

Persepsi nyeri sangat subjektif karena bisa dipengaruhi oleh afektif (emosional), budaya, dan persepsi kognitif.¹⁰ Hal ini membuat nyeri tidak mudah diukur. Namun, penggolongan nyeri berdasarkan intensitasnya menjadi nyeri ringan, sedang dan berat bisa diukur menggunakan *Visual Analogue Scale* (VAS) walaupun batas ambangnya belum begitu jelas. Dalam penelitian yang telah dilakukan sebelumnya, skor VAS $\leq 3,4$ menunjukkan nyeri ringan, skor VAS 3,5-7,4 menunjukkan nyeri sedang, dan skor VAS $\geq 7,5$ menunjukkan nyeri berat.¹¹ Berdasarkan waktu durasi nyeri, nyeri terdiri dari nyeri akut dan nyeri kronik. Nyeri akut terjadi selama kurang dari 3 bulan, sifatnya mendadak, sering akibat trauma atau inflamasi, terdapat tanda respon simpatis, penderita mengalami ansietas sedangkan keluarga suportif. Nyeri kronik terjadi selama lebih dari 3 bulan, sifatnya hilang timbul atau terus menerus, terdapat tanda respon parasimpatis, penderita mengalami depresi sedangkan keluarga lelah.²

Mekanisme nyeri terdiri dari 4 hal penting, yaitu transduksi, transmisi, modulasi dan persepsi. Fase pertama adalah transduksi, dimana energi *noxious* dari eksternal dikonversi menjadi aktivitas elektrofisiologis. Pada fase ini, terdapat neuron sensoris perifer yang merespon stimulus *noxious* yaitu nosiseptor. Fase kedua adalah transmisi, dimana informasi-informasi dikode dan ditransmisikan ke batang otak dan thalamus melalui medulla spinalis. Fase ketiga adalah modulasi dari sistem saraf pusat. Fase terakhir adalah persepsi, dimana thalamus dan pusat korteks yang lebih tinggi mengontrol persepsi dan mengintegrasikan respon afektif terhadap nyeri. Fase ini merupakan titik kesadaran individu terhadap nyeri.¹²

Nyeri merupakan pengalaman persepsi yang kompleks. Transmisi nyeri diperantarai oleh proses perifer dan sentral yang dapat dimodulasi pada berbagai level. Karena kompleksitas transmisi nyeri tersebut, target farmakologis dan terapi multimodal dibutuhkan untuk mengoptimalkan kontrol nyeri.¹⁰

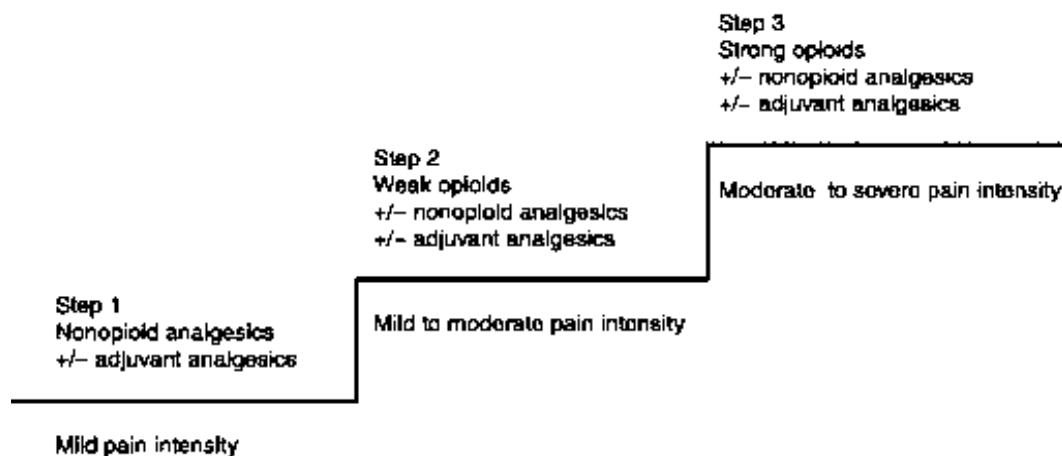
2.1.2 Analgesik

Analgesik adalah obat yang memiliki aktivitas untuk menekan atau mengurangi rasa nyeri. Karena transmisi nyeri berkaitan dengan berbagai reseptor yang berbeda dalam sistem saraf pusat dan perifer, analgesia multimodal merupakan pilihan terbaik dalam mengontrol nyeri yang optimal dan minimum efek samping. Obat-obat yang sering digunakan untuk menangani nyeri antara lain:

