

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Nyeri

Nyeri merupakan masalah kesehatan yang kompleks, dan merupakan salah satu alasan utama seseorang datang untuk mencari pertolongan medis. Nyeri dapat mengenai semua orang tanpa memandang jenis kelamin, umur, ras, status sosial, dan pekerjaan.³

Nyeri adalah pengalaman sensori, emosional, dan kognitif yang tidak menyenangkan.⁴ Nyeri secara deskriptif dapat dikategorikan menjadi nyeri ringan, nyeri sedang, dan nyeri berat. Skala nyeri dihitung dengan skala numerik dari 0-10 berdasarkan gangguan nyeri dengan fungsi. Skala 0 mengindikasikan tidak ada nyeri, skala nyeri 1-4 mengindikasikan nyeri sedang, skala 5-6 mengindikasikan nyeri sedang, dan skala 7-10 mengindikasikan nyeri berat.⁵

Nyeri menurut patofisiologinya di kelompokkan menjadi dua kategori yaitu nyeri akut dan nyeri kronik.⁶ Analgesik adalah obat pengendali nyeri yang paling sering digunakan. Terdapat tiga kelompok obat nyeri yaitu analgesik non opioid, analgesik opioid dan antagonis serta antagonis opioid.³

2.1.1 Nyeri Akut

Nyeri akut adalah rasa nyeri yang timbul bila terjadi kerusakan jaringan tubuh. Nyeri ini akan hilang setelah penyembuhan luka seperti semula. Nyeri akut mudah dikenal karena selalu diikuti oleh aktifitas saraf otonom yaitu berupa : takikardi, pucat, hipertensi, keringat dingin, dan midriasis.¹⁶ Nyeri akut berlangsung kurang dari 3 bulan, merupakan respon simpatis. Nyeri akut meliputi

nyeri somatik (Sumber nyeri berasal dari kulit, tulang, sendi, otot atau jaringan penghubung) atau nyeri *visceral* (Berasal dari organ dalam seperti usus besar atau pankreas). Opioid merupakan bahan yang paling efektif dalam mengobati komponen nosiseptor dari nyeri akut.⁶

2.1.2 Nyeri Kronik

Nyeri kronik adalah nyeri yang berlangsung lebih dari 3 bulan dan nyeri yang menetap walaupun kerusakan jaringan sudah sembuh, atau nyeri yang menetap yang tidak diketahui penyebabnya.¹⁶ Nyeri kronik terjadi akibat proses input sensorik yang abnormal oleh SSP atau perifer. Terdapat sejumlah besar sindroma nyeri neuropatik yang seringkali sulit diatasi (misalnya, nyeri punggung bawah, nyeri diabetik, nyeri akibat kanker, luka pada spinal cord). Sifat nyeri dapat hilang timbul atau menetap. Nyeri kronik dapat dibagi menjadi 4 sub tipe:

- 1) Nyeri yang menetap lebih dari waktu sembuh normal untuk luka akut.
- 2) Nyeri akibat penyakit kronik.
- 3) Nyeri yang tidak jelas organ penyebabnya.
- 4) Nyeri akut maupun kronik yang disebabkan oleh penyakit kanker.⁶

2.2 Analgesik

Analgesik adalah senyawa yang dapat menekan fungsi SSP secara selektif, digunakan untuk mengurangi rasa sakit tanpa mempengaruhi kesadaran. Analgesik bekerja dengan meningkatkan nilai ambang persepsi rasa sakit.⁶

Berdasarkan atas cara kerja farmakoginya, analgesik dibagi dalam 2 kelompok besar, yakni:

1) Analgesik non narkotik

Analgesik non narkotik terdiri dari obat-obat yang tidak bersifat narkotik dan tidak bekerja sentral. Analgesik anti radang, analgesik antipiretik, serta analgesik NSAID merupakan salah satu kelompok obat yang paling banyak diresepkan dan juga digunakan tanpa resep dokter. Obat-obat ini merupakan suatu kelompok obat yang heterogen.⁶

Golongan obat ini menghambat enzim siklooksigenase sehingga konversi asam arakidonat menjadi PGG₂ terganggu. Setiap obat menghambat siklooksigenase dengan kekuatan dan selektivitas yang berbeda.⁶

