

## **PENGARUH PEMBERIAN ANALGESIK KOMBINASI PARASETAMOL DAN TRAMADOL TERHADAP KADAR KREATININ SERUM TIKUS WISTAR**

Gianita Puspita Dewi<sup>1</sup>, Taufik Eko Nugroho<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Mahasiswa Program Pendidikan S-1 Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

<sup>2</sup>Staf Pengajar Anestesiologi, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro  
Jl. Prof. H. Soedarto, SH., Tembalang -Semarang 50275, Telp. 02476928010

### **ABSTRAK**

**Latar Belakang :** Kombinasi parasetamol dan tramadol merupakan analgesik kombinasi yang ideal dan efektif dalam menangani nyeri derajat sedang sampai berat. Keduanya bekerja pada mekanisme berbeda yang secara sinergis memberikan potensi yang lebih baik dalam penanganan nyeri. Dibalik keunggulan tersebut, obat ini juga memiliki potensi efek samping, salah satunya terhadap ginjal.

**Tujuan :** Mengetahui pengaruh pemberian analgesik kombinasi parasetamol dan tramadol terhadap kadar kreatinin serum tikus wistar.

**Metode :** Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain *Post Test Only Control Group Design*. Sampel adalah 28 ekor tikus wistar dengan kriteria tertentu, dibagi secara acak menjadi 4 kelompok yaitu kelompok kontrol, kelompok pemberian parasetamol 9 mg, kelompok pemberian tramadol 0,9 mg, dan kelompok pemberian kombinasi parasetamol 9 mg dan tramadol 0,9 mg. Pemberian dilakukan secara oral dengan sonde lambung sebanyak 3 kali sehari selama 14 hari. Hari ke-15, dilakukan pengambilan darah melalui pembuluh darah retroorbita untuk diukur kadar kreatinin serum. Uji statistik menggunakan uji ANOVA dan Post-Hoc.

**Hasil :** Hasil penelitian diperoleh dari uji statistik dimana tidak terdapat peningkatan kadar *kreatinin* serum yang bermakna pada tikus wistar yang mendapat pemberian parasetamol dibandingkan kelompok kontrol ( $p = 0,117$ ), kelompok pemberian tramadol dibandingkan kelompok kontrol ( $p = 0,076$ ), kelompok pemberian kombinasi parasetamol dan tramadol dibandingkan kelompok kontrol ( $p = 0,143$ ), kelompok pemberian parasetamol dibandingkan kelompok pemberian tramadol ( $p = 0,816$ ), kelompok pemberian parasetamol dibandingkan kelompok pemberian kombinasi parasetamol dan tramadol ( $p = 0,907$ ), dan kelompok pemberian tramadol dibandingkan kelompok pemberian kombinasi parasetamol dan tramadol ( $p = 0,727$ ).

**Simpulan :** Tidak terdapat perbedaan kenaikan kadar kreatinin serum yang bermakna antara pemberian kombinasi parasetamol dan tramadol dibandingkan dengan kelompok kontrol.

**Kata kunci :** Kombinasi parasetamol dan tramadol, kreatinin serum, nyeri

### **ABSTRACT**

## **PENGARUH PEMBERIAN ANALGESIK KOMBINASI PARASETAMOL DAN TRAMADOL TERHADAP KADAR KREATININ SERUM TIKUS WISTAR**

**Background :** Combination of paracetamol and tramadol is an ideal analgesic combination and **effective** to relieve moderate to severe pain. They act on different mechanism of action that synergistically giving a better potential in relieving pain. Beyond these advantages, these drugs also have potential side effects, one of which is on the kidney.

**Aim :** To **determine** the influence of paracetamol and tramadol combination on serum creatinine level in Wistar rats.