- 1) Obat anti-inflamasi non steroid (NSAID) dan parasetamol untuk mengurangi transduksi nyeri.
- 2) Anestesi lokal, yang secara reversibel melakukan blok transmisi nyeri.
- 3) Opioid, yang beraksi pada area spinal dan supraspinal untuk modifikasi transmisi aferen dan memfasilitasi jaras desenden.
- 4) *Tricyclic antidepressant* (TCA) dan *selective noradrenalin reuptake inhibitors* (SNRI), yang mengatur level monoamino di jaras desenden.
- 5) Antikonvulsan, yang bekerja dengan cara mengurangi eksitabilitas dalam sensitisasi neuron.¹²

Kombinasi rasional dari obat analgesik dengan mekanisme aksi yang

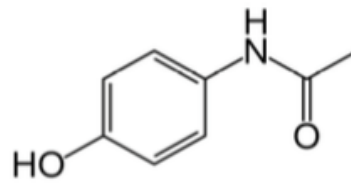
berbeda dapat meningkatkan efektivitas dan atau tolerabilitas serta keamanan obat dibandingkan dengan penggunaan terapi tunggal. Kombinasi obat-obat yang berbeda juga dapat meningkatkan efektivitas obat dalam menangani nyeri yang bersifat kompleks.¹³ Pada tahun 1986, WHO merumuskan algoritma yang dinamakan “*three steps analgesic ladder*” sebagai *guideline* dalam manajemen nyeri yang didasarkan atas intensitas nyeri dari pasien, yaitu ringan, sedang, dan berat.¹⁴



Gambar 2. *Three steps analgesic ladder*¹⁵

2.2 Parasetamol

Parasetamol adalah obat analgesik dan antipiretik yang aman, efektif, ditoleransi baik, dan murah dengan efek samping yang relatif sedikit ketika digunakan pada dosis terapi yang direkomendasikan. Parasetamol awalnya digunakan pada tahun 1955 untuk penggunaan klinis dan setelah itu, parasetamol digunakan secara luas diseluruh dunia.¹⁶



Paracetamol

Gambar 3. Struktur kimiawi parasetamol¹⁷

Parasetamol adalah analgesik non-opioid non-salisilat dan antipiretik yang potensial dengan aktivitas anti inflamasi yang lemah. Parasetamol mempunyai aksi sentral dengan cara menghambat N-methyl-D-aspartat, sintesis nitrit oksida, dan pelepasan prostaglandin E2 yang kemudian mensensitisasikan reseptor nyeri kepada stimulus mekanik maupun kimia.³

2.2.1 Farmakodinamik

Efek analgesik parasetamol serupa dengan salisilat yaitu menghilangkan nyeri ringan sampai sedang. Efek antipiretiknya diduga berdasarkan mekanisme efek sentral. Efek anti inflamasinya sangat lemah, oleh karena itu parasetamol tidak digunakan sebagai antireumatik. Parasetamol merupakan penghambat biosintesis prostaglandin yang lemah dengan aksinya pada enzim COX-3.¹⁶ Efek iritasi, erosi dan perdarahan lambung tidak terlihat, demikian juga gangguan pernapasan dan keseimbangan asam basa.

2.2.2 Farmakokinetik

Rute administrasi yang paling umum dari parasetamol adalah rute oral (dalam bentuk tablet, *effervescent*, dan suspensi). Rute lainnya yaitu per rektal sebagai suppositoria dan di pelayanan kesehatan dapat diberikan melalui

intravena.¹⁶ Parasetamol diabsorpsi cepat dan sempurna melalui saluran cerna. Konsentrasi tertinggi dalam plasma dicapai dalam waktu ½ jam dan masa paruh plasma antara 1-3 jam. Obat ini tersebar ke seluruh cairan tubuh. Dalam plasma, 25% parasetamol terikat protein plasma. Obat ini dimetabolisme oleh enzim mikrosom hati. Sebagian parasetamol (80%) dikonjugasi dengan asam glukuronat dan sebagian kecil lainnya dengan asam sulfat. Selain itu obat ini juga dapat mengalami hidrosilasi. Metabolit hasil hidrosilasi ini dapat menyebabkan methemoglobinemia dan hemolisis eritrosit. Obat ini diekskresi melalui ginjal, sebagian kecil sebagai parasetamol (3%) dan sebagian besar dalam bentuk terkonjugasi.¹⁸

2.2.3 Kegunaan terapeutik

Di Indonesia, penggunaan parasetamol sebagai analgesik dan antipiretik telah menggantikan penggunaan salisilat. Dosis terapi parasetamol adalah 0,5-1 gram pada dewasa (maksimal 4 g/hari) dan 10-15 mg/kgBB tiap 4-6 jam pada anak-anak. Parasetamol digunakan untuk mengurangi gejala demam, nyeri muskuloskeletal ringan, sakit kepala, dan migrain, Sebagai analgesik lainnya, parasetamol sebaiknya tidak diberikan terlalu lama karena kemungkinan menimbulkan nefropati analgesik. Jika dosis terapi tidak memberi manfaat, biasanya dosis besar tidak menolong. Karena hampir tidak mengiritasi lambung, parasetamol sering dikombinasi dengan NSAID untuk efek analgesik.¹⁸