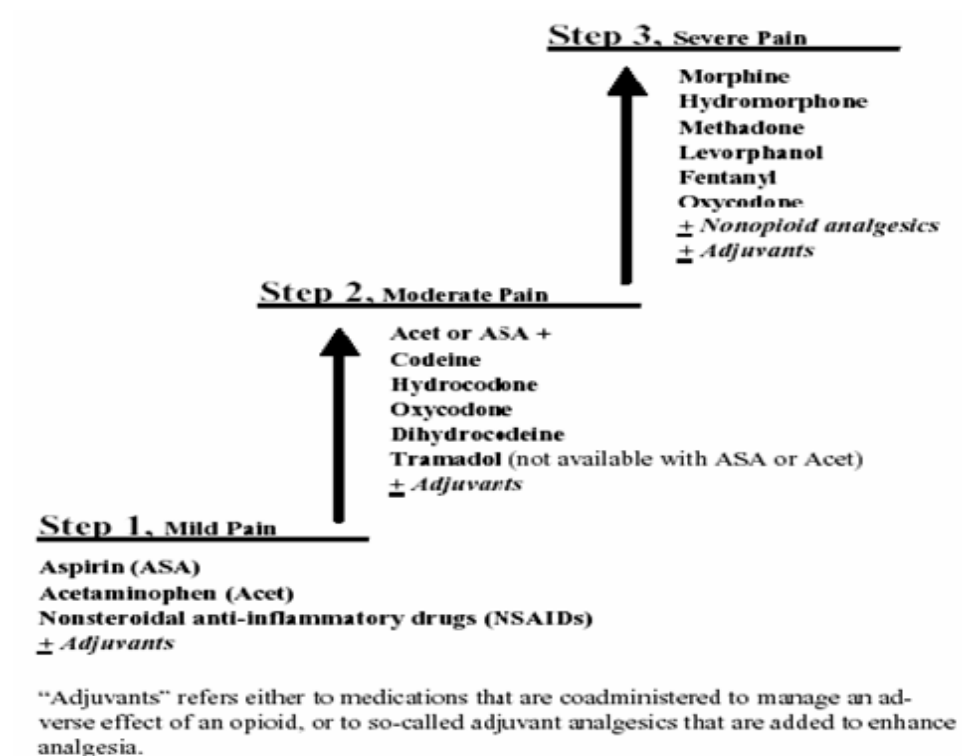
2) Analgesik narkotik

Analgesik narkotik digunakan untuk meredakan rasa nyeri hebat, seperti pada fraktur dan kanker. Analgesik narkotik adalah senyawa yang dapat menekan fungsi sistem saraf pusat secara selektif, digunakan untuk mengurangi rasa sakit, yang sedang ataupun berat, seperti rasa sakit yang disebabkan oleh penyakit kanker, serangan jantung akut, sesudah operasi atau penyakit ginjal. Analgesik narkotik sering juga digunakan untuk pramedikasi anestesi, bersama-sama digunakan dengan atropin untuk mengontrol sekresi.⁶

Aktivitas analgesik narkotik jauh lebih besar dibandingkan dengan golongan analgesik non narkotik, sehingga disebut pula analgesik kuat. Golongan ini pada umumnya menimbulkan euforia sehingga banyak disalah gunakan. Pemberian obat secara terus menerus dapat menimbulkan ketergantungan fisik dan mental atau kecanduan, dan efek ini terjadi secara cepat. Kelebihan dosisnya dapat menyebabkan kematian karena terjadinya depresi pernafasan.⁶

Obat adalah bentuk pengendali nyeri yang paling sering digunakan. Terdapat tiga kelompok obat nyeri yaitu analgesik non opioid, analgesik opioid dan antagonis serta antagonis opioid.³

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.⁶



Gambar 1. *Three steps analgesic ladder* WHO¹⁷

2.2.1 Parasetamol

Parasetamol merupakan obat analgesik non narkotik dengan cara kerja menghambat sintesis prostaglandin terutama di SSP.¹⁸ Parasetamol merupakan metabolit aktif dari fenasetin yang mempunyai efek analgesik dan antipiretik. Efek

antipiretik ditimbulkan oleh gugus aminobenzen. Obat ini tidak mempunyai efek anti inflamasi yang bermakna, tetapi banyak digunakan sebagai analgesik ringan.¹⁹

Penggunaan parasetamol sebagai analgetik dan antipiretik telah dikenal oleh masyarakat umum dan banyak dijual bebas di pasaran. Obat ini bersifat aman jika dipergunakan dalam dosis yang tepat.²⁰ Di Indonesia, menurut ISO tahun 2006 terdapat 305 merek obat yang berisi kandungan parasetamol, baik sebagai obat tunggal maupun kombinasi dengan obat lain. Hal ini menyebabkan parasetamol dengan mudah dapat disalahgunakan dengan pemakaian dosis yang berlebihan. Tidak mengherankan bila parasetamol merupakan salah satu diantara obat-obatan yang paling banyak menyebabkan overdosis dan keracunan di masyarakat.²¹

Parasetamol dilaporkan mampu menyebabkan hepatotoksisitas langsung pada sel hepar. Parasetamol (N-acetyl para aminophenol) mempunyai efek analgetik – antipiretik yang ditimbulkan oleh gugus aminobenzen. Parasetamol dengan dosis 10 gam dilaporkan dapat menimbulkan nekrosis hati (hepatotoksisitas), yang ditandai dengan kenaikan kadar Serum Glutamat Oxaloasetat Transaminase (SGOT), Serum Glutamat Piruvat Transaminase (SGPT), kadar bilirubin serum, enzim laktat dehidrogenase, serta perpanjangan masa protrombin.²⁰

