

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1 Nyeri dan analgesik**

##### **2.1.1 Nyeri**

Nyeri didefinisikan sebagai perasaan sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan yang berhubungan dengan kerusakan jaringan disebabkan oleh trauma, neoplasma, peradangan, gangguan sirkulasi darah dan lain-lain atau yang berpotensi menyebabkan kerusakan jaringan.<sup>19</sup> Nyeri dapat dianggap juga sebagai produk kerusakan struktural berupa respon sensorik dari suatu proses nosisepsi, dan respon emosional atau psikis yang didasari atas pengalaman nyeri sebelumnya yang menyebabkan persepsi nyeri menjadi sangat subjektif.<sup>6</sup>

Sebuah studi menyimpulkan bahwa kejadian nyeri dipengaruhi oleh usia, pendidikan, jenis kelamin, dan stres. Hasil penelitian di Inggris pada tahun 2011 menyatakan bahwa persentase wanita yang mengalami nyeri kronik lebih tinggi dibandingkan pria dan semakin tinggi dengan pertambahan usia. Beberapa juga melaporkan bahwa nyeri kronik yang dialami mempengaruhi aktifitas sehari-hari, dimana sebagian besar koresponden berada dalam kelompok usia muda.<sup>1,2</sup>

Terdapat berbagai macam teori yang menggambarkan bagaimana rangsang nyeri dihasilkan, namun teori gerbang kendali nyeri dianggap paling relevan. Teori *gate control* menyatakan bahwa impuls nyeri dapat diatur atau dihambat oleh mekanisme pertahanan di sepanjang sistem saraf pusat. Ketika gerbang dibuka, maka impuls akan mengalir dan begitu pula ketika ditutup maka tidak ada impuls yang dapat melewati gerbang tersebut. Faktor psikologis, seperti

kecemasan pada persepsi nyeri dianggap dapat mempengaruhi tingkatan seberapa besar gerbang tersebut akan terbuka.<sup>20</sup>

Klinisi umumnya menjelaskan nyeri sebagai nyeri akut, kronik, nosiseptif, viseral, atau neuropatik. Beberapa klinisi mengusulkan tiga kategori utama untuk nyeri kanker; nosiseptif, neuropatik, dan psikogenik.<sup>21</sup>

Nyeri nosiseptif timbul akibat rangsang oleh stimulasi reseptor nyeri di kutan dan struktur muskuloskeletal yang lebih dalam. Seringkali dihubungkan dengan cedera jaringan akibat operasi, trauma, inflamasi atau tumor. Sedangkan nyeri neuropatik merupakan nyeri yang terjadi akibat lesi primer atau disfungsi pada saraf sentral maupun perifer. Nyeri psikogenik adalah nyeri yang muncul akibat berbagai faktor psikogenik seperti cemas dan takut. Nyeri ini biasanya terjadi tanpa didapatkan adanya temuan pada fisik, melainkan timbul dari pikiran pasien sendiri.<sup>6,22</sup>

Selain itu terdapat pula dua jenis nyeri berdasarkan waktu durasi nyeri, yaitu nyeri akut dan nyeri kronik. Nyeri akut adalah nyeri yang timbul pada durasi satu detik hingga tiga bulan, sedangkan nyeri kronik adalah nyeri yang terjadi dalam waktu lebih dari tiga bulan.<sup>6</sup>

Respon terhadap nyeri, terutama nyeri kronik, berbeda-beda berdasarkan tingkat keparahan, gangguan emosional, dan keadaan sosial. Banyak faktor-faktor seperti pengalaman sakit terdahulu dan kemampuan untuk menahan rasa sakit yang dapat mempengaruhi penilaian subjektif dan toleransi terhadap rasa nyeri. Dalam nyeri kronik, ketika nyeri terjadi pasien biasanya merespon dengan berbagai macam cara. Hal ini menunjukkan bahwa terdapat hubungan antara

perilaku pasien dengan intensitas dan tingkat keparahan nyeri.<sup>23</sup>

Intensitas nyeri adalah seberapa berat nyeri yang dirasakan oleh pasien dan untuk mendapatkan penilaian berat atau ringannya nyeri yang akurat hanya dapat dilakukan oleh orang yang mengalami nyeri.<sup>20,23</sup> Intensitas nyeri dapat diukur dengan menggunakan berbagai jenis pemeriksaan antara lain:

1) *Numerical Rating Scale (NRS)*

Tes ini dapat diberikan secara lisan maupun tertulis. Pada tes ini pasien diminta untuk mendeskripsikan nyeri yang dirasakan dengan menyebutkan pilihan angka dari 0-10 atau dengan memilih tulisan kata dan angka sepanjang garis horizontal vertikal. Semakin tinggi angka yang disebutkan maka semakin berat pula rasa nyeri yang dialami.<sup>24</sup>

