

## **BAB II**

### **TINJAUAN PUSTAKA**

#### **2.1. Nyeri**

Nyeri merupakan pengalaman sensori, emosional, dan kognitif yang tidak menyenangkan terkait dengan kerusakan jaringan.<sup>1</sup> Nyeri dapat digolongkan menjadi nyeri ringan, nyeri sedang, dan nyeri berat. Skala nyeri dapat dikategorikan menggunakan skala numerik dari 0-10. Skala 0 menunjukkan tidak ada rasa nyeri, skala nyeri 1-4 menunjukkan nyeri sedang, skala 5-6 menunjukkan nyeri sedang, sedangkan skala 7-10 menunjukkan nyeri berat.<sup>15</sup> Nyeri menurut durasi perjalanan penyakitnya dapat dibedakan menjadi dua kategori yaitu nyeri akut dan nyeri kronik.<sup>1617</sup>

##### **2.1.1 Nyeri Akut**

Nyeri akut adalah respon normal fisiologis yang dapat diakibatkan oleh stimulus kuat kimiawi, termal, atau mekanik yang terkait dengan pembedahan, trauma atau penyakit akut. Meskipun nyeri akut merupakan respon normal akibat adanya kerusakan jaringan, namun dapat menyebabkan terjadinya gangguan fisik, psikologis, maupun emosional serta tanpa manajemen yang adekuat dapat berkembang menjadi nyeri kronik.<sup>18</sup> Nyeri akut berlangsung kurang dari 3 bulan.<sup>1617</sup> Nyeri akut dapat menyebabkan hipertensi, takikardia, diaforesis, midriatik, serta pucat.<sup>19</sup>

##### **2.1.2 Nyeri Kronik**

Nyeri kronik merupakan nyeri yang berlangsung lebih dari 3 bulan. Nyeri kronik merupakan nyeri yang seringkali sulit diatasi terutama pada nyeri kanker, nyeri akibat diabetes mellitus, nyeri punggung, serta nyeri pada sistem saraf pusat/perifer. 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 baik akut maupun kronik yang disebabkan oleh kanker.<sup>19</sup>

## **2.2. Analgesik**

Analgesik merupakan substansi farmakologi yang dapat digunakan untuk mengurangi rasa nyeri tanpa menghilangkan kesadaran. Kandungan senyawa yang berada di dalam obat analgetik dapat menekan fungsi SSP secara selektif serta dapat bekerja dengan meningkatkan ambang persepsi rasa sakit.<sup>19</sup>

Obat analgesik dibedakan menjadi 2 macam, yaitu analgesik opioid (narkotik) dan analgesik non opioid (non narkotik).<sup>20</sup>

### **1. Analgesik Non Opioid**

Analgesik non opioid sering disebut sebagai golongan obat analgetika-antipiretik atau *Non Steroid Anti-Inflammatory Drugs* (NSAID) juga dapat dinamakan sebagai analgesik perifer, karena tidak mempengaruhi susunan saraf pusat, tidak menurunkan kesadaran, ataupun mengakibatkan ketagihan. Mekanisme kerja sebagai analgesik yaitu dengan menghambat secara langsung dan selektif enzim-enzim yang mengkatalisis biosintesis prostaglandin, seperti siklooksigenase sehingga mampu mencegah stimulasi reseptor nyeri.<sup>21</sup>

## 2. Analgesik Opioid

Merupakan senyawa yang dapat menekan sistem saraf pusat secara selektif, digunakan untuk mengurangi rasa sakit, yang moderat ataupun berat, seperti rasa sakit yang disebabkan oleh penyakit kanker, serangan jantung akut, sesudah operasi atau penyakit ginjal. Aktivitas analgesik narkotik jauh lebih besar sehingga dapat pula disebut sebagai analgesik kuat. Pemberian obat secara terus menerus umumnya dapat menimbulkan euforia sehingga banyak disalah gunakan. Kelebihan dosis dapat menyebabkan kematian karena terjadinya depresi pernafasan.<sup>19</sup>

