

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Nyeri**

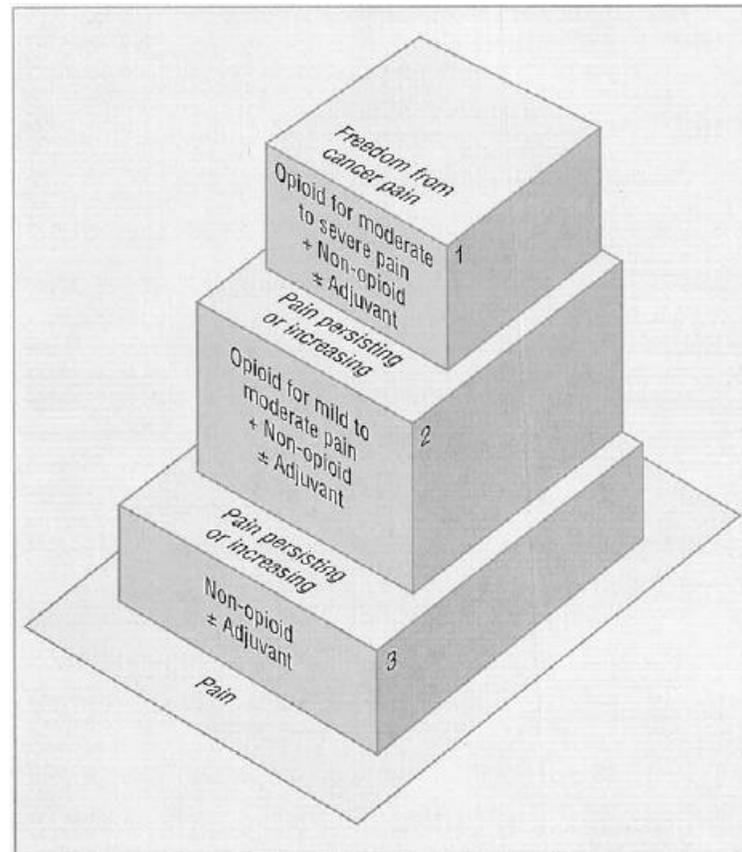
Menurut *International Association for The Study of Pain (IASP)*, nyeri merupakan pengalaman sensorik dan emosional yang tidak menyenangkan akibat kerusakan jaringan, baik aktual maupun potensial atau yang digambarkan dalam bentuk kerusakan tersebut. Nyeri merupakan suatu kerusakan struktural, selain merupakan respon sensorik, juga merupakan respon emosional berdasarkan pengalaman sehingga menyebabkan persepsi yang subjektif. Toleransi terhadap nyeri dapat berubah ubah tergantung dari berbagai faktor, faktor tersering yang memengaruhi yaitu emosi, dan diikuti faktor – faktor yang lain seperti pemberian analgesik, antidepresan, dan lain – lain. Nyeri akan timbul setelah melalui beberapa proses seperti transduksi, transmisi, modulasi, dan persepsi.<sup>1</sup>

Klasifikasi nyeri dibagi menjadi beberapa kelompok, yaitu:

1. Berdasarkan waktu durasi nyeri:
  - a. Nyeri akut : kurang dari 3 bulan, merupakan respon simpatis, dan bisa dibagi lagi tergantung dari lokasi nyerinya.
  - b. Nyeri kronik: lebih dari 3 bulan, merupakan respon parasimpatis. Sifat nyeri dapat hilang timbul atau menetap.

2. Berdasarkan etiologi:
  - a. Nyeri nosiseptik: merupakan nyeri yang timbul akibat adanya zat – zat mediator yang merangsang reseptor nyeri.
  - b. Nyeri neuropatik: merupakan nyeri akibat kerusakan atau disfungsi saraf.
3. Berdasarkan intensitas nyeri:
  - a. Dilihat dalam skala visual analog score dalam skala 1 – 10 dengan nyeri meningkat.
  - b. Dilihat dalam skala wajah Wong Baker dengan skala tanpa nyeri, nyeri ringan, nyeri sedang, nyeri berat.