**Methods :** This is an experimental study using post test only control group design. The samples were 28 Wistar rats, randomized into 4 groups: control group, a group receiving paracetamol 9 mg, a group receiving tramadol 0,9 mg, and a group receiving paracetamol 9 mg and tramadol 0,9 mg combination, administered 3 times a day orally using gastric instillation for 14 days. At 15<sup>th</sup> day, blood is collected from retro orbital vessel to measure the serum creatinine levels. Statistical analysis was conducted using ANOVA Test and Post-Hoc Test.

**Results :** Obtained from statistical analysis where there is no significant increase in serum **creatinine** levels in Wistar rats given paracetamol compared to the control group ( $p = 0,117$ ), the group given tramadol compared to the control group ( $p = 0,076$ ), the group given paracetamol and tramadol combination compared to the control group ( $p = 0,143$ ), the group given paracetamol compared to the group given tramadol ( $p = 0,816$ ), the group given paracetamol compared to the group given paracetamol and tramadol combination ( $p = 0,907$ ), and the group given tramadol compared to the group given paracetamol and tramadol combination ( $p = 0,727$ ).

**Conclusion :** There is no significant increase in serum creatinine levels between administration of **paracetamol** and tramadol combination and control group.

**Key Words :** Paracetamol and tramadol combination, serum creatinine, pain

## PENDAHULUAN

Salah satu alasan utama pasien datang ke layanan kesehatan adalah karena nyeri. Nyeri menjadi penyebab angka kesakitan yang tinggi di seluruh dunia. Prevalensi nyeri kronik di Negara maju sebesar 37% sedangkan di Negara berkembang sebesar 41%.<sup>1</sup> Untuk mengatasi nyeri, diperlukan suatu manajemen nyeri yang efektif, salah satunya dengan terapi farmakologis melalui pemberian analgesik kombinasi. Parasetamol dan tramadol merupakan salah satu analgesik kombinasi yang ideal karena keduanya bekerja pada mekanisme yang berbeda dan secara sinergis dapat memberikan potensi yang lebih baik dalam penanganan nyeri.<sup>2</sup> Analgesik kombinasi parasetamol dan tramadol ini efektif untuk menangani nyeri dengan derajat sedang sampai berat yang merupakan analgesik langkah kedua dalam tangga analgesik WHO.

Parasetamol merupakan obat analgesik-antipiretik dengan sedikit efek antiinflamasi yang digunakan secara luas di kalangan masyarakat. Dalam dunia kedokteran, parasetamol dosis analgesik dinilai efektif dalam menangani nyeri akut paska operasi derajat ringan sampai sedang.<sup>3</sup> Tramadol adalah analgesik opioid lemah yang bekerja sentral dengan cara berikatan dengan reseptor  $\mu$  serta menghambat *reuptake* serotonin dan norepinefrin. Tramadol sering digunakan dalam menangani nyeri akut maupun kronis dengan derajat sedang sampai

sedang-berat.<sup>4</sup> Kombinasi parasetamol dengan opioid lemah sudah banyak digunakan secara luas. Kombinasi ini dapat meningkatkan potensi analgesik dari opioid. Beberapa studi telah membuktikan efektivitas dan tolerabilitas dari parasetamol dan tramadol dalam menangani nyeri akut dan kronik.<sup>5,6</sup>

Penggunaan obat pada dosis besar, dapat memberikan efek toksik pada beberapa organ salah satunya adalah ginjal. Salah satu marker endogen yang dapat digunakan untuk memonitor fungsi ginjal adalah kadar kreatinin serum. Peningkatan kadar kreatinin serum digunakan sebagai indikator adanya toksisitas ginjal dan merupakan marker nonspesifik untuk gagal ginjal akut.<sup>7</sup> Penelitian mengenai nefrotoksitas obat analgesik kombinasi parasetamol dan tramadol masih sangat terbatas padahal penggunaannya sangat luas di masyarakat. Penelitian mengenai nefrotoksitas biasanya terbatas hanya pada penggunaan parasetamol dan tramadol sebagai monoterapi. Oleh karena itu penulis perlu melakukan penelitian mengenai pengaruh pemberian analgesik kombinasi parasetamol dan tramadol terhadap kadar kreatinin serum tikus wistar.