### 2.2.1 Parasetamol

Parasetamol merupakan sintesis dari derivatif para aminofenol non-opiat yang digunakan untuk analgesik dan antipiretik. Mekanisme kerja dari parasetamol ini menghambat sintesis prostaglandin terutama di SSP. Secara umum parasetamol digunakan per-oral. Parasetamol sering digunakan sebagai analgesik untuk penatalaksanaan sakit ringan hingga moderat. Parasetamol juga digunakan dalam pengobatan migraine pada kombinasi dengan aspirin dan kafein.<sup>22</sup>

#### 1) Indikasi Parasetamol

Indikasi penggunaan parasetamol sebagai antipiretik serta analgesik untuk meredakan nyeri kepala, sakit gigi serta menurunkan demam

#### 2) Kontra Indikasi Parasetamol

Parasetamol tidak diberikan pada orang dengan alergi terhadap obat NSAID, menderita hepatitis, gangguan hati serta ginjal dan alkoholisme

#### 3) Farmakokinetik

Parasetamol mudah diabsorpsi pada saluran pencernaan, dengan kadar serum puncak dicapai dalam 30-60 menit. Waktu paruh kira-kira 2 jam. Metabolisme di hati, sekitar 3% diekskresi dalam bentuk tidak berubah melalui urin dan 80-90% dikonjugasi dengan asam glukoronik atau asam sulfuric kemudian diekskresi melalui urin dalam satu hari pertama; sebagian di hidroksilasi menjadi N Asetil Benzokuinon yang sangat reaktif dan berpotensi menjadi metabolit berbahaya.<sup>23</sup>

#### 4)Farmakodinamik

Efek analgesik Parasetamol dan Fenasetin serupa dengan Salisilat yaitu menghilangkan atau mengurangi nyeri ringan sampai sedang. Keduanya menurunkan suhu tubuh dengan mekanisme yang diduga juga berdasarkan efek sentral seperti salisilat. Efek anti-inflamasinya sangat lemah, oleh karena itu parasetamol dan fenasetin tidak digunakan sebagai antireumatik. Parasetamol merupakan penghambat biosintesis prostaglandin (PG) yang lemah. Efek iritasi, erosi, dan perdarahan lambung tidak terlihat pada kedua obat ini, demikian juga gangguan pernapasan dan keseimbangan asam basa.<sup>23</sup>

#### 5)Dosis dan Lama Pengaruh Parasetamol

Dosis parasetamol pada anak-anak usia 6-12 tahun : 250 – 500 mg per pemakaian dengan maksimum 2000 mg/hari. Dosis pada dewasa dengan berat badan > 50 kg = 1 gr per pemakaian dengan dosis maksimum 4 gr/ hari. Dosis pada dewasa dengan berat badan 10 – 50 kg = 15 mg/ kgBB per pemakaian dengan dosis maksimum 60 mg/kgBB/hari. Konsentrasi parasetamol dalam plasma dalam waktu 30-60 menit dan bertahan dalam waktu 4-6 jam setelah pemakaian.<sup>24</sup>

### 2.2.2 Morfin

Morfin merupakan alkaloid analgesik yang sangat kuat yang merupakan agen aktif utama pada opium. Dalam farmakologi morfin merupakan obat yang berkhasiat untuk menghilangkan rasa sakit. Morfin bekerja langsung pada sistem saraf pusat. Efek samping dari morfin antara lain adalah penurunan kesadaran, euforia, rasa kantuk, lesu, dan penglihatan kabur. Morfin dapat menimbulkan efek ketergantungan apabila digunakan terus-menerus. Efek analgesik morfin timbul berdasarkan 3 mekanisme : (1) Morfin meninggikan ambang rangsang nyeri; (2) Morfin dapat mempengaruhi emosi, artinya morfin dapat mengubah reaksi yang timbul dikorteks serebri pada waktu persepsi nyeri diterima oleh korteks serebri dari thalamus; (3) Morfin memudahkan tidur dan pada waktu tidur ambang rangsang nyeri meningkat.