Banyak yang dapat dilakukan dalam penanganan nyeri, diantaranya dengan terapi fisik misal dengan pemberian kompres dingin atau kompres hangat, fisioterapi dan lain lain, terapi psikologik, pembedahan, penggunaan obat analgesik, dan pemberian blok saraf perifer maupun sentral. Penanganan nyeri akut dan kronik pun berbeda, seperti pada WHO, penanganan nyeri akut dan kronik dilakukan berdasarkan *Three step analgesic ladder*.<sup>1,4</sup>



**Gambar 1.** *Three Step Analgesic Ladder*<sup>19</sup>

### 2.1.1 Nyeri Kronik

Nyeri kronik biasanya didefinisikan sebagai nyeri yang berlangsung sampai melebihi suatu perjalanan penyakit akut, berjalan terus menerus sampai melebihi waktu yang dibutuhkan untuk penyembuhan suatu trauma. Dan terjadinya secara berulang-ulang dengan interval waktu beberapa bulan, atau beberapa tahun. Disebut nyeri kronik biasanya jika nyeri lebih dari 3 bulan.<sup>1,3</sup>

Nyeri kronik mungkin bisa disebabkan oleh proses proses penyakit yang berlangsung lama pada struktur somatik dan visera, oleh disfungsi yang telah lama

dari susunan saraf pusat atau susunan saraf tepi, atau oleh faktor-faktor psikopatologis dan lingkungan.<sup>3</sup>

Guna mengurangi rasa nyeri dapat dilakukan pemberian obat-obatan seperti analgetik non narkotik, sedative, psikoterapi serta analgetik narkotika. Pada penanganan nyeri kronik akan berbeda penanganannya dengan nyeri akut berdasarkan *Three step ladder* yang dikeluarkan oleh WHO.<sup>4</sup>

## **2.2 Analgesik**

### **2.2.1 Pengertian Analgesik**

Analgesik merupakan senyawa yang digunakan untuk mengurangi rasa nyeri tanpa memengaruhi kesadaran. Analgesik bekerja dengan menekan fungsi sistem saraf pusat secara selektif dengan meningkatkan nilai ambang persepsi rasa nyeri.<sup>20</sup>

### **2.2.2 Penggolongan Analgesik**

Berdasarkan farmakologisnya, analgesik dibagi menjadi 2 kelompok yaitu<sup>4,20</sup>:

#### **a. Analgesik non narkotika**

Merupakan analgesik yang bukan narkotika dan tidak memengaruhi saraf sentral. Obat-obatan anti radang termasuk kedalam analgesik non narkotika.

Analgesik non narkotika merupakan analgesik yang biasa digunakan untuk mengatasi nyeri ringan hingga sedang, sehingga banyak analgesik non narkotika yang dapat digunakan tanpa resep dari dokter. Kelompok NSAID merupakan kelompok obat analgesik non narkotika yang paling sering ditemui dan digunakan.<sup>1</sup>

Analgesik non narkotika bekerja dengan cara menghambat enzim siklooksigenase yang berfungsi mengubah asam arakidonat menjadi prostaglandin G<sub>2</sub>. Setiap obat memiliki selektivitas dan kekuatan yang berbeda beda.<sup>20</sup>

b. Analgesik narkotika

Merupakan analgesik yang biasa digunakan untuk nyeri yang berat, biasanya digunakan pada pasien fraktur maupun kanker

Analgesik narkotik merupakan analgesik yang sering digunakan untuk nyeri sedang maupun berat seperti kanker, nyeri pasca operasi, serangan jantung akut, dan lain-lain dengan cara menekan sistem saraf pusat secara selektif. Analgesik narkotika juga biasa digunakan sebagai anestesi.<sup>4</sup>

Penggunaan obat ini secara terus menerus dapat menimbulkan ketergantungan, padahal analgesik golongan narkotika memiliki banyak efek samping seperti alergi, intoksikasi akut, dan lain-lain, obat ini jugasering disalahgunakan karena dapat menimbulkan efek euphoria. Sehingga penggunaan analgesik narkotika harus dipantau dan diresepkan oleh dokter.<sup>20</sup>

Analgesik narkotika digolongkan berdasarkan mekanisme kerja terhadap reseptornya menjadi 4 kelompok yaitu<sup>20</sup> :