Parasetamol diabsorpsi cepat dan sempurna melalui saluran cerna. Konsentrasi tinggi dalam plasma dicapai dalam waktu setengah jam dan masa paruh plasma antara 1-3 jam. Dalam plasma 25 % parasetamol terikat protein plasma dan sebagian dimetabolisme enzim mikrosom hati. Sebagian parasetamol (80%) dikongjugasikan dengan asam glukoronat dan sebagian kecil lainnya dengan asam

sulfat. Pada dosis terapi, 5-15% parasetamol biasanya akan diubah oleh sitokrom P450 menjadi metabolit yang sangat reaktif, N-asetil-p-benzoquinoneimine (NAPQI). Biasanya NAPQI secara cepat didetoksifikasi oleh cadangan glutathion sel. Glutathion dalam bentuk pereduksi aktifnya mengandung gugus sulfenil yang akan berikatan dengan NAPQI. Reaksi tersebut menghasilkan pembentukan konjugat sistein dan asam merkapturat yang akan diekskresikan dalam urin. Pada saat keracunan parasetamol, jumlah dan kecepatan pembentukan NAPQI dapat melebihi kemampuan hepar untuk mengisi kembali persediaan cadangan glutathion. Deplesi glutathion mengakibatkan NAPQI bebas berikatan secara kovalen dengan gugus sistein pada protein. Target utamanya adalah protein mitokondria, yang mengakibatkan kerusakan produksi ATP. Disfungsi mitokondria juga akan menghasilkan Reaktif Oksigen Spesies (ROS) yaitu superoksida / O₂⁻ dan Reaktif Nitrogen Spesies (RNS) yaitu peroksinitrit, yang mengakibatkan terjadinya stres oksidatif. Stres oksidatif inilah yang menyebabkan terjadinya hepatotoksisitas. Jenis kerusakan hati karena keracunan parasetamol adalah nekrosis sel hati, yang ditandai dengan pembengkakan sel, kebocoran membran plasma, disintegrasi nukleus, dan masuknya sel-sel radang.²²

1) Indikasi Parasetamol

Indikasi penggunaan parasetamol sebagai antipiretik dan analgesik antara lain adalah untuk meredakan nyeri ringan sampai sedang seperti sakit kepala, sakit gigi, dan menurunkan demam.⁶

2) Kontra Indikasi Parasetamol

Parasetamol tidak boleh diberikan pada orang yang alergi terhadap obat NSAID, menderita hepatitis, gangguan hati atau ginjal, dan alkoholisme. Pemberian parasetamol juga tidak boleh diberikan berulang kali kepada penderita anemia dan gangguan jantung, paru, dan ginjal.⁶

3) Dosis dan Lama Pengaruh Parasetamol

Dosis terapi parasetamol untuk dewasa adalah 0,5-1 g atau (100-150 mg/kgBB) dapat di berikan setiap 4-6 jam dengan dosis maksimal yang dapat diberikan yaitu 4 g dalam satu hari. Untuk anak parasetamol dapat diberikan dengan dosis 10-15 g/kgBB dapat diberikan setiap 4-6 jam dan dengan dosis maksimal 4 g dalam 1 hari. Konsentrasi parasetamol tinggi dalam plasma dalam waktu 30-60 menit dan bertahan dalam waktu 4-6 jam setelah pemakaian.²³

Penggunaan parasetamol dosis 140 mg/kg pada anak-anak dan 6 g pada orang dewasa berpotensi hepatotoksik. Dosis 4 g pada anak-anak dan 15 g pada dewasa dapat menyebabkan hepatotoksitas berat terjadi nekrosis sentrolobuler hati. Dosis lebih dari 20 g bersifat fatal.¹⁸ Hepatotoksik dapat terjadi pada pemberian dosis tunggal 10-15 g (200-250 mg/kgBB).²³

2.2.2 Tramadol

Tramadol hidroklorid (tramadol) adalah suatu obat analgesik golongan opioid sintetik yang bekerja yang secara sentral.²⁴ Rumus kimia dari tramadol adalah (+) cis - 2 - {(dimethylamino)methyl}-1-(3-methoxyphenyl) - cyclohexanol hydrochloride, yang digambarkan sebagai racemic mixture dari dua enansiomer. Efek utama dari obat ini adalah pada reseptor μ dari reseptor opioid dengan afinitas

yang rendah, dengan efek minimal pada reseptor κ dan reseptor δ . Dalam mempengaruhi reseptor opioid μ tramadol menghambat pengambilan kembali dari norepinefrin dan 5-Hidroksitriptamin (5-HT) pada serabut saraf, bersama dengan itu memfasilitasi 5-hidroksitriptamin pada persinap dan mempengaruhi reseptor δ atau κ .²⁵

