

PENGARUH PEMBERIAN ANALGESIK KOMBINASI PARASETAMOL DAN TRAMADOL TERHADAP KADAR UREUM SERUM TIKUS WISTAR

Intan Ayuningtyas Hapsari¹, Taufik Eko Nugroho²

¹ Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

² Staf Pengajar Anestesiologi Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang - Semarang 50275, Telp. 02476928010

ABSTRAK

Latar Belakang : Parasetamol dan tramadol merupakan kombinasi obat analgesik yang umum digunakan. Penggunaan bersamaan terbukti dapat memberikan efek analgesik dengan risiko efek samping lebih rendah. Namun, penggunaan parasetamol dan tramadol jangka waktu panjang dapat menyebabkan peningkatan risiko terjadinya disfungsi ginjal.

Tujuan : Mengetahui pengaruh pemberian kombinasi parasetamol dan tramadol terhadap kadar ureum serum tikus wistar.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain *Post- Test Only Control Group Design*. Sampel adalah 28 ekor tikus wistar jantan dengan kriteria tertentu, dibagi secara acak menjadi 4 kelompok. Kelompok I tidak diberi parasetamol dan tramadol (kontrol), Kelompok II diberi parasetamol dosis 9 mg, Kelompok III diberi tramadol 0,9 mg, dan Kelompok IV diberi kombinasi parasetamol dosis 9 mg dan tramadol dosis 0,9 mg. Pemberian dilakukan secara oral dengan sonde lambung 3 kali sehari selama 14 hari. Hari ke 15 tiap tikus dibius dan diambil darahnya melalui pembuluh darah retroorbita. Kadar urea kemudian akan diukur menggunakan metode standar. Data yang didapatkan di analisa menggunakan uji *One-Way ANOVA* dan uji *Post-Hoc*.

Hasil : Tidak terdapat kenaikan nilai rerata kadar ureum dari kontrol terhadap perlakuan 1, 2 dan 3 yang signifikan. Pada uji *One-Way ANOVA* tidak didapatkan perbedaan yang signifikan ($p=0,81$) antara semua kelompok. Pada uji *Post-Hoc* juga tidak didapatkan perbedaan yang signifikan pada kontrol terhadap perlakuan 1 ($p=0,52$), kontrol terhadap perlakuan 2 ($p=0,36$), kontrol terhadap perlakuan 3 ($p=0,62$), perlakuan 1 terhadap perlakuan 2 ($p=0,77$), perlakuan 1 terhadap perlakuan 3 ($p=0,88$), dan perlakuan 2 terhadap perlakuan 3 ($p=0,66$).

Simpulan : Tidak terdapat perbedaan kenaikan kadar ureum serum yang bermakna antara pemberian kombinasi parasetamol dan tramadol dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Kata Kunci : Analgesik, parasetamol, tramadol, ureum.

ABSTRACT

Background : Paracetamol and tramadol is an example combination of analgesic drugs which is freely used. Studies have confirmed that paracetamol plus tramadol offers improved efficacy compared with either agent alone, and with no increase in the severity of adverse effects. However, the long term usage of analgesic may lead to an increased risks of renal dysfunction.

Aim : To know the effect of analgesic combination of paracetamol and tramadol toward serum urea levels of wistar rats.

Methods : Experimental study Post-Test Only Control Group Design. The samples were 28 male wistar rats, randomized into 3 groups. Group I was not given paracetamol and tramadol (control), Group II was given paracetamol 9 mg, Group III was given tramadol 0,9 mg, and Group IV was given the combination of paracetamol 9 mg and tramadol 0,9 mg. Administration through gastric instillation thrice a day for 14 days. Blood samples were collected at the 15th day through retroorbital vascular and the urea levels were measured using standard methods. The data was analyzed using One-Way ANOVA Test and Post-Hoc Test.