#### 1.Indikasi

Morfin dan opioid lain terutama dapat digunakan untuk menghilangkan nyeri hebat yang tidak dapat diobati dengan analgesik non-opioid. Morfin sering diperlukan untuk nyeri yang menyertai : (1) Infark Miokard; (2) Neoplasma; (3) Kolik renal atau kolik empedu; (4) Oklusi akut pembuluh darah perifer, pulmonal atau koroner; (5) Perikarditis akut, pleuritis, dan pneumothorak spontan; (6) Nyeri akibat trauma misalnya luka bakar, fraktur dan nyeri pasca bedah.

#### 2.Farmakokinetik

Efek morfin terjadi pada susunan saraf pusat dan organ yang mengandung otot polos. Efek morfin pada sistem saraf pusat mempunyai dua sifat yaitu depresi dan stimulasi. Digolongkn depresi yaitu analgesia, sedasi, perubahan emosi,

hipoventilasi alveolar. Stimulasi termasuk stimulasi parasimpatis, miosis, mual muntah, hiperaktif reflek spinal, konvulsi dan sekresi hormone anti diuretika.

### 3.Farmakodinamik

Morfin tidak dapat menembus kulit utuh, tetapi dapat menembus kulit yang luka. Morfin juga dapat menembus mukosa, dapat diabsorpsi usus, tetapi efek analgesik setelah pemberian oral jauh lebih rendah daripada efek analgesik yang timbul setelah pemberian parenteral dengan dosis yang sama. Morfin dapat melewati plasenta dan mempengaruhi janin. Ekskresi morfin terutama melalui ginjal.

### 4.Dosis dan Sediaan

Morfin tersedia dalam tablet, injeksi suppositoria. Morfin oral dalam bentuk larutan diberikan teratur dalam tiap 4 jam. Dosis anjuran untuk menghilangkan atau mengurangi nyeri sedang adalah 0,1-0,2 mg/kgBB. Untuk nyeri hebat pada dewasa 1-2 mg intravena dan dapat diulang sesuai yang diperlukan.

## **2.3. Ginjal**

### **2.3.1 Anatomi**

Ginjal merupakan organ berbentuk seperti kacang yang terletak di kedua sisi columna vertebralis. Kedua ginjal terletak retroperitoneal pada dinding abdomen, masing-masing disisi kanan dan sisi kiri columna vertebralis setinggi vertebra T12 sampai vertebra L3. Letak ginjal kanan lebih rendah dibandingkan dengan letak ginjal kiri karena terdapat lobus kanan hati di atasnya



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. Sedangkan persarafan ginjal berasal dari pleksus aorticorenalis yang tersebar sepanjang cabang-cabang arteri dan vena renalis.<sup>25</sup>

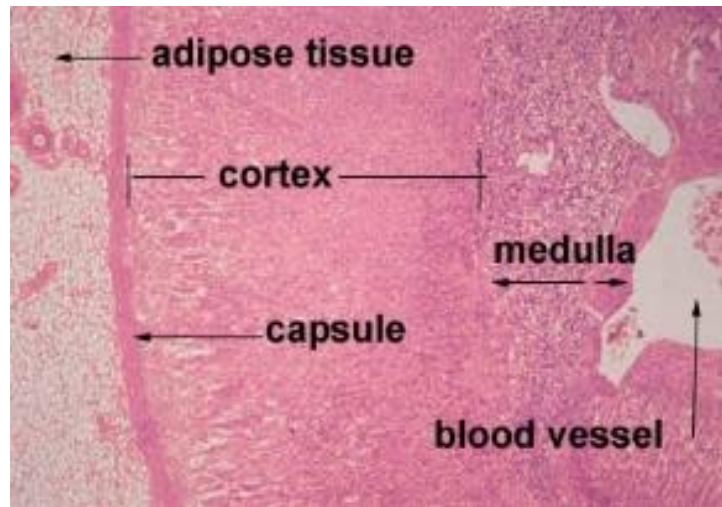
### **2.3.2 Histologi**

Ginjal memiliki tiga lapisan. Lapisan terdalam merupakan kapsul ginjal. Kapsul ginjal berwarna transparan dan halus, serta 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 jaringan lemak yang 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 mengikat ginjal ke struktur di sekelilingnya.