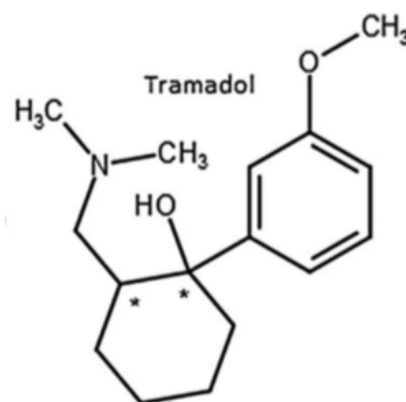
2.2.4 Efek samping dan toksisitas

Reaksi alergi terhadap derivat para-aminofenol jarang terjadi. Manifestasinya berupa eritema atau urtikaria dan gejala yang lebih berat

berupa demam dan lesi pada mukosa. Akibat dosis toksik yang paling serius ialah nekrosis hati. Nekrosis tubuli renalis serta koma hipoglikemik dapat juga terjadi. Hepatotoksisitas dapat terjadi pada pemberian dosis tunggal 10-15 gram (200-250 mg/kgBB) parasetamol.¹⁸

2.3 Tramadol

Tramadol merupakan analgesik yang digunakan luas di seluruh dunia dan sudah terbukti menghasilkan efek yang baik dalam tangga analgesik WHO. Tramadol memiliki struktur yang serupa dengan kodein, namun memiliki potensi analgesik yang lebih lemah daripada morfin. Tramadol tidak hanya bekerja dengan cara berikatan dengan reseptor opioid, tetapi juga menghambat *reuptake* dari serotonin dan noradrenalin seperti halnya antidepresan.¹⁹ Tramadol sama efektif dengan morfin atau meperidin untuk nyeri ringan sampai sedang, tetapi untuk nyeri berat atau kronik lebih lemah. Untuk nyeri persalinan, tramadol mempunyai efektivitas yang sama dengan meperidin dan kurang menyebabkan depresi pernapasan pada neonatus.¹⁸



Gambar 4. Struktur kimiawi tramadol⁶

Bioavailabilitas tramadol setelah dosis tunggal secara oral 68% dan 100% bila digunakan secara intramuskular. Afinitas terhadap reseptor μ hanya 1/6000 morfin, akan tetapi metabolit utama hasil demetilasi 2-4 kali lebih poten dari obat induk dan berperan untuk menimbulkan sebagian efek analgetiknya. Preparat tramadol merupakan campuran rasemik, yang lebih efektif dari masing-masing enansiomernya. Enansiomer (+) berikatan dengan reseptor μ dan menghambat ambilan serotonin. Enansiomer (-) menghambat ambilan norepinefrin dan merangsang reseptor α_2 -adrenergik. Tramadol mengalami metabolisme di hati dan ekskresi di ginjal, dengan masa paruh eliminasi 6 jam untuk tramadol dan 7,5 jam untuk metabolit aktifnya. Analgesia timbul dalam 1 jam setelah penggunaan secara oral, dan mencapai puncak dalam 2-3 jam. Lama analgesia sekitar 6 jam. Dosis terapi tramadol adalah 50 mg, sedangkan dosis maksimum per hari yang dianjurkan adalah 400 mg.

Efek samping yang umum mual, muntah, pusing, mulut kering, sedasi dan sakit kepala. Depresi pernapasan nampaknya kurang dibandingkan dengan dosis ekuianalgetik morfin, dan derajat konstipasinya kurang dibandingkan dengan dosis ekuivalen kodein.

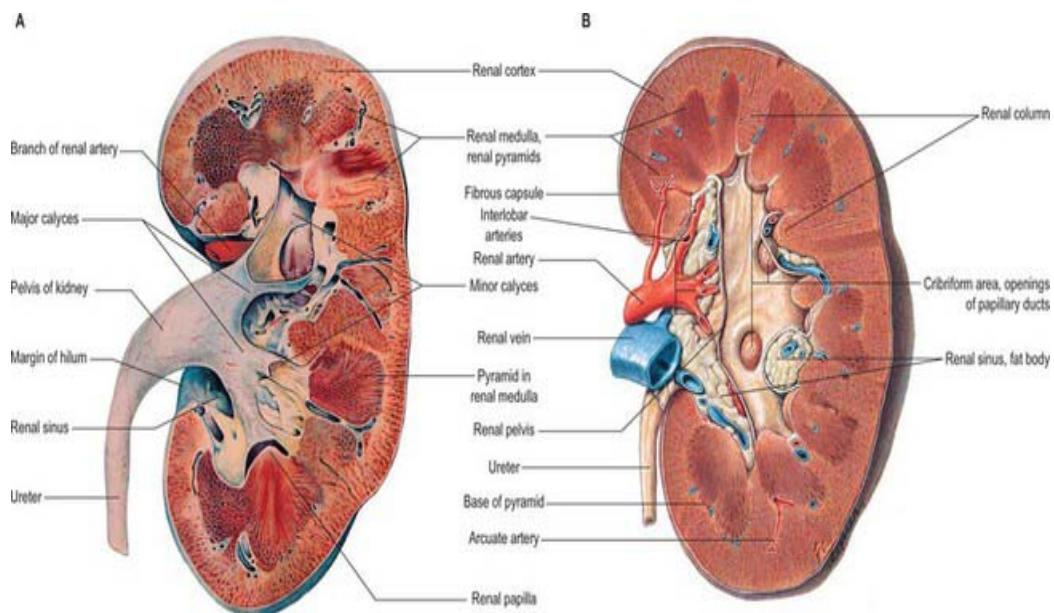
Tramadol dapat menyebabkan konvulsi atau kambuhnya serangan konvulsi. Depresi napas akibat tramadol dapat diatasi oleh naloxon akan tetapi penggunaan naloxon meningkatkan risiko konvulsi. Analgesia yang ditimbulkan tramadol tidak dipengaruhi oleh naloxon. Ketergantungan fisik terhadap tramadol dan penyalahgunaan dilaporkan dapat terjadi. Meskipun potensi untuk penyalahgunaan tidak/belum jelas, tramadol sebaiknya dihindarkan pada pasien

