

PENGARUH PEMBERIAN ANALGESIK KOMBINASI PARASETAMOL DAN MORFIN TERHADAP KREATININ SERUM PADA TIKUS WISTAR JANTAN

Albertus Johan Edy¹, Taufik Eko Nugroho²

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

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

ABSTRAK

Latar Belakang: Penanganan nyeri derajat sedang sampai berat dapat menggunakan kombinasi obat analgesik Parasetamol dan Morfin. Keduanya tergabung dalam dua kelompok golongan analgesik yang berbeda, sehingga mekanisme kerjanya pun berbeda. Kombinasi Parasetamol dan Morfin dapat bekerja secara sinergis dan memberikan potensi yang lebih baik dalam penanganan nyeri. Dibalik keunggulan tersebut, kombinasi obat analgesik ini juga memiliki potensi efek samping terhadap ginjal. **Metode:** Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain *Post Test Only Control Group Design*. Sampel adalah 24 ekor tikus wistar dengan kriteria tertentu, dibagi secara acak menjadi 4 kelompok yaitu kelompok kontrol, kelompok pemberian parasetamol 9 mg, kelompok pemberian morfin 0,18 mg, dan kelompok pemberian kombinasi parasetamol 9 mg dan morfin 0,18 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 kreatinin serum. Uji statistik menggunakan uji ANOVA dan Post – Hoc. **Hasil:** Hasil penelitian diperoleh dari uji statistic dimana terdapat peningkatan kadar kreatinin serum yang bermakna pada tikus wistar yang mendapat pemberian kombinasi parasetamol dan morfin terhadap kelompok kontrol ($p = 0,005$). Sementara pada kelompok lain tidak terdapat perbedaan kadar kreatinin yang signifikan. **Simpulan:** Terdapat perbedaan kenaikan kadar kreatinin yang signifikan antara pemberian kombinasi parasetamol dan morfin dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Kata Kunci : Parasetamol, Morfin, Kreatinin serum, Nyeri

ABSTRACT

THE EFFECT OF PARACETAMOL AND MORPHINE ANALGESIC COMBINATION ON CREATININE LEVELS IN MALE WISTAR RATS

Background : Combination of paracetamol and morfin is an ideal analgesic combination and effective to relieve moderate to severe pain. They belong to different group of analgesic and have different mechanism of action. Moreover, they have a better potential in relieving pain. Beyond these advantages, these drugs also have potential side effects, one of which is on the kidney. **Methods :** An experimental study of post test only control group design. The sample were 24 Wistar rats, randomized into 4 groups: control group, a group receiving paracetamol 9 mg, a group receiving morfin 0,18 mg, and a group receiving paracetamol 9 mg and morfin 0,18 mg combination, administered 3 times a day orally using gastric instillation for 14 days. At 15th day, blood is collected from retro orbital vessel to measure the serum creatinine levels. Stastical analysis was conducted using ANOVA Test and Post – Hoc Test. **Result :** Obtained from stastical analysis where there is a significant increase in serum creatinine levels in Wistar rats given paracetamol and morfin combination compared to the control group ($p =$

0,005). However, there is no significant increase in serum creatinine levels on the other groups **Conclusion** : There is a significant increase in serum creatinine levels between administration of paracetamol and morfin combination compared to the control group.

Keywords : Paracetamol, Morfin, Creatinine Serum, Pain

PENDAHULUAN

Hingga saat ini nyeri merupakan salah satu keluhan utama yang paling banyak membawa pasien keluar masuk ke fasilitas pelayanan kesehatan. Diperkirakan bahwa prevalensi nyeri kronik di dunia pada orang dewasa adalah 20% dan sebesar 10% orang dewasa di diagnosis mengalami nyeri kronik setiap tahunnya.¹ Di Amerika, sembilan dari 10 orang berusia 18 tahun atau lebih dilaporkan menderita nyeri minimal sekali dalam satu bulan dan 42% diantaranya merasakannya setiap hari.² Nyeri di Indonesia sendiri mencapai 23,6% hingga 31,3% serta dianggap cukup mengganggu aktivitas masyarakat Indonesia.³

