

## Penetapan Kadar Sediaan Tablet Kombinasi Parasetamol Dan Tramadol Dengan Metode Spektrofotometri UV Lamda Berganda *Determination Of Levels Of Combination Paracetamol and Tramadol Tablets Using Multiple UV Lamda Spectrophotometry Method*

Dimas Dwi Putra<sup>1</sup>, Novena Yety L.<sup>2</sup>, C.E. Dhurhanian<sup>3</sup>

<sup>1,2,3</sup>Sekolah Tinggi Ilmu Kesehatan Nasional

[dimas.dwi.p.ddp@gmail.com](mailto:dimas.dwi.p.ddp@gmail.com)<sup>1</sup>, [novena@stikesnas.ac.id](mailto:novena@stikesnas.ac.id)<sup>2</sup>, [dhurhanian@stikesnas.ac.id](mailto:dhurhanian@stikesnas.ac.id)<sup>3</sup>

DOI: <https://doi.org/10.55181/ijms.v10i1.391>

**Abstract:** Paracetamol and tramadol can be combined as drug preparations to treat moderate to severe pain. Multiple UV lampda spectrophotometry method for assaying tablet preparations of a combination of paracetamol and tramadol can be used because both compounds have chromophore groups and provide maximum absorption in the UV spectrum. This study was conducted assays with the aim of providing information that the levels of paracetamol and tramadol in the combined tablet determined by the UV-lamda double spectrophotometry method can meet the levels requirements in the Indonesian Pharmacopoeia Edition VI Year 2020, not less than 90% and not more than 110% of the required levels. stated on the label.Design This research is a descriptive type of research. This research is conducted to determine the concentration of tablet preparations of a combination of paracetamol and tramadol with the multiple wavelength method. The wavelength used was 249 nm for paracetamol and 273 nm for tramadol. The results of the determination of the average concentration were 311,629 ± 0.965 mg/tablet with a recovery of 95,886% for paracetamol, while for tramadol 35,890 ± 4,344 mg/tablet with a recovery of 95,707% and resulted in a coefficient of variation of 0.310 % for paracetamol and 12.104% for tramadol. The levels of paracetamol and tramadol from the test results meet the requirements for the levels of active substances in medicinal preparations according to the Indonesian Pharmacopoeia Edition VI of 2020, which is not less than 90.0% and not more than 110% of what is stated on the label.

**Keywords:** Paracetamol, Tramadol, Lambda Multiple UV Spectrophotometry

**Abstrak :** Parasetamol dan tramadol dapat dikombinasi sebagai sediaan obat untuk menangani nyeri sedang hingga berat. Metode spektrofotometri UV lamda berganda untuk penetapan kadar sediaan tablet kombinasi parasetamol dan tramadol dapat digunakan karena kedua senyawa tersebut terdapat gugus kromofor dan menghasilkan serapan maksimal pada spektrum UV. Penelitian ini dilakukan dengan tujuan untuk memberikan informasi bahwa kadar parasetamol dan tramadol dalam tablet kombinasi ditetapkan dengan metode spektrofotometri UV lamda berganda dapat memenuhi persyaratan kadar dalam Farmakope Indonesia Edisi VI Tahun 2020 tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 110% dari yang tertera pada etiket.Desain Penelitian yang dilakukan ini merupakan jenis penelitian deskriptif melalui penetapan kadar sediaan tablet kombinasi parasetamol dan tramadol dengan metode panjang gelombang berganda. Panjang gelombang yang digunakan adalah 249 nm untuk parasetamol dan 273 nm untuk tramadol. Hasil penentapan kadar rata-rata 311,629±0,965 mg/tablet dengan recovery 95,886 % untuk parasetamol, sedangkan untuk tramadol 35,890 ± 4,344 mg/tablet dengan recovery 95,707 % dan menghasilkan koefisien variasi 0,310 % untuk parasetamol dan 12,104% untuk tramadol. Kadar parasetamol dan tramadol dari hasil pengujian memenuhi persyaratan kadar zat aktif dalam sediaan obat menurut Farmakope Indonesia Edisi VI Tahun 2020 yaitu tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110% dari yang tertera pada etiket.