dengan sejarah adiksi. Karena efek inhibisinya terhadap ambilan serotonin, tramadol sebaiknya tidak digunakan pada pasien yang menggunakan penghambat monoamin-oksidadase (MAO).

2.4 Ginjal

2.4.1 Anatomi ginjal

Ginjal adalah organ retroperitoneal yang berpasangan dan secara normal terletak setinggi vertebra thoracalis 2 sampai vertebra lumbalis 3, dengan posisi ginjal sebelah kiri yang lebih tinggi daripada ginjal kanan. Ginjal memiliki ukuran panjang 10-12 cm, lebar 5-7 cm, ketebalan 2-3 cm dan mempunyai berat sekitar 150 gram pada pria dan 135 gram pada wanita.²⁰



Gambar 5. Struktur anatomis ginjal²¹

Permukaan ginjal ditutup oleh capsula fibrosa. Bersama dengan glandula suprarenalis, ginjal dilapisi oleh capsula adiposa. Capsula adiposa dikelilingi oleh

fascia renalis. Ginjal yang memiliki bentuk seperti kacang memiliki polus superior dan inferior. Ginjal terdiri dari cortex (cortex renalis) dan medulla (medulla renalis). Medulla dibagi menjadi beberapa bagian yang disebut piramida ginjal (pyramides renales). Columnae renales terletak di antara piramida-piramida ginjal ini. Satu piramida dan area kortikal di dekatnya disebut Lobus renalis. Ujung piramida (Papillae renales) memasuki Calices renalis majores dan minores untuk mengeluarkan urin.²¹

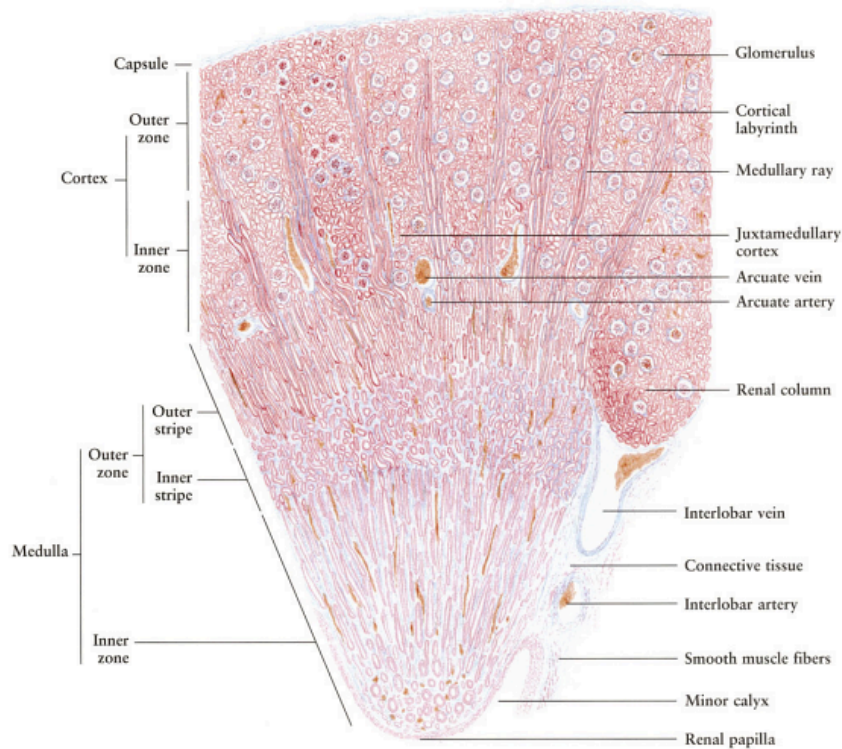
2.4.2 Histologi ginjal

Setiap ginjal memiliki bagian luar yang tebal yang disebut cortex. Cortex mengelilingi medulla yang dibagi kedalam 8 sampai 12 piramida renalis. Setiap piramid dan jaringan korteks yang terasosiasi membentuk lobus renalis. Papilla apikal dari tiap piramida renalis berada dalam kaliks minor yang merupakan subdivisi dari dua atau tiga kaliks mayor yang melanjut dari pelvis renalis.²²