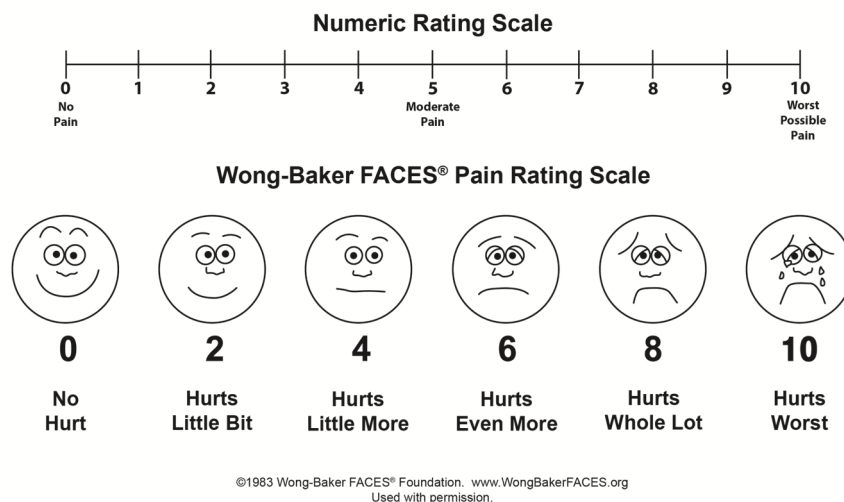
2) *Visual Analog Scale (VAS)*

Tes ini menggunakan garis horizontal berukuran 10 cm, dimana awal garis penanda (0) berarti tidak ada nyeri dan akhir garis (10) menandakan nyeri hebat. Pasien diminta untuk memberi tanda pada garis yang disediakan, kemudian skala akan dinilai dengan mengukur jarak antara awal garis hingga garis yang ditandai oleh pasien. Nilai VAS antara 0 – 4 cm dianggap sebagai tingkat nyeri yang rendah dan digunakan sebagai target untuk tatalaksana analgesik. Nilai VAS > 4 dianggap nyeri sedang menuju berat sehingga pasien merasa tidak nyaman sehingga perlu diberikan obat analgesik tambahan.<sup>20,25</sup>

3) *Verbal Rating Scale (VRS)*

Tes ini dapat diberikan secara tertulis. Skala ini terdiri dari enam gambar wajah dengan ekspresi yang berbeda, dimulai dari senyuman sampai menangis

karena kesakitan. Pasien diminta untuk menentukan tingkat nyeri yang dirasakan berdasarkan gambar yang disediakan. Skala ini berguna pada terutama pada anak-anak, pasien lanjut usia dan pasien dengan kesulitan komunikasi.<sup>25</sup>



**Gambar 1.** Numerical Rating Scale & Wong-Baker Pain Rating Scale<sup>26</sup>

### 2.1.2 Analgesik

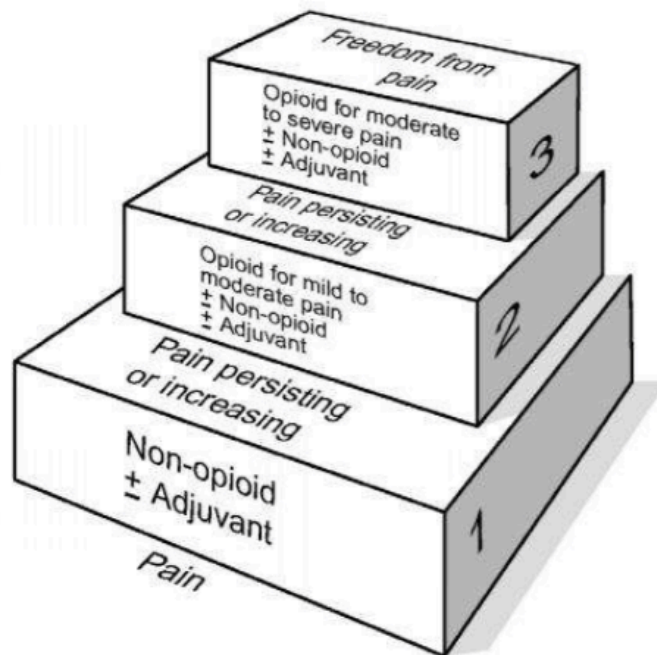
Obat analgesik adalah substansi farmakologi yang digunakan untuk menghilangkan nyeri tanpa menghilangkan kesadaran.<sup>20</sup> Organisasi Kesehatan Dunia (*WHO*) telah menyebarkan pedoman untuk manajemen nyeri dan menganjurkan penggunaan analgesik, termasuk opioid, serta program nasional untuk perawatan paliatif dan menghilangkan nyeri kanker. Bebas dari nyeri telah diajukan sebagai hak asasi manusia.<sup>5</sup>

Pada tahun 1986, WHO mengembangkan “*3-step analgesic ladder*” untuk digunakan di kalangan praktisi. Langkah tersebut berfungsi sebagai dasar

pengobatan untuk menghilangkan nyeri kanker dengan tumor, paska operasi, radioterapeutik, psikologis, dan modalitas rehabilitatif.<sup>21</sup>

Pengobatan dilakukan bertahap dan dimulai dengan menggunakan obat-obat golongan nonopioid (seperti parasetamol atau ibuprofen) pada langkah pertama dan dilanjutkan dengan obat golongan opioid yang lebih kuat. Pengobatan nonopioid berguna untuk meredakan nyeri ringan hingga sedang. WHO menganjurkan kombinasi OAINS untuk langkah pertama. Pada langkah kedua dapat diberikan kombinasi seperti, parasetamol atau aspirin dan kodein, maupun obat golongan opioid seperti kodein atau tramadol untuk meredakan nyeri sedang. Contoh pilihan obat yang diberikan pada langkah ketiga adalah morfin, propoxyphene, atau fentanyl transdermal untuk nyeri yang lebih berat. Pada umumnya penggunaan obat-obat adjuvant dapat diberikan pada setiap langkah sebagai obat tambahan.<sup>21</sup>

Obat analgesik bekerja di dua tempat utama, yaitu di perifer dan sentral. Golongan obat anti inflamasi non steroid bekerja diperifer dengan cara menghambat pelepasan mediator sehingga aktifitas enzim siklooksigenase terhambat dan sintesa prostaglandin tidak terjadi. Sedangkan analgetik opioid bekerja di sentral dengan cara menempati reseptor di kornu dorsalis medulla spinalis sehingga terjadi penghambatan pelepasan transmitter dan perangsangan ke saraf spinal tidak terjadi.<sup>27</sup> Nyeri memiliki dua komponen, yaitu sensorik dan afektif (emosional). Analgesik opioid dapat mengurangi kedua aspek pengalaman nyeri tersebut, terutama aspek afektif.<sup>28</sup>