Struktur dasar dan fungsional dari ginjal adalah nefron. Nefron berfungsi untuk filtrasi, ekskresi dan resorpsi. Setiap nefron terdiri dari korpuskulum renalis serta 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 hanya korpuskulum renalis yang dapat ditemukan di korteks. Korteks kemudian dibagi menjadi zona luar dan



zona dalam berdasarkan distribusi dari korpuskulum. Lobulus renal terdiri dari satu medulla ray dan jaringan korteks yang mengelilinginya.<sup>27</sup>



**Gambar 2.** Histologi Ginjal<sup>28</sup>

### 2.3.3 Fisiologi

Masing-masing ginjal manusia terdiri dari sekitar satu juta nefron yang masing-masing dari nefron tersebut memiliki tugas untuk membentuk urin. Ginjal tidak dapat membentuk nefron baru, oleh sebab itu, pada trauma, penyakit ginjal, atau penuaan ginjal normal akan terjadi penurunan jumlah nefron secara bertahap. Setelah usia 40 tahun, jumlah nefron biasanya menurun setiap 10 tahun. Berkurangnya fungsi ini seharusnya tidak mengancam jiwa karena adanya proses adaptif tubuh terhadap penurunan fungsi faal ginjal.<sup>29</sup>

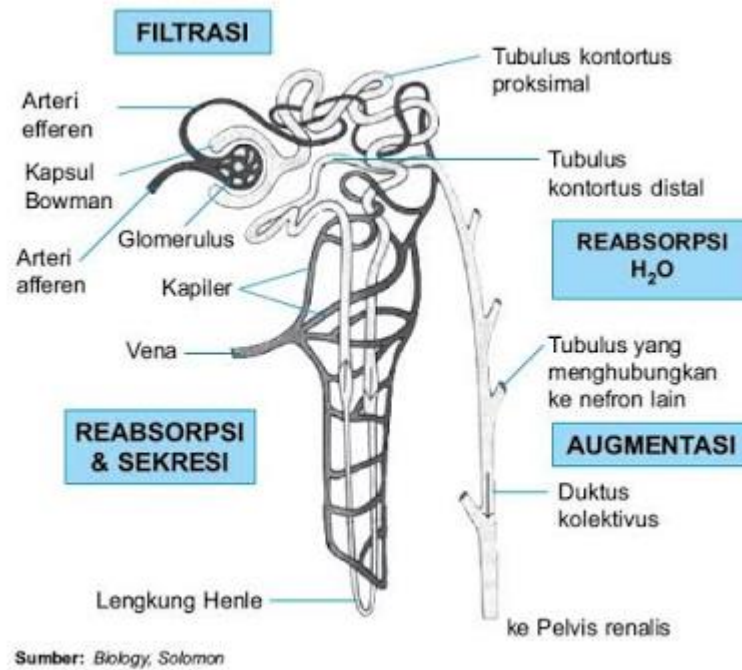
Setiap nefron memiliki 2 komponen utama yaitu glomerulus dan tubulus. Glomerulus (kapiler glomerulus) dilalui sejumlah cairan yang difiltrasi dari darah sedangkan tubulus merupakan saluran panjang yang mengubah cairan yang telah difiltrasi menjadi urin dan dialirkan menuju keluar ginjal. Glomerulus tersusun dari jaringan kapiler glomerulus bercabang dan beranastomosis yang mempunyai

tekanan hidrostatis tinggi (kira-kira 60mmHg), dibandingkan dengan jaringan kapiler lain.<sup>29</sup>