1. Agonis Penuh

Contoh : Morfin, Hidromorfin, Oksimorfin

2. Agonis Parsial

Contoh : Kodein, Oksikodon, Hidrokodon

3. Campuran Antagonis dan Agonis

Contoh : Nalbufin, Buprenorfin, Butorfanol

4. Antagonis

Contoh : Nalorfin, Nalokson, Nalrekson

Kombinasi analgesik atau sering disering disebut analgesia multimodal merupakan penggunaan dua atau lebih obat analgesik yang memiliki cara kerja yang berbeda secara berurutan atau bersamaan untuk mencapai efek yang maksimal tanpa adanya efek samping yang meningkat dibandingkan pada peningkatan dosis satu obat.<sup>21</sup>

Obat-obatan dengan mekanisme kerja yang berbeda apabila dikombinasikan dalam satu waktu akan menimbulkan efek aditif atau efek sinergis. Sinergisme memiliki potensi untuk mengurangi dosis dari tiap obat yang dikombinasi dan menurunkan potensi efek samping dan toksisitas dari obat tersebut.<sup>21,22</sup>

Kombinasi analgesik merupakan suatu pilihan yang dimungkinkan untuk menurunkan tingkat nyeri pada pasien dengan nyeri sedang maupun berat. Kombinasi yang sering digunakan adalah parasetamol atau NSAID dengan analgesik narkotika atau anestesi lokal. Kombinasi analgesik selain harus diberikan secepatnya harus disertai dengan ambulasi dini dan pemberian nutrisi oral secepatnya.<sup>21,23</sup>

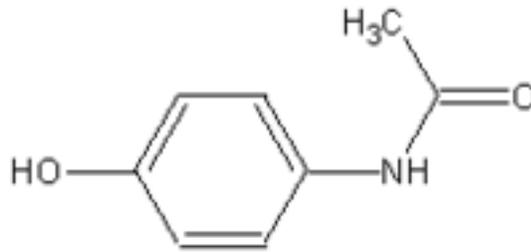
### 2.3 Parasetamol

Parasetamol merupakan analgesik non narkotika yang lebih aman dibandingkan dengan NSAID, dan merupakan lini pertama dalam penanganan nyeri ringan sampai sedang. Selain merupakan analgesik, parasetamol juga digunakan sebagai antipiretik dan antiinflamasi lemah. Hal ini disebabkan parasetamol tidak memengaruhi peroksid, padahal leukosit melepaskan peroksid sebagai respon inflamasi.<sup>24</sup>

Parasetamol tersedia dalam sediaan obat tunggal, bentuk tablet atau sirup. Dan dalam sediaan kombinasi tetap dengan bentuk tablet maupun cairan.<sup>25</sup> Menurut Drugs of Contemporary Therapy edisi ke 20, dosis parasetamol adalah 10-15 mg/kgBB dosis oral dan 15-20 mg/kgBB dosis rektal dengan dosis maksimum 60 mg/kgBB dengan dosis toksik lebih dari 200 mg/kgBB.<sup>26</sup>

Parasetamol merupakan metabolit fenasetin dengan efek antipiretik yang sama dan telah digunakan sejak tahun 1893. Efek antipiretik ditimbulkan oleh gugus aminobenze. Parasetamol adalah salah satu obat yang terpenting untuk pengobatan nyeri ringan sampai sedang. Obat ini adalah penghambat prostaglandin yang lemah pada jaringan perifer.<sup>27</sup>

Walaupun relatif aman, parasetamol juga memiliki beberapa efek samping dan kontraindikasi antara lain, reaksi alergi berupa eritema atau urtikaria, atau gejala yang lebih berat, anemia hemolitik, methemoglobinemia, sulfhemoglobinemia, hingga hepatotoksik dan nefropati.<sup>28</sup>