**Kata Kunci :** Parasetamol, Tramadol, Spektrofotometri UV Lamda Berganda

### PENDAHULUAN

Parasetamol merupakan derivat asetonilida yang berfungsi sebagai obat antiinflamasi non steroid serta bersifat analgetik antipiretik (Hidayat, Harahap, and Villyastuti 2017). Parasetamol yang disebut juga sebagai asetaminofen bekerja sebagai analgetik dengan menghambat enzim siklooksigenasi sehingga prostaglandin tidak dapat dihasilkan pada sistem saraf sentral maupun perifer (Hanifah et al. 2020). Parasetamol digunakan untuk mengatasi nyeri dengan skala ringan-sedang dan memiliki efek anti inflamasi yang lemah (Toms et al.

2009). Terdapat beberapa jenis obat analgesik antipiretik lainnya yang beredar di Indonesia, salah satunya adalah tramadol. Tramadol memiliki efek analgesik yang bekerja secara sentral serta kemiripan dengan golongan narkotika pada salah satu struktur isomernya, yaitu *analgesic opiate* (Putra and Subarnas 2019).

Parasetamol dan tramadol dapat dikombinasi sebagai sediaan obat untuk menangani nyeri sedang hingga berat (Asmara and Nugroho 2017). Adapun dosis kombinasi antara parasetamol dan tramadol secara oral

dan terdaftar secara administrasi adalah 325 mg/37.5 mg (parasetamol/tramadol) (Dhillon 2010), namun beberapa kombinasi antara keduanya dapat mencapai 650 mg/75 mg (parasetamol/tramadol) (Juwita, Faradani, and Wibowo 2019).

Kandungan zat aktif pada sediaan obat kombinasi analgesik merupakan hal yang penting karena keberhasilan kinerja obat bergantung pada zat aktif yang mencapai tempat aksi dalam menghambat pembentukan produk pada proses inflamasi (Rosalina 2018). Oleh karena itu, agar hasil produksi yang dipasarkan memenuhi persyaratan Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB), perlu terlebih dahulu dilakukan penetapan kadar dengan tujuan untuk membuktikan bahwa obat mampu memenuhi persyaratan kadar dalam Farmakope Indonesia Edisi VI Tahun 2020 tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 110% dari yang tertera pada etiket

Berdasarkan Farmakope edisi VI, penetapan kadar parasetamol dan tramadol dapat ditentukan dengan spektrofotometri UV karena metode ini untuk analisis senyawa tunggal dan adanya gugus kromofor dalam senyawanya. Dengan metode spektrofotometri UV, dan dikembangkan maka metode dapat digunakan untuk analisis multikomponen (Andrianto 2009).

Kadar parasetamol dan tramadol dapat ditentukan dengan menggunakan Spektrofotometri UV karena kedua senyawa terdapat gugus kromofor dalam strukturnya dan menghasilkan serapan maksimal pada spektrum uv dengan panjang gelombang yang berdekatan yaitu 248 nm untuk parasetamol dan 271 nm untuk tramadol, dan kurva serapan dari parasetamol dan tramadol menjadi saling tumpang tindih. Berdasarkan sifat tersebut, salah satu metode analisis parasetamol dan tramadol untuk dikembangkan menjadi metode analisis multikomponen secara spektrofotometri UV dengan lamda berganda.

Hal inilah yang mendorong peneliti untuk melakukan penetapan kadar spektrofotometri UV dengan lamda berganda kombinasi parasetamol dan tramadol dalam suatu produk obat yang beredar di pasaran.

## METODE PENELITIAN

### Alat

Spektrofotometer Ultraviolet (Shimadzu), Kuvet (Hellma), Neraca Analitik (Ohaus), Mortir Stamfer, Alat-alat gelas, Bola Karet, Labu Ukur.

### Bahan

Parasetamol Pro Analisis (Kalbe Farma), Tramadol Pro Analisis (Sanbe), Tablet Acetram (Pharos), Metanol Pro Analisis (Merck).

### Desain Penelitian

Desain Penelitian yang dilakukan merupakan jenis penelitian deskriptif melalui penetapan kadar sediaan tablet kombinasi parasetamol dan tramadol dengan metode panjang gelombang berganda.