Tramadol dapat diberikan secara oral, rektal, intramuskular atau intravena. Pada pemberian secara oral, tramadol dengan cepat diabsorpsi dan jika diberikan secara dosis tunggal mempunyai bioavailabilitas 68% dan 90%-100% jika diberikan dengan dosis berulang. Tramadol akan mulai tampak dalam plasma setelah 15-45 menit dan mencapai kadar puncak setelah 2-4 jam. Sebanyak 20% tramadol akan terikat dalam protein plasma dengan waktu paruh eliminasinya adalah 5,1 jam, 1% dari jumlah tramadol yang diberikan akan dapat melewati barrier plasenta. Tramadol dimetabolisme di hati oleh enzim sitokrom p450 dan dipecah menjadi 11 metabolit, melalui proses glukoronidase atau subsequent sulphation. Metabolit M1 (O-desmethyltramadol) adalah metabolit yang mempunyai afinitas lebih tinggi terhadap reseptor opioid dibandingkan dengan bentuk aslinya, dan mempunyai waktu paruh 9 jam. Pada pemberian secara oral, 90% akan dikeluarkan melalui ginjal dan juga feses.²⁵

Tramadol dapat digunakan sebagai analgesik untuk mengatasi nyeri sedang yang akut. Tramadol intravena dan intramuskular kurang lebih memiliki kekuatan 1/10 dari morfin dalam mengatasi nyeri sedang. Pada dosis yang hampir sama pada analgesik, tramadol mempunyai efek lebih ringan di pusat pernafasan dari pada morfin dan tidak dihubungkan dengan potensi ketergantungan yang tinggi.²⁶

1) Indikasi Tramadol

Penggunaan tramadol sering diindikasikan untuk meredakan nyeri sedang hingga berat seperti nyeri akut, nyeri kronik dan nyeri pasca bedah.²⁷

2) Kontra Indikasi Tramadol

Kontra indikasi penggunaan tramadol yaitu pada pasien yang hipersensitif atau alergi terhadap tramadol atau obat dengan kandungan tramadol, pasien dengan kondisi intoksikasi zat opioid, alkohol, hipnotik sedatif, narkotik, psikotropika, dan obat analgesik lain yang bekerja di sistem saraf pusat, pasien dengan faktor risiko kejang, riwayat epilepsi, dan pasien yang sedang menggunakan obat antidepresan golongan *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* (SSRI) dan *Tricyclic Antidepressants* (TCA), obat anti-psikotik, obat golongan *Monoamine Oxydase* (MAO) Inhibitors, dan obat lain yang menurunkan ambang kejang akan meningkatkan risiko terjadinya kejang saat menggunakan tramadol, pasien dengan risiko depresi napas, penggunaan bersama dengan alkohol atau obat lain yang memiliki efek depresi napas dapat mencetuskan atau memperberat depresi napas, ibu hamil, ibu bersalin, dan ibu menyusui.²⁷

3) Dosis dan Lama Pengaruh Tramadol

Untuk pasien dengan nyeri kronis yang tidak memerlukan analgesik kerja cepat dapat dimulai dengan dosis 50 mg kemudian dinaikkan setiap 3 hari sampai 200 mg per hari dapat digunakan setiap 4-6 jam. Untuk pasien yang membutuhkan penanganan nyeri segera, digunakan 50 mg-100 mg bila perlu setiap 4-6 jam dengan maksimum dosis tidak boleh melebihi 400 mg/hari. Efek analgesik tramadol akan

timbul dalam 30-60 menit setelah penggunaan secara oral dan mencapai puncaknya dalam waktu 2-3 jam dengan lama pengaruh selama kurang lebih 6 jam.²⁷

2.2.3 Kombinasi Parasetamol dan Tramadol

Interaksi obat adalah kemampuan satu obat untuk mengubah efek lain, sehingga menghasilkan efek obat yang berbeda, sering dijumpai dan sering diharapkan selama terapi obat. Farmakokinetik dan farmakodinamik dari interaksi obat menghasilkan efek menguntungkan, efek yang tak diinginkan, atau efek toksik.²⁸

Interaksi obat secara farmakokinetik terjadi ketika satu obat mengubah Konsentrasi Plasma (Cp) obat lain. Kebanyakan interaksi obat terjadi ketika satu obat merubah proses penyerapan, distribusi, metabolisme, eliminasi obat lain.²⁸

Interaksi obat secara farmakodinamik terjadi ketika satu obat mengubah efek dari obat kedua tanpa mengubah Cp atau menghilangkan farmakokinetik dari obat kedua. Penyebab paling umum dari interaksi obat meliputi berbagai jenis interaksi yaitu interaksi antagonis obat (kompetitif, nonkompetitif) atau interaksi agonis obat.²⁸