## METODE PENELITIAN

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan pendekatan *Post-Test Only Control Group Design*. Penelitian dilakukan di Laboratorium Biologi Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (FMIPA) Universitas Negeri Semarang (Unnes) untuk perlakuan pada hewan coba dan Balai Laboratorium Kesehatan Provinsi Jawa Tengah untuk pengukuran kadar serum kreatinin pada bulan April 2016.

Sampel penelitian adalah tikus wistar jantan sebagai objek penelitian yang memenuhi kriteria inklusi dan eklusi. Kriteria inklusi penelitian ini, yaitu tikus wistar jantan, umur 2-3 bulan, sehat dan aktif, berat 200-250 gram, serta tidak terdapat kelainan anatomi. Sampel dieksklusi jika mati saat adaptasi dan perlakuan. Pemilihan subjek penelitian dilakukan secara *simple random sampling*. Sampel kemudian dibagi menjadi 4 kelompok, yaitu kelompok kontrol, kelompok pemberian parasetamol 9 mg, kelompok pemberian tramadol 0,9 mg, dan kelompok pemberian kombinasi parasetamol 9 mg dan tramadol 0,9 mg. Pemberian dilakukan secara oral dengan sonde lambung sebanyak 3 kali sehari selama 14 hari. Hari ke-15, dilakukan pengambilan darah melalui pembuluh darah retroorbita untuk diukur kadar kreatinin serum.

Variabel bebas dalam penelitian ini adalah kombinasi parasetamol dan tramadol. Variabel terikat dalam penelitian ini adalah kadar kreatinin serum pada tikus wistar. Data yang dikumpulkan adalah data primer yang diperoleh dari pembacaan hasil pemeriksaan laboratorium. Data tersebut diuji normalitasnya dengan uji Saphiro-Wilk. Karena diperoleh distribusi normal, maka dilakukan uji beda menggunakan uji statistik parametrik *One Way ANOVA*, dilanjutkan dengan uji statistik *Post Hoc*.

## HASIL

**Tabel 1.** Analisis deskriptif

Kelompok	Mean	Standar deviasi
Kontrol	0,5560	0,01817
Perlakuan 1	0,6400	0,10770
Perlakuan 2	0,6520	0,09680
Perlakuan 3	0,6340	0,06618

**Tabel 2.** Uji normalitas dan homogenitas

Kelompok	Saphiro-Wilk	Levene statistic
	Sig.	Sig.
Kontrol	0,254	0,074
Perlakuan 1	0,677	
Perlakuan 2	0,409	
Perlakuan 3	0,522	

Dari tabel uji normalitas dan homogenitas, didapatkan distribusi data yang normal ( $p > 0,05$ ) dan varians data yang homogen ( $p > 0,05$ ), sehingga bisa dilanjutkan dengan uji beda dengan uji *One-Way ANOVA* dilanjutkan uji *Post Hoc*.

**Tabel 3.** Uji *One-Way* ANOVA

Kelompok	p
Kontrol	0,257*
Perlakuan 1	
Perlakuan 2	
Perlakuan 3	

\*signifikan  $p < 0,05$ **Tabel 4.** Nilai p pada uji *Post-Hoc* tiap kelompok

Kelompok	Kontrol	Perlakuan 1	Perlakuan 2
Perlakuan 1	0,117*		
Perlakuan 2	0,076*	0,816*	
Perlakuan 3	0,143*	0,907*	0,727*

\*Signifikan  $p < 0,05$ 

Hasil uji *One-Way* ANOVA menunjukkan bahwa nilai  $p=0,257$  ( $p > 0,05$ ) yang berarti tidak terdapat perbedaan kadar kreatinin serum yang signifikan antara keempat kelompok tersebut. Pada uji *Post-Hoc* tidak didapatkan perbedaan kadar kreatinin serum yang bermakna antara kelompok kontrol terhadap kelompok perlakuan 1, kelompok kontrol terhadap kelompok perlakuan 2, kelompok kontrol terhadap kelompok perlakuan 3, kelompok perlakuan 1 terhadap kelompok perlakuan 2, kelompok perlakuan 1 terhadap kelompok perlakuan 3, dan kelompok perlakuan 2 terhadap kelompok perlakuan 3.