### Pembuatan Larutan Baku

Pembuatan larutan baku parasetamol dan tramadol dengan menimbang masing-masing baku 50 mg dilarutkan dengan labu ukur 50 ml masing-masing dengan metanol.

### Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Membuat 3 konsentrasi dari larutan baku parasetamol dan tramadol, konsentrasi parasetamol 20 ppm;60ppm;100 ppm, konsentrasi tramadol 200 ppm;300 ppm; 350 ppm dilarutkan dalam labu ukur 10 ml dengan metanol lalu diukur kedua larutan baku pada rentang 215nm-280nm ditentukan  $\lambda_1$  dan  $\lambda_2$

### Penentuan Absorptivitas

Membuat 4 seri kadar konsentrasi dari larutan stok 1000 ppm, seri kadar konsentrasi parasetamol 40 ppm;60 ppm;80 ppm;100 ppm, seri kadar konsentrasi tramadol 200 ppm;250ppm;300 ppm; 350 ppm dilarutkan dengan labu ukur 10 ml dengan metanol lalu diukur absorbansi pada  $\lambda_1$  dan  $\lambda_2$  yang telah ditentukan.

Perhitungan absorptivitas menggunakan rumus hukum lambert-beert

$$A = \alpha \cdot b \cdot C$$

A : absorbansi larutan

$\alpha$  : absorptivitas

b : tebal kuvet (cm)

C : konsentrasi larutan yang diukur (mg/L)

### Penetapan Kadar Parasetamol Dan

### Tramadol Dalam Tablet Acetram

Ditimbang satu persatu 20 sampel tablet dan ditentukan keseragaman bobot tablet. Selanjutnya 20 tablet digerus sampai homogen. Ditimbang serbuk tablet secara seksama 100 mg dilarutkan dalam labu ukur 100 ml dengan metanol selanjutnya sampel disaring dengan kertas whattman 41. Sebanyak 1 ml filtrat yang diperoleh dimasukkan kedalam labu ukur 10 ml lalu ditambahkan metanol sampai tanda lalu absorbansi larutan tersebut diukur pada  $\lambda_1$  dan  $\lambda_2$  yang telah ditentukan lakukan replikasi 3 kali

Kadar parasetamol dan tramadol dihitung berdasarkan dua persamaan berikut

$$A_{\lambda 1} = \alpha_{\text{tramadol}} C_{\text{tramadol}} + \alpha_{\text{parasetamol}} C_{\text{parasetamol}} (1)$$

$$A_{\lambda 2} = \alpha_{\text{tramadol}} C_{\text{tramadol}} + \alpha_{\text{parasetamol}} C_{\text{parasetamol}} (2)$$

Keterangan:

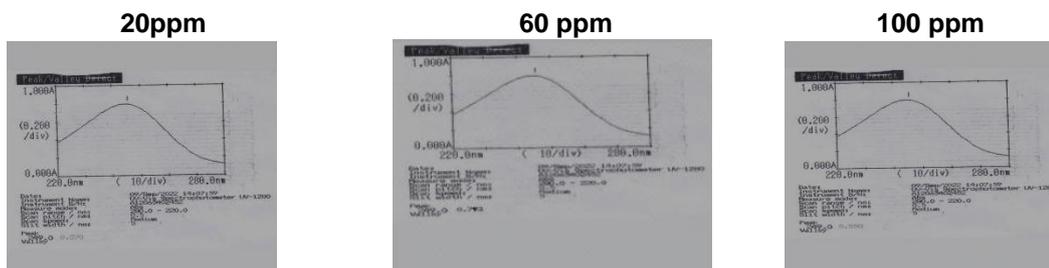
A : absorbansi larutan

$\alpha$  : absorptivitas

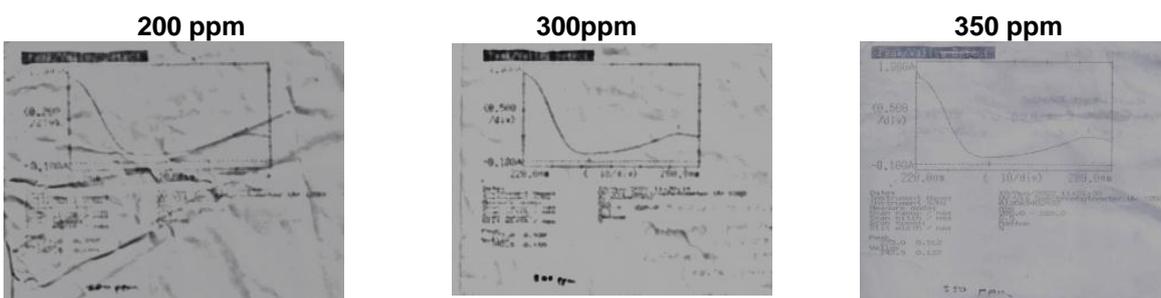
b : tebal kuvet (cm)

C : konsentrasi larutan yang diukur (mg/L)

**HASIL PENELITIAN**



**Gambar 1.**Spektum Parasetamol



**Gambar 2.** Spektum Tramadol

**Tabel 1.** Data Panjang Gelombang Maksimal Parasetamol dan Tramadol dari 3 Seri Konsentrasi

Konsentrasi (ppm)	Panjang Gelombang Maksimal (nm)	Absorbansi
<b>Parasetamol</b>		
20	249	0,370
60	249	0,550
100	249	0,793
<b>Tramadol</b>		
200	273	0,357
300	273	0,539
350	273	0,512

**Tabel 2.** Data Absorbansi Dan Absorptivitas Seri Kadar Konsentrasi Parasetamol Dan Tramadol

Konsentrasi Parasetamol	Pada λ1 (249 nm)		Pada λ2 (273 nm)	
	Absorbansi	Absorptivitas	Absorbansi	Absorptivitas
40	0,437	0,0109	0,285	0,0071
60	0,544	0,0090	0,241	0,0040
80	0,637	0,0080	0,269	0,0034
100	0,742	0,0074	0,270	0,0027
Rata-Rata Absorptivitas		0,0088	0,0043	
Konsentrasi Tramadol	Pada λ1 (249 nm)		Pada λ2 (273 nm)	
	Absorbansi	Absorptivitas	Absorbansi	Absorptivitas
200	0,208	0,001	0,351	0,002
250	0,242	0,001	0,423	0,002
300	0,281	0,001	0,539	0,002
350	0,290	0,001	0,588	0,002
Rata-Rata Absorptivitas		0,001	0,002	

**Tabel 3.** Data Keseragaman Bobot

Tablet Sampel	Bobot Tablet	Memenuhi / Tidak	Tablet Sampel	Bobot Tablet	Memenuhi / Tidak
1	622,9 mg	Memenuhi	11	616,9 mg	Memenuhi
2	616,9 mg	Memenuhi	12	622,9 mg	Memenuhi
3	614,1 mg	Memenuhi	13	616,9 mg	Memenuhi
4	620,2 mg	Memenuhi	14	622,9 mg	Memenuhi
5	617,1 mg	Memenuhi	15	615,5 mg	Memenuhi
6	621,5 mg	Memenuhi	16	617,1 mg	Memenuhi
7	622,8 mg	Memenuhi	17	617,1 mg	Memenuhi
8	615,5 mg	Memenuhi	18	620,2 mg	Memenuhi
9	623,3 mg	Memenuhi	19	615,5 mg	Memenuhi
10	612,0 mg	Memenuhi	20	623,3 mg	Memenuhi
Bobot Rata-Rata Tablet	618,3 mg				

**Tabel 4.** Data Absorbansi Sampel Parasetamol Dan Tramadol

Sampel	$\lambda_1$ (249 nm)	$\lambda_2$ (273 nm)
1	0,447	0,226
2	0,451	0,230
3	0,450	0,229

**Tabel 5.** Data Kadar Sampel Parasetamol Dan Tramadol

Sampel	Parasetamol (mg/tablet)	Tramadol (mg/tablet)
1	310,547	31,020
2	312,402	39,367
3	311,939	37,283
Rata – Rata	311,629 ± 0,965	35,890 ± 4,344
Recovery	95,886 %.	95,707 %.
KV	0,310 %	12,104%