**Gambar 2.** Rumus Struktur Kimia Parasetamol<sup>29</sup>

### 2.3.1 Farmakokinetik

Parasetamol mencapai kadar puncak dalam serum setelah 30-60 menit dengan waktu paruh kurang lebih 2 jam. Parasetamol dimetabolisme terutama di hepar dan sebagian besar mengalami konjugasi dengan asam glukoronat dan asam sulfat kemudian membentuk zat metabolik yang tidak aktif kemudian diekskresi lewat urin. Sedangkan sebagian kecil lainnya dihidroksilasi oleh sitokrom P-450 kemudian membentuk NAPQI (*N-acetyl-p-benzoquinone*) yang sangat reaktif dan berpotensi menjadi metabolit berbahaya. Pada dosis yang normal, NAPQI bukan merupakan substansi toksik, namun, pada dosis yang besar, senyawa ini akan bereaksi dengan protein hepar dan menyebabkan hepatotoksik.<sup>6</sup>

### 2.3.2 Farmakodinamik

Parasetamol sebagai analgetik non narkotika, bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase sehingga perubahan asam arakidonat menjadi prostaglandin G2 terganggu.<sup>8</sup> Parasetamol menghambat enzim siklooksigenase di pusat lebih kuat dibandingkan pada perifer, sehingga parasetamol tidak berpengaruh pada nyeri yang ditimbulkan langsung oleh prostaglandin. Itulah yang menjadikan parasetamol lebih cocok untuk mengatasi nyeri ringan dan sedang.<sup>9</sup>

### 2.3.3 Hubungan Parasetamol terhadap kadar SGOT

Parasetamol dimetabolisme dalam hepar dan dikonjugasi dengan asam glukoronat dan asam sulfat kemudian membentuk zat metabolik yang tidak aktif kemudian diekskresi lewat urin. Sedangkan sebagian kecil lainnya dihidroksilasi oleh sitokrom P-450 kemudian membentuk NAPQI yang sangat reaktif dan berpotensi menjadi metabolit berbahaya. Pada dosis terapi, hasil metabolisme parasetamol dalam hepar, NAPQI dapat didetoksifikasi oleh *glutathione* kemudian membentuk asam merkapturi kemudian di ekskresikan oleh urin. *Glutathione* merupakan faktor penting dalam pertahanan anti oksidan sel hati yang rentan terhadap oksidan. Namun, apabila NAPQI terdapat dalam dosis toksik, *glutathione* tidak dapat mendetoksifikasi seluruhnya dan NAPQI akan bereaksi dengan protein protein hepar dan terjadi pengikatan kovalen terhadap makromolekul hepar, kemudian terjadilah nekrosis sel hepar.<sup>6</sup>

Nekrosis sel hepar terjadi di area sentrolobuler yang terdapat banyak sitokrom P-450 karena berdekatan dengan vena sentralis.<sup>30</sup> Sel yang nekrosis akan mengalami pembengkakan, kebocoran, disintegrasi inti sel, dan diikuti oleh serbuk sel radang.<sup>31</sup>

Selain itu, oksidasi parasetamol oleh sitokrom P-450 menghasilkan radikal bebas yang tidak stabil dan reaktif. Jika radikal bebas tersebut berikatan dengan lemak tidak jenuh pada membran sel, akan terjadi peroksidasi lipid yang

mengakibatkan kerusakan struktur membran sel dan gangguan fungsi sel secara irreversible.<sup>31</sup>

Kerusakan dan nekrosis sel hepar disebabkan oleh tingginya akumulasi zat metabolik tubuh yang akhirnya menyebabkan *Oxidative stress*. *Oxidative stress* dapat menyebabkan ketidakseimbangan produksi radikal bebas. Radikal bebas dapat menyebabkan kerusakan membrane sel dengan mengubah fluiditas, struktur dan fungsi membran sel. Akibatnya, enzim SGOT yang terdapat dalam sel hepar tersebut keluar menuju peredaran darah dan menyebabkan peningkatan kadar SGOT dalam serum.<sup>31</sup>