**Gambar 2.** *Analgesic Ladder*<sup>29</sup>

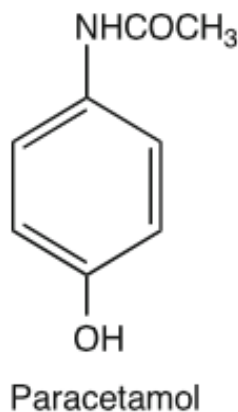
Beberapa kombinasi obat analgesik telah diuji sebagai pengelolaan nyeri pasca operasi, termasuk parasetamol dengan morfin atau opioid lemah, seperti tramadol atau kodein, dan parasetamol dengan OAINS. Kombinasi parasetamol dan opioid lemah adalah langkah yang mapan dalam pengobatan nyeri. Parasetamol dan tramadol memberikan alternatif yang efektif dan dapat ditoleransi dengan baik dibandingkan dengan OAINS.<sup>4</sup>

Pemberian kombinasi parasetamol dan opioid, bukan hanya dapat mengurangi jumlah opioid yang diperlukan untuk efek analgesik, namun juga meminimalisir efek samping penggunaan opioid seperti rasa mual, konstipasi, mulut kering, dan disfungsi kognitif.<sup>21</sup> Kombinasi parasetamol dan opioid lemah telah digunakan secara luas dan menunjukkan sinergitas farmakokinetik dan mekanisme aksi dari kedua obat tersebut. Khasiat dari kombinasi ini juga telah

dibuktikan dalam hal pengurangan intensitas nyeri, peningkatan fungsi dan kualitas hidup, serta pengurangan kecacatan.<sup>4</sup>

## 2.2 Parasetamol

Parasetamol atau 4-hidroksiasetanilida adalah obat analgesik antipiretik golongan nonopioid, nonsalisilat.<sup>6,30</sup> Parasetamol sering juga dikenal dengan istilah asetaminofen. Perbedaan istilah ini hanya mencerminkan perbedaan geografis. Asetaminofen merupakan istilah yang digunakan di Amerika Serikat, Kanada, Hong Kong, Iran, dan negara-negara Amerika Latin tertentu, sedangkan parasetamol digunakan di Eropa, Afrika, dan sebagian besar Asia.<sup>5</sup> Rumus kimia dari parasetamol adalah sebagai berikut:



**Gambar 3.** Rumus kimia parasetamol<sup>31</sup>

Parasetamol adalah salah satu obat yang dapat dibeli secara bebas tanpa menggunakan resep dokter, selain itu harga dari parasetamol sendiri cukup terjangkau untuk dikonsumsi masyarakat. Saat ini, parasetamol merupakan obat antipiretik standar dan analgesik bagi semua kelompok usia. Sebagai analgesik,

parasetamol dapat ditoleransi lebih baik dibandingkan dengan OAINS. Obat ini memiliki spektrum aksi serupa dengan OAINS, namun merupakan analgesik lebih lemah apabila dibandingkan dengan OAINS atau COX-2 inhibitor selektif, tetapi lebih sering dijadikan pilihan karena toleransi yang lebih baik.<sup>31</sup>

Dosis terapeutik parasetamol adalah 0.5-1g pada orang dewasa dengan dosis maksimum 4g/hari dan 10-15mg/kgBB setiap 4-6 jam pada anak-anak. Hal ini diindikasikan untuk meredakan gejala-gejala demam, nyeri muskuloskeletal ringan, sakit kepala, dan migrain. Cara pemberian yang paling umum adalah melalui oral dalam bentuk tablet, tablet effervescent, dan suspensi. Dapat juga diberikan melalui rute rektal suppositoria dan pada penggunaan di rumah sakit dapat melalui infus intravena. Apabila diberikan dosis oral, obat ini dapat diserap melalui saluran gastrointestinal dan mencapai konsentrasi plasma puncak dalam waktu 30-60 menit.<sup>32</sup> Onset analgesik dari parasetamol adalah kira-kira sekitar 11 menit pasca pemberian secara oral.<sup>7</sup>

Parasetamol memiliki kemampuan antipiretik, analgesik moderat, dan hampir tidak memiliki sifat antiinflamasi. Parasetamol bekerja dengan menghambat sintesis prostaglandin.<sup>32</sup> Sebagai antipiretik parasetamol dapat meningkatkan eliminasi panas pada penderita suhu tinggi dengan cara menimbulkan dilatasi pembuluh darah perifer dan mobilisasi air sehingga terjadi pengenceran darah dan pengeluaran keringat. Pengaruh obat pada suhu badan normal relatif kecil. Penurunan suhu tersebut adalah hasil kerja obat pada sistem saraf pusat yang melibatkan pusat kontrol suhu di hipotalamus.<sup>33</sup>