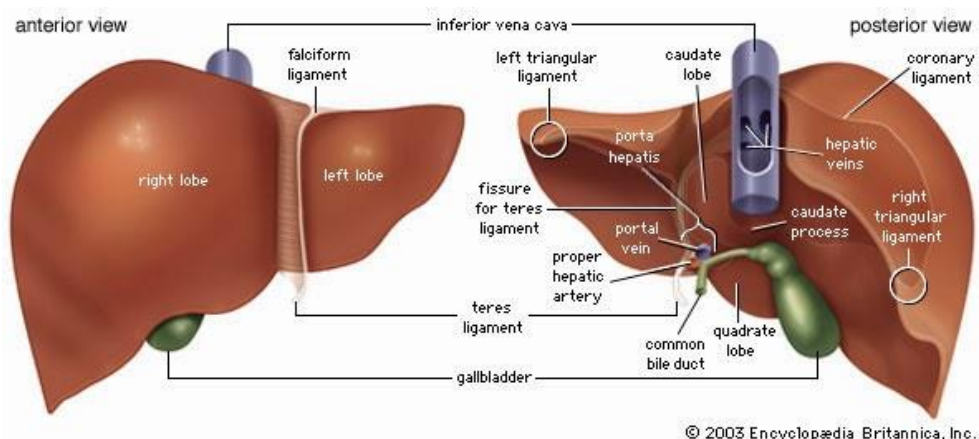
Menurut pedoman umum yang pernah diterbitkan penggunaan klinis obat analgesik kombinasi telah berkembang dalam beberapa tahun terakhir. Salah satu kombinasi analgesik seperti tramadol obat 37,5 mg / parasetamol 325 mg merupakan kombinasi analgesik yang ideal karena kombinasi ini adalah kombinasi analgesik yang paling sering digunakan dan kombinasi yang pemakaiannya telah bukti di berbagai penelitian.²⁹

Analgesik kombinasi parasetamol dan tramadol efektif untuk menangani nyeri dengan derajat sedang sampai berat yang merupakan analgesik langkah kedua dalam tangga analgesik WHO.¹⁰

2.3 Hati

2.3.1 Anatomi dan Fisiologi Hati

Hati merupakan organ terbesar pada tubuh, menyumbang sekitar 2 persen dari berat tubuh total, atau sekitar 1,5 kg pada rata-rata manusia dewasa. Unit fungsional dasar hati adalah lobulus hati, yang berbentuk silindris dengan panjang beberapa milimeter dan berdiameter 0,8 sampai 2 milimeter. Hati manusia mengandung 50.000 sampai 100.000 lobulus.³⁰



Gambar 2. Anatomi Hati ³¹

Hati termasuk salah satu organ vital tubuh. Fungsi utama hati antara lain bertanggung jawab terhadap metabolisme glukosa dan lemak, sintesis protein (albumin, globulin, dan faktor koagulan), ekskresi bilirubin, metabolisme obat dan hormon dan detoksifikasi.³² Berbagai jenis fungsi yang hati tersebut dilakukan oleh hepatosit.³³

Sel-sel hepatosit tersebut terletak di antara sinusoid yang terisi darah dan saluran empedu. Sel kuffer melapisi sinusoid hati dan merupakan bagian penting dari sistem retikuloendotelial tubuh. Darah dipasok melalui vena porta dan arteri hepatica, disalurkan melalui vena sentral, dan kemudian vena hepatica ke dalam vena kava. Saluran empedu mulai berperan sebagai kanalikuli yang kecil sekali yang dibentuk oleh sel parenkim yang berdekatan. Kanalikuli bersatu menjadi duktula, saluran empedu interlobular, dan saluran hati yang lebih besar. Saluran hati utama menghubungkan duktus kistik dari kandung empedu dan membentuk saluran empedu biasa, yang mengalir ke dalam duodenum. Cabang-cabang pembuluh darah vena porta hepatica dan arteri hepatica mengalirkan darahnya ke sinusoid. Hematosit menyerap nutrisi, oksigen, dan zat racun dari darah sinusoid. Di dalam hepatosit zat racun akan dinetralkan sedangkan nutrisi akan ditimbun atau dibentuk zat baru, dimana zat tersebut akan disekresikan ke peredaran darah tubuh.³⁴

Sebagai pusat utama metabolisme ditubuh.¹¹ Peranan hati dalam memetabolisme obat dapat menyebabkan kerusakan pada hati.¹² Kerusakan hati akibat obat adalah kerusakan hati yang berkaitan dengan gangguan fungsi hati yang disebabkan oleh karena terpajan obat atau agen non infeksius lainnya.³⁵ Kerusakan hati yang disebabkan oleh obat merupakan masalah klinis yang sangat berbahaya. Penggunaan obat yang berpotensi hepatotoksik pada pasien dengan gangguan fungsi hepar dapat meningkatkan resiko kerusakan hati.¹¹

Obat-obatan seperti Parasetamol, obat *Human Immunodeficiency Virus* (HIV), troglitazon, anti-konvulsan (seperti valproat), analgesik, antibiotik, dan obat

anti-kanker adalah agen penyebab umum dari *Drug Induced Liver Injury* DILI dengan kematian.¹⁴

