

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

Nadhief Akbar Azzami¹, Taufik Eko Nugroho²

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

²Staf Pengajar Ilmu Anestesiologi dan Terapi Intensif, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro
Jl. Prof. H. Soedarto, SH. Tembalang-Semarang 50275, Telp. 024-76928010

ABSTRAK

Latar Belakang: Nyeri adalah pengalaman sensoris dan emosional yang tidak menyenangkan terkait dengan kerusakan jaringan. Nyeri dapat dibagi menjadi dua menurut durasi nya yaitu nyeri akut dan nyeri kronik. Pada penatalaksanaan nyeri, sering digunakan obat analgesik kombinasi untuk mengurangi rasa nyeri. Kombinasi parasetamol dan morfin dapat digunakan untuk mengurangi rasa nyeri terutama nyeri sedang hingga berat. Parasetamol dan morfin selain bisa mengurangi rasa nyeri, juga memiliki efek samping terhadap organ penting didalam tubuh terutama pada ginjal. Fungsi ginjal yang dapat dinilai untuk mengetahui efek samping penggunaan obat analgesik adalah kadar ureum serum. **Tujuan:** Mengetahui pengaruh pemberian analgesik kombinasi parasetamol dan morfin terhadap kadar ureum serum tikus wistar. **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 ureum serum. Uji statistik menggunakan uji ANOVA dan Post – Hoc. **Hasil:** Hasil penelitian diperoleh dari uji statistic dimana terdapat peningkatan kadar ureum serum yang bermakna pada tikus wistar yang mendapat pemberian kombinasi parasetamol dan morfin terhadap kelompok kontrol ($p = 0,003$), terdapat peningkatan kadar ureum serum yang bermakna pada tikus wistar yang mendapat pemberian parasetamol terhadap kelompok kontrol ($p = 0,009$), terdapat peningkatan kadar ureum serum yang bermakna pada tikus wistar yang mendapat pemberian kombinasi terhadap kelompok morfin ($p = 0,043$). Namun tidak ada peningkatan yang signifikan dalam kadar ureum serum pada kelompok lain. **Kesimpulan:** Terdapat perbedaan kenaikan kadar ureum yang signifikan antara pemberian kombinasi parasetamol dan morfin dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Kata Kunci : Parasetamol, Morfin, Ureum Serum, Nyeri

ABSTRACT

Background : Pain is an unpleasant sensory and emotional experience associated with tissue damage. Pain can be divided into two according to its duration of acute pain and chronic pain. In the management of pain, often used analgesic drug combinations to reduce pain. Combination of paracetamol and morphine can be used to reduce pain, especially moderate to severe pain. Paracetamol and morphine in addition to reducing the pain, also has side effects on important organs in the body, especially the kidneys. The function of the kidneys that can

be assessed for side effects of analgesic drug use is serum ureum level. **Goal** : To determine the influence of paracetamol and morfin combination on serum ureum level in Wistar rats. **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 ureum levels. Stastical analysis was conducted using ANOVA Test and Post – Hoc Test. **Result** : The results were obtained from statistic test in which there was a significant increase of serum ureum level in wistar rats who received combination of paracetamol and morphine to the control group ($p = 0,003$), there was a significant increase of serum ureum level in wistar rats receiving paracetamol to control group ($p = 0.009$), and there was a significant increase in serum ureum level in wistar rats given combination to morphine ($p = 0.043$). However, there is no significant increase in serum ureum levels on the other groups **Conclusion** : There is a significant increase in serum ureum levels between administration of paracetamol and morfin combination compared to the control group.

Keywords : Paracetamol, Morfin, Serum Ureum, Pain

PENDAHULUAN

Nyeri adalah pengalaman sensoris dan emosional yang tidak menyenangkan terkait dengan kerusakan jaringan.¹ Diperkirakan 6,6 juta orang dari seluruh dunia meninggal karena kanker setiap tahunnya. Rasa nyeri sering terjadi selama perjalanan penyakit kanker. Banyak penderita kanker yang mengunjungi layanan kesehatan karena rasa sakit yang mereka rasakan.² Nyeri menjadi penyebab angka kesakitan yang tinggi di dunia. Pada penelitian di eropa diperkirakan prevalensi nyeri kronik berkisar antara 10%-30% dari populasi orang dewasa.³ Dilaporkan pada penelitian di Afrika Selatan, prevalensi angka kejadian nyeri kronik adalah 42,9% dengan disertai adanya nyeri pada pinggang sebesar 49,2%.⁴

Nyeri pada kanker merupakan nyeri yang tergolong dalam nyeri yang kronik serta membutuhkan penatalaksanaan yang berbeda daripada nyeri kronik lainnya.⁵