Unit fungsional setiap ginjal adalah tubulus uriniferus yang terdiri dari nefron dan duktus koligens yang menampung curahan dari nefron. Terdapat dua jenis nefron, yaitu nefron kortikal terletak di korteks ginjal, sedangkan nefron jukstamedularis terdapat di dekat perbatasan korteks dan medulla ginjal. Nefron terbagi lagi menjadi dua komponen yaitu korpuskulum ginjal dan tubulus ginjal.

Korpuskulum ginjal terdiri atas suatu kumpulan kapiler yang disebut glomerulus, dikelilingi oleh dua lapis sel epitel, yaitu kapsul glomerulus (capsula glomerularis Bowman). Stratum viscerale kapsul terdiri atas sel epitel khusus bercabang yaitu podosit yang berbatasan dan membungkus kapiler glomerulus. Stratum parietale kapsul terdiri atas epitel gepeng selapis. Filtrasi darah di

korpuskulum ginjal difasilitasi oleh endotel glomerulus. Endotel di kapiler glomerulus adalah berpori (berfenestra) dan sangat permeabel terhadap banyak substansi di dalam darah, kecuali elemen darah yang terbentuk atau protein plasma.



Gambar 6. Struktur histologis ginjal²³

Filtrat glomerulus keluar dari korpusulum ginjal mula-mula masuk ke tubulus ginjal. Bagian tubulus ginjal yang berawal di korpuskulum ginjal disebut tubulus kontortus proksimal, selanjutnya turun ke dalam medulla untuk menjadi ansa Henle, kemudian melanjut menjadi tubulus kontortus distal. Filtrat glomerulus kemudian mengalir dari tubulus kontortus distal ke tubulus koligens. Tubulus koligens merupakan bagian akhir yang pendek yang menghubungkan nefron dan duktus koligens.²⁴

2.4.3 Fisiologi ginjal

Ginjal memiliki berbagai fungsi selain membentuk urin. Dengan mengekskresikan urin, ginjal berperan dalam homeostasis tubuh. Fungsi dari ginjal diantaranya:

1) Homeostasis tubuh

Fungsi primer ginjal adalah homeostasis dalam hal pembentukan urin. Selama pembentukan urin, ginjal mengatur berbagai aktivitas dalam tubuh, diantaranya adalah ekskresi zat sisa metabolisme, mengatur keseimbangan cairan, mengatur keseimbangan elektrolit, dan mengatur keseimbangan asam-basa.

2) Fungsi hemopoiesis

Ginjal menstimulasi produksi eritrosit melalui sekresi eritropoietin. Eritropoietin merupakan faktor stimulasi yang penting dalam eritropoiesis. Ginjal juga mensekresi faktor lain yang disebut trombopoietin yang menstimulasi produksi trombosit.

3) Fungsi endokrin

Ginjal mensekresi berbagai hormon, diantaranya eritropoietin, trombopoietin, renin, 1,25-dihydroxycholecalciferol (kalsitriol), dan prostaglandin.

4) Regulasi tekanan darah

Ginjal berperan penting dalam regulasi tekanan darah jangka panjang melalui dua cara, yaitu dengan mengatur volume cairan ekstraseluler dan melalui mekanisme renin-angiotensin.

5) Regulasi level kalsium darah

Ginjal berperan dalam meregulasi level kalsium darah melalui aktivasi 1,25-dihydrocholecalciferol menjadi vitamin D. Vitamin D penting untuk absorpsi kalsium di usus.²⁵

2.5 Kreatinin

Kerusakan ginjal merupakan abnormalitas patologis yang diketahui dari biopsi atau *imaging*, sedimen urin atau proteinuria (proteinuria/kreatinuria > 200 mg/g, albuminuria/kreatinuria >30 mg/g). Kerusakan biasanya merujuk pada kelainan struktur dan keterbatasan fungsi. Diagnosis, evaluasi, dan penanganannya didasarkan pada penggunaan biomarker yang dapat menilai fungsi ginjal.²⁶

Penilaian klinis dari fungsi ginjal merupakan bagian dari pelayanan medis rutin yang penting dalam menilai status kesehatan dan penyakit ginjal. Penyakit ginjal diklasifikasikan lebih jauh berdasarkan derajat penurunan laju filtrasi glomerulus (GFR). Level GFR secara umum dinyatakan sebagai index yang paling baik dalam menilai fungsi ginjal.²⁷ Sayangnya, pengukuran GFR tidak mudah dilakukan. Karena itu, nilai GFR biasanya diperkirakan berdasarkan marker filtrasi endogen seperti kreatinin serum dan sistatin C.²⁸

Kreatinin merupakan marker filtrasi endogen yang paling sering digunakan untuk *screening* dan diagnosis penyakit ginjal. Kreatinin dengan berat 113 Da merupakan hasil degradasi fosfokreatin dalam otot. Kreatinin dilepaskan ke sirkulasi secara konstan tanpa terikat protein, difiltrasi secara bebas oleh glomerulus, disekresi oleh tubulus, namun tidak diabsorpsi atau dimetabolisme.