Results : There was no significant increase in the average value of the urea levels from the control group toward Group I, Group II, and Group III. One-Way ANOVA test showed that there was no significant difference ($p=0,81$) among all groups. Post-Hock test also showed that there were no significant differences in the control group toward Group I ($p=0,526$), control group toward Group II ($p=0,36$), control group toward Group III ($p=0,25$), Group I toward Group II ($p=0,77$), Group I toward group III ($p=0,88$), and Group II toward Group III ($p=0,66$).

Conclusion : There is no significant increase in serum urea levels between administration of paracetamol and tramadol combination and control group

Key Words : Analgesic, paracetamol, tramadol, urea levels.

PENDAHULUAN

Nyeri merupakan salah satu penyakit yang prevalensinya meningkat seiring dengan bertambahnya usia. Diperkirakan satu dari lima orang dewasa mengalami nyeri dan setiap tahunnya satu dari sepuluh orang mengalami nyeri kronik. Studi tentang prevalensi nyeri kronik di Inggris menyatakan bahwa 61% pria dan 54% wanita mengalami nyeri kronik berat. Sedangkan penelitian di Australia melaporkan sekitar 20% masyarakat beranggapan bahwa nyeri yang dialami mempengaruhi aktifitas sehari-hari.^{1,2}

Agar intensitas nyeri berkurang, maka dapat diberikan obat analgesik. Obat analgesik adalah obat yang dapat mengurangi nyeri tanpa menyebabkan hilangnya kesadaran.³ Kombinasi obat yang berasal dari golongan yang berbeda dapat memberikan efek analgesik dengan dosis yang lebih rendah, sehingga dapat mengurangi efek samping penggunaan obat.⁴ Parasetamol dan tramadol merupakan contoh kombinasi obat yang sering digunakan dan terbukti efektif untuk mengobati nyeri sedang hingga berat.⁵

Parasetamol tergolong obat analgesik antipiretik dengan efek anti inflamasi minimal, yang umumnya digunakan untuk meredakan sakit kepala, demam dan nyeri ringan hingga sedang.^{6,7} Apabila dikombinasikan dengan analgesik opioid, parasetamol dapat digunakan untuk pengobatan nyeri yang lebih berat, seperti nyeri paska operasi dan terapi paliatif untuk pasien kanker.⁸ Berbagai macam opioid yang sering dikombinasikan dengan parasetamol,

misalnya seperti kodein/parasetamol, oxycodone/parasetamol, tramadol/ parasetamol, dan lain-lain.⁹

Tramadol merupakan golongan opioid lemah yang digunakan untuk meringankan nyeri sedang hingga berat. Efek samping dari tramadol meliputi mual, muntah, sensasi berputar, sedasi, dan retensi urin.¹⁰ Dibandingkan dengan opioid agonis lain, seperti morfin dan pethidin, tramadol jarang menyebabkan depresi pada pernapasan maupun ketergantungan.¹¹ Kombinasi parasetamol dan tramadol menunjukkan efek samping yang lebih sedikit dibandingkan dengan penggunaan tramadol sebagai monoterapi maupun dengan kombinasi obat lain.⁴ Namun, penggunaan parasetamol dengan dosis berlebihan dapat menimbulkan keracunan dan berpotensi merusak hepar yang dapat diikuti kerusakan pada beberapa organ lain, salah satunya adalah ginjal.¹²

Ginjal merupakan organ tubuh yang berfungsi sebagai tempat ekskresi dan menjaga homeostasis.¹³ Parameter untuk mengetahui fungsi ginjal dapat diketahui dengan pemeriksaan kadar urea dalam darah atau serum, kadar kreatinin dalam serum, GFR, klirens kreatinin, dan klirens urea.¹⁴ Urea adalah hasil metabolisme dari protein dan asam amino yang diproduksi di dalam hati dan hampir seluruhnya dieliminasi melalui ekskresi urin.¹⁵ Peningkatan kadar urea dalam darah biasanya disebabkan akibat diet tinggi protein, hiperkatabolisme, penggunaan kortikosteroid, dan perdarahan pada gastrointestinal.^{13,16}