Nyeri merupakan pengalaman sensoris yang tidak menyenangkan dan berhubungan dengan kerusakan jaringan yang sesungguhnya maupun potensi kerusakan jaringan.⁴ Nyeri berdasarkan tingkatannya terdiri dari nyeri ringan, sedang dan berat.⁵

Nyeri kanker adalah nyeri kronik yang biasanya tergolong nyeri berat dan membutuhkan penatalaksanaan yang

berbeda dengan nyeri kronik lainnya, membutuhkan penilaian dengan akurasi yang tepat, evaluasi secara komprehensif dan waktu yang ketat terutama untuk nyeri berat yang pengobatannya berlangsung lama.⁶

Penanganan nyeri dapat dilakukan sesuai dengan intensitasnya. Pada kasus nyeri ringan dapat menggunakan kombinasi Parasetamol (NSAID) atau kombinasi NSAID dengan analgesik adjuvant. Nyeri sedang dapat ditangani dengan NSAID atau kombinasi NSAID dengan analgesik *adjuvant* atau kombinasi NSAID dengan opioid lemah. Nyeri kuat dapat ditangani dengan NSAID dan Opioid kuat atau kombinasi antara keduanya.⁷

Analgesik adalah senyawa yang dapat meringankan atau menekan rasa nyeri jika digunakan dalam dosis terapeutik. Pemakaian analgesik yang berlebihan dapat menimbulkan efek samping berupa nefropati analgesik, hepatotoksik, diskaria darah, komplikasi gastrointestinal dan reaksi hipersentitivitas.⁸

Parasetamol merupakan obat analgesik non narkotik yang digunakan secara luas di berbagai Negara baik dalam bentuk sediaan tunggal sebagai analgesik-antipiretik maupun kombinasi dengan obat lain dalam sediaan obat flu.⁹

Morfin merupakan obat analgesik golongan opioid yang bekerja dengan cara mengurangi persepsi nyeri di otak dan mengurangi respon psikologis terhadap nyeri melalui mekanisme meningkatkan ambang nyeri dan menimbulkan *euphoria*. Morfin digunakan untuk nyeri berat yang tak bisa dikurangi dengan analgetika non – opioid atau obat analgesik opioid lain yang lebih lemah efeknya.¹⁰

Penggunaan analgesik yang berlebihan dapat menyebabkan kerusakan pada ginjal. Mekanisme terjadinya gangguan fungsi ginjal antara lain dengan cara penurunan ekskresi natrium dan air, perubahan aliran darah (iskemi), dan obstruksi pada saluran kemih.¹¹ Kreatinin serum adalah produk turunan keratin yang dijadikan sebagai salah satu marker endogen untuk menilai fungsi ginjal. Kadar kreatinin serum akan meningkat saat terdapat toksisitas pada ginjal dan gagal ginjal akut. Faktor yang dapat meningkatkan kadar kreatinin serum adalah penggunaan obat – obat NSAID,

depleksi volume serta penyebab lain yang dapat menurunkan perfusi ginjal.¹²

Dari latar belakang permasalahan diatas, peneliti ingin melakukan penelitian tentang pengaruh pemberian analgesik kombinasi parasetamol dan morfin terhadap kadar kreatinin serum yang mana penelitian tentang nefrotoksisitas kombinasi obat ini masih terbatas

METODE PENELITIAN

Sampel dan Perlakuan

Penelitian ini menggunakan bentuk penelitian eksperimental dengan pendekatan *Post-Test Only Control Group Design* yang menggunakan 20 ekor tikus wistar jantan sebagai objek penelitian. Perlakuan diberikan selama 14 hari. Hewan coba terbagi menjadi 4 kelompok yaitu kelompok kontrol dan perlakuan (Tabel 1) dimana masing – masing kelompok berjumlah 5 ekor hewan coba dengan kriteria :

- a. Kriteria inklusi : (1) Tikus wistar jantan, (2) Umur 2-3 bulan, (3) Sehat dan aktif, (4) Berat 200-250 gram, (5) Tidak terdapat kelainan anatomi.
- b. Kriteria eksklusi : Tikus mati saat adaptasi dan perlakuan.