Penyebab kerusakan pada hati juga dapat disebabkan oleh virus (HAV, HBV, HCV, HDV, dan HEV yang menular secara fekal-oral, parenteral, seksual, perinatal dan sebagainya). Kerusakan hati adalah akibat efek toksik, alkohol, racun, jamur dan lain-lain.¹²

2.3.2 Hepatotoksik

Drug Induced Liver Injury (DILI) adalah istilah lain dari hepatotoksik yang diinduksi oleh obat.¹¹ Mekanisme penyebab hepatotoksik masih belum diketahui, namun dapat melibatkan dua mekanisme yaitu mekanisme hepatotoksik langsung dan mekanisme reaksi idiosinkratik.³⁶

Mekanisme hepatotoksik langsung terjadi akibat pemakaian dosis obat dan dapat diprediksi. Mekanisme hepatotoksik langsung dapat dialami oleh semua pasien pengguna obat penginduksi hepatotoksik.³⁷

Mekaisme reaksi idiosinkratik terjadi pada sedikit pasien selama terapi obat dan biasanya tidak berhubungan dengan farmakologi obat tersebut.³⁸ Menurut sebab terjadinya, reaksi yang berdasarkan idiosinkrasi ini dapat dibedakan dalam dua golongan yaitu karena reaksi hipersensitivitas dan karena kelainan metabolisme.³⁹

Secara farmakokinetik, setiap obat yang masuk ke dalam tubuh mengalami proses absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi. Ekskresi melalui empedu memungkinkan terjadinya penumpukan xenobiotik pada hepar sehingga dapat menimbulkan efek hepatotoksik.⁴⁰

Jenis jejas pada hepar akibat efek hepatotoksik tidak hanya bergantung pada jenis zat kimia yang terlibat, namun juga lamanya paparan zat tersebut. Efek tersebut dapat terlihat pada adanya perbedaan gambaran mikroskopis hepar. Pada paparan subakut bahan kimia, gambaran yang di temukan biasanya adalah akumulasi lemak, kolestasis, atau nekrosis satu sel (single cell necrosis). Sedangkan gambaran fibrosis dan sirosis menandakan terjadinya proses kronis.⁴⁰

Tanda dini dari hepatotoksik adalah peningkatan enzim-enzim transaminase dalam serum yang terdiri dari Plutamat Piruvat Transaminase (SGPT) serta Glutamat Oxaloasetat Transaminase (SGOT).¹²

Faktor-faktor resiko hepatotoksik yang pernah dilaporkan adalah berusia lanjut, wanita, status gizi buruk, konsumsi alkohol, mempunyai dasar penyakit hati, karier hepatitis B, hypoalbuminemia, pemakaian obat yang tidak sesuai, ras oriental.⁴¹

2.4 Serum Glutamat Piruvat Transaminase (SGPT)

Sel hepar mengandung berbagai enzim, beberapa diantaranya penting untuk diagnostik karena dialirkan ke pembuluh darah, aktifitasnya dapat diukur sehingga dapat menunjukkan adanya penyakit hepar, atau tingkat keparahannya.⁴²

Transaminase adalah sekelompok enzim yang bekerja sebagai biokatalisator dalam proses pemindahan gugusan amino antara suatu asam alfa amino dengan asam alfa keto.⁴³ Serum transaminase adalah indikator yang peka pada kerusakan sel-sel hati.¹⁵

Dua macam enzim transaminase yang sering digunakan dalam menilai penyakit hepar adalah Serum Glutamat Oxaloasetat Transaminase (SGOT) dan Serum Glutamat Piruvat Transaminase (SGPT).⁴²

Serum Glutamat Oxaloasetat Transaminase (SGOT) adalah enzim hepar yang membantu produksi protein. Enzim ini mengkatalisa transfer suatu gugus amino dari aspartat ke α -ketoglutarat menghasilkan oksaloasetat dan glutamat. Selain di hepar, enzim ini juga ditemukan pada organ lain seperti di jantung, otot rangka, otak, dan ginjal. Kerusakan pada salah satu dari beberapa organ tersebut bisa menyebabkan peningkatan kadar pada enzim dalam darah. Kadar normal ada pada kisaran 3-45 U/L. Enzim ini juga membantu dalam mendeteksi nekrosis sel hepar, tapi dianggap petanda yang kurang spesifik untuk kerusakan sel hepar sebab enzim ini juga bisa menggambarkan kelainan pada jantung, otot rangka, otak, dan ginjal. Rasio serum SGOT dengan SGPT bisa digunakan untuk membedakan kerusakan hepar dari kerusakan organ lain.⁴⁴