Dosis tetap analgesik kombinasi dengan dua obat atau lebih dapat memberikan manfaat sinergistik untuk mengobati beberapa mekanisme nyeri.⁹ Studi *in vivo* pada tikus menunjukkan bahwa kombinasi parasetamol dan tramadol menghasilkan efek sinergis pada berbagai dosis.¹⁷ Beberapa percobaan lain juga membuktikan bahwa kombinasi kedua obat tersebut dapat meredakan nyeri dengan lebih cepat, dibandingkan dengan penggunaan obat sebagai monoterapi.⁴

Penelitian mengenai pengaruh kombinasi obat analgesik terhadap kadar ureum masih terbatas. Penelitian sebelumnya menunjukkan terjadinya peningkatan kadar ureum pada tikus albino yang diberi obat golongan OAINS selain parasetamol.¹⁸ Sementara itu, penelitian yang menggunakan kombinasi parasetamol dan tramadol tidak meneliti kadar ureum sebagai indikator pengaruh obat terhadap fungsi ginjal. Oleh sebab itu, melalui penelitian ini penulis ingin mengetahui pengaruh kombinasi obat parasetamol dan tramadol terhadap kadar ureum.

METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan pendekatan *Post-Test Only Control Group Design*. Penelitian dilakukan di Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Negeri Semarang (Unnes) untuk perlakuan pada hewan coba dan Balai Laboratorium Kesehatan Provinsi Jawa Tengah untuk pengukuran kadar ureum serum pada bulan April 2016.

Sampel penelitian adalah tikus wistar jantan sebagai objek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eksklusi. Kriteria inklusi penelitian ini, yaitu tikus wistar jantan, umur 2-3 bulan, sehat dan aktif, berat 200-250 gram, serta tidak terdapat kelainan anatomi. Sampel dieksklusi jika mati saat adaptasi dan perlakuan. Pemilihan subjek penelitian dilakukan secara *simple random sampling*. Sampel kemudian dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu kelompok kontrol, kelompok pemberian parasetamol 9 mg, kelompok pemberian tramadol 0,9 mg, dan kelompok pemberian kombinasi parasetamol 9 mg dan tramadol 0,9 mg. Pemberian dilakukan secara oral dengan sonde lambung sebanyak 3 kali sehari selama 14 hari. Hari ke-15, dilakukan pengambilan darah melalui pembuluh darah retroorbita untuk diukur kadar ureum serum.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah kombinasi parasetamol dan tramadol. Variabel terikat dalam penelitian ini adalah kadar ureum serum pada tikus wistar. Data yang dikumpulkan adalah data primer yang diperoleh dari pembacaan hasil pemeriksaan laboratorium. Data tersebut diuji normalitasnya dengan uji Saphiro-Wilk. Karena diperoleh distribusi normal, maka dilakukan uji beda menggunakan uji statistik parametrik *One Way ANOVA*, dilanjutkan dengan uji statistik *Post Hoc*.

HASIL

Tabel 1. Analisis deskriptif

Kelompok	Mean	Std. Deviasi
Kontrol	45,46	2,41
Perlakuan 1	46,72	2,71
Perlakuan 2	47,30	1,95
Perlakuan 3	46,44	4,58

Tabel 2. Uji normalitas dan homogenitas

Kelompok	Saphiro-Wilk	Levene <i>statistic</i>
	Sig.	Sig.
Kontrol	0,320	0,249
Perlakuan 1	0,271	
Perlakuan 2	0,662	
Perlakuan 3	0,598	

Dari tabel uji normalitas dan homogenitas, didapatkan distribusi data yang normal ($p > 0,05$) dan varians data yang homogen ($p > 0,05$) sehingga bisa dilanjutkan dengan uji beda *One-Way ANOVA* dilanjutkan uji *Post Hoc*.