Tabel 1. Pembagian kelompok kontrol dan kelompok perlakuan

Kelompok	Perlakuan
K	Kelompok kontrol yang diberi makanan dan minuman standar
P1	Tikus yang diberi makanan dan minuman standar + parasetamol dosis 9 mg 3 kali sehari selama 14 hari
P2	Tikus yang diberi makanan dan minuman standar + morfin 0,18 mg 3 kali sehari selama 14 hari
P3	Tikus yang diberi makanan dan minuman standar + kombinasi parasetamol dosis 9 mg dan morfin 0,18 mg 3 kali sehari selama 14 hari

Dosis obat Parasetamol dan morfin yang digunakan sudah dikonversi dari dosis manusia ke dosis tikus. Perhitungan dosis untuk parasetamol adalah $500 \text{ mg} \times 0,018 = 9 \text{ mg}$, dosis morfin $10 \text{ mg} \times 0,018 = 0,18 \text{ mg}$, serta kombinasi parasetamol dosis $500 \text{ mg} \times 0,018 = 9 \text{ mg}$ dan morfin $10 \text{ mg} \times 0,018 = 0,18 \text{ mg}$.

Sebelum diberi perlakuan, seluruh tikus wistar diaklimatisasi terlebih dahulu selama 7 hari dengan dikandangkan dan diberi makan standar dan minum yang sama secara *ad libitum*. Setelah itu, masing – masing kelompok tikus diberikan perlakuan sesuai dengan yang disebutkan

diatas selama 14 hari. Pada hari ke 15, sampel darah diambil melalui pembuluh darah retroorbita tikus wistar. Kemudian diukur kadar Kreatinin di laboratorium Patologi Klinik

Pengukuran Kadar Kreatinin

Sampel darah diambil langsung dari pembuluh darah retroorbita, kemudian dilakukan pemeriksaan kadar Kreatinin dengan metode pemeriksaan Jaffe tanpa Deproteinasi. Satuan yang digunakan adalah Mg/dl.

Analisis Data

Data yang diperoleh diolah dengan program komputer dan dianalisis dengan uji normalitas *Saphiro-Wilk*, uji homogenitas Levene, dan uji statistik *One Way ANOVA*. Uji *Post-Hoc* sebagai uji beda lanjutan dilakukan untuk melihat perbedaan pada tiap kelompok dan dikatakan bermakna bila $p < 0.05$.

HASIL PENELITIAN

Kadar Kreatinin

Nilai rerata kadar kreatinin tertinggi terdapat pada kelompok pemberian kombinasi parasetamol dan morfin (P3) sebesar 0,3460 Mg/dl, sementara rerata kadar kreatinin terendah terdapat pada kelompok kontrol (K) sebesar 0,2680 mg/dl (Tabel 2). Data terdistribusi normal (Tabel 3). Pada hasil

uji statistik *One Way ANOVA* didapatkan $p=0.001$ ($p<0.05$) yang menunjukkan adanya perbedaan kadar kreatinin yang bermakna antar kelompok (Tabel 4).