Serum Glutamat Piruvat Transaminase (SGPT) adalah petanda yang paling sering digunakan pada toksisitas hepar. SGPT merupakan suatu enzim hepar yang berperan penting dalam metabolisme asam amino dan glukoneogenesis. Enzim ini mengkatalisa pemindahan suatu gugus amino dari alanin ke α -ketoglutarat untuk menghasilkan glutamat dan piruvat. Kadar normal berada pada kisaran 0-35 U/L. Peningkatan kadar enzim terjadi pada kerusakan hepar. Pengukuran kadar enzim ini merupakan tes yang lebih spesifik untuk mendeteksi kelainan hepar karena terutama ditemukan dalam hepar. Enzim ini juga ditemukan pada otot skelet dan

jantung, namun aktifitasnya lebih rendah. Enzim ini mendeteksi nekrosis sel hepar.⁴⁵

SGOT adalah enzim sitosolik, sedangkan SGPT adalah enzim mikrosomal, kenaikan enzim-enzim tersebut dapat terjadi akibat kerusakan sel-sel hati oleh virus, obat-obatan atau toksin, karsinoma metastatik, kegagalan jantung, dan penyakit hati granulomatus dan yang disebabkan oleh alkohol.¹⁵ Aktifitas SGOT dan SGPT meningkat pada semua tipe trauma hepar. Peningkatan tertinggi diamati pada trauma hepatoselular, xenobiotik penginduksi nekrosis atau hepatitis karena virus.¹² Adanya ketidak seimbangan antara produksi radikal bebas (senyawa oksigen reaktif) dengan kemampuan pertukaran antioksidan akan menimbulkan stres oksidatif yang juga dapat menimbulkan kerusakan sel sehingga terjadi peningkatan kadar SGOT dan SGPT.⁴²

Jika sel hati normal, maka SGOT dan SGPT tetap berada di dalam sel. Tidak ada atau hanya sedikit yang keluar dari sel dan masuk ke pembuluh darah. Lain halnya jika sel hati rusak dan dindingnya pecah, SGOT dan SGPT akan keluar sel dan masuk ke aliran darah. Akibatnya kadar SGOT dan SGPT yang harusnya tidak ada atau rendah dalam darah menjadi tinggi.⁴⁶

Enzim hepar mempunyai kecepatan pembersihan dari plasma dengan waktu yang berbeda-beda. Waktu paruh dari SGPT adalah 47 jam, sedangkan waktu paruh SGOT adalah 17 jam. Sehingga pada kerusakan akut hepatosit, peningkatan SGOT akan lebih menonjol pada awalnya dikarenakan aktivitas SGOT sitoplasma yang lebih besar dalam hepatosit. Namun dalam 24-48 jam, jika kerusakan hepar terus berlangsung, maka peningkatan SGPT akan lebih terlihat menonjol di bandingkan

SGOT karena waktu paruh SGPT yang lebih panjang dibandingkan SGOT. Namun pada kerusakan sel-sel hepatosit yang sudah semakin meluas umumnya produksi enzim SGOT dan SGPT tidak bertambah.⁴⁰

2.4.1 Efek Parasetamol Terhadap SGPT

Pada penggunaan parasetamol dosis 140 mg/kg pada anak-anak dan 6 g pada orang dewasa berpotensi hepatotoksik. Dosis 4 g pada anak-anak dan 15 g pada dewasa dapat menyebabkan hepatotoksitas berat terjadi nekrosis sentrolobuler hati. Dosis lebih dari 20 g bersifat fatal. Pada alkoholisme, penderita yang mengkonsumsi obat-obat yang menginduksi enzim hati, kerusakan hati lebih berat, hepatotoksik meningkat karena produksi metabolit meningkat.¹⁸ Kerusakan pada hati dapat mengakibatkan peningkatan kadar SGPT didalam darah.⁴⁴