Tabel 3. Uji *One-Way ANOVA*

Kelompok	p
Kontrol	0,818*
Perlakuan 1	
Perlakuan 2	
Perlakuan 3	

*signifikansi $p < 0,05$

Tabel 4. Nilai p pada uji *Post-Hoc* tiap kelompok.

Kelompok	Kontrol	Perlakuan 1	Perlakuan 2
Perlakuan 1	0,528*		0,770*
Perlakuan 2	0,360*	0,770*	
Perlakuan 3	0,622*	0,888*	0,665*

*signifikansi $p < 0,05$

Hasil uji *One-Way ANOVA* menunjukkan bahwa nilai $p=0,818$ ($p > 0,05$) yang berarti tidak terdapat perbedaan kadar ureum serum yang signifikan antara keempat kelompok tersebut. Pada uji *Post Hoc* tidak didapatkan perbedaan kadar ureum serum yang bermakna antara kelompok kontrol terhadap kelompok perlakuan 1, kelompok kontrol terhadap kelompok perlakuan 2, kelompok kontrol terhadap kelompok perlakuan 3, dan kelompok perlakuan 2 terhadap kelompok perlakuan 3.

PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian analgesik kombinasi parasetamol dan tramadol terhadap kadar ureum serum tikus wistar. Sampel penelitian ini adalah 20 ekor tikus wistar yang telah memenuhi kriteria inklusi yang ditetapkan. Dari ke-20 ekor tikus wistar tersebut dibagi menjadi 4 kelompok yaitu 5 ekor tikur wistar sebagai kelompok kontrol, 5 ekor tikus wistar yang diberi parasetamol dosis 9 mg sebagai kelompok perlakuan 1, 5 ekor tikus wistar yang diberi tramadol dosis 0,9 mg sebagai kelompok perlakuan 2, dan 5 ekor tikus wistar yang diberi kombinasi parasetamol dan tramadol sebagai kelompok perlakuan 3.

Secara fisiologis zat yang masuk kedalam tubuh, termasuk obat yang diberikan secara peroral akan masuk ke ginjal untuk difiltrasi dan sisa metabolismenya kemudian di ekskresikan melalui urin. Jika ginjal mengalami kerusakan, sisa metabolisme tidak akan bisa diekskresi secara normal dan hasil metabolisme akan mengalami penumpukan. Ureum adalah hasil metabolisme tubuh yang harus diekskresikan, jika terjadi kerusakan pada ginjal maka kadar ureum akan mengalami peningkatan. Level kenaikan kadar ureum dapat menjadi evaluasi dari fungsi ginjal dalam kemampuannya menyaring dan membuang produk metabolisme dari darah. Namun, hasil yang didapatkan dari penelitian ini menunjukkan bahwa tidak terdapat perubahan kadar ureum serum yang berarti pada ketiga kelompok perlakuan.

Pada kelompok perlakuan 1, pemberian parasetamol pada dosis terapi tidak menyebabkan perubahan pada kadar ureum serum secara signifikan. Hal ini sesuai dengan penelitian terdahulu yang menunjukkan bahwa overdosis parasetamol dapat mengarah kepada disfungsi ginjal, tetapi penggunaan dengan dosis terapi yang dianjurkan relatif aman dengan efek samping yang rendah.¹⁹

Meskipun begitu, parasetamol pada dosis terapi dapat berbahaya jika diberikan pada pasien yang mengonsumsi alkohol atau obat yang menstimulasi P450 mikrosomal oksidase enzim secara berlebihan.²⁰ Sedangkan pada penggunaan dengan dosis berlebihan, akan menyebabkan toksik dan mengakibatkan kerusakan pada organ dalam tubuh, salah satunya adalah ginjal. Mekanisme toksisitas parasetamol terjadi akibat konversi obat tersebut menjadi metabolit yang sangat aktif, elektrofilik, dan bersifat toksik bagi hati dan ginjal, yaitu N-acetyl-pbenzoquinoneimine (NAPQI) oleh enzim sitokrom P450. NAPQI menyebabkan kerusakan tubular yang ditandai meningkatnya kadar kreatinin dan ureum serum yang pada akhirnya dapat menimbulkan kegagalan ginjal.²¹