## PEMBAHASAN

Pada pembuatan larutan baku digunakan pelarut metanol. Penggunaan pelarut metanol karena berdasarkan Farmakope Indonesia Edisi VI 2020 parasetamol dan tramadol mudah larut dalam metanol. Larutan baku dibuat dengan tujuan agar memudahkan dalam membuat konsentrasi bertingkat yang digunakan dalam penelitian untuk menentukan panjang gelombang maksimal dan penentuan absorptivitas. Absorbansii larutan baku dikatakan baik apabila masuk dalam yang diisyaratkan dari spektrofotometri UV, yaitu rentang 0,2 sampai 0,8 pada panjang gelombang karena pada rentang tersebut meminimalkan presentase kesalahan yang akan diterima dan jika kurang dari 0,2 atau lebih dari 0,8 akan akan mengakibatkan hubungan absorbansi tidak linear lagi dan hasil kadar yang didapatkan bisa tidak baik.

### Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Pada penentuan panjang gelombang maksimum parasetamol dan tramadol dilakukan dengan dibuat 3 konstentrasi untuk parasetamol 20 ppm;60 ppm dan 100 ppm sedangkan untuk

tramadol 200 ppm;300 ppm dan 350 ppm Tujuan penentuan panjang gelombang maksimal dilakukan pada pengukuran 3 seri kadar konsentrasi karena untuk memastikan bahwa hasil pengukuran panjang gelombang dari berbagai seri kadar konsentrasi didapatkan panjang gelombang yang sama dari kedua senyawa larutan baku yang diukur pada rentang panjang gelombang maksimum 215-280 nm.Berdasarkan tabel 1 panjang gelombang maksimal yang dihasilkan kdua larutan baku pada berbagai konsentrasi menghasilkan panjang gelombang maksimal yang sama yaitu pada parasetamol 249 nm sedangkan tramadol 273 nm. Dua panjang gelombang ini digunakan untuk pengukuran absorbansi larutan baku seri kadar konsentrasi dari parasetamol dan tramadol untuk ditentukan absorptivitasnya. Hasil panjang gelombang maksimum baik jika tepat atau dalam batas  $\pm 1$  nm dari panjang gelombang dari referensi atau yang ditentukan (Departemen Kesehatan Republik Indonesia,2020). Nilai panjang gelombang yang diperoleh masih diperbolehkan karena hanya berbeda 1 nm dari literatur yaitu panjang

gelombang parasetamol 248 nm dan tramadol 272 nm.

#### Penentuan Absorptivitas

Setelah didapatkan panjang gelombang maksimal larutan baku parasetamol dan tramadol maka dibuat seri kadar konsentrasi sejumlah 4 konsentrasi untuk menentukan absorbansi dan selanjutnya dengan data absorbansi konsentrasi dapat ditentukan absorptivitasnya ( $\alpha$ ) Absorptivitas ditentukan untuk menentukan kadar pada tablet kombinasi parasetamol dan tramadol dari persamaan simultan. Nilai  $\alpha$  diperoleh dari hukum Lambert Beer :  $A = \alpha \cdot b \cdot C$ .

Untuk larutan baku dibuat seri kadar konsentrasi 40 ppm;60ppm;80 ppm;100 ppm yakni dengan mengencerkan 0,4; 0,6; 0,8; 1,0 dalam metanol hingga 10,0 ml dalam labu ukur, sedangkan untuk tramadol dibuat seri kadar konsentrasi 200 ppm;250ppm;300 ppm;350 ppm yakni dengan mengencerkan 2,0; 2,5; 3,0; 3,5 dalam metanol hingga 10,0 ml dalam labu ukur. Seri kadar konsentrasi parasetamol dibuat konsentrasi lebih kecil dari konsentrasi tramadol, karena dengan konsentrasi kecil parasetamol dapat menghasilkan absorbansi sesuai dengan syarat 0,2 - 0,8 karena memiliki gugus kromofor lebih panjang, juga gugus auksokrom lebih banyak dimiliki oleh parasetamol daripada tramadol, sehingga dapat menghasilkan absorptivitas yang lebih tinggi dari tramadol, oleh karena itu tramadol dibuat konsentrasi yang lebih tinggi dari parasetamol. Dari Tabel 2 nilai absorbansi yang diperoleh memenuhi batas absorbansi yang baik yaitu 0,2 - 0,8. Hasil absorptivitas yang dihasilkan juga stabil, karena absorptivitas dikatakan baik jika dalam berbagai seri konsentrasi dapat menghasilkan absorptivitas yang stabil, setiap peningkatan konsentrasi hasil absorptivitas yang dihasilkan tidak melampaui terlalu jauh. Semakin besar absorptivitas suatu zat, maka akan semakin melemahkan cahaya yang melewatinya.