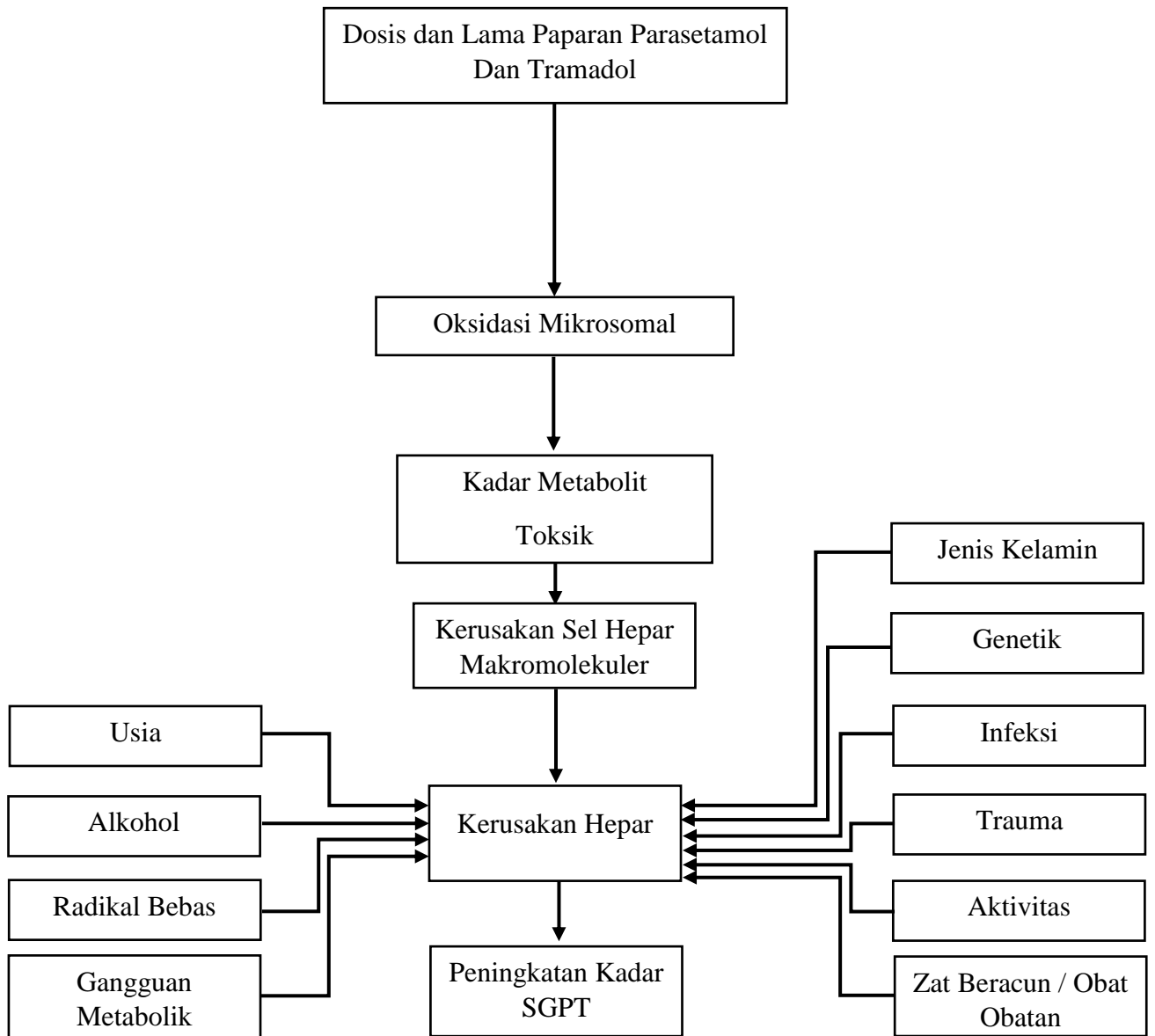
2.4.2 Efek Tramadol Terhadap SGPT

Sebagai analgesik tramadol memiliki efek samping yang pernah dilaporkan seperti kasus pusing, mual, sedasi, mulut kering dan berkeringat setelah pemberian tramadol. Pada sistem pernafasan, tramadol lebih kecil menyebabkan depresi pernafasan dibandingkan dengan opioid yang lain. Frekuensi nafas sedikit dipengaruhi tanpa penurunan *end-tidal* volume. Selain itu, tramadol tidak memicu untuk timbulnya asma. Meskipun secara substansial sistem kardiovaskuler tidak dipengaruhi secara bermakna, namun terdapat kenaikan tekanan darah setelah pemberian secara intravena. Selama tindakan anestesi, pemberian tramadol akan menyebabkan tekanan darah sistolik meningkat 14 – 16 mmHg dan diastolik 10 – 12 mmHg dalam 4 – 6 menit pertama setelah pemberian, dan kerja jantung

meningkat hingga 15 – 20% pada periode yang sama. Pada sistem gastrointestinal, tramadol dapat menyebabkan mual, muntah dan konstipasi.²⁵

Dari beberapa penelitian tramadol dengan dosis terapi di nilai cukup aman untuk hepar, namun tetap dilakukan pengawasan terhadap fungsi hati pasien.⁴⁷ Pada beberapa penelitian yang menguji kadar SGOT dan SGPT dan histopatologi 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.⁴⁸

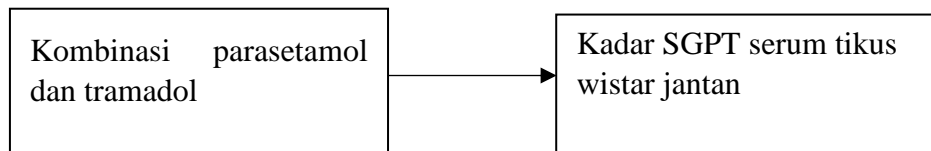
2.5 Kerangka Teori



Gambar 3. Kerangka Teori

2.6 Kerangka Konsep

Dosis analgesik parasetamol, tramadol dan kombinasi :



Gambar 4. Kerangka Konsep

2.7 Hipotesis

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