Metabolit ini akan berikatan dengan gugusan nukleofilik yang terdapat pada makromolekul sel seperti protein, DNA, dan mitokondria yang akan memacu terbentuknya *Radical Oxygen Species* (ROS). Selain itu, NAPQI juga dapat menimbulkan stres oksidatif dan ROS yang dikandung dapat berubah menjadi radikal hidroksil. Apabila radikal hidroksil berikatan dengan asam lemak tak jenuh, akan terbentuk *lipid peroxide* yang dapat terpecah menjadi malondialdehid (MDA) bersifat toksik dan merusak dengan akibat kematian sel.

Sitokrom P450 di ginjal sebagian besar berada di tubulus proksimal, sehingga tubulus proksimal merupakan lokasi yang paling sering mengalami kerusakan akibat toksikan. Hal ini terjadi karena sebelum obat dan metabolitnya diekskresikan melalui urine, akan dikonsentrasikan dahulu di sel tubulus proksimal sehingga kadar toksik pada tubulus proksimal akan mengalami peningkatan.²²

Parasetamol bekerja dengan menghambat pusat COX, dan diyakini memiliki potensi lemah untuk menghambat sintesis prostaglandin perifer bila diberikan pada dosis terapi. Sehubungan dengan metabolisme parasetamol, hanya ada sedikit bukti untuk pengaruh parasetamol pada fungsi ginjal. Obat dengan aktivitas anti-prostaglandin dapat mempengaruhi kemampuan ginjal untuk meregulasi tekanan glomerular dan menurunkan GFR. Tetapi dari salah satu studi sebelumnya didapatkan hasil bahwa parasetamol telah terbukti tidak berpengaruh pada GFR pada subjek normal.²³

Pada kelompok perlakuan 2 didapatkan hasil bahwa pemberian tramadol dosis terapi menyebabkan perubahan kadar ureum namun tidak signifikan. Penelitian ini dilakukan dalam kurun waktu yang terbatas, sedangkan pada penelitian Elmanama *et al*, evaluasi dilakukan pada populasi yang mengonsumsi tramadol secara terus menerus selama lebih dari 5 tahun. Kadar serum dari populasi tersebut kemudian dibandingkan dengan kadar serum kontrol dan menunjukkan hasil yang signifikan ($p < 0,05$). Sekitar 6-10% individu memiliki kadar ureum serum yang abnormal. Hal ini menunjukkan bahwa penggunaan tramadol dalam jangka waktu lama dapat memberikan efek negatif pada fungsi ginjal.²⁴

Menurut penelitian El-Gaafarawi *et al*, *Biochemical Toxicity Induced By Tramadol Administration In Male Rats*, terjadi peningkatan kadar *blood urea* pada tikus yang mendapatkan tramadol dengan berbagai dosis 40mg/kgBB setelah 30 hari perlakuan.²⁵ Perbedaan yang signifikan pada parameter ureum didapatkan pula pada studi oleh Essam Hafez *et al*, yang membandingkan kelompok kontrol dan kelompok yang diberi tramadol

dengan dosis 12,5mg/kgBB, 25mg/kgBB, dan 50mg/kgBB.²⁶ Berdasarkan kedua studi tersebut dapat disimpulkan bahwa selain lama waktu perlakuan, jumlah dosis yang digunakan juga dapat mempengaruhi kemungkinan timbulnya efek samping pada ginjal. Noori *et al.*, beranggapan bahwa insufisiensi ginjal akibat penggunaan tramadol dapat pula terjadi akibat penurunan nilai filtrasi glomerular atau peningkatan dari ROS. Sedangkan oleh Nagaoka *et al.*, tramadol tidak menyebabkan perubahan pada aliran darah renal atau *Renal Blood Flow*, meskipun tramadol menyebabkan peningkatan pada *mean arterial pressure*.²⁷