Penatalaksanaan pada nyeri berdasarkan *Three Step Analgesic Ladder* yang diterbitkan oleh WHO dapat dibedakan atas intensitasnya. Pada nyeri dengan intensitas ringan dapat menggunakan parasetamol atau NSAID atau kombinasi NSAID dengan analgesik adjuvant. Nyeri dengan intensitas sedang dapat ditangani dengan NSAID atau kombinasi NSAID dengan analgesik adjuvant atau kombinasi NSAID dan analgesik adjuvant dengan opioid lemah. Nyeri dengan intensitas berat dapat ditangani dengan NSAID, opioid kuat, kombinasi NSAID dengan opioid kuat,

atau kombinasi NSAID dan opioid kuat dengan analgesik adjuvant.⁶

Analgesik merupakan senyawa obat yang berfungsi untuk menekan atau meringankan rasa nyeri jika digunakan dalam dosis terapi yang efektif. Penggunaan analgesik yang berlebihan memiliki efek samping berupa diskaria darah, komplikasi gastrointestinal, hepatotoksik, nefropati analgesik dan reaksi hipersensitivitas.⁷

Parasetamol adalah salah satu analgesik yang paling umum digunakan sebagai obat antipiretik serta termasuk dalam analgesik non narkotik yang tersedia tanpa resep, baik dalam persiapan mono dan multi komponen. Morfin digunakan untuk nyeri dengan intensitas berat terutama sebagai pengobatan lini pertama pada kasus kanker lanjut atau kanker yang sudah bermetastasis sesuai dengan rekomendasi dari WHO.⁸

Morfin merupakan golongan obat narkotik (obat opioid) yang bekerja secara kuat dengan mengurangi nyeri secara kuat di sistem saraf pusat.⁹

Penggunaan pengobatan analgesik yang berlebihan dapat mengganggu fungsi ginjal.¹⁰ Parameter yang dapat digunakan untuk mengetahui fungsi ginjal adalah dengan melakukan pemeriksaan kadar ureum dalam darah atau serum, laju

filtrasi glomerulus, kadar kreatinin dalam serum, klirens ureum, serta klirens kreatinin.¹¹ Ureum merupakan produk akhir katabolisme protein dan asam amino yang diproduksi oleh hati dan didistribusikan melalui cairan intraseluler dan ekstraseluler ke dalam darah untuk kemudian difiltrasi oleh glomerulus. Pemeriksaan ureum sangat membantu untuk menegakkan diagnosis gagal ginjal akut. Pengukuran serum ureum dapat digunakan untuk mengevaluasi fungsi ginjal, status hidrasi, menilai keseimbangan nitrogen, menilai progresivitas penyakit ginjal dan menilai hasil hemodialisis.¹¹

METODE PENELITIAN

Desain Penelitian

Penelitian ini menggunakan bentuk penelitian eksperimental dengan pendekatan *Post-Test Only Control Group Design* yang menggunakan tikus wistar jantan sebagai objek penelitian. 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 serum ureum. Penelitian dilakukan sejak bulan Maret 2018 hingga

Mei 2018. Kriteria inklusi pada penelitian ini adalah tikus wistar jantan, umur 2-3 bulan, sehat dan aktif, berat 200-250 gram, tidak terdapat kelainan anatomi, sedangkan tikus yang mati saat adaptasi dan perlakuan dimasukkan kedalam kriteria eksklusi. Sampel kemudian dikelompokkan menjadi 4 kelompok, kelompok kontrol, kelompok perlakuan 1 pemberian parasetamol 9 mg, kelompok perlakuan 2 pemberian morfin 0,18 mg, kelompok perlakuan 3 pemberian 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 ureum serum.

Analisis Statistik

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah kombinasi parasetamol dan morfin. 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 dan uji homogenitas data dengan uji Levene. Hasil distribusi data dan varian data normal, sehingga dilakukan uji beda

menggunakan uji statistic parametric ANOVA dan uji *Post-Hoc*.

Etika Penelitian

Penelitian ini sudah mendapatkan persetujuan *Ethical Clearance* penelitian dari Komisi Etik Penelitian Kesehatan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ RSUP Dr. Kariadi Semarang dengan *Ethical Clearance* no. 36 / EC / H / FK-RSDK/ V / 2018.