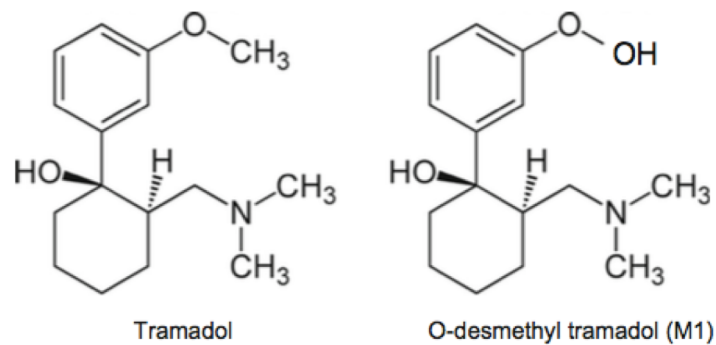
Parasetamol dianggap sebagai analgesik non-opiod paling aman dan

merupakan pilihan awal untuk pengobatan nyeri ringan hingga sedang pada pasien lanjut usia. Namun, penggunaan parasetamol yang berlebihan atau secara berkelanjutan dapat memberikan efek samping pada fungsi ginjal dan hepatotoksik, terutama pada pasien dengan gangguan ginjal atau pada pasien yang mengonsumsi alkohol secara terus menerus.<sup>34</sup> Cara yang paling efektif untuk mendiagnosis toksisitas adalah dengan mencatat konsentrasi kadar parasetamol dalam serum.<sup>35</sup>

### **2.3 Tramadol**

Tramadol merupakan suatu analog sintetik 4-phenyl piperidine dari kodein yang bekerja sentral sebagai analgesik murni untuk nyeri sedang sampai berat.<sup>36</sup> Dosis terapeutik tramadol adalah 50-100 mg dengan dosis maksimum 400 mg per hari yang dapat diberikan secara oral, subkutan, intramuskular, maupun intravena.<sup>37</sup>

Terdapat dua jenis mekanisme kerja tramadol. Mekanisme pertama adalah berikatan dengan reseptor opioid yang ada di spinal dan otak sehingga menghambat transmisi sinyal nyeri dari perifer ke otak. Mekanisme kedua adalah dengan cara meningkatkan aktivitas saraf penghambat monoaminergik yang berjalan dari otak ke spinal sehingga terjadi inhibisi transmisi sinyal nyeri.<sup>38</sup> Penyerapan tramadol terjadi di bagian atas usus halus dan kemudian disebarkan ke seluruh bagian hewan coba, terutama paru, limpa, hati, ginjal dan otak.<sup>39</sup>



**Gambar 4.** Rumus kimia tramadol<sup>40</sup>

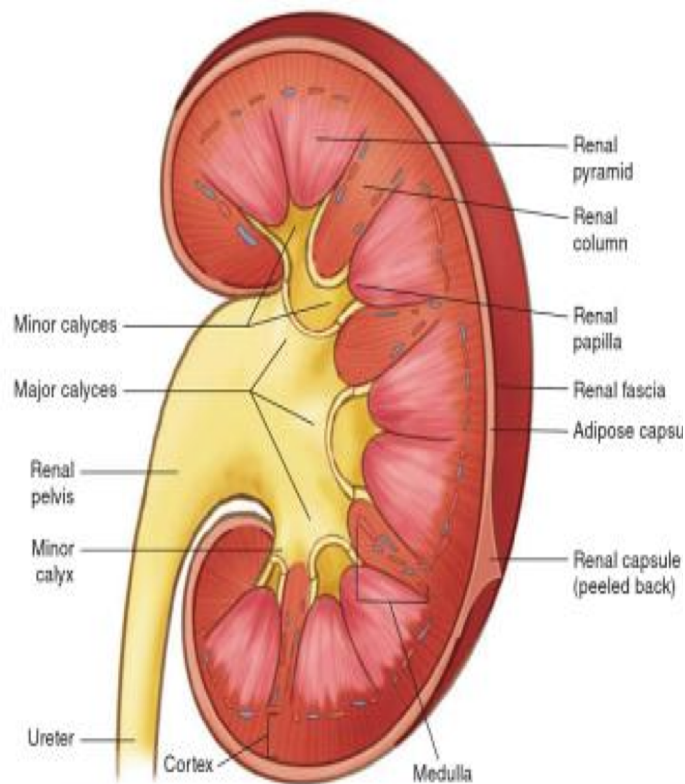
Tramadol menunjukkan efek samping ketergantungan yang lebih rendah pada penggunaan kronik dibandingkan dengan opioid lain. Efek samping yang paling sering ditemukan paska penggunaan obat ini adalah mual, muntah, lelah, mulut kering dan efek tenang. Sedangkan kemungkinan terjadinya efek samping berupa depresi pernapasan dilaporkan lebih rendah dibandingkan dengan obat golongan opioid lainnya.<sup>37</sup> Namun, beberapa uji coba mengindikasikan bahwa penggunaan tramadol jangka panjang dapat mengakibatkan kerusakan pada ginjal.<sup>36</sup>

## 2.4 Ginjal

### 2.4.1 Anatomi ginjal

Ginjal merupakan sepasang organ berwarna kemerahan yang menyerupai kacang merah. Ukuran ginjal kurang lebih sekepal tangan orang dewasa.<sup>41</sup> Letak ginjal kanan lebih rendah dibandingkan dengan ginjal kiri karena terdapat lobus kanan hati di atasnya. Ginjal terletak pada dinding posterior abdomen retroperitoneal, bersama dengan ureter, kandung kemih, vena renalis, arteri renalis, dan kelenjar adrenal.<sup>42</sup>

Setiap ginjal memiliki berat sekitar 160 g dengan panjang 10 cm, lebar 5 cm, dan ketebalan 2,5 cm. Terdapat sekitar 1,2 juta unit ekskretorik fungsional ginjal yang disebut nefron. Permukaan lateral ginjal cembung sedangkan permukaan medial cekung dan memiliki celah yang disebut *hilum*.<sup>42</sup> Hilum ditembus oleh arteri dan vena renalis, nodul limfatikus, dan ureter. Umumnya susunan pembuluh pada hilus renalis ini, berturut-turut dari ventral ke dorsal dijumpai vena renalis, arteri renalis, dan ureter.<sup>41</sup>