Serupa dengan kedua kelompok lainnya, kelompok perlakuan 3 juga tidak menunjukkan perbedaan hasil yang bermakna baik terhadap kelompok perlakuan 1, 2, dan kontrol. Namun pada kelompok perlakuan ini didapatkan peningkatan pada nilai rata-rata kadar ureum terhadap kontrol yang lebih rendah dibandingkan dengan kelompok perlakuan lain. Sesuai dengan pernyataan bahwa pemberian analgesik yang dikombinasikan antara parasetamol dan tramadol dapat mengurangi efek samping yang timbul, dalam hal ini adalah risiko terjadinya kerusakan pada ginjal yang ditandai oleh peningkatan kadar ureum pada serum.

Meskipun penilaian kadar ureum digunakan secara luas untuk mengetahui kemampuan fungsi ginjal, namun seringkali dianggap sebagai penanda yang kurang optimal. Peningkatan konsentrasi ureum dapat diamati di sejumlah pengaturan yang tidak secara langsung berhubungan dengan perubahan GFR. Misalnya, urea mudah diserap kembali oleh tubulus, sebagian besar akibat deplesi volume, menghasilkan peningkatan konsentrasi plasma sedangkan nilai GFR tetap dipertahankan. Selain itu peningkatan juga dapat terjadi dengan adanya *intake* protein yang besar, hiperkatabolisme, penggunaan kortikosteroid, atau perdarahan gastrointestinal. Maka, interpretasi dari konsentrasi ureum perlu dipertimbangkan dengan cermat dalam konteks klinis.²⁸

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian obat analgesik kombinasi parasetamol dosis 9 mg dan tramadol dosis 0,9 mg 3 kali sehari selama 14 hari secara per oral tidak menyebabkan perbedaan kadar ureum serum yang signifikan.

Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian kombinasi parasetamol dan tramadol menggunakan dosis dan lama paparan yang bervariasi serta dengan melakukan penelitian terhadap gambaran histopatologis ginjal. Selain itu, perlu dilakukan studi epidemiologi mengenai dosis aman penggunaan kombinasi parasetamol dan tramadol sebagai analgesik.

UCAPAN TERIMA KASIH

Puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini. Penulis juga berterima kasih kepada dr. Taufik Eko Nugroho, Msi. Med, Sp. An selaku dosen pembimbing pada penulisan karya tulis, dr. Heru Dwi Jatmiko, Sp. An, KAKV, KAP selaku ketua penguji, dr. Budhi Surastri Soejoto, Msi. Med selaku penguji, serta keluarga dan teman-teman yang senantiasa memberikan doa dan dukungan sehingga penulisan hasil karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Seymour M, Patterson S. Estimating the Prevalence of Chronic Pain in a Given Geographical Area. *J Obs Pain Med.* 2014.
2. Blyth FM, March LM, Brnabic AJM, Jorm LR, Williamson M, Cousins MJ. Chronic pain in Australia: A prevalence study. *Pain.* 2001.
3. Dorland N. *Kamus Kedokteran Dorland.* Jakarta: EGC; 2010.
4. Schug S. Combination analgesia in 2005 - A rational approach: Focus on paracetamol-tramadol. *Clin Rheumatol.* 2006.
5. Pergolizzi J V, van de Laar M, et al. Tramadol/paracetamol fixed-dose combination in the treatment of moderate to severe pain. *J Pain Res.*
6. Soenarjo, Eko T, Jatmiko HD, et al. *Buku Kuliah Anestesiologi.* Semarang: Bagian Anestesiologi dan Terapi Intensif Faktultas Kedokteran Universitas Diponegoro; 2015.
7. Samuel SA, Francis AO, Ayomide O. Effects of Paracetamol-Induced Liver Damage on Some Hematological Parameters: Red Blood Cell (RBC) Count, White Blood Cell (WBC) Count, and Packe Cell Volume (PCV) in Wistar Rats of Either Sex. 2015.
8. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Control of Pain in Adults with Cancer. *Guidel 106 Control pain adults with cancer.* 2008.
9. Morón Merchante I, Pergolizzi J V, van de Laar M, et al. Tramadol/Paracetamol fixed-dose combination for chronic pain management in family practice: a clinical review. *ISRN Fam Med.* 2013.