HASIL PENELITIAN

Tabel 1. Analisis deskriptif

Kelompok	Mean	Standar Deviasi
Kontrol	31,4960	4,85916
Perlakuan 1	44,9120	2,80237
Perlakuan 2	36,9440	5,49439
Perlakuan 3	48,3100	4,36556

Tabel 2. Uji Normalitas dan Homogenitas

Kelompok	Saphiro –	Levene statistic
	Wilk	
	Sig.	Sig.
Kontrol	0,140	
Perlakuan 1	0,548	
Perlakuan 2	0,371	0,523
Perlakuan 3	0,136	

Dari tabel uji normalitas dan homogenitas, didapatkan distribusi data yang normal ($p > 0,05$) dan varian data yang homogen ($p > 0,05$), sehingga bisa

dilanjutkan dengan uji beda dengan uji *One-Way ANOVA* dilanjutkan uji *Post Hoc*.

Tabel 3. Uji *One-Way Anova*

Kelompok	P
Kontrol	
Perlakuan 1	0,000*
Perlakuan 2	
Perlakuan 3	

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

Kelompok	Kontrol	Perlakuan 1	Perlakuan 2
Perlakuan 1	0,009*		
Perlakuan 2	0,584*	0,157*	
Perlakuan 3	0,003*	0,712*	0,043*

Dari hasil uji *One-Way ANOVA* didapatkan nilai ($p < 0,05$) yang berarti data signifikan. Pada uji *Post-Hoc* didapatkan perbedaan kadar ureum yang signifikan antara kelompok kontrol terhadap perlakuan 1, kontrol terhadap perlakuan 3, dan perlakuan 2 terhadap perlakuan 3. Didapatkan pula perbedaan kadar ureum yang tidak signifikan antara kelompok kontrol terhadap kelompok perlakuan 2, kelompok perlakuan 1 terhadap kelompok

perlakuan 2, kelompok perlakuan 1 terhadap kelompok perlakuan 3.

PEMBAHASAN

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh pemberian analgesik kombinasi parasetamol dan morfin terhadap kadar ureum serum tikus wistar. Sampel penelitian ini adalah 24 ekor tikus wistar jantan yang telah memenuhi kriteria inklusi yang ditetapkan. Tikus dilakukan aklimatisasi terlebih dahulu selama 7 hari. Setelah dilakukan aklimatisasi ke 24 ekor tikus tersebut dibagi menjadi 4 kelompok. Kelompok pertama yaitu 6 ekor tikus wistar jantan sebagai kelompok kontrol (pemberian pakan tikus wistar standar). Kelompok kedua yaitu 6 ekor tikus wistar jantan sebagai kelompok perlakuan pertama (pemberian parasetamol dosis 9 mg per oral 3 kali sehari selama 14 hari). Kelompok ketiga yaitu 6 ekor tikus wistar jantan sebagai kelompok perlakuan kedua (pemberian morfin dosis 0,18 mg per oral 3 kali sehari selama 14 hari). Kelompok keempat yaitu 6 ekor tikus wistar jantan sebagai kelompok perlakuan ketiga (pemberian kombinasi morfin dosis 0,18 mg dan parasetamol dosis 9 mg per oral 3 kali sehari selama 14 hari).

Proses metabolisme obat serta ekskresi obat didalam tubuh termasuk obat

yang diberikan secara peroral akan melewati ginjal untuk difiltrasi serta sisa metabolismenya kemudian akan diekskresikan melalui urin. Fungsi ginjal salah satunya bisa dinilai dari kadar ureum yang ada didalam urin. Jika fungsi ginjal mengalami penurunan maka sisa metabolisme tidak akan diekskresi dengan baik dan akan terjadi penumpukan sisa metabolisme. Ureum yang diekskresikan di urin akan mengalami peningkatan apabila terjadi kerusakan pada fungsi ginjal. Pada hasil penelitian ini didapatkan bahwa terdapat perubahan kadar ureum serum yang berarti pada kelompok parasetamol serta kelompok kombinasi (parasetamol dan morfin). Pada kelompok morfin tidak terdapat perubahan kadar ureum serum yang signifikan.

Pada kelompok perlakuan pertama, pemberian parasetamol pada dosis 9 mg menyebabkan perubahan pada kadar ureum secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hal ini bisa dilihat pada rata-rata kelompok parasetamol dimana angka rata-rata kadar ureum adalah 44,912 mg/dl dibandingkan dengan kelompok kontrol adalah 31,496 mg/dl dimana terdapat perbedaan sebesar 13,416 mg/dl.