Nilai absorptivitas yang didapat digunakan untuk menetapkan kadar sampel dari persamaan 1 dan 2 yaitu:

$$A_{249} = \alpha_{\text{parasetamol}} C_{\text{parasetamol}} + \alpha_{\text{tramadol}} C_{\text{tramadol}} \dots(1)$$

$$A_{273} = \alpha_{\text{parasetamol}} C_{\text{parasetamol}} + \alpha_{\text{tramadol}} C_{\text{tramadol}} \dots(2)$$

Dari tabel didapatkan persamaan

$$A_{249} = 0,0088 C_x + 0,001 C_y \dots(1)$$

$$A_{273} = 0,0043 C_x + 0,002 C_y \dots(2)$$

#### Penetapan Kadar Tablet Kombinasi Parasetamol Dan Tramadol Merk Acetram

Langkah pertama dalam penetapan kadar kombinasi parasetamol dan tramadol dalam tablet merk "Acetram" dilakukan melalui uji keseragaman bobot. Ditimbang 20 tablet dan

hitung bobot rata-rata. Jika ditimbang satu per satu, tidak boleh lebih dari dua tablet yang menyimpang dari bobot rata-rata, lebih dari harga yang ditetapkan pada kolom A dan tidak boleh ada satupun tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata yang ditetapkan dari kolom A dan B (Departemen Kesehatan RI, 2020). Berdasarkan Tabel 3 hasil uji keseragaman bobot yang dilakukan, semua tablet memenuhi persyaratan yang tercantum dalam Farmakope Edisi VI tahun 2020.

Setelah itu diambil 20 tablet dari uji keseragaman bobot lalu digerus setelah itu ditimbang serbuk sampel secara seksama sebanyak 100 mg tablet kombinasi parasetamol dan tramadol dan dilarutkan metanol ke dalam labu ukur 100,0 mL, alasan penggunaan pelarut metanol karena parasetamol dan tramadol mudah larut dalam metanol. Setelah itu larutan disaring dengan kertas saring, tujuan penyaringan untuk memisahkan zat aktif dan bahan tambahan yang terkandung dalam tablet agar dapat ditentukan kadar yang hanya zat aktifnya saja. Setelah itu dilakukan pengenceran dengan diambil sebanyak 1,0 mL dari larutan yang telah dibuat dan ditambahkan dengan metanol hingga 10,0 mL. kemudian dibaca serapannya di panjang gelombang 249 nm dan 273 nm dan direplikasi 3, tujuan dari replikasi untuk memastikan pengukuran agar apabila dilakukan pengulangan pengukuran dalam kondisi sama mendapatkan hasil yang sama pula untuk mengoptimalkan terjadinya kesalahan dalam analisa sampel dan pengukuran.

Berdasarkan penetapan kadar parasetamol dan tramadol dalam tablet pada Tabel 5 diperoleh hasil yang menunjukkan kadar tramadol maupun parasetamol kadar yang tertera pada kemasan rata-rata sebesar  $311,629 \pm 0,965$  mg/tablet dengan *recovery* 95,886 % untuk parasetamol, sedangkan untuk tramadol  $35,890 \pm 4,344$  mg/tablet dengan *recovery* 95,707 %. Kadar zat aktif hasil pengujian memenuhi syarat kadar zat aktif dalam sediaan obat menurut Farmakope Indonesia Edisi VI Tahun 2020 yaitu tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110% dari yang tertera pada etiket.

