakan mekanisme feedback yang menghasilkan proses pembelajaran, sehingga membuat kemungkinan terjadinya pengulangan keadaan nyeri tersebut di masa depan berkurang. Sistem nosiseptif mentransmisikan sinyal yang memicu sensasi nyeri, yang merupakan komponen kritis dari kemampuan tubuh untuk bereaksi terhadap stimulus yang merusak, dan juga bagian dari peringatan cepat yang memerintahkan bermacam-macam organ, dan khususnya system saraf sentral, untuk memulai bereaksi demi meminimalisir cedera.<sup>9</sup>

Nyeri akibat penglepasan kateter uretra bisa dikategorikan nyeri akut bisa juga transient. Nyeri akut terjadi akibat perlukaan jaringan tubuh dan aktivasi dari transducer nosiseptif dari kerusakan jaringan lokal dan kesembuhan bisa terjadi tanpa dilakukan intervensi medis. Intervensi medis mungkin berguna untuk mencegah atau mengurangi rasa nyeri. Nyeri transient terjadi oleh aktivasi transducer nosiseptif pada kulit atau jaringan lain dari tubuh tanpa ada kerusakan jaringan. Secara klinis nyeri ini terjadi secara insidental atau diakibatkan oleh suatu prosedur misalnya venaseksi atau menyuntik.<sup>5</sup>

Sampai saat ini, belum pernah ada usaha untuk mengurangi nyeri pada saat dilakukan tindakan penglepasan kateter uretra tersebut.

Dalam penelitian ini akan diteliti daya guna parasetamol dibandingkan plasebo dalam mengatasi nyeri saat penglepasan kateter uretra. Parasetamol dipilih, karena merupakan terapi lini pertama untuk nyeri akut.<sup>1</sup> Efek analgetiknya juga kuat serta efek sampingnya ringan atau hampir tidak ada, kecuali pada penggunaan dengan dosis besar. Harganya murah, tersedia di semua tempat.<sup>10</sup> Mekanisme kerja parasetamol dalam menurunkan demam dan mengurangi nyeri memang masih menjadi perdebatan. Namun saat ini diketahui bahwa parasetamol bekerja melalui sekurang-kurangnya dua mekanisme, mengurangi produksi prostaglandin dan menghambat enzim siklooksigenase (COX) (Kis et al., 2005; Graham & Scoot 2005; Aronoff et al 2006 and Bertolini et al., 2006).

## TUJUAN

Mengetahui daya guna parasetamol dibandingkan dengan plasebo dalam mengatasi nyeri saat dilakukan penglepasan kateter uretra pada pasien yang terpasang kateter.

## BAHAN DAN CARA

Penelitian ini menggunakan uji klinis secara acak terkontrol tersamar ganda (double blind RCT), yang dilakukan di Bangsal Bedah RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta pada bulan Nopember 2007.

Populasi target penelitian ini adalah pasien laki-laki dewasa yang terpasang kateter uretra. Populasi terjangkau adalah populasi target penelitian yang dirawat di Bangsal Bedah RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta pada bulan Nopember 2007 yang memenuhi kriteria inklusi penelitian. Kriteria inklusi

adalah laki-laki dewasa yang baru pertama kali terpasang kateter bersedia mengikuti penelitian; dan merupakan pasien pasca operasi ortopedi, digestif, urologi, tumor jinak, dan plastik. Sedangkan kriteria eksklusi adalah penderita diabetes mellitus kronis dengan komplikasi neuropati; pasien dengan defisit neurologis; pasca operasi saluran kemih bagian bawah; penderita tumor ganas; dan pasien dengan fraktur pelvis. Data kriteria inklusi dan eksklusi ini didapatkan dari rekam medis pasien.

Sebelum dilakukan penelitian, diperlukan ijin berdasarkan persetujuan dari Direktur RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta dan Komite Etik Penelitian Biomedik pada Manusia Fakultas Kedokteran UGM Yogyakarta. Penelitian ini merupakan uji klinis penggunaan obat dibandingkan placebo, sehingga dengan kriteria inklusi dan inklusi yang digunakan diharapkan dapat menghilangkan efek samping. Obat yang digunakan parasetamol merupakan obat yang digunakan sehari-hari, juga ada dipasaran bebas, sehingga cukup aman. Selain itu, pasien juga diberikan informasi yang jelas mengenai tujuan dan jalannya penelitian; jika telah mengerti dan setuju mengikuti penelitian, pasien menandatangani informed consent.