Tabel 2. Kadar Kreatinin pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan

Kelompok	Mean	Standar deviasi
Kontrol	0,2680	0,01158
Perlakuan 1	0,3340	0,01503
Perlakuan 2	0,2980	0,01114
Perlakuan 3	0,3460	0,01241

Tabel 3. Uji normalitas dan homogenitas

Kelompok	Saphiro-Wilk	Levene
	Sig.	Sig.
Kontrol	0,955	
Perlakuan 1	0,560	0,748
Perlakuan 2	0,090	
Perlakuan 3	0,314	

Tabel 4. Uji *One Way ANOVA*

Kelompok	P
Kontrol	
Perlakuan 1	0,001*
Perlakuan 2	
Perlakuan 3	

*Signifikan $p<0.05$

Setelah itu dilanjutkan dengan uji *Post – Hoc* (Tabel 5), didapatkan perbedaan kadar kreatinin yang signifikan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan 3 ($p<0,005$). Sementara antar

kelompok yang lain tidak didapatkan perbedaan kadar kreatinin yang signifikan.

Tabel 5. Nilai p pada uji *Post-Hoc* tiap kelompok

Kelompok	Kontrol	Perlakuan 1	Perlakuan 2
Perlakuan 1	0,054		
Perlakuan 2	0,464	0,446	
Perlakuan 3	0,005*	0,985	0,053

*signifikan $p<0.05$

DISKUSI

Penelitian ini membandingkan perbedaan kadar kreatinin serum pada pemberian parasetamol dan morfin per oral. Sampel penelitian ini adalah 24 ekor tikus wistar berdasarkan kriteria inklusi yang telah ditentukan. Tikus wistar lalu dibagi kedalam 4 kelompok, yaitu 6 ekor tikus wistar sebagai kelompok kontrol, 6 ekor tikus wistar dengan pemberian parasetamol oral dosis 9 mg sebagai kelompok perlakuan 1, 6 ekor tikus wistar dengan pemberian morfin oral dosis 0,18 mg sebagai kelompok perlakuan 2, dan 6 ekor tikus dengan pemberian kombinasi parasetamol oral dosis 9 mg dan morfin oral dosis 0,18 mg sebagai kelompok perlakuan 3. Setiap kelompok diberi perlakuan selama 14 hari, sehingga

penelitian ini dapat dimasukkan sebagai bentuk uji toksisitas akut.³⁵

Pada hasil penelitian ini didapatkan perbedaan kadar kreatinin yang signifikan antara kelompok perlakuan 3 terhadap kelompok perlakuan kontrol dan tidak didapatkan perbedaan kadar kreatinin yang signifikan antara kelompok perlakuan 1 dan perlakuan 2 terhadap kelompok kontrol.

Terdapat beberapa teori yang menjelaskan mekanisme toksisitas obat Parasetamol terhadap ginjal, namun 2 teori yang paling sering digunakan untuk menjelaskan mekanisme toksisitas parasetamol adalah teori Sitokrom - 450 dan teori *Prostaglandin endoperoxidase synthetase*. Secara garis besar kedua teori ini menjelaskan bahwa parasetamol dapat merusak fungsi ginjal melalui mekanisme vasokonstriksi dan nekrosis sel tubular ginjal.³⁶

Sitokrom – 450 adalah suatu enzim yang dihasilkan oleh ginjal, terutama pada bagian cortex ginjal. Enzim Sitokrom – 450 dapat mengoksidasi parasetamol dan menghasilkan *N - acetyl - p - benzoquinone imine (NAPQI)* yang merupakan suatu metabolit berbentuk radikal bebas. Radikal bebas NAPQI ini dapat berikatan dengan protein yang terdapat pada dinding sel dan menginduksi

pembentukan lisosom yang berlebihan. Lisosom yang berlebihan dapat menyebabkan terjadinya apoptosis pada sel, sehingga dapat terjadi nekrosis pada jaringan ginjal. Nekrosis jaringan sering terjadi pada bagian tubular ginjal, yang dapat mengganggu fungsi reabsorpsi dan sekresi tubular ginjal.³⁶