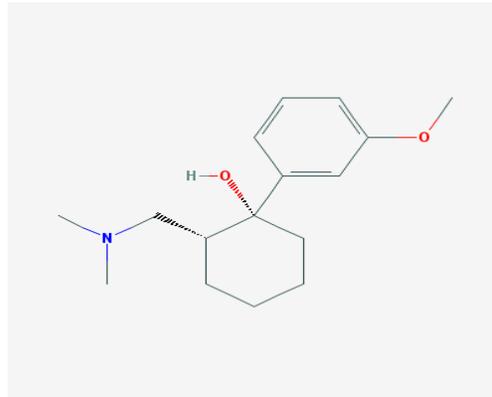
#### **2.4 Tramadol**

Tramadol merupakan analgesik yang memiliki sifat narkotik lemah, namun secara struktural, tramadol mirip dengan analgesik narkotik morfin dan kodein dan 6000 kali lebih lemah daripada morfin dan 10 kali lebih lemah daripada kodein. Tramadol biasanya digunakan untuk mengatasi nyeri sedang sampai berat. Tramadol juga lebih aman daripada analgesik narkotika lainnya karena merupakan obat dengan kategori C (tidak menyebabkan efek teratogenik dan toksik pada dosis terapeutik).<sup>32</sup>

Tramadol dapat digunakan melalui oral, injeksi intravena, dan infus intravena maupun intramuscular.<sup>33</sup> Dosis tramadol adalah 0,5-1 mg/kgBB dan dosis maksimum per hari adalah 100-400mg dengan dosis toksik >400mg.<sup>34</sup>

Walaupun tramadol lebih aman daripada analgetik narkotika lainnya, tetap saja tramadol memiliki beberapa efek samping dan kontraindikasi antara lain, reaksi

alergi, sakit kepala, dan mulut kering. Sedangkan takikardi, depresi pernapasan, dan dispepsia jarang ditemukan.<sup>33</sup>



**Gambar 3.** Rumus Struktur Kimia Tramadol<sup>35</sup>

#### 2.4.1 Farmakokinetik

Absorpsi tramadol pada pemberian peroral *peak serum level* nya adalah 2 jam. Bioavailabilitasnya Waktu paruhnya 5-7 jam. Tramadol akan didistribusi ke seluruh tubuh, namun pada usia 75 tahun ke atas akan menurun volume distribusinya sebanyak 25%. Tramadol dapat melewati sawar darah otak dan dapat ditemukan pada ASI dalam jumlah kecil.<sup>32</sup>

Tramadol akan dimetabolisme hepar oleh sitokrom isoenzim P-450 2D6, P-450 2B6, dan P450 3A4 menjadi O-desmethyltramadol (M1) dan N-desmethyltramadol (M2) pada metabolisme pertama, pada metabolisme kedua dan ketiga akan menghasilkan N,N-didesmethyltramadol, N,N,O-tridesmethyltramadol dan N,O-desmethyltramadol yang akan dikonjugasi oleh asam glukoronat dan asam sulfat yang kemudian akan diekskresikan lewat urin.<sup>32</sup>

Ekskresi dari tramadol 30% merupakan obat yang tidak diubah lewat urin. 60% lewat urin sebagai hasil metabolik, dan sisanya diekskresikan lewat feses.<sup>32</sup>

#### **2.4.2 Farmakodinamik**

Tramadol merupakan analgesik yang memiliki sifat analgetik seperti opiat namun tidak memiliki efek samping seperti opiat. Tramadol bekerja sentral dan memengaruhi neurotransmitter adrenergik dan serotoninergik. Tramadol berikatan dengan reseptor opioid yang berada di spinal dan otak dan meningkatkan kerja saraf yang menghambat monoaminergik sehingga mampu menghambat transmisi sinyal nyeri dari perifer ke otak. Sehingga tramadol cocok digunakan untuk mengatasi nyeri sedang hingga berat.<sup>36</sup>

Tramadol sering dilaporkan menyebabkan pusing, mual, mulut kering, sedasi, dan berkeringat. Sedangkan takikardi, depresi pernapasan, dan dispepsia jarang ditemukan.<sup>36</sup>

#### **2.4.3 Hubungan Tramadol terhadap kadar SGOT**

Tramadol merupakan analgesik yang dimetabolisme di hepar, sehingga penggunaan tramadol harus diperhatikan terutama pada pasien dengan gangguan fungsi hati. Dari beberapa penelitian, tramadol dengan dosis terapeutik dinilai cukup aman untuk hepar, namun tetap dilakukan pengawasan terhadap fungsi hati pasien.<sup>37</sup> Namun, pada beberapa penelitian yang menguji kadar SGOT dan SGPT dan histopatologis hepar tikus dan kelinci yang diberi tramadol dengan dosis bervariasi, terjadi peningkatan kadar serum SGOT dan SGPT yang cukup signifikan, sehingga

penggunaan tramadol harus diperhatikan dan diawasi terutama untuk penggunaan jangka panjang dan dosis yang tinggi.<sup>38,39</sup>