## PEMBAHASAN

Penelitian ini membandingkan perbedaan kadar kreatinin serum pada pemberian parasetamol dan tramadol per oral. Sampel penelitian ini adalah 20 ekor tikus wistar berdasarkan kriteria inklusi yang telah ditentukan. Tikus wistar tersebut dibagi kedalam 4 kelompok, yaitu 5 ekor tikus wistar sebagai kontrol, 5 ekor tikus wistar dengan pemberian parasetamol dosis 9 mg sebagai kelompok perlakuan 1, 5 ekor tikus wistar dengan pemberian tramadol dosis 0,9 mg sebagai kelompok perlakuan 2, dan 5 ekor tikus wistar dengan pemberian kombinasi parasetamol dosis 9 mg dan tramadol dosis 0,9 mg sebagai kelompok perlakuan 3.

Dari hasil penelitian ini tidak didapatkan perbedaan kadar kreatinin serum yang signifikan baik pada kelompok perlakuan 1, kelompok perlakuan 2, maupun kelompok perlakuan 3 jika dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Parasetamol bekerja sebagai analgesik dengan cara menghambat N-methyl-D-aspartat, sintesis nitrit oksida, dan pelepasan prostaglandin E2.<sup>2</sup> Ada beberapa mekanisme toksisitas parasetamol terhadap ginjal. Mekanisme yang mungkin terjadi menyangkut jalur sitokrom P-450, sintesis prostaglandin, dan enzim N-deasetilase. CYP-450 mikrosomal enzim yang terlibat dalam proses ini ditemukan baik di hati maupun di ginjal, walaupun sedikit berbeda pada masing-masing organ. Kondisi yang berhubungan dengan peningkatan dari CYP450 meningkatkan toksisitas parasetamol.<sup>8</sup>

Sifat farmakologis dan toksikologis dari parasetamol menyangkut inhibisi sintesis prostaglandin dari asam arakhidonat, aksi yang sama seperti selektif COX-2 inhibitor. Parasetamol tidak memberikan efek samping seperti NSAID yang disebabkan karena inhibisi prostaglandin.<sup>9</sup> Meskipun demikian, pada sel yang rusak, parasetamol dengan dosis diatas jendela terapi dapat menghambat sintesis prostaglandin. Parasetamol menghambat sintesis prostaglandin dari asam arakhidonat dibawah kondisi tertentu, yaitu ketika peroksidanya rendah.<sup>3</sup> Dari berbagai studi, baik studi klinis maupun eksperimental, bahwa dosis yang lebih rendah pun dapat menyebabkan kerusakan ginjal. Faktor yang berperan antara lain derajat kerusakan hepar akut, penyakit hati kronis, jenis kelamin dan usia, stimulasi enzim P450, kemungkinan penyakit ginjal kronis, dan hal lain yang menyangkut keadaan ginjal.<sup>10</sup> Pada penelitian ini, tikus wistar yang digunakan adalah tikus wistar yang sehat dan memiliki hemodinamik ginjal yang normal. Selain itu, dosis parasetamol yang digunakan adalah dosis terapi. Oleh karena itu, GFR tetap normal, *clearance* kreatinin tetap baik, sehingga tidak terjadi perubahan kadar kreatinin serum yang signifikan.