Karena itu, persentase signifikan dari kreatinin di urin didapat dari sekresi tubulus kontortus proksimal. Kreatinin dapat diukur dengan mudah dalam serum, plasma, dan urin serta berbagai metode bisa digunakan pada laboratorium klinis, namun nilainya dipengaruhi oleh berbagai faktor non-GFR.^{27,29}

Faktor non-GFR seperti variasi produksi yang berhubungan dengan *intake* diet, perubahan massa otot (yang diperkirakan dari umur, gender, ras dan ukuran tubuh), variasi dalam sekresi tubulus, dan ekskresi kreatinin ekstrarenal (yang berkaitan dengan penyakit ginjal) perlu diperhatikan ketika menggunakan kreatinin. Semakin besar jumlah massa otot, semakin besar pula kadar kreatinin. Laki-laki, dengan massa otot yang lebih besar, memiliki kadar kreatinin yang lebih tinggi dibanding wanita. Anak-anak, dengan massa otot lebih sedikit, memiliki kadar serum kreatinin lebih rendah dibanding orang dewasa.

Asupan kreatin dan kreatinin dari daging atau suplemen dapat meningkatkan kadar kreatinin. Asupan protein juga dapat meningkatkan kadar kreatinin secara ringan karena protein merupakan sumber utama asam amino arginin dan glisin yang terlibat dalam pembentukan kreatinin. Umur juga mempengaruhi kadar kreatinin, penurunan kadar kreatinin terjadi seiring bertambahnya usia. Efek ini diperkirakan karena penurunan progresif dari masa otot tubuh, terutama pada pria, dan ditambah kecenderungan rendahnya konsumsi daging pada orang lanjut usia.²⁷ Beberapa obat-obatan, seperti simetidin dan trimethoprim, menginhibisi sekresi kreatinin secara kompetitif dan menurunkan klirens kreatinin. Obat-obat ini menyebabkan peningkatan konsentrasi kreatinin serum tanpa memberi efek pada GFR. Kadar serum kreatinin juga tergantung pada

faktor lain, seperti status nutrisi, infeksi, trauma, volume distribusi, dan ras. Faktor-faktor ini perlu dipertimbangkan dalam menginterpretasi kadar serum kreatinin.²⁹

Variasi intraindividual tidak sebesar variasi antarindividu dan laju produksi kreatinin relatif konstan di sebagian besar individu sehingga salah satu pendekatan yang dapat digunakan adalah mengukur GFR dan kreatinin serum secara bersamaan serta mengikuti perkembangan dengan pengukuran kreatinin serum secara serial.³⁰ Nilai referensi kadar serum kreatinin untuk pria adalah 0,6-1,2 mg/dL atau 71-106 $\mu\text{mol/L}$, sedangkan untuk wanita adalah 0,4-1,0 mg/dL atau 36-90 $\mu\text{mol/L}$.³¹

2.6 Pengaruh parasetamol terhadap kadar kreatinin

Telah diketahui bahwa efek analgesik dan antipiretik dari parasetamol didapat dari inhibisi selektif COX-3, varian dari COX-1 yang dihasilkan dari inhibisi sentral sintesis prostaglandin. Dibandingkan dengan NSAID, parasetamol tidak mempunyai efek anti-inflamasi karena kurangnya inhibisi perifer sintesis prostaglandin.

Produksi prostaglandin ginjal dimediasi terutama oleh siklooksigenase yang berperan penting dalam kompensasi hemodinamik ginjal. Overdosis NSAID dan parasetamol secara potensial, mempunyai berbagai efek pada ginjal. Efek samping pada ginjal yang berat sebagian disebabkan karena vasokonstriksi akibat inhibisi dari vasodilatasi yang dimediasi oleh prostaglandin ginjal, penurunan aliran darah ginjal, dan menyebabkan penurunan GFR.