Teori kedua mengenai toksisitas parasetamol terhadap ginjal adalah melalui *Prostaglandin endoperoxidase synthetase (PGES)*. PGES juga merupakan suatu enzim yang diproduksi oleh ginjal, terutama di bagian medulla ginjal. PGES memiliki afinitas yang tinggi dengan parasetamol dan juga dapat mengoksidasi parasetamol. Hasil oksidasi parasetamol oleh PGES juga dapat menghasilkan metabolit NAPQI yang merupakan suatu radikal bebas. Mekanisme nekrosis jaringan yang disebabkan oleh NAPQI sama dengan pembahasan yang ada di paragraf sebelumnya. Selain mengoksidasi parasetamol, PGES juga dapat berikatan dengan *Glutathion* yang memiliki fungsi utama untuk mereduksi metabolit NAPQI dan mencegah terjadinya nekrosis jaringan ginjal. PGES yang berikatan dengan *Glutathion* dapat menyebabkan malfungsi dan deplesi jumlah *Glutathion* sehingga jumlah metabolit NAPQI yang dapat direduksi berkurang. Hal ini akan

mendorong semakin banyak terjadinya nekrosis jaringan ginjal yang dapat menyebabkan gangguan fungsi reabsorpsi dan sekresi tubular ginjal.³⁶

Gangguan fungsi reabsorpsi dan sekresi tubular ginjal yang disebabkan oleh Sitokrom – 450 dan PGES dapat mempengaruhi sekresi kreatinin dari pembuluh darah ke tubular ginjal. Jika fungsi sekresi terganggu maka kadar kreatinin yang dihasilkan di urin akan berkurang dan kadar kreatinin yang terdapat di serum akan bertambah.²⁹

Mekanisme lain dari parasetamol yang dapat mengganggu fungsi ginjal adalah vasokonstriksi pembuluh darah ginjal. Pelepasan prostaglandin yang merupakan salah satu mekanisme parasetamol untuk mengurangi sensasi nyeri memiliki efek samping berupa vasokonstriksi pembuluh darah ginjal. Vasokonstriksi pembuluh darah ginjal akan membuat aliran darah yang masuk ke glomerulus akan menurun, sehingga GFR ginjal juga akan menurun. Kadar kreatinin serum memiliki hubungan timbal balik dengan GFR ginjal, jika GFR menurun maka kadar kreatinin dalam serum akan meningkat.³⁷

Penelitian sebelumnya mengenai kombinasi parasetamol menunjukkan bahwa penggunaan parasetamol pada dosis terapi,

belum menunjukkan efek samping pada ginjal. NAPQI yang diproduksi sebagai hasil dari oksidasi parasetamol masih dapat direduksi oleh enzyme *Glutathion* yang dapat mencegah terjadinya nekrosis jaringan ginjal. Selain itu, efek yang disebabkan oleh mekanisme enzim PGES pada ginjal lebih dapat terlihat pada kondisi kronik dibandingkan akut.³⁶ Pada penelitian ini tidak ditemukan perbedaan kadar kreatinin yang signifikan antara kelompok pemberian parasetamol dosis 0,9 mg terhadap kelompok kontrol. Hal ini dapat disebabkan oleh karena dosis parasetamol yang digunakan pada penelitian ini masih dalam jendela terapi obat parasetamol dan durasi penelitian yang hanya 14 hari sehingga belum ada efek samping yang dapat terlihat.

Berdasarkan penelitian sebelumnya, efek toksik dari morfin terhadap ginjal dapat terjadi akibat perubahan pada output air dan ekskresi sodium urin dengan berbagai mekanisme neural dan hormonal yang terintegrasi melalui sistem saraf pusat, sistem saraf perifer dan ginjal.³¹

Penelitian mengenai penggunaan morfin sebelumnya menunjukkan bahwa penggunaan morfin tidak menghasilkan perubahan yang signifikan pada kadar serum urea dan kreatinin, dikarenakan

morfin tidak memiliki efek toksisitas langsung terhadap GFR dan *clearance* kreatinin pada ginjal. Sehingga dapat disimpulkan bahwa pemberian morfin memiliki efek toksik yang minimal pada ginjal.³⁰ Hal ini sejalan dengan hasil penelitian ini, dimana tidak ditemukan perbedaan kadar kreatinin yang signifikan antara kelompok pemberian morfin dosis 0,18 mg terhadap kelompok kontrol.