Kapiler-kapiler glomerulus dilapisi oleh sel-sel epitel dan seluruh glomerulus dilingkupi dengan kapsula Bowman. Cairan yang difiltrasi dari kapiler glomerulus masuk ke dalam kapsula Bowman dan kemudian masuk ke tubulus proksimal, yang terletak pada korteks ginjal. Dari tubulus proksimal kemudian dilanjutkan dengan ansa Henle (Loop of Henle). Pada ansa Henle terdapat bagian yang desenden dan asenden. Pada ujung cabang asenden tebal terdapat makula densa. Makula densa juga memiliki kemampuan kosong untuk mengatur fungsi nefron. Setelah itu dari tubulus distal, urin menuju tubulus rektus dan tubulus koligenes modular hingga urin mengalir melalui ujung papilla renalis dan kemudian bergabung membentuk struktur pelvis renalis.<sup>29</sup>

Terdapat 3 proses dasar yang berperan dalam pembentukan urin yaitu filtrasi glomerulus reabsorpsi tubulus, dan sekresi tubulus. Filtrasi dimulai pada saat darah mengalir melalui glomerulus sehingga terjadi filtrasi plasma bebas-protein menembus kapiler glomerulus ke kapsula Bowman. Proses ini dikenal sebagai filtrasi glomerulus yang merupakan langkah pertama dalam pembentukan urin. Setiap hari terbentuk rata-rata 180 liter filtrat glomerulus. Dengan menganggap bahwa volume plasma rata-rata pada orang dewasa adalah 2,75 liter, hal ini berarti seluruh volume plasma tersebut difiltrasi sekitar enam puluh lima kali oleh ginjal setiap harinya. Apabila semua yang difiltrasi menjadi urin, volume plasma total akan habis melalui urin dalam waktu setengah jam. Namun, hal itu tidak terjadi karena adanya tubulus-tubulus ginjal yang dapat mereabsorpsi kembali zat-zat yang

masih dapat dipergunakan oleh tubuh. Perpindahan zat-zat dari bagian dalam tubulus ke dalam plasma kapiler peritubulus ini disebut sebagai reabsorpsi tubulus. Zat-zat yang direabsorpsi tidak keluar dari tubuh melalui urin, tetapi diangkut oleh kapiler peritubulus ke sistem vena dan kemudian ke jantung untuk kembali diedarkan. Dari 180 liter plasma yang difiltrasi setiap hari, 178,5 liter diserap kembali, dengan 1,5 liter sisanya terus mengalir melalui pelvis renalis dan keluar sebagai urin. Secara umum, zat-zat yang masih diperlukan tubuh akan direabsorpsi kembali sedangkan yang sudah tidak diperlukan akan tetap bersama urin untuk dikeluarkan dari tubuh. Proses ketiga adalah sekresi tubulus yang mengacu pada perpindahan selektif zat-zat dari darah kapiler peritubulus ke lumen tubulus. Sekresi tubulus merupakan rute kedua bagi zat-zat dalam darah untuk masuk ke dalam tubulus ginjal. Cara pertama adalah dengan filtrasi glomerulus dimana hanya 20% dari plasma yang mengalir melewati kapsula Bowman, sisanya terus mengalir melalui arteriol eferen ke dalam kapiler peritubulus. Beberapa zat, mungkin secara diskriminatif dipindahkan dari plasma ke lumen tubulus melalui mekanisme sekresi tubulus. Melalui 3 proses dasar ginjal tersebut, terkumpullah urin yang siap untuk diekskresi.<sup>29</sup>



**Gambar 3.** Fisiologi Ginjal<sup>30</sup>

#### 2.4. Ureum Ginjal

Ureum merupakan salah satu produk dari pemecahan protein dalam tubuh yang disintesis di hati dan 95% dibuang oleh ginjal serta sisanya 5% dalam feses. Secara normal kadar ureum dalam darah adalah 7-25 mg dalam 100 mililiter darah. Kadar ureum sering disebut sebagai Blood Urea Nitrogen (BUN) dan jika akan dikonversi menjadi ureum maka rumus yang dipergunakan adalah :

$$\text{UREUM} = 2,2 \times \text{BUN (milligram per desiliter)}$$

Urea merupakan hasil sintesa ammonia di hati, yang dilepaskan oleh deaminasi asam amino dari katabolisme protein endogen atau dari ammonia 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 melalui tubulus. Konsentrasi serum urea dapat dipengaruhi oleh tingkat produksi urea, tingkat filtrasi glomerular, dan laju aliran air melalui ginjal serta peningkatan kadar urea dapat dikategorikan menjadi prerenal, renal, atau post renal.<sup>31</sup>