Parasetamol bekerja dengan menghambat COX-1 dan COX-2 di jaringan perifer. Penghambatan ini akan

mengganggu proses konversi asam arakidonat menjadi prostaglandin. Prostaglandin sendiri merupakan komponen protektif utama dalam fungsi hemodinamik ginjal. Parasetamol dimetabolisme 63% melalui glukoronidasi dan 34 % melalui sulfasi pada hepar. Metabolit yang larut dalam air akan diekskresikan melalui ginjal. *N-Acetyl-p-Benzoquinone (NAPQI)* adalah intermediet reaktif yang terbentuk ketika oksidasi <5% parasetamol oleh enzim sitokrom P-450.¹²

Kenaikan angka ureum pada hasil penelitian ini didapatkan karena efek toksisitas parasetamol yang terjadi akibat konversi obat parasetamol menjadi metabolit yang sangat aktif, elektrofilik, dan bersifat toksik bagi hati serta ginjal, yaitu *N-Acetyl-P-benzoquinoneimine (NAPQI)* oleh enzim sitokrom P450. NAPQI akan menyebabkan kerusakan tubular yang dapat ditandai dengan adanya peningkatan pada kadar kreatinin dan ureum serum.¹²

Sitokrom P450 di ginjal sebagian besar berada di tubulus proksimal, sehingga tubulus proksimal merupakan lokasi yang paling sering mengalami kerusakan akibat toksisitas.

Penelitian dari Lorz C menyatakan bahwa parasetamol dapat menyebabkan terjadinya gagal ginjal akut melalui

mekanisme kerusakan pada tubulus ginjal dan apoptosis pada sel tubulus proksimal yang dapat dilihat melalui kadar filtrasi glomerulus yang menurun.¹³

Pada kelompok perlakuan kedua didapatkan hasil pada pemberian morfin dosis 0,18 mg menyebabkan perubahan pada kadar ureum secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hal ini bisa dilihat pada rata-rata kelompok morfin dimana angka rata-rata kadar ureum adalah 36,9440 mg/dl dibandingkan dengan kelompok kontrol adalah 31,496 mg/dl dimana terdapat perbedaan sebesar 5,448 mg/dl.

Morfin merupakan salah satu analgesik golongan opioid kuat yang sering digunakan untuk nyeri akut, kanker serta nyeri non-kanker kronik. Morfin dimetabolisme di hepar, saluran pencernaan serta di ginjal.

Pada penelitian kali ini didapatkan hasil adanya peningkatan kadar ureum serum dibandingkan dengan kelompok kontrol. Banyak faktor yang dapat mempengaruhi hal ini salah satunya adalah dosis yang digunakan pada penelitian ini adalah dosis terapeutik yaitu 0,18 mg sehingga tidak terlalu berpengaruh tinggi terhadap hasil serum ureum. Pada penelitian oleh Sebnem Atici disebutkan bahwa penggunaan dosis morfin sebesar

4,8,serta 10 mg/kg/hari selama 30 hari dapat menyebabkan peningkatan kadar ureum serum, dimana dosis tersebut merupakan dosis yang dapat menyebabkan toksisitas pada ginjal. Proses mekanisme toksisitas belum sepenuhnya dipahami, namun pada penelitian sebelumnya beranggapan bahwa efek toksisitas pada morfin disebabkan karena adanya peningkatan radikal bebas yang ditandai dengan adanya *lipid peroxidation*. Selain itu perubahan bentuk dari tubulus pada ginjal yang diakibatkan oleh pemberian morfin pada dosis toksik akan menyebabkan terjadinya peningkatan kadar ureum serum serta Ure. Berdasarkan pada studi diatas selain dosis yang digunakan, lama waktu perlakuan juga dapat mempengaruhi kemungkinan timbulnya efek samping pada ginjal.¹⁴

Pada kelompok perlakuan yang ketiga didapatkan hasil pada pemberian kombinasi parasetamol 9 mg dan morfin dosis 0,18 mg menyebabkan perubahan pada kadar ureum secara signifikan dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hal ini bisa dilihat pada rata-rata kelompok kombinasi parasetamol dan morfin dimana angka rata-rata kadar ureum adalah 48,3100 mg/dl dibandingkan dengan kelompok kontrol adalah 31,496 mg/dl dimana terdapat perbedaan sebesar 16,814 mg/dl.