Jumlah sampel yang diperlukan menurut rumus uji hipotesis terhadap perbedaan proporsi: <sup>6</sup>

$$N = \frac{(Z^2 - 1/\alpha)^2 \times p \times q}{(d)^2}$$

Keterangan:

$(Z - 1/\alpha) = 1,96$  (adalah deviat baku  $\alpha$  (0,05)

$p = 0,07$  (70%, didapatkan dari asumsi prosentase pasien yang tidak mengalami

nyeri saat dilepas kateternya dengan pemberian parasetamol)

$q = 0,20$  (20%, didapatkan dari asumsi prosentase pasien yang mengalami nyeri saat dilepas kateternya dengan pemberian placebo)

$d = 0,2$  ( $d = \text{delta} : \text{presisi penelitian} = 0,2$ )

$N = 13,4456$  (jumlah sampel minimal tiap kelompok)

Jadi jumlah sampel yang diperlukan pada masing-masing kelompok adalah minimal 13 orang.

Penelitian dibantu oleh perawat yang membantu dalam penelitian ini dan sebelumnya telah diberi tahu prosedur penelitian ini. Pasien yang masuk kriteria inklusi diminta untuk menandatangani informed consent. Bila pasien setuju ikut penelitian, maka akan dijelaskan tentang prosedur penelitian dan obat yang diberikan serta efek kerjanya. Pasien dicatat nama, umur, pendidikan, nomor catatan medis, tanggal masuk, dan lama pemasangan kateter.

Parasetamol 500 mg dan plasebo, yang berupa serbuk laktosa, masing-masing dimasukkan dalam kapsul berwarna putih dan hijau yang bentuknya sama. Masing-masing obat ini dimasukkan dalam amplop yang diberi tanda dan hanya peneliti yang tahu mana amplop berisi obat dan mana yang plasebo.

Pasien yang masuk penelitian diberikan amplop oleh perawat sesuai randomisasi, Kapsul ini harus diminum minimal 6 jam sesudah pemberian analgetika terakhir. Tiga puluh menit sesudah minum kapsul, kateter uretra dilepas oleh perawat. Segera pasien mengisi derajat nyeri waktu penglepasan kateter dengan skala VAS (Visual Analogue Scale).

Karakteristik dasar subjek penelitian yang berupa data numeric disajikan sebagai rerata dan simpang baku. Perbedaan rerata data numerik dari data dasar maupun scoring VAS antara dua kelompok diuji dengan uji independent T-Test. Nilai  $p < 0,05$  ditetapkan memiliki kemaknaan secara statistik. Perbedaan proporsi data nominal kedua kelompok diuji dengan uji Chi square.

## HASIL

Jumlah pasien yang memenuhi kriteria inklusi dan setuju mengikuti penelitian adalah 26 orang. Umur dari para pasien bervariasi, mulai dari 17 tahun sampai dengan 77 tahun. Saat pasien sudah dijadwalkan untuk dilepas kateternya, mereka kemudian diberikan perlakuan pemberian obat parasetamol atau plasebo sebelum dilepas kateternya. Pada kelompok pertama diberikan parasetamol 500 mg dalam bentuk kapsul dosis tunggal 30 menit sebelum dilepas kateternya. Sedangkan pada kelompok kedua diberikan plasebo dalam bentuk kapsul yang berisi laktosa dosis tunggal, 30 menit sebelum dilepas kateternya. Pada pasien pasca operasi, perlakuan diberikan minimal 6 jam setelah pemberian analgetik rutin.