Penelitian sebelumnya mengenai kombinasi parasetamol dan morfin menunjukkan bahwa penggunaan kombinasi parasetamol dan morfin yang dosisnya diturunkan, efektif dalam penanganan nyeri perioperatif pada pasien kraniotomi.³⁸ Pada penelitian yang lain mengenai penggunaan obat analgesik, juga dijelaskan bahwa penggunaan kombinasi obat analgesik harus dilakukan dengan penurunan dosis masing – masing obat sehingga dapat mengurangi efek samping tanpa mengurangi efektifitas obat tersebut.³⁹

Pada penelitian ini terdapat perbedaan kadar kreatinin serum yang signifikan antara kelompok pemberian kombinasi parasetamol dosis 9 mg dan morfin dosis 0,18 mg terhadap kelompok kontrol. Hal ini dapat disebabkan oleh karena pada penelitian ini, dosis parasetamol dan morfin yang diberikan

pada kelompok kombinasi tidak diturunkan sehingga dapat terjadi peningkatan efek samping pada ginjal yang terlihat melalui kenaikan kadar kreatinin serum. Pada data hasil penelitian ini juga dapat terlihat bahwa rerata kadar kreatinin serum pada kelompok pemberian parasetamol dan kelompok pemberian morfin lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol, yang menunjukkan bahwa secara klinis, parasetamol dan morfin memiliki efek samping yang dapat meningkatkan kadar kreatinin serum walaupun belum bisa dibuktikan secara statistik. Sehingga kombinasi parasetamol dan morfin dengan dosis yang tidak diturunkan dapat meningkatkan efek samping yang terjadi pada ginjal dan menyebabkan peningkatan kadar kreatinin serum yang signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Asupan makanan dan aktivitas fisik dapat menyebabkan perubahan kadar kreatinin serum, disamping faktor *clearance* oleh ginjal. Asam amino yang diperlukan untuk sintesis kreatinin berasal dari protein dalam makanan dan penurunan aktivitas fisik dapat menurunkan kadar kreatinin serum dengan cara menurunkan laju perubahan kreatinin fosfat menjadi kreatinin yang berlangsung di otot.

Keterbatasan pada penelitian ini adalah penulis tidak dapat mengontrol

beberapa faktor, antara lain: faktor penyakit lain, serta faktor intrinsik seperti daya tahan dan kerentanan tikus. Selain itu, kurangnya waktu penelitian menyebabkan penulis tidak dapat membuat variasi durasi pemberian obat.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian obat analgesik kombinasi parasetamol dosis 9 mg dan morfin dosis 0,18 mg 3 kali sehari selama 14 hari secara per oral menyebabkan perbedaan kadar kreatinin serum yang signifikan.

Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian kombinasi parasetamol dan morfin menggunakan dosis serta lama paparan yang bervariasi, serta dilengkapi dengan uji histopatologi ginjal. Setelah itu, diperlukan pula studi epidemiologi mengenai dosis aman penggunaan kombinasi parasetamol dan morfin sebagai pilihan analgesik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Goldberg DS, McGee SJ. Pain as a global public health priority. *BMC Public Health*. 2011 Oct;11:770.
2. Sinardja SP, Aribawa IGNM. Patient-Controlled Analgesia Management of Acute Pain in Patient With Patient-Controlled Analgesia. 2013;1–21. Available from: SP Sinardja, IGN Aribawa - E-Jurnal Medika Udayana, 2013 - ojs.unud.ac.id
3. Zeng Q, Chen R, Darmawan J, Xiao Z, Chen S, Wigley R, et al. Rheumatic Diseases in China. *Arthritis Res Ther* [Internet]. 2008;10(1):R17. Available from: <http://arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar2368>
4. Bina D, Komunitas F, Klinik D a N, Bina D, Dan K, Kesehatan A, et al. Pharmaceutical care. *Pharm Care Untuk Pasien penyakit Arthritis Rematik*. 2006;53–80.
5. Kumar KH, Elavarasi P. Definition of pain and classification of pain disorders. *J Adv Clin Res Insights* [Internet]. 2016;3(June):87–90. Available from: http://jcri.net/eJournals/ShowText.aspx?ID=112&Type=FREE&TYP=TOP&IN=_eJournals/images/JPLOGO.gif&IID=12&Value=1&isPDF=YES
6. Endarto AIW. Perbedaan Intensitas Nyeri Kanker Sebelum dan Sesudah Pemberian Terapi Musik Klasik di Rumah Sakit Telogorejo Semarang.

- 2012;001(scale 6).
7. Bott R. WHO Guidelines on the pharmacological treatment of persisting pain in children with medical illnesses. Igarss 2014. 2014;(1):1–5.
 8. Ganiswara SS et all. Analgesik, Analgesik , Antipiretik, dan NSAID. Analg Antipiretik, dan NSAID. 2011;1–3.
 9. Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology*. 2013 Jun;21(3):201–32.
 10. Serta K, Antioksidan A. Perbandingan Pemulihan Bising Usus pada Pasien Pascaoperasi Histerektomi per Laparotomi Menggunakan Analgetik Kombinasi Ketamin-Morfin dengan Morfin Intravena. 2013;2(1):2–31.
 11. Chasani S. Antibiotik Nefrotoksik : Penggunaan pada Gangguan Fungsi ginjal. Jakarta Nephrologi Hipertensi Care. 2008.
 12. Slocum JL, Heung M, Pennathur S. Marking renal injury: can we move beyond serum creatinine? *Transl Res*. 2012 Apr;159(4):277–89.
 13. Ardinata D. Multidimensional nyeri. *J keperawatan*. 2007;2(May):77–81.
 14. Boonstra AM, Stewart RE, Köke AJA, Oosterwijk RFA, Swaan JL, Schreurs KMG, et al. Cut-Off Points for Mild, Moderate, and Severe Pain on the Numeric Rating Scale for Pain in Patients with Chronic Musculoskeletal Pain: Variability and Influence of Sex and Catastrophizing. *Front Psychol* [Internet]. 2016;7(September):1–9. Available from: <http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fpsyg.2016.01466/abstract>
 15. Golongan O, Narkotika A, Pengantar K. MAKALAH KIMIA FARMASI TENTANG OBAT- Ahmad piki Della jenisa Evilianti Lisna Oktarina dewi Rio renaldi Sri putri andini Zie-zie mutia TAHUN PELAJARAN 2013 / 2014. 2014;
 16. Rwanda Ministry of Health. Pain management guidelines. 2012;(September):1–62.
 17. Smriti Agnihotri TI. Paracetamol Toxicity- An Overview. *Emerg Med Open Access* [Internet]. 2013;03(06). Available from: <http://www.omicsgroup.org/journals/paracetamol-toxicity-an-overview-2165-7548.1000158.php?aid=21058>
 18. Madhusudhan SK. Novel analgesic