Presisi adalah ukuran kedekatan hasil analisis yang diperoleh dari pengukuran berulang dengan pengukuran yang sama dan mencerminkan kesalahan acak yang terjadi dalam sebuah metode. Presisi diukur sebagai koefisien variasi (KV) yang menunjukkan derajat variasi hasil penelitian. Suatu metode analisis dikatakan memenuhi kriteria apabila memiliki presentase KV  $\leq 3,7\%$  pada kadar analit sampel dengan konsentrasi sekitar 0,1% (AOAC, 2016). Tabel 5 diperoleh nilai presisi tablet kombinasi

sampel sebesar 0,310 % untuk parasetamol dan 12,104 % untuk tramadol. Presisi tramadol belum memenuhi syarat %KV Presisi tramadol belum memenuhi syarat %KV karena disebabkan kadar terukur yang diperoleh pada penetapan kadar tramadol yaitu 5-6 ppm jauh dibawah kadar daerah kerja larutan baku tramadol yaitu 200-350 ppm. Data yang hasil uji dengan nilai %KV kecil mempunyai tingkat presisi yang lebih baik, sehingga kumpulan data tersebut sangat sensitif terhadap perbedaan nilai.

#### SIMPULAN

Kadar tablet kombinasi parasetamol dan tramadol yang ditetapkan dengan metode spektrofotometri UV lamda berganda mampu memenuhi persyaratan kadar dalam Farmakope Indonesia Edisi VI Tahun 2020 tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 110% dari yang tertera pada etiket.

#### DAFTAR PUSTAKA

- Andrianto, Yoki Christian. 2009. "Validasi Metode Penetapan Kadar Campuran Parasetamol Dan Ibuprofen Secara Spektrofotometri UV Dengan Aplikasi Metode Panjang Gelombang Berganda.". *Skripsi. Yogyakarta: Universitas Sanata Dharma*.
- Ansel H.C., 2014, *Bentuk Sediaan Farmasetis dan Sistem Penghantaran Obat*, Edisi 9, Penerbit Buku Kedokteran EGC.
- AOAC International, 2016. Appendix F: Guidelines for Standard Method Performance Requirements. *AOAC Official Method of Analysis*. AOAC International
- Arozal, Wawaimuli, Franciscus Dhyangiri Suyatna, Ernie Hernawati Purwaningsih, and Hedi R Dewoto. 2010. "The Improving of Methylprednisolone Palmitate Potency After Incorporated With Liposome-an Antiinflammation Study In Culture of Mice's Splenocytes." *Makara Journal of Health Research*: 49–56.
- Asmara, Dana Tri, and Taufik Eko Nugroho. 2017. "Pengaruh Pemberian Analgesik Kombinasi Parasetamol Dan Tramadol Terhadap Kadar Serum GlutamatL Oksaloasetat Transaminase Tikus Wistar." *Jurnal Kedokteran Diponegoro* 6(2): 10.
- Departemen Kesehatan RI, 2020, *Farmakope Indonesia Edisi VI*, Jakarta: Kementerian Kesehatan RI.
- Gandjar, I.G., dan Rohman, A., 2012. *Analisis Obat Secara Spektrofotometri dan Kromatografi*. Yogyakarta : Pustaka Pelajar
- Gandjar, Ibnu Gholib, and Abdul Rohman. 2018. *Spektroskopi Molekuler Untuk Analisis Farmasi*. UGM PRESS.
- Grace P.T, 2015. "Validasi Metode Analisis Untuk Penetapan Kadar Parasetamol Dalam Sediaan Tablet Secara Spektrofotometri Ultraviolet". *Jurnal Ilmiah Farmasi Vol 4* (4).
- Hapsari, Intan Ayuningtyas, and Taufik Eko Nugroho. 2016. "Pengaruh Pemberian Analgesik Kombinasi Parasetamol Dan Tramadol Terhadap Kadar Ureum Serum Tikus Wistar." *Jurnal Kedokteran Diponegoro* 5(4).
- Hidayat, Agus Purwo, M Sofyan Harahap, and Yulia Wahyu Villyastuti. 2017. "Perbedaan Antara Parasetamol Dan Ketorolak Terhadap Kadar Substansi P Serum Tikus Wistar Sebagai Analgesik." *Jurnal Anestesiologi Indonesia* 9(1): 12.
- Hudiyarisandi, Wendi. 2016. "Efektivitas Kombinasi Tramadol Dan Paracetamol Oral Sebagai Preemptive Analgesia Terhadap Nyeri Intraoperatif Dan Pascaoperatif Pada Pasien Yang Menjalani Operasi Dengan Anestesi Umum Di Gedung Bedah Pusat Terpadu RSUD Dr. Soetomo Surabaya.". *Skripsi. Surabaya: UNAIR*
- Ifar, I Y, H S Hari, and S Himawan. 2011. "Obat-Obat Anti Nyeri." *Jurnal Anestesiologi Indonesia* 3: 194–95.
- Juwita, Dina Ratna, Nadya Faradani, and Much Ilham Novalisa Aji Wibowo. 2019. "Studi Penggunaan Obat Analgesik Pada Pasien Pasca Partus Pervaginal Dan Sectio Caesarea Di RSUD Bunda Purwokerto." *PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia)* 16(2): 265–77.
- Kementerian Kesehatan RI, 2014, *Farmakope Indonesia Edisi V*, Direktorat Jendral Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan,
- Pergolizzi, Joseph, Srinivas Nalamachu, Joanne O'Brien, and Robert B. Raffa. 2012. "Tramadol/paracetamol Fixed-Dose Combination in the Treatment of Moderate to Severe Pain." *Journal of Pain Research*: 327.
- Putra, Hiralius Bima Ardika, and Anas Subarnas. 2019. "Penggunaan Klinis Tramadol Dengan Berbagai Aspeknya." *Jurnal Farmaka* 17(2): 6.
- Rosalina, Vivi. 2018. "Analisis Kadar Sediaan Parasetamol Syrup Pada Anak Terhadap Lama Penyimpanan Dan Suhu Penyimpanan." *Parapemikir: Jurnal Ilmiah Farmasi* 7(2): 283.
- Sari, A. I. N., & Kuntari, K. (2019). Penentuan Kafein dan Parasetamol dalam Sediaan