**Gambar 5.** Anatomi ginjal<sup>41</sup>

Apabila ginjal dipotong dengan potongan frontal, maka dapat dilihat bagian luar disebut korteks, dan pada bagian dalamnya terdapat medula. Korteks ginjal adalah bagian luar ginjal yang berwarna gelap dan terdiri dari unit-unit

filtrasi yang disebut korpuskulum renalis. Sedangkan pada bagian dalam medula terdapat 8 hingga 18 lurik struktur segitiga yang disebut piramida ginjal. Lurik tersebut disebabkan oleh agregasi tubulus dan pembuluh darah. Pada dasar piramida terdapat papila renalis yang menghadap ke titik pusat ginjal.<sup>14,41</sup>

Ginjal mendapatkan suplai darah dari arteri renalis yang masuk ke ginjal melalui hilum. Arteri renalis kemudian bercabang membentuk arteri interlobaris, arteri arkuata, arteri interlobularis, dan arteriol aferen. Dari arteriol aferen, darah akan menuju ke kapiler glomerulus, tempat terjadinya filtrasi untuk pembentukan urin.<sup>14</sup> Sedangkan persarafan ginjal berasal dari pleksus aorticorenalis yang tersebar sepanjang cabang-cabang arteri dan vena renalis.<sup>43</sup>

#### **2.4.2 Histologi ginjal**

Terdapat tiga lapisan jaringan yang mengelilingi setiap ginjal. Lapisan terdalam adalah kapsul ginjal. Kapsul ginjal halus dan berwarna transparan, terdapat membran jaringan ikat fibrosa yang menghubungkan bagian terluar ureter di hilus. Lapisan ini berfungsi untuk melindungi ginjal dari infeksi dan trauma. Lapisan kedua adalah jaringan adiposa yang terletak di atas kapsula renalis. Lapisan ini merupakan massa jaringan lemak yang juga berfungsi untuk melindungi ginjal, dan menjaga agar ginjal tetap berada di rongga abdomen. Lapisan terluar adalah fascia yang terdiri dari lapisan tipis jaringan ikat fibrosa yang juga berfungsi untuk mengikat ginjal ke struktur di sekelilingnya.<sup>41</sup>

Struktur dasar dan fungsional dari ginjal adalah nefron. Nefron berfungsi untuk filtrasi, ekskresi dan resorpsi. Setiap nefron terdiri dari korpuskulum renalis

dan tubulus renalis, yang dibagi menjadi tubulus kontortus proksimal, lengkung henle, dan tubulus kontortus distal yang bergabung menjadi tubulus kolektivus.

Setiap nefron terletak di korteks dan medulla, namun korpuskulum renalis hanya dapat ditemukan di korteks. Korteks kemudian dapat dibagi menjadi zona luar dan zona dalam berdasarkan distribusi dari korpuskulum. Lobus renal terdiri dari satu *medullary ray* dan jaringan korteks yang mengelilinginya. *Medullary rays* adalah kumpulan dari beberapa tubulus kolektivus dan lengkung henle yang terdapat di korteks.<sup>44</sup>

Barrier filtrasi pada glomerulus terdiri dari endotel kapiler dan epitel glomerulus. Pada tempat yang jauh dari inti endotel kapiler terdapat pori-pori yang bebas dilewati oleh substrat yang larut didalamnya. Air dengan substrat yang larut didalamnya bebas melalui dinding kapiler dan dapat keluar dari lumen menjadi filtrat glomeruli. Untuk zat-zat yang mempunyai berat molekul lebih besar dari molekul albumin/globulin dalam darah, saat melewati pori-pori endotel akan ditahan oleh membran basalis. Kurang lebih 7/8 air dan natrium yang lewat tubulus kontortus proksimal akan diabsorpsi kembali, begitu juga dengan glukosa, asam amino, dan protein. Selain untuk absorpsi kembali, fungsi lain ginjal adalah untuk ekskresi terhadap sisa metabolisme.<sup>45</sup>

### **2.4.3 Fisiologi ginjal**

Ginjal merupakan organ utama yang berfungsi untuk mengatur konsentrasi dan volume darah, meregulasi pH darah, menjaga homeostasis tubuh, dan membuang produk sisa metabolisme yang tidak diperlukan oleh tubuh, seperti urea (dari metabolisme asam amino), kreatinin (dari kreatin otot), asam urat (dari

asam nukleat), produk akhir pemecahan hemoglobin, dan metabolit berbagai hormon. Produk-produk sisa kemudian akan dibuang melalui urin.<sup>14,41</sup>