## **2.5 Hepar**

### **2.5.1 Anatomi Hepar**

Hepar merupakan organ terbesar dalam tubuh manusia yang terletak di rongga abdomen bagian kanan atas.<sup>40</sup> Hepar berada di bawah diafragma, dan batas atasnya sejajar dengan ruang interkosta V kanan dan batas bawah menyerong ke atas dari iga IX kanan ke iga VIII kiri.<sup>41</sup>

Permukaan posterior hati berbentuk cekung dan terdapat celah transversal sepanjang 5 cm dari sistem porta hepatis. Hepar memiliki 2 lobus yaitu lobus kanan dan lobus kiri. Lobus kanan hepar 6 kali lebih besar dari lobus kiri, dan dibagi menjadi 3 bagian yaitu lobus kanan atas, lobus *caudatus*, dan lobus *quadrates*. Lobus hepar dibagi oleh *ligamentum falciforme*, dan diantara dua lobus hepar terdapat porta hepatis yang merupakan jalan keluar dan masuknya arteri dan vena, saraf, dan duktus. Permukaan hepar dikelilingi oleh kapsula glisson yang dibungkus oleh peritoneum.<sup>42</sup>

Vaskularisasi dari hepar dibagi menjadi dua yaitu dari vena porta hepatis dan arteri hepatica. Kedua pembuluh darah tersebut berada di porta hepatis dan kemudian bercabang untuk mendarahi seluruh bagian lobus lobus hepar hingga ke perifer dan ruang kapiler hepar atau disebut sinusoid.<sup>42</sup>

Pada porta hepatis terdapat duktus yang mengalirkan cairan empedu yang dihasilkan hepar kemudian didistribusikan oleh kapiler empedu yang berada di

sekeliling sel hepar yang disebut kanalikuli. Duktus tersebut mengantarkan cairan empedu ke kantong empedu untuk disimpan.<sup>42</sup>

Persarafan dari hepar didapat dari *plexus hepaticus* yang mengandung serabut saraf simpatis dari T7-T10. Kemudian *plexus hepaticus* bersinaps dengan *plexus coeliacus*, nervus vagus dextra dan sinistra, serta nervus phrenicus dextra.<sup>41</sup>

### **2.5.2 Fisiologi Hepar**

Hepar merupakan organ yang sangat penting bagi tubuh kita. Hepar merupakan organ metabolik, fungsi metaboliknya adalah memetabolisme karbohidrat, protein, lemak, dan obat sesuai dengan kebutuhan tubuh kita.<sup>42</sup> Selain itu, hepar memiliki fungsi sebagai tempat penyimpanan beberapa zat seperti glikogen, lemak, dan beberapa vitamin seperti vitamin A,D,E, dan K, hepar juga menyimpan racun yang tidak dapat didetoksifikasi dan diekskresikan oleh tubuh agar tidak menyebar ke organ organ lainnya<sup>42</sup>.

Fungsi penting hepar lainnya yaitu fungsi sekresi, hepar mensekresikan cairan empedu yang penting bagi sistem pencernaan tubuh. Cairan empedu berfungsi untuk emulsifikasi dan absorpsi lemak. Cairan empedu yang disekresi oleh hepar sekitar 1 liter per hari dan disimpan oleh kantong empedu lewat duktus hepatikus kanan dan kiri dan duktus hepatikus komunis.<sup>41,42</sup>

Selain sekresi, hepar juga mengekskresi bakteri, eritrosit dan leukosit yang sudah tua dan rusak. Fungsi detoksifikasi dari obat obatan maupun racun yang dikonsumsi juga dipegang oleh hepar. Hepar juga mendegradasi zat-zat sisa hormon.<sup>42</sup>

Sintesis protein plasma yang digunakan untuk pembekuan darah, dan transpor steroid, kolesterol, dan hormon tiroid dalam darah juga merupakan tanggung jawab dari hepar.<sup>42</sup>