- combination of tramadol, paracetamol, caffeine and taurine in the management of moderate to moderately severe acute low back pain. *J Orthop*. 2013;10(3):144–8.
19. Suyatna FD. *Farmakologi dan Terapi Edisi 5*. Ed Sulistia GG Ed. 2007;5.
20. Saibi A. Identifikasi Morfin dalam Urine. 2010;4–6.
21. Rosenblum A, Marsch L, Herman J, Russell KP. Opioids and the treatment of chronic pain: controversies, current status, and future directions. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2008;16(5):405–16.
22. Chauvin M., Sandouk P, Scherrmann M, Farinotti R. Morphine Pharmacokinetic in Renal Failure. 2018;
23. Paulsen F, Waschke J. *Sobotta Atlas of Human Anatomy, Vol.1, 15th ed., English/Latin [Internet]*. 15th ed. Urban & Fischer; 2013. Available from: <https://www.123library.org/ebook/isbn/9783437296864/>
24. Allen WE. diFiore's Atlas of Histology with Functional Correlations (11th Edition) [Internet]. Vol. 213, *Journal of Anatomy*. 2008. 357-358 p. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1469-7580.2008.00956.x>
25. Sherwood L. *Human Physiology: From Cells to Systems [Internet]*. Cengage Learning; 2008. (Available Titles CengageNOW Series). Available from: <https://books.google.co.id/books?id=gOmpysGBC90C>
26. Lopez-Giacoman S, Madero M. Biomarkers in chronic kidney disease, from kidney function to kidney damage. *World J Nephrol*. 2015 Feb;4(1):57–73.
27. Suryawan, Arjani, Sudarmanto. Gambaran Kadar Ureum Dan Kreatinin Serum Pada Pasien Gagal Ginjal Kronis Yang Menjalani Terapi Hemodialisis Di Rsud Sanjiwani Gianyar. *J Anal Kesehat Poltekkes Denpasar*. 2016;(1):145–53.
28. Alfonso AA, Mongan AE. Gambaran kadar kreatinin serum pada pasien penyakit ginjal kronik stadium 5 non dialisis. 2016;4:2–7.
29. Pakravan N, Bateman DN, Goddard J. Effect of acute paracetamol overdose on changes in serum and urine electrolytes. *Br J Clin Pharmacol*. 2007;64(6):824–32.
30. Fakurazi S, Rahman SA, Hidayat MT, Ithnin H, Moklas MAM, Arulselvan P. The combination of mitragynine and morphine prevents the development of

- morphine tolerance in mice. *Molecules*. 2013;18(1):666–81.
31. Mercadante S, Arcuri E. Opioids and renal function. *J Pain*. 2004 Feb;5(1):2–19.
32. Office of Laboratory Animal Welfare. Institutional Animal Care and Use Committee Guidebook. Arena. 2002;230.
33. Laurence DR (Desmond R, Bacharach AL (Alfred L. Evaluation of drug activities. Volume 1 : pharmacometrics. 479 p.
34. Kuntjojo. Metodologi Penelitian. Metodol Penelit [Internet]. 2009;51. Available from: <https://ebekunt.files.wordpress.com/2009/04/metodologi-penelitian.pdf>
35. Kepala P, Pengawas B, Dan O, Indonesia R, Cara T, Sarana P, et al. Badan pengawas obat dan makanan republik indonesia. 2012;1–28.
36. Mazer M, Perrone J. Acetaminophen-induced nephrotoxicity: pathophysiology, clinical manifestations, and management. *J Med Toxicol*. 2008;4(1):2–6.
37. Eskildsen MP, Hansen PBL, Stubbe J, Toft A, Walter S, Marcussen N, et al. Prostaglandin I2 and prostaglandin E2 modulate human intrarenal artery contractility through prostaglandin E2-EP4, prostacyclin-IP, and thromboxane A2-TP receptors. *Hypertension*. 2014;64(3):551–6.
38. Cahyadi BI, Satoto H, Jatmiko HD. Kadar Substansi P Serum Pada Pemberian Parasetamol Intravena Perioperatif Pada Pasien Kraniotomi. *J Anesthesiol Indones*. 2015;VII(2):67–78.
39. Buvanendran A. Multimodal analgesia for perioperative pain management. 2011; Available from: http://www.iars.org/assets/1/7/11_RC_L_Buvanendran.pdf