Mekanisme toksisitas yang lain berhubungan dengan prostaglandin endoperoksidase sintetase (PGES). PGES merupakan enzim yang ditemukan di ginjal yang mengaktivasi parasetamol menjadi metabolit toksik, yaitu NAPQI. Diketahui bahwa enzim yang bekerja pada parasetamol atau NAPQI, mendeasetilasi senyawanya menjadi p-aminofenol, yang kemudian dikonversi menjadi radikal bebas yang bisa berikatan dengan protein selular. Proses ini bisa terjadi bersamaan dengan aksi sistem enzim CYP-450 dan telah didemonstrasikan pada model hewan. Efek ini lebih dapat terlihat pada kondisi kronik dibanding kondisi akut.<sup>11</sup>

Sedangkan dalam penelitian ini, lama paparan adalah selama 14 hari, sehingga toksisitas terhadap ginjal dari mekanisme ini belum bisa terlihat.

Prostaglandin dan prostasiklin ginjal disintesis oleh COX-1 dan COX-2. Walaupun parasetamol memiliki aktivitas inhibisi COX-2, namun parasetamol secara luas diketahui aman untuk fungsi ginjal. Penelitian yang dilakukan oleh Farquhar et al. membuktikan bahwa parasetamol tidak menurunkan GFR pada percobaan yang menggunakan ginjal yang diinduksi diet sodium rendah, dehidrasi, dan latihan. Parasetamol juga dinilai aman berdasarkan 2 penemuan dimana tidak terdapat peningkatan risiko hospitalisasi untuk gagal jantung dan tidak ada perburukan fungsi ginjal pada pasien dengan penyakit ginjal stadium 4-5.<sup>3</sup>

Parasetamol tidak menyebabkan retensi cairan dan sodium atau kerusakan fungsi ginjal ketika diberikan pada dosis normal. Sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Prescoit, et al., parasetamol tidak memiliki efek signifikan terhadap GFR yang diketahui dari renal dan klirens inulin dan klirens kreatinin.<sup>9</sup>

Penelitian dari Noori dan Mahboobe menyatakan bahwa insufisiensi ginjal yang berkaitan dengan tramadol bisa disebabkan karena penurunan GFR atau peningkatan dari *reactive oxygen species* (ROS). Namun, Nagaoka et al. melaporkan bahwa tramadol tidak mengubah renal blood flow (RBF) meskipun terjadi peningkatan kadar serum norepinefrin (NE) dan peningkatan *mean arterial pressure* (MAP). Peningkatan kadar serum NE yang disebabkan oleh tramadol masih terlalu rendah untuk dapat menurunkan RBF.<sup>12</sup>

Dari hasil penelitian, tidak ditemukan perbedaan kadar kreatinin serum yang bermakna pada kelompok pemberian tramadol selama 14 hari dibandingkan dengan kelompok kontrol. Hal ini sejalan dengan penelitian yang dilakukan oleh Atici et al. bahwa tidak ditemukan perubahan yang signifikan dari BUN dan kadar kreatinin pada penggunaan tramadol setelah pemberian secara kronik. Sehingga bisa disimpulkan bahwa tramadol adalah obat yang aman digunakan menyangkut efek samping pada ginjal.<sup>13</sup>

Penelitian mengenai efek tablet kombinasi parasetamol dan tramadol dalam penanganan nyeri kronik yang dilakukan oleh Cossio et al. terhadap 255 pasien selama 4 minggu membuktikan bahwa pemberian kombinasi parasetamol dan tramadol dengan dosis yang lebih rendah efektif untuk menghilangkan nyeri dan hampir seluruh pasien tidak mengeluhkan adanya efek samping dari obat.<sup>6</sup> Terbukti dari penelitian ini bahwa penggunaan parasetamol dan tramadol secara bersamaan terbukti tidak menyebabkan perubahan kadar

kreatinin serum yang bermakna, bahkan dosis yang dibutuhkan untuk mencapai efek analgesik jika kedua obat tersebut dikombinasikan akan lebih sedikit, sehingga meminimalisir efek samping terhadap ginjal. Oleh karena itu, penggunaan obat kombinasi parasetamol dan tramadol ini aman digunakan terkait efek samping pada ginjal.