## **2.6 SGOT**

Sel-sel hepar mengandung beberapa enzim yang dialirkan menuju serum darah dan kadarnya dapat diukur. Enzim-enzim tersebut antara lain *Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT), *Serum Glutamic Pyruvic Transaminase* (SGPT), dan *gamma glutamiltransferase*.<sup>43</sup>

*Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase* (SGOT) merupakan suatu enzim yang terkandung di hepar, otot jantung, otot rangka, ginjal, dan pankreas. SGOT terdapat lebih banyak di jantung daripada di hepar. SGOT terdapat pada sitoplasma dan mitokondria, dan memiliki waktu paruh dalam darah sekitar 12-22 jam.<sup>44</sup>

SGOT dapat berfungsi sebagai pacuan dalam menunjukkan adanya kerusakan sel-sel yang mengandung SGOT dan tingkat keparahannya.<sup>43</sup>

Kadar SGOT dalam serum dapat diperiksa dengan metode kalorimetrik atau spektrofotometrik untuk hasil yang lebih teliti. Kadar normal SGOT serum sekitar 5-40 U/ liter.<sup>44</sup>

### **2.6.1 Kenaikan Kadar SGOT**

Peningkatan kadar SGOT terjadi apabila adanya pelepasan enzim tersebut ke peredaran darah secara intraseluler akibat adanya nekrosis maupun kerusakan sel hepar. Peningkatan enzim SGOT bisa sangat bermakna apabila kerusakan didominasi

kerusakan mitokondria, karena SGOT terdapat pada sitoplasma dan mitokondria. Peningkatan SGOT juga dapat meningkat hingga 20-100 kali lipat apabila kerusakan sel hepar disebabkan oleh toksisitas atau infeksi.<sup>18,45</sup>

Peningkatan kadar SGOT tidak hanya mengindikasikan kerusakan sel hepar, namun dapat juga mengindikasikan kerusakan sel non hepatic. Pada kerusakan peradangan yang akut, peningkatan sensitivitas dari SGOT tidak terlalu kuat sehingga peningkatan kadar tidak langsung meningkat. Sedangkan pada neoplasma dan infark miokard, terjadi peningkatan yang tegas, dan terjadi peningkatan sedang pada sirosis hepatis.<sup>45</sup>

## **2.7 Hubungan Kombinasi Analgesik Parasetamol dan Tramadol terhadap kadar SGOT**

Kombinasi analgesik merupakan suatu cara untuk mengurangi tingkat nyeri pada pasien dengan nyeri sedang maupun berat. Seperti pada WHO dalam penenganan nyeri yang dirangkum dalam *Three step ladder*.<sup>4</sup>