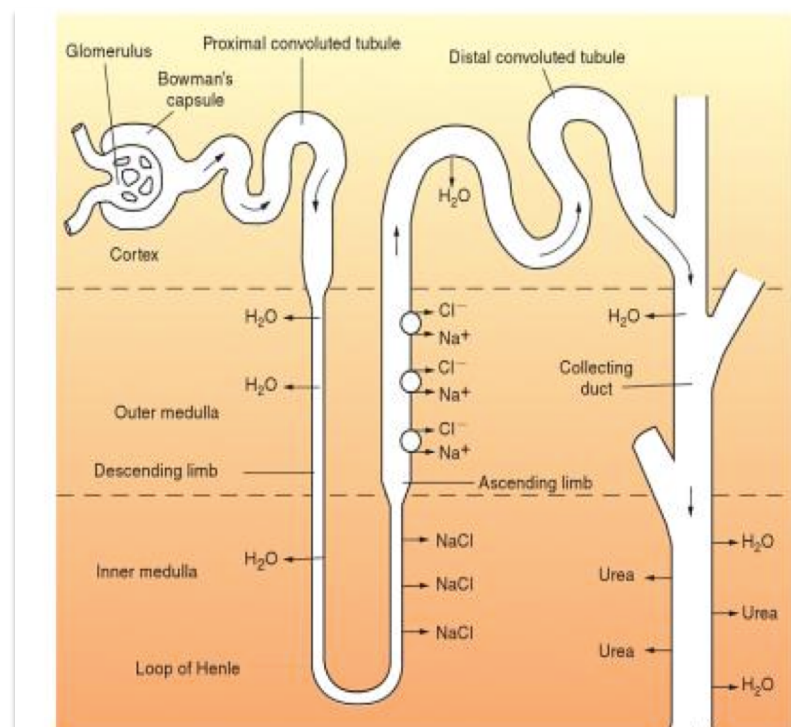
Masing-masing ginjal manusia terdiri dari kurang lebih 1 juta nefron, setiap nefron mampu membentuk urin. Namun setelah usia 40 tahun, jumlah nefron yang berfungsi biasanya menurun kira-kira 10 persen setiap 10 tahun. Urin dibentuk melalui suatu proses majemuk yang melibatkan filtrasi, absorpsi, dan sekresi. Filtrasi yang terjadi dalam glomerulus ginjal bertujuan untuk memindahkan produk sisa tertentu dalam darah ke dalam lumen tubulus untuk selanjutnya dikeluarkan bersama urin.<sup>14</sup>

Dalam filtrasi, glomerulus menyaring air dan beberapa zat terlarut dari plasma darah. Filtrat ini terdiri dari sebagian besar air dengan beberapa komponen yang berukuran sama seperti plasma darah. Tidak ada protein besar yang tersaring, dan hanya sebagian kecil dari filtrat glomerular yang menjadi urin. Sebagian besar cairan di reabsorpsi dalam tubulus ginjal dan kembali ke plasma. Hasil filtrasi tersebut kemudian dilanjutkan ke tubulus kontortus proksimal, dimana pada tubulus tersebut sekitar 60-80% natrium, asam amino, kalium, dan fosfat dari filtrate glomerulus diserap kembali. Tubulus nefron terutama tubulus proksimalis mengabsorpsi zat-zat dalam substrat yang berguna bagi metabolisme tubuh, untuk menjaga homeostatis.<sup>44</sup>

Proses reabsorpsi tubular mengangkut zat dari cairan tubular dan kembali ke kapiler peritubular. Transpor aktif menyerap kembali glukosa, sementara osmosis menyerap kembali air. Transpor aktif menyerap kembali asam amino, kreatin, asam laktat, asam urat, asam sitrat, dan asam askorbat. Pada sekresi

tubular, sementara osmosis menyerap kembali air. jumlah zat yang dieksresikan ke dalam urin mungkin akhirnya akan melebihi jumlah awal yang difiltrasi di glomerulus.<sup>41</sup>

Urin terdiri dari air dan zat yang dieliminasi oleh ginjal untuk menjaga homeostasis tubuh dan juga produk-produk sisa yang tidak diperlukan oleh tubuh. Kandungan urin adalah 95% air dengan urea, asam urat, beberapa asam amino, dan elektrolit. Jumlah produksi urin adalah sekitar 0.6 hingga 2.5 liter per hari. Produksi urin sebesar 56 mL per jam dianggap normal, sedangkan 30 mL per jam dapat diindikasikan sebagai kemungkinan gagal ginjal.<sup>41</sup>



**Gambar 6.** Filtrasi di ginjal<sup>41</sup>

Ekresi adalah fungsi sistem urin yang paling jelas terlihat, proses ini merupakan proses pembuangan produk-produk sisa dari metabolisme tubuh yang

tidak lagi digunakan sehingga mencegah terjadinya keracunan metabolik pada tubuh. Produk sisa yang paling banyak diekskresikan adalah urea, produk hasil metabolisme protein. Apabila ginjal tidak berfungsi secara adekuat, maka dapat terjadi azotemia, dimana kadar urea dalam darah atau *blood urea nitrogen* (BUN) melebihi kadar normal.<sup>42,46</sup>

Fungsi ginjal dapat mengalami gangguan oleh karena berbagai sebab baik yang berasal dari luar maupun dari dalam ginjal itu sendiri. Gangguan atau kerusakan pada fungsi ginjal menimbulkan masalah kesehatan pada tubuh karena akan terjadi penumpukan sisa-sisa metabolisme tubuh. Hal ini mengakibatkan berbagai gangguan tubuh lainnya, seperti gangguan keseimbangan cairan tubuh dan gangguan pengontrolan tekanan darah, sehingga tubuh menjadi mudah lelah, lemas, dan mengganggu aktivitas kerja.<sup>47</sup> Metabolisme obat yang diekskresi melalui ginjal dapat pula menyebabkan kerusakan seluler yang mengarah pada kerusakan ginjal.<sup>48</sup> Gangguan pada fungsi ginjal dapat diketahui melalui pengukuran beberapa bahan-bahan hasil metabolisme diantaranya adalah kreatinin dan ureum.<sup>14</sup>

## **2.5 Ureum**

Ureum adalah molekul kecil yang mudah berdifusi ke dalam cairan ekstrasel, tetapi pada akhirnya akan dipekatkan dalam urin dan diekskresi. Jika keseimbangan nitrogen dalam keadaan baik, kadar ureum normal adalah 20-40 mg/dl.<sup>49</sup>