Asupan makanan dan aktivitas fisik dapat menyebabkan perubahan kadar kreatinin serum, disamping faktor *clearance* oleh ginjal. Asam amino yang diperlukan untuk sintesis kreatinin berasal dari protein dalam makanan. Penurunan aktivitas dapat menurunkan kadar kreatinin serum dengan cara menurunkan laju perubahan kreatin fosfat menjadi kreatinin yang berlangsung di otot.

Keterbatasan pada penelitian ini adalah penulis tidak dapat mengontrol beberapa faktor, antara lain: faktor lingkungan, faktor penyakit lain, serta faktor intrinsik seperti daya tahan dan kerentanan tikus. Kurangnya waktu penelitian sehingga penulis tidak dapat membuat variasi waktu penelitian.

## **SIMPULAN DAN SARAN**

Pada penelitian ini dapat disimpulkan bahwa pemberian obat analgesik kombinasi parasetamol dosis 9 mg dan tramadol dosis 0,9 mg 3 kali sehari selama 14 hari secara per oral tidak menyebabkan perbedaan kadar kreatinin serum yang signifikan.

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian kombinasi parasetamol dan tramadol menggunakan dosis dan lama paparan yang bervariasi serta dengan melakukan penelitian terhadap gambaran histopatologi ginjal. Selain itu, perlu dilakukan studi epidemiologi mengenai dosis aman penggunaan kombinasi parasetamol dan tramadol sebagai analgesik.

## **UCAPAN TERIMA KASIH**

Puji syukur kehadirat Tuhan Yang Maha Esa, karena atas berkat dan rahmat-Nya penulis dapat menyelesaikan Karya Tulis Ilmiah ini. Penulis juga berterima kasih kepada dr. Taufik Eko N., Msi. Med, Sp.An selaku dosen pembimbing karya tulis ilmiah, dr. Heru Dwi Jatmiko, SpAn, KAKV, KAP selaku ketua penguji, dr. Budhi Surastrri Soejoto, M.Si.Med selaku penguji, serta keluarga dan teman-teman yang senantiasa memberikan doa dan dukungan sehingga penulisan hasil karya tulis ilmiah ini dapat terselesaikan.

**DAFTAR PUSTAKA**

1. MacGregor A. The genetic epidemiology of pain. *Chronic Pain Epidemiol From Aetiol to Public Heal.* 2010;83-86.
2. Madhusudhan SK. Novel analgesic combination of tramadol, paracetamol, caffeine and taurine in the management of moderate to moderately severe acute low back pain. *J Orthop.* 2013;10(3):144-148.
3. Graham GG, Davies MJ, Day RO, Mohamudally A, Scott KF. The modern pharmacology of paracetamol: Therapeutic actions, mechanism of action, metabolism, toxicity and recent pharmacological findings. *Inflammopharmacology.* 2013;21(3):201-232.
4. Lassen D, Damkier P, Brøsen K. The Pharmacogenetics of Tramadol. *Clin Pharmacokinet.* 2015.
5. Schug SA. Combination analgesia in 2005 — a rational approach : focus on paracetamol – tramadol. 2006;25:16-21.
6. Cossio MLT, Giesen LF, Araya G, et al. Effect of Tramadol/Acetaminophen Combination Tablets in the Treatment of Chronic Pain. *Uma ética para quantos?.* 2012;XXXIII(2):81-87.
7. Slocum JL, Heung M, Pennathur S. Marking renal injury: Can we move beyond serum creatinine? *Transl Res.* 2012;159(4):277-289.
8. Steeds CE. The anatomy and physiology of pain. *Surg (United Kingdom).* 2013;31(2):49-53. doi:10.1016/j.mpsur.2012.11.005.
9. Prescott LF, Mattison P, Menzies DG, Manson LM. The comparative effects of paracetamol and indomethacin on renal function in healthy female volunteers. 1990;403-412.
10. Blank C. Acetaminophen: Acute and Chronic. 1996;1:0-3.
11. Mazer M, Perrone J. Acetaminophen-Induced Nephrotoxicity : Pathophysiology , Clinical Manifestations , and Management. 2