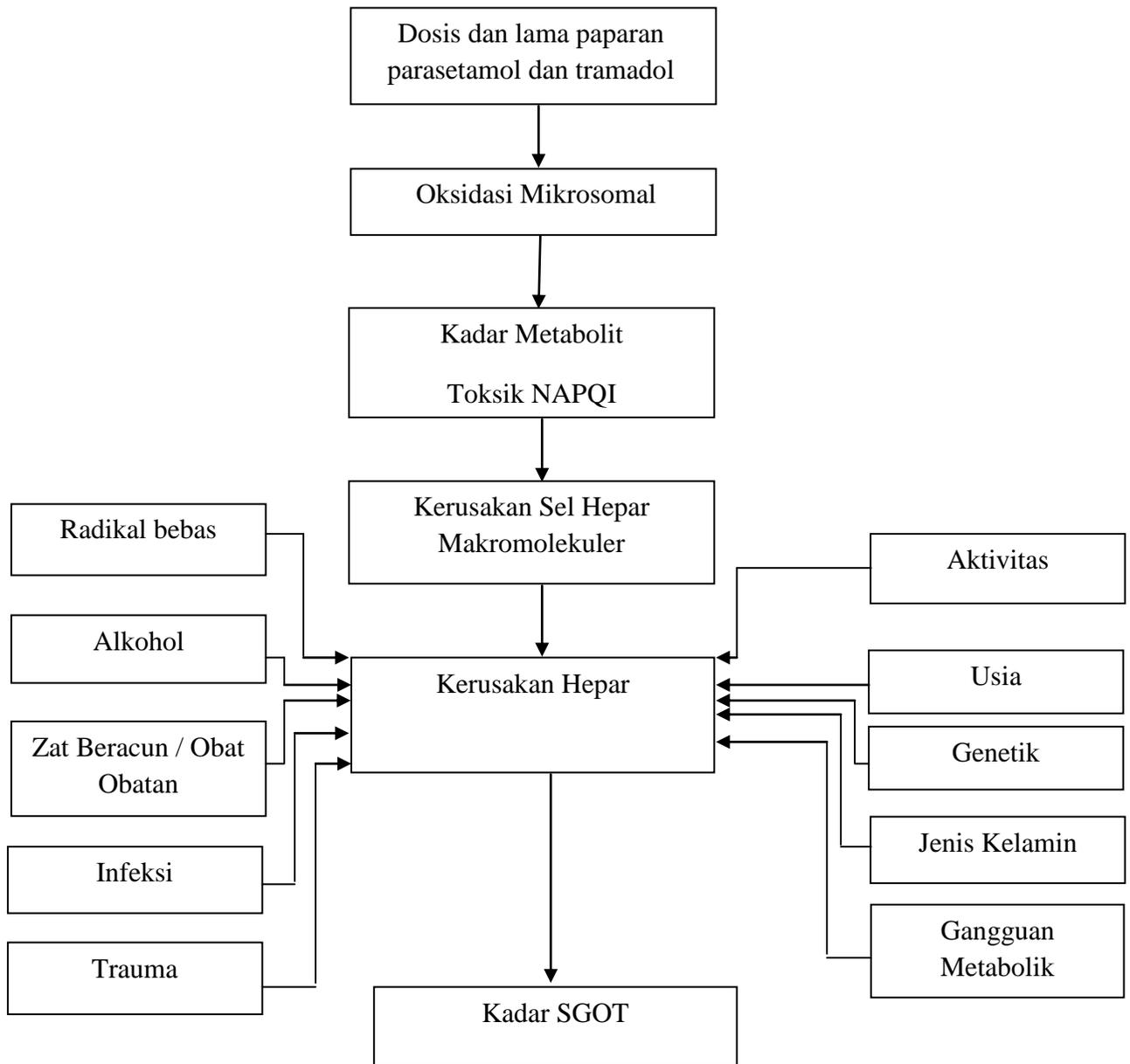
Kombinasi analgesik dua obat atau lebih dengan mekanisme kerja yang sama kurang ideal karena tidak akan memberikan keuntungan tambahan namun meningkatkan efek sampingnya dan menambah konsekuensi yang serius. Kombinasi yang cukup ideal dilakukan yaitu kombinasi antara NSAID atau parasetamol dengan analgesik narkotika atau opioid.<sup>46</sup>

Sinergisme kombinasi parasetamol dan tramadol yang memiliki mekanisme kerja yang berbeda menunjukkan bukti yang positif. Kombinasi analgesik tersebut

terbukti efektif untuk mengatasi nyeri akut pasca operasi dental, ortopedi dan operasi abdominal, fibromyalgia, migraine, dan lain lain.<sup>46</sup>

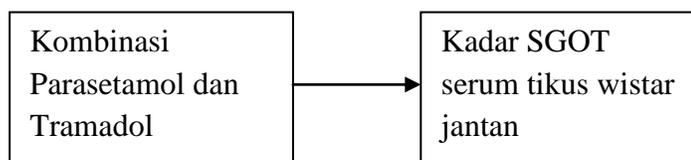
Parasetamol dan tramadol merupakan obat-obatan yang dimetabolisme oleh hepar. Sehingga penggunaan dari keduanya harus diawasi terutama pada pasien dengan gangguan fungsi hati. Saat ini belum ada penelitian yang menunjukkan hubungan penggunaan analgesik kombinasi parasetamol dan tramadol terhadap kadar SGOT serum.<sup>37</sup>

## 2.8 Kerangka Teori



Gambar 4 . Kerangka Teori

## 2.9 Kerangka Konsep



**Gambar 5.** Kerangka Konsep

## 2.10 Hipotesis

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