Urea merupakan hasil sintesis amonia di hati, yang dilepaskan oleh deaminasi asam amino dari katabolisme protein endogen atau dari amonia yang

diserap di usus. Urea di reabsorpsi secara pasif dengan air di tubulus proksimal (sekitar 40-70%) dengan jumlah yang diserap berbanding terbalik dengan laju aliran urin melalui tubulus. Konsentrasi serum urea dapat dipengaruhi oleh tingkat produksi urea, tingkat filtrasi glomerular, dan laju aliran air melalui ginjal dan peningkatan kadar urea dapat dikategorikan menjadi prerenal, renal, atau post renal.<sup>49</sup>

Peningkatan yang terjadi pada kondisi renal, dapat terjadi akibat penyakit atau toksisitas pada parenkim renal. Dapat diamati dari penurunan kapasitas fungsional ginjal dan pada pengamatan secara histopatologis terdapat tanda kerusakan ginjal. Sedangkan pada kondisi post renal dapat ditemukan penurunan GFR yang mencerminkan terjadinya obstruksi aliran urin.<sup>49</sup>

Penilaian serum kreatinin dan serum urea sangat penting untuk menentukan fungsi ginjal dalam keperluan klinis sekaligus penanda toksisitas ginjal.<sup>37</sup> Kadar urea dalam serum mencerminkan keseimbangan antara produksi dan ekskresi. Penurunan urea dapat ditemukan pada pasien dengan malnutrisi berat dan gangguan hati.<sup>50</sup>

Metode penetapan adalah dengan mengukur nitrogen ureum dalam darah (BUN). Bila seseorang menderita penyakit ginjal kronik maka LFG menurun, kadar BUN dan kreatinin meningkat. Nitrogen merupakan salah satu penyusun sebagian dari berat ureum, karena itu konsentrasi ureum dapat dihitung dari BUN.<sup>15</sup>

## **2.6 Pengaruh kombinasi parasetamol dan tramadol terhadap kadar ureum**

Kombinasi parasetamol dan tramadol memiliki tingkat keamanan tanpa

toksisitas organ pada dosis terapeutik, termasuk efek samping minimal pada gastrointestinal, renal, dan kardiovaskular serta hampir tidak ada efek pada platelet dan immunosupresi.<sup>4</sup>

Obat-obat nonopioid, seperti OAINS, COX-2 inhibitor, dan parasetamol, sering digunakan sebagai pengobatan nyeri paskaoperasi. Namun, obat-obat tersebut dapat memberikan efek samping pada ginjal, termasuk penurunan pada *Renal Blood Flow*, *Glomerular Filtration Rate*, ekskresi sodium dan potassium.<sup>47</sup> Pemberian OAINS jangka pendek untuk individu yang rentan dapat menyebabkan gagal ginjal akut karena penurunan aliran plasma ginjal dan laju filtrasi glomerulus. Studi sebelumnya menunjukkan bahwa OAINS dapat menyebabkan ketergantungan dosis toksisitas ginjal terhadap selektifitas COX.<sup>18</sup>

Berbagai penelitian terhadap manusia dan hewan telah menunjukkan bahwa overdosis parasetamol dapat menyebabkan disfungsi ginjal. Secara keseluruhan, insufisiensi ginjal terjadi pada sekitar 1-2% pasien dengan overdosis parasetamol. Mekanisme toksisitas parasetamol di ginjal belum dipahami dengan baik. Kerusakan ginjal biasanya berupa nekrosis tubular akut baik dari segi klinis maupun histologis. Pada pemeriksaan mikroskopis menunjukkan gambaran glomerulus normal dan pembuluh darah tubulus dengan sel epitel yang nekrosis. Pembengkakan rubular dengan hilangnya tubular *brush border* dan distorsi mitokondria juga sering ditemukan pada pemeriksaan dengan mikroskop elektron.<sup>32</sup>

Kemungkinan tidak terdapat gangguan klinik pada 24 jam pertama pasca overdosis parasetamol, kecuali anoreksia, mual, dan muntah. Apabila terjadi gagal

ginjal, konsentrasi kreatinin di plasma adalah indikator yang lebih baik untuk menilai fungsi ginjal dibandingkan urea, karena kemungkinan akan terjadi penurunan pada sintesis urea di hati. Peningkatan konsentrasi kreatinin dan asidosis metabolik lebih dari 24 jam setelah overdosis merupakan indikator adanya prognosis buruk.<sup>51</sup> Pada percobaan lain menyatakan bahwa beberapa OAINS dapat meningkatkan kadar urea dalam serum secara signifikan.<sup>18</sup>

Sebaliknya, dalam sebuah studi epidemiologi oleh Fored *et al* (2001), melaporkan bahwa parasetamol memperburuk perkembangan gagal ginjal kronik, meskipun ada atau tidaknya bias tidak dapat dikecualikan dalam studi populasi ini.<sup>31</sup> Pada penelitian oleh Zyoud *et al*, tidak ditemukan hubungan antara parasetamol serum dan konsentrasi urea serum. Disimpulkan bahwa konsentrasi serum parasetamol dikaitkan dengan penurunan konsentrasi serum potassium dan peningkatan kadar serum kreatinin, namun tidak terdapat korelasi antara perubahan kadar konsentrasi serum urea dan serum parasetamol.<sup>35</sup>

Hasil penelitian tersebut sesuai dengan studi lain yang menunjukkan bahwa konsentrasi ureum yang rendah tidak dapat digunakan sebagai prediksi tunggal peningkatan risiko hepatoksisitas setelah terjadinya overdosis parasetamol. Disebutkan juga bahwa kadar serum urea yang rendah ditemukan pada 14.8% pasien dengan overdosis parasetamol akut.<sup>35,52</sup>