Pada pengukuran konsentrasi urea darah, bila ginjal tidak cukup mengeluarkan ureum maka ureum darah meningkat diatas kadar normal 20-40 mg/cc darah karena filtrasi glomerulus harus turun sampai 50% sebelum kenaikan kadar urea darah terjadi. Meningkatnya kadar urea darah *BUN (Blood Urea Nitrogen)* serta kreatinin merupakan salah satu indikasi kerusakan pada ginjal. Kadar ureum normal adalah kurang dari 40 mg/dl, jika kadar ureum darah sudah lebih dari 150 mg/dl maka dapat mengalami (uremia) keracunan ureum darah.<sup>31</sup>

## **2.5. Pengaruh Parasetamol terhadap Kadar Ureum**

Penelitian mengenai penggunaan parasetamol terhadap manusia dan hewan telah banyak menunjukkan bahwa penggunaan parasetamol berlebihan dapat menyebabkan kerusakan fungsi ginjal. Mekanisme toksisitas parasetamol pada ginjal belum dapat dipahami dengan baik. Mekanisme kerja parasetamol didapat dari inhibisi selektif pada COX-3, varian dari COX-1 yang diproduksi dari inhibisi sentral sintesis prostaglandin.

Efek samping pada ginjal sebagian besar disebabkan oleh karena adanya penurunan aliran darah ginjal yang disebabkan oleh karena adanya vasokonstriksi serta vasodilatasi yang diperantarai oleh prostaglandin ginjal dan menyebabkan terjadinya penurunan GFR.<sup>10</sup>