Pada penelitian ini dosis parasetamol dan morfin yang diberikan pada kelompok kombinasi tidak diturunkan sehingga dapat terjadi peningkatan efek samping pada ginjal yang dapat dinilai melalui kenaikan kadar ureum serum. Hal ini sejalan dengan penelitian oleh A Zeidan yang menyebutkan bahwa apabila dosis parasetamol dan morfin yang diturunkan secara efektif akan dapat mengurangi interaksi efek samping dari kedua obat analgesik dan apabila dosis tersebut tidak diturunkan maka akan terjadi kombinasi efek samping pada pemberian kombinasi parasetamol dan morfin.¹⁵

Pada data hasil penelitian ini dapat terlihat bahwa rerata kadar ureum serum pada kelompok pemberian kombinasi lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol, kelompok pemberian parasetamol lebih tinggi dibandingkan kelompok kontrol, serta kelompok morfin lebih tinggi dibandingkan dengan kelompok kontrol. Sesuai dengan pernyataan bahwa pemberian analgesik yang dikombinasikan antara parasetamol dan morfin akan menyebabkan peningkatan resiko 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 *Glomerular Filtration Rate (GFR)*.

Pada penelitian ini terdapat keterbatasan yaitu penulis tidak dapat mengontrol beberapa faktor eksternal antara lain lingkungan, pemberian perlakuan serta faktor asupan gizi dan faktor internal tikus seperti stress dan daya tahan tikus.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

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 dapat menyebabkan perbedaan kadar ureum serum yang signifikan.

Saran

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian kombinasi parasetamol dan morfin menggunakan dosis dan lama paparan yang bervariasi serta dampaknya terhadap gambaran histopatologi ginjal.

UCAPAN TERIMAKASIH

Puji syukur kehadiran Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini. Penulis berterimakasih kepada dr. Taufik Eko Nugroho., Msi. Med, Sp.An selaku dosen pembimbing karya tulis ilmiah, dr. Satrio Adi Wicaksono, Sp.An selaku ketua pengujian, bu Eva Anissa, S.Farm., Apt., M.Sc selaku pengujian, serta keluarga dan teman-teman yang senantiasa memberikan doa dan dukungan sehingga penulisan hasil karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan.

DAFTAR PUSTAKA

1. 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
2. Challenges TP, Pain CP, Relation T, Over PD. *Psychological Aspects of Cancer Pain* © 2008 International Association for the Study of Pain ®. *Pain*. :7–8.
3. Harker J, Reid KJ, Bekkering GE, Kellen E, Bala MM, Riemsma R, et al. Epidemiology of chronic pain in Denmark and Sweden. *Pain Res Treat*. 2012;2012.
4. Ferreira K dos S, Speciali JG. Epidemiology of chronic pain in the office of a pain specialist neurologist. *Arq Neuropsiquiatr* [Internet]. 2015;73(7):582–5. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2015000700582&lng=en&tlng=en%0Ahttp://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-282X2015000700582&lng=en&nrm=iso&tlng=en
5. American Cancer Society. *Guide to Controlling Cancer Pain*. *Am Cancer Soc J*. 2015;82.
6. World Health Organization. *WHO Pain Ladder Description & Reference: from the South West Regional Wound Care Toolkit*. 2010;(2007):1.
7. Samuelsen P-J. Use of analgesics in the general population. *Faculty of Health Sciences , The Arctic University Of Norway*; 2016. 2-3 p.
8. Jozwiak-Bebenista M, Nowak JZ. Paracetamol: Mechanism of action, applications and safety concern. *Acta Pol Pharm - Drug Res*. 2014;71(1):11–23.
9. Nunes BC, dos Santos Garcia JB,

- Sakata RK. Morphine as first medication for treatment of cancer pain. *Brazilian J Anesthesiol (English Ed [Internet]*. 2014;64(4):236–40. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0104001413002017>
10. 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.
 11. Verdiansah. Pemeriksaan Fungsi Ginjal. *Cermin Dunia Kesehat*. 2016;43(2):148–54.
 12. Canayakin D, Bayir Y, Kilic Baygatalp N, Sezen Karaoglan E, Atmaca HT, Kocak Ozgeris FB, et al. Paracetamol-induced nephrotoxicity and oxidative stress in rats: the protective role of *Nigella sativa*. *Pharm Biol*. 2016;54(10):2082–91.
 13. Lorz C. Paracetamol-Induced Renal Tubular Injury: A Role for ER Stress. *J Am Soc Nephrol [Internet]*. 2004;15(2):380–9. Available from: <http://www.jasn.org/cgi/doi/10.1097/01.ASN.0000111289.91206.B0>
 14. Atici S, Cinel I, Cinel L, Doruk N, Eskandari G, Oral U. Liver and kidney toxicity in chronic use of opioids: an experimental long term treatment model. *J Biosci*. 2005;30(2):245–52.
 15. Zeidan A, Mazoit JX, Ali Abdullah M, Maaliki H, Ghattas T, Saifan A. Median effective dose (ED50) of paracetamol and morphine for postoperative pain: A study of interaction. *Br J Anaesth*. 2014;112(1):118–23.