Karakteristik data dasar yang diperiksa dalam penelitian ini adalah umur, dikarenakan jenis kelamin pasien homogen, yaitu laki-laki. Rata-rata umur pada kedua kelompok adalah  $43,3077 \pm 19,626$  tahun, kelompok plasebo  $42,3077 \pm 19,31055$  tahun, dan pada kelompok parasetamol  $44,3077 \pm 20,67359$  tahun. Analisis uji Chi square digunakan terhadap data dasar umur. Tidak didapatkan perbedaan proporsi yang bermakna secara statistik pada kedua kelompok perlakuan untuk umur ( $p = 0,809$ ) (tabel 1).

Karakteristik data dasar lain yang diperiksa dalam penelitian ini adalah tingkat pendidikan pasien. Tingkat pendidikan dikelompokkan menjadi tingkat pendidikan dasar (SD), menengah (SMP-SMA), dan tinggi (perguruan tinggi). Pada kelompok plasebo didapatkan jumlah pasien dengan tingkat pendidikan dasar sebanyak 3 orang, menengah 8 orang, dan tinggi 2 orang. Sedangkan pada kelompok parasetamol didapatkan jumlah pasien dengan tingkat pendidikan dasar sebanyak 3 orang, menengah 6 orang, dan tinggi 4 orang. Analisis uji Chi square digunakan terhadap data dasar pendidikan. Tidak didapatkan perbedaan proporsi yang bermakna secara statistik pada kedua kelompok perlakuan untuk tingkat pendidikan ( $p= 0,621$ ) (tabel 1).

**Tabel 1. Karakteristik data dasar subjek penelitian**

No	Variabel	Kelompok Plasebo (n = 13)	Kelompok Parasetamol (n = 13)	P
1.	Umur (SB)	42,3077 ± 19,31055	44,3077 ± 20,67359	0,809
2.	Pendidikan			0,621
	- Dasar	3	3	
	- Menengah	8	6	
	- Tinggi	2	4	

Persentase persepsi nyeri pada kelompok parasetamol sebanyak 10 (77%) orang dan kelompok plasebo 11 (84,7%) orang. Persepsi tidak nyeri pada kelompok parasetamol 3 (23%) orang dan kelompok plasebo hanya 2 (15,3%) orang (tabel 2).

**Tabel 2. Persentasi persepsi nyeri pada masing-masing kelompok**

Persepsi nyeri	Parasetamol		Placebo	
	N	%	N	%
Nyeri	10	77	11	84,7
Tidak nyeri	3	23	2	15,3

### Analisis Data Skor VAS

Penilaian skor VAS (visual analogue scale) dilakukan oleh pasien sendiri setelah dilepas kateternya. Pasien disuruh untuk menilai rasa nyeri saat pasien dilepas kateternya oleh perawat. Skor VAS tersebut kemudian dianalisis dengan independent T-test untuk menentukan tingkat kemaknaan, dengan variabel tergantungnya berupa kelompok yang diberikan parasetamol dan placebo. Rata-rata nilai skor VAS pada kedua kelompok adalah sebesar 36,96, kelompok parasetamol 34,462±25,9731, dan kelompok plasebo 39,462±26,2761. Sehingga interpretasi nyeri pada kedua kelompok rata-rata masuk dalam kriteria nyeri ringan (0 – 40). Hasil yang didapat dari analisis skor VAS terhadap kedua kelompok adalah tidak ditemukan perbedaan yang bermakna secara statistic ( $p = 0,759$ ).

**Tabel 3. Hasil skor VAS untuk nyeri pada masing-masing kelompok**

No	Variabel	Skor Rata-rata	Persepsi Nyeri	Nilai p
1.	Kelompok Plasebo	39,462 ± 26,2761	Ringan	0,759
2.	Kelompok Parasetamol	34,462 ± 25,9731	Ringan	

### PEMBAHASAN

Jenis kelamin bisa mempengaruhi persepsi rasa nyeri, karena termasuk variasi biologi.1 Untuk itulah jenis kelamin subjek dalam penelitian ini seluruhnya laki-laki, dimaksudkan agar populasi penelitian homogen. Alasan lainnya, karena ukuran panjang uretra pada laki-laki lebih panjang daripada wanita, yaitu 15-25 cm pada laki-laki dan 3-5 cm (rata-rata 4 cm) pada wanita. Panjang uretra ini akan mempengaruhi nyeri yang timbul saat dilakukan penglepasan

kateter uretra. Karena uretra pria lebih panjang, sehingga episode nyeri saat penglepasan kateter uretra yang terjadi lebih lama. Diharapkan subjek dalam penelitian ini dapat melukiskan persepsi nyeri yang dialaminya lebih bermakna dibandingkan dengan bila subjeknya wanita.