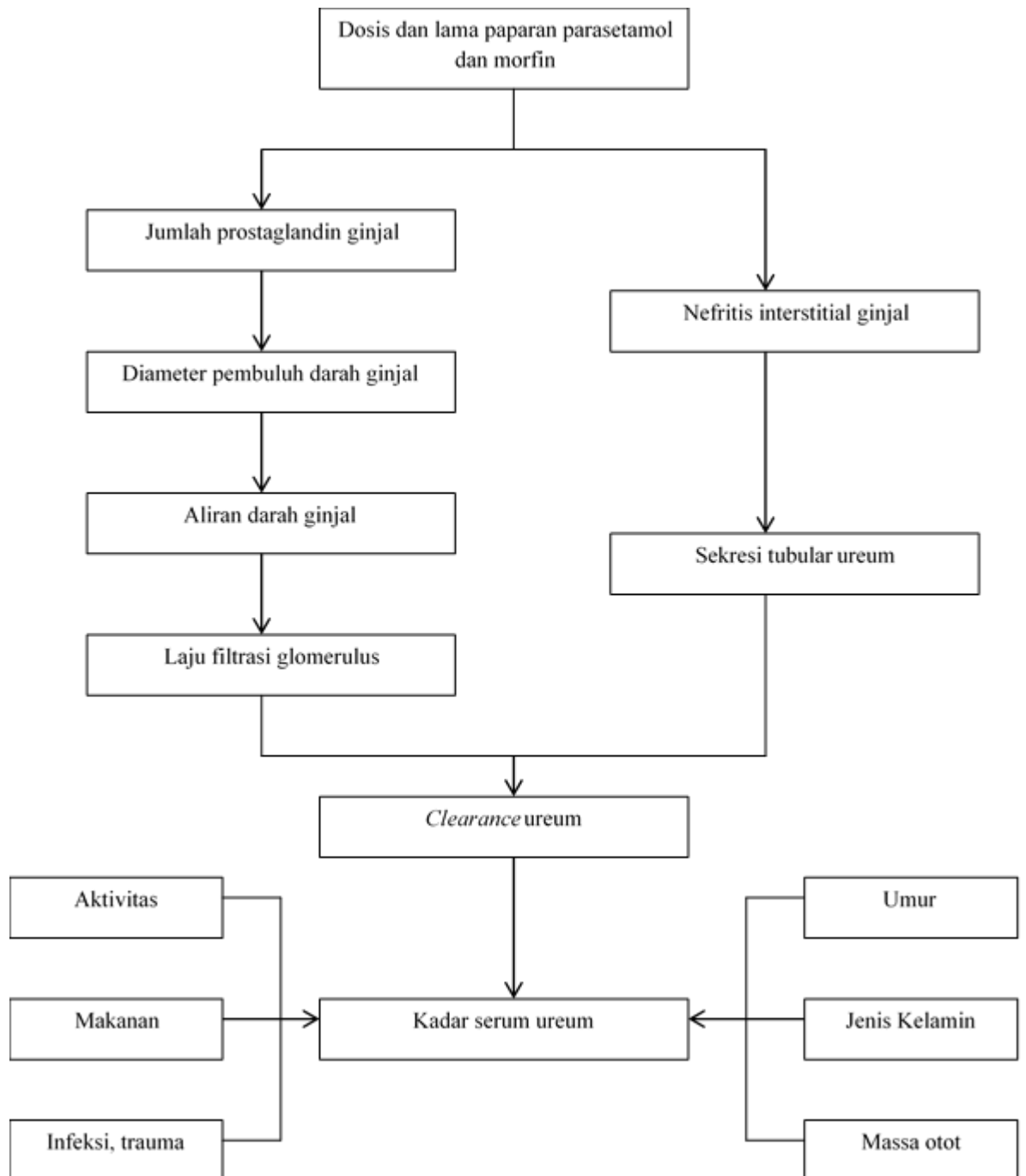
## **2.6. Pengaruh Morfin terhadap Kadar Ureum**

Morfin merupakan senyawa golongan opioid yang paling banyak dipelajari. Morfin dimetabolisme di hati menjadi morphine-3 glucuronide (M3G) (55%), morphine-6 –glucuronide (M6G) (10%), dan normorphine (4%), dimana semua hasil metabolisme tersebut akan diekskresi di ginjal.<sup>32</sup>

Beberapa studi mengemukakan bahwa penggunaan morfin yang sewajarnya memiliki efek toksik yang minimal pada fungsi ginjal dimana fungsi ginjal yang dilihat adalah jumlah ekskresi dari urea dan kreatinin yang dikeluarkan via urine pada percobaan menggunakan tikus wistar.<sup>33</sup>

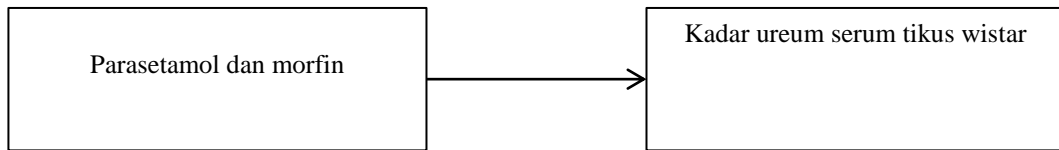
Namun apabila penggunaan morfin ini berlebihan dapat menyebabkan terjadinya akumulasi senyawa morphine- 6- glucuronide (M6G) yang dimana pada beberapa pasien akan mengalami penurunan fungsi ginjal serta dapat berefek secara hormonal maupun neural melalui mekanisme pada sistem saraf pusat dan perifer.<sup>32</sup>

## 2.7. Kerangka Teori



**Gambar 4.** Kerangka Teori

## 2.8. Kerangka Konsep



**Gambar 5.** Kerangka Konsep

## 2.9. Hipotesis

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