Mekanisme dari nefrotoksisitas parasetamol pada manusia belum

sepenuhnya dipahami. Toksisitas langsung pada sistem tubular merupakan salah satu mekanisme terjadinya nefrotoksisitas. Dalam studi pada hewan coba dengan kadar aktivitas mikrosomal CYP450 ginjal yang tinggi, monoterapi dosis nonletal dari parasetamol menyebabkan nekrosis tubulus kontortus proksimal yang kemungkinan sebagai akibat dari produksi lokal dari metabolit toksik quinoneimin intermediet. Studi lain menyebutkan adanya peningkatan nitrogen urea darah (BUN) dan kreatinin serum setelah pemberian parasetamol dosis toksik.³²

2.7 Pengaruh tramadol terhadap kadar kreatinin

Opioid, baik endogen maupun eksogen, mempunyai pengaruh kuat terhadap fungsi ginjal melalui mekanisme yang berbeda-beda, menyebabkan perubahan pada ekskresi air dan sodium pada ginjal. Beberapa penelitian telah mendemonstrasikan pengaruh opioid terhadap fungsi ginjal berdasarkan profil agonis yang digunakan. Agonis mu, kappa, dan delta memproduksi efek terhadap ginjal yang berbeda, walaupun mekanismenya belum jelas. Opioid menyebabkan perubahan pada output urin dan ekskresi sodium urin dengan berbagai mekanisme neural dan hormonal yang terintegrasi melalui sistem saraf perifer, sistem saraf pusat, dan ginjal.

Tramadol yang merupakan agonis opioid lemah, 85% dimetabolisme oleh hepar menjadi suatu metabolit aktif (dimetil tramadol) dan 90% diekskresi oleh ginjal. Pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal dan hepar, waktu paruh eliminasinya meningkat dua kali lipat. Konsekuensinya, administrasi dari tramadol membutuhkan peningkatan dosis. Meskipun norepinefrin dapat menyebabkan hipoperfusi ginjal, namun efek tramadol pada hemodinamik ginjal

belum sepenuhnya dipelajari. Pada penelitian menggunakan tikus normal dan tikus dengan insufisiensi ginjal, tramadol pada dosis klinis memiliki sedikit efek pada aliran darah ginjal dan menyebabkan peningkatan level norepinefrin pada darah.

Administrasi tramadol dikatakan berbahaya bagi pasien dengan gangguan ginjal. Kasus depresi pernapasan setelah administrasi tramadol telah dilaporkan pada pasien dengan gangguan fungsi ginjal.³³

2.8 Pengaruh kombinasi parasetamol dan tramadol terhadap kadar kreatinin

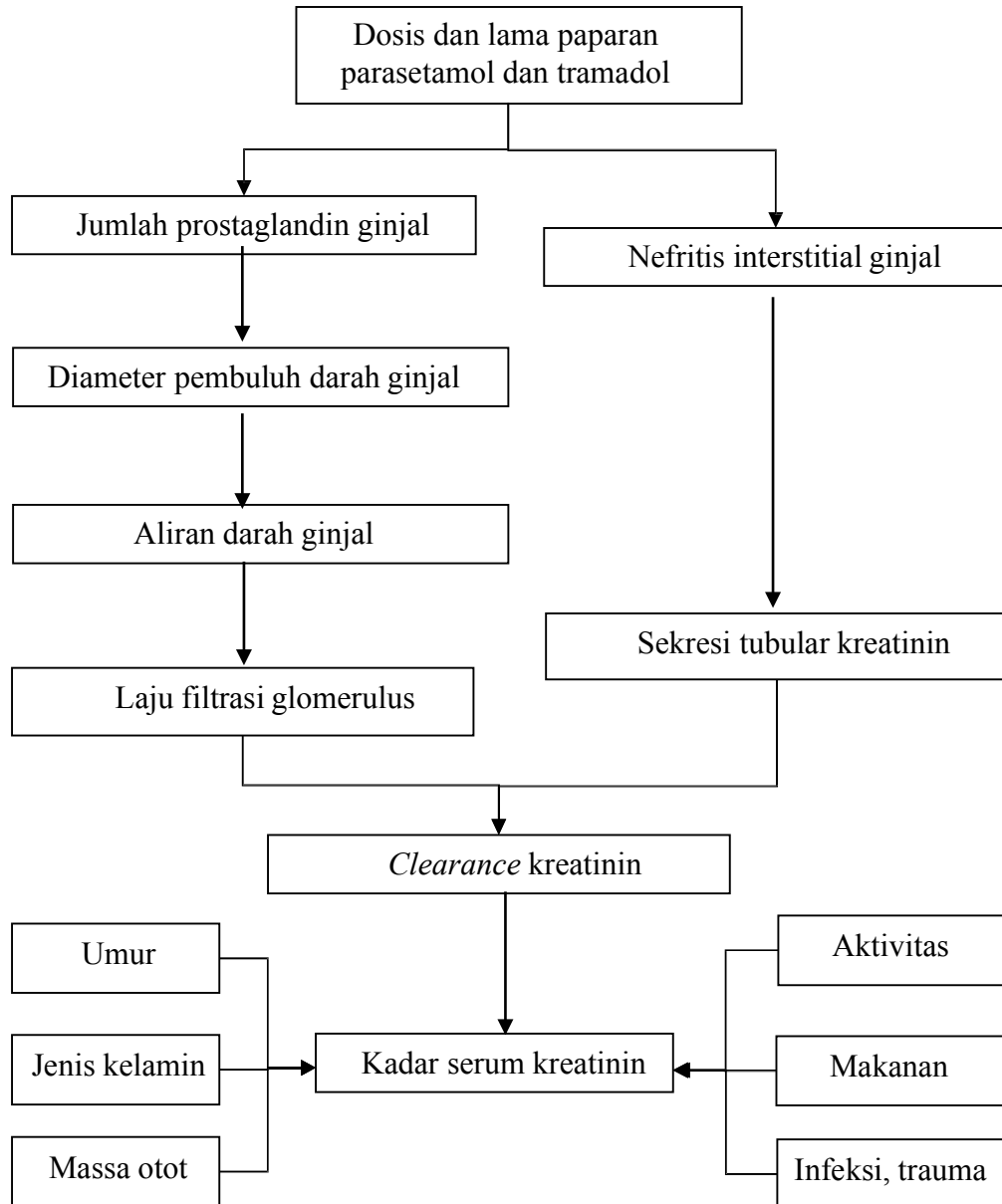
Kombinasi parasetamol dengan opioid lemah sudah banyak digunakan secara luas. Kombinasi ini dapat meningkatkan potensi analgesik dari opioid. Beberapa studi telah membuktikan efektivitas dan tolerabilitas dari parasetamol dan tramadol dalam menangani nyeri akut dan kronik^{34,13} Kombinasi tramadol dan parasetamol adalah analgesik multimodal yang bekerja secara cepat dengan duasi yang lebih lama karena sifat farmakologis dari tramadol dan parasetamol. Dua agen tersebut mempunyai mekanisme aksi yang saling melengkapi pada berbagai tempat, sehingga menghasilkan analgesia yang sinergis ketika digunakan bersamaan. Lebih dari itu, farmakokinetik dan onset dari kombinasi parasetamol dan tramadol juga saling melengkapi satu sama lain. Parasetamol, secara monoterapi, diabsorpsi lebih cepat (waktu konsentrasi puncak dalam plasma 1 jam setelah administrasi secara oral) dari tramadol (waktu konsentrasi puncak dalam plasma 2 jam setelah administrasi secara oral) dan memberikan onset analgetik yang lebih cepat (15-30 menit) dari tramadol monoterapi (30 menit), Sehingga tramadol mempunyai waktu paruh yang lebih lama (6 jam) dari parasetamol (2

jam) dan durasi analgesia yang lebih lama (5-7 jam) dari parasetamol (4-6 jam).

Mengkombinasikan agen seperti tramadol dan parasetamol, yang memiliki mode aksi yang saling melengkapi dan target pada tempat yang berbeda, secara potensial memberikan analgesia yang lebih baik bagi berbagai jenis dan sumber nyeri. Tramadol secara monoterapi mampu mereduksi 11,7% nyeri dan parasetamol secara monoterapi mampu mereduksi 9,8% nyeri. Namun ketika digunakan bersamaan pada setengah dosis terapi (tramadol 37,5 mg dan parasetamol 325 mg), mampu mereduksi 15,2% nyeri. Kombinasi parasetamol dan tramadol secara umum ditoleransi dengan baik pada pasien dengan nyeri sedang sampai berat. Efek samping yang sering ditemui diantaranya mual, pusing, dan somnolen.

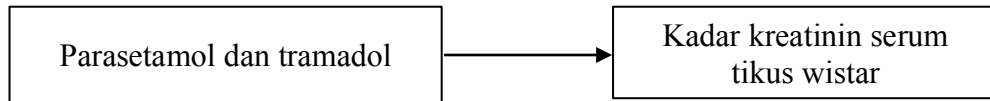
Ginjal selama menjalankan fungsi pentingnya dalam klirens darah dari senyawa toksik, dapat mengalami kerusakan selular yang mengarah kepada disfungsi ginjal yang disebabkan oleh beberapa senyawa seperti metabolit obat.³⁵ Artinya, penggunaan kombinasi parasetamol dan tramadol dapat berpengaruh terhadap fungsi ginjal yang salah satu cara penilaiannya dapat diketahui melalui kadar kreatinin serum. Penggunaan kombinasi parasetamol dan tramadol ini tidak direkomendasikan pada anak-anak usia <12 tahun, pasien dengan insufisiensi pernapasan berat, pasien kerusakan ginjal sedang, dan pasien kerusakan hepar yang berat.⁴

2.9 Kerangka teori



Gambar 7. Kerangka teori

2.10 Kerangka konsep



Gambar 8. Kerangka konsep

2.11 Hipotesis

Terdapat perbedaan kadar kreatinin serum pada tikus wistar yang diberi kombinasi parasetamol dan tramadol dibanding dengan kadar kreatinin serum kelompok kontrol.