Persepsi nyeri juga bisa dipengaruhi oleh umur. Rata-rata umur pasien kedua kelompok perlakuan  $43,3077 \pm 19,626$  tahun, kelompok plasebo  $42,3077 \pm 19,31055$  tahun, dan kelompok parasetamol  $44,3077 \pm 20,67359$  tahun. Perbedaan rata-rata umur pada kedua kelompok tidak bermakna ( $p = 0,809$ ; IK 95%). Hal ini menunjukkan pengaruh umur terhadap intensitas nyeri yang dirasakan saat diberikan perlakuan pada kedua kelompok tidak berbeda bermakna. Hal ini sama dengan penelitian lain yang dilakukan Kertia & Nurdjanah (2006)<sup>3</sup>, bahwa pengaruh umur terhadap intensitas nyeri tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna juga.

Tingkat pendidikan pasien dalam penelitian ini dikelompokkan menjadi tingkat pendidikan dasar (SD), menengah (SMP & SMA), dan tinggi (perguruan tinggi). Pada kedua kelompok didapatkan sebagian besar pasien tingkat pendidikannya menengah (14 orang); kemudian disusul dengan tingkat pendidikan dasar (6 orang) dan pendidikan tinggi (6 orang). Perbedaan tingkat pendidikan pada kedua kelompok perlakuan tidak bermakna ( $p = 0,621$ ). Hal ini menunjukkan pengaruh tingkat pendidikan pasien terhadap intensitas nyeri yang dirasakan saat diberikan perlakuan pada kedua kelompok tidak berbeda bermakna. Berbeda dengan penelitian lain yang menyatakan bahwa tingkat pendidikan akan mempengaruhi persepsi nyeri.<sup>7</sup>

Dari penelitian ini didapatkan bahwa tindakan penglepasan kateter uretra ternyata hanya menimbulkan rasa nyeri yang ringan terhadap pasien, terutama pada kelompok perlakuan plasebo. Perbedaan nilai skor VAS pada kedua tersebut tidak bermakna ( $p = 0,759$ ). Hal ini menunjukkan bahwa parasetamol tidak berhasil mengurangi rasa nyeri yang bermakna secara statistik dibandingkan dengan pemberian plasebo. Selain mempunyai efek analgetik, parasetamol juga mempunyai efek antipiretik. Parasetamol lebih sering digunakan sebagai obat antipiretik dibandingkan sebagai obat analgetik. Kemungkinan yang terjadi mengapa parasetamol tidak dapat mengurangi nyeri secara bermakna dibandingkan plasebo adalah efek antipiretiknya lebih besar dibandingkan efek analgetiknya atau dosisnya bisa saja kurang. Namun untuk penderita osteo arthritis, parasetamol merupakan terapi lini pertama sebagai analgetik untuk nyeri derajat ringan sampai sedang.<sup>3</sup>

Nyeri yang dirasakan oleh pasien pada kelompok parasetamol kemungkinan juga dapat dipengaruhi oleh waktu pemberian parasetamol. Dalam penelitian ini perlakuan diberikan setelah pemberian parasetamol 30 menit. Parasetamol diabsorpsi secara cepat dan komplet dari saluran cerna dan mencapai kadar puncak dalam plasma sekitar 30-60 menit setelah pemberian serta oral dengan waktu paruh 2 jam. Konsentrasi kadar terapi dalam serum antara 10-20 mcg/ml. Kemungkinan karena waktu perlakuan dikerjakan pada awal pencapaian kadar puncak parasetamol (30 menit), sehingga efek menghilangkan nyeri secara maksimal belum tercapai. Akibatnya pasien pada

kelompok parasetamol masih mengeluhkan nyeri ringan saat dilakukan penglepasan kateter uretra.