- Obat secara Simultan Menggunakan Spektrofotometer UV-Vis. *Indonesian Journal of Chemical Analysis*, 2(01), 20-27.
- Subedi, Muna, Shalini Bajaj, Maushmi S Kumar, and Y C Mayur. 2019. "An Overview of Tramadol and Its Usage in Pain Management and Future Perspective." *Biomedicine & Pharmacotherapy* 111: 443–51.
- Suhartati T, 2013. *Dasar-dasar Spektrofotometri Uv-vis dan spektrometri Massa untuk Penentuan struktur Senyawa organic*. Lampung: AURA.
- Tjay, T.H., dan Rahardja, K. 2010. *Obat-Obat Penting*, Elex Media Komputindo, Jakarta.
- Toms, Laurence, Sheena Derry, R Andrew Moore, and Henry J McQuay. 2009. "Single Dose Oral Paracetamol (Acetaminophen) with Codeine for Postoperative Pain in Adults." *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
- Tulandi, G. C., Sri, S., Widya, A. L., Validasi Metode Analisis untuk Penetapan Kadar Parasetamol dalam Sediaan Tablet Secara Spektrofotometri Ultraviolet, *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 2015, 4(4):168–178.
- Wulandari M G D, Friamita R D, Patramurti C: Penetapan Kadar Kafein dalam Campuran Parasetamol, Salisilamida, dan Kafein Secara Spektrofotometri Derivatif. 2006, *Skripsi, Fakultas Farmasi. Universitas Sanata Dharma. Yogyakarta*.
- Zuyyin, N. M. 2015. "Analisa Zat Pewarna Alami Pada Daun Pandan Wangi (*Pandanus Amaryllifolius*) Dan Daun Pandan Suji (*Dracaena Angustifolia*) Menggunakan Spektrofotometer, *Doctoral dissertation, Undip*.