10. Yudhowibowo I, Satoto H, Sasongko H. Obat-Obat Anti Nyeri. *J Anesthesiol Indones*. 2011.
11. Leppert W. Tramadol as an analgesic for mild to moderate cancer pain. *Pharmacol Reports*. 2009.
12. Sari PM. Pengaruh Pemberian Asetaminofen Berbagai Dosis Peroral Terhadap Gambaran Histopatologi Tubulus Proksimal Ginjal Tikus. *Univ Diponegoro*. 2007.
13. Ferguson M a., Waikar SS. Established and emerging markers of kidney function. *Clin Chem*. 2012.
14. Guyton AC, Hall JE. *Buku Ajar Fisiologi Kedokteran.pdf*. 11th ed. Jakarta: EGC; 2012.
15. Aprioku JS, Nwidu LL, Amadi CN, Aprioku JS. Evaluation of Toxicological Profile of Ibuprofen in Wistar Albino Rats. *Am J Biomed Sci*. 2014.
16. Subekti LW. Pengaruh Pemberian Natrium Diklofenak Dosis 1,4 MG/KgBB dan 2,8 MG/KgBB Terhadap Kadar Ureum Tikus Wistar. 2015.
17. Tallarida RJ, Midic U, Lamarre NS, Obradovic Z. Searching for Synergism Among Combinations of Drugs of Abuse and the Use of Isobolographic Analysis.
18. Aprioku JS, et al. Renal Effects of Non-Steroidal Anti Inflammatory Drugs in Albino Rats.pdf. *Br J Pharm Res*. 2013.
19. Smriti Agnihotri TI. Paracetamol Toxicity- An Overview. *Emerg Med Open Access*. 2013.
20. Kato H. Therapeutic Dose of Acetaminophen as a Possible Risk Factor for Acute Kidney Injury: Learning Afrom Two Healthy Young Adult Cases. *Intern Med*. 2014.
21. Pratiwi H. engaruh Pemberian Paracetamol Berbagai Dosis Terhadap Kadar Kreatinin Dan Blood Urea Nitrogen Pada Tikus Wistar. *Univ Gadjah Mada*. 2015.
22. R Bijak P. Pengaruh Jus Buah Semangka Merah (*Citrullus vulgaris*) Terhadap Kerusakan Sel Ginjal Tikus Putih (*Rattus norvegicus*) Yang Diinduksi Parasetamol. 2010.
23. Bippi H, Frolich JC. Effects of acetylsalicylic acid and paracetamol alone and in combination on prostanoid synthesis in man. *Br J Clin Pharmacol*. 1990.
24. American Academy of Pain Management. *Pain Management: A Practical Guide for Clinicians*. (Weiner RS, ed.). CRC Press; 2001.
25. El-gaafarawi II. Biochemical Toxicity Induced By Tramadol Administration In Male Rats. *Egypt J Hosp Med*. 2006.
26. Essam Hafez M. Parenchymatous Toxicity of Tramadol: Histopathological and Biochemical Study. *J Alcohol Drug Depend*. 2015.
27. Elkhateeb A, El Khishin I, Megahed O, Mazen F. Effect of Nigella sativa Linn oil on tramadol-induced hepato- and nephrotoxicity in adult male albino rats. *Toxicol Reports*. 2015.
28. Ferguson M a., Waikar SS. Established and emerging markers of kidney function. *Clin Chem*. 2012.