Dari penelitian daya guna pemberian analgetika parasetamol oral, bila dosis 600 mg belum bisa mengurangi rasa nyeri, maka bisa dinaikkan menjadi 1000 mg; atau dengan kombinasi analgetika oral lainnya misalnya codein, menjadi 300 mg parasetamol dengan 30 mg codein.

Jumlah sampel minimal dalam penelitian ini yaitu 26 orang juga turut berpengaruh dalam ketidakbermaknaan parasetamol dalam mengurangi nyeri dibandingkan dengan plasebo. Penentuan jumlah sampel didapatkan dari asumsi pasien yang tidak mengalami nyeri saat dilepas kateter uretranya, dengan diberikan parasetamol, sebesar 70%. Sedangkan pada kelompok plasebo sebesar 20%. Namun dalam penelitian ini didapatkan hanya 3 pasien yang tidak mengalami nyeri sama sekali saat diberikan parasetamol, atau sebesar 23%, dan 2 pasien dari kelompok placebo atau sebesar 15,3%. Sehingga tidak berbeda bermakna secara statistik. Di sisi lain, didapatkan 5 orang (38,46%) dari kelompok parasetamol mengalami nyeri sedang dan 1 orang (7,69%) mengalami nyeri berat. Persepsi nyeri dapat dipengaruhi oleh banyak faktor, seperti jenis kelamin, umur, pendidikan, faktor psikologis, dan sosial. Rasa takut, stress, kecemasan, dan faktor psikologis yang lain juga akan mempengaruhi timbulnya persepsi nyeri (Losser dan Melzack, 1999)5. Kemungkinan pada 6 orang pasien ini, rasa takut dan lebih sensitifnya uretra terhadap suatu rangsangan, menyebabkan timbulnya persepsi nyeri sedang dan berat saat dilepas uretra

kateternya, meskipun sudah diberikan parasetamol.

## KESIMPULAN

Tidak didapatkan perbedaan bermakna daya guna parasetamol dibandingkan plasebo dalam mengurangi nyeri saat dilakukan penglepasan kateter uretra.

## DAFTAR PUSTAKA

1. Ashbum MA, and Staats PS. 1999 Management of chronic pain. The lancet 1865-1869
2. Carter, HB, Chan, DY, 2007. Basic instrumentation and cystoscopy in Wein, AJ, et al (eds.) Campbell-Walsh Urology, 9th ed. Saunders Elseviers, Philadelphian, p : 161-4
3. Kertia, NY, dan Nurdjanah, S, 2006. Pengaruh fisioterapi terhadap perbaikan rasa nyeri terhadap osteoarthritis lutut yang mendapat terapi parasetamol. BIK, hal : 79-88
4. Kis B, Snipes JA, Busija DW (2005). "Acetaminophen and the cyclooxygenase-3 puzzle: sorting out facts, fictions, and uncertainties". J. Pharmacol. Exp. Ther. 315 (1):1-7. DOI:10.1124/jpet.105.085431. PMID 15879007.
5. Losser J.D. and Melzack R. 1999 Pain: an overview The Lancet 1607-1609.
6. Lwanga, S. K. and Lemeshow, S. 1991. Two samples situation. In S. K.Lwanga and S.Lemeshow. Samples size determination in health studies. A practical manual: 6-8 Geneva: WHO.
7. McQuay H., Moore A., Justins D. 1997. Clinical Review Fortnightly review: Treating acute pain in hospital. BMJ; 314: 1531 (24 May). File://c:\Documents and setting\HP 08/07/2008
8. Sokka, T., 2003. Assessment of Pain in Patients with Rheumatic Disease. Best Pract Res Clin Rheumatol. 17:427-49.
9. The American Heritage Stedman's Medical Dictionary, 2nd Edition, Houghton Mifflin, 2004. Cited online at medical-dictionary. The free dictionary. Com
10. Wilmana, PF (1995). "Analgesik-Antipiretik Analgesik Anti-Inflamasi Nonsteroid dan Obat Pira" dalam Ganiswarma, SG (eds.): Farmakologi dan Terapi. Penerbit Fakultas Kedokteran UI Jakarta. 4:207-22.