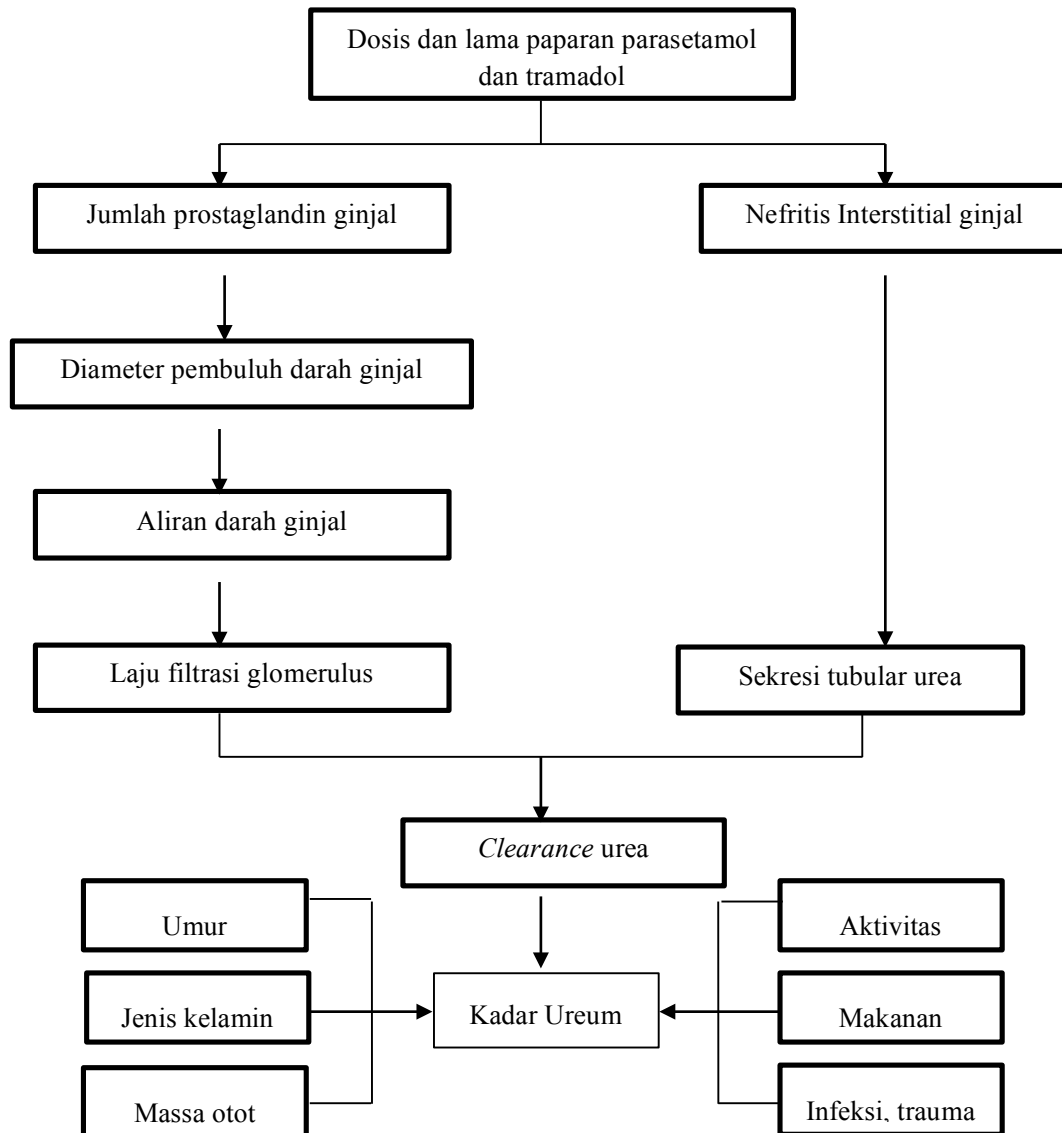
Peran utama hati dan ginjal dalam detoksifikasi dan metabolisme obat meningkatkan risiko cedera toksik. Metabolit dari obat yang diekskresi melalui ginjal juga dapat menyebabkan gangguan seluler yang mengarah kepada disfungsi ginjal. Hati dan ginjal bertanggung jawab dalam metabolisme dan ekskresi

tramadol serta tingginya risiko hepatotoksik dan nefrotoksik.<sup>36</sup>

Serum alanin phosphatase, bilirubin direk, bilirubin total, BUN, asam urat dan kreatinin level juga meningkat secara signifikan pada pelaku dengan ketergantungan tramadol selama lebih dari 5 tahun. Hasil penelitian dari Elmanama *et al*, menyimpulkan bahwa risiko terjadinya kerusakan hati dan ginjal dapat meningkat akibat penggunaan tramadol untuk jangka waktu yang lama.<sup>36</sup>

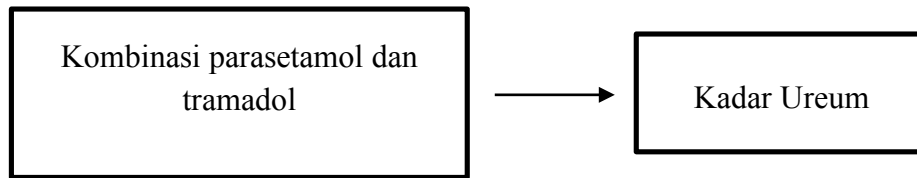
Studi lain yang dilakukan oleh Aitic *et al* (2005), Borzelleca *et al* (1994), Elyazji *et al* (2013), juga melaporkan hasil yang serupa tentang peningkatan kadar BUN dan kreatinin pada tikus dengan paparan tramadol jangka panjang.<sup>5</sup>

## 2.7 Kerangka teori



Gambar 7. Kerangka teori

## 2.8 Kerangka konsep



**Gambar 8.** Kerangka konsep

## 2.9 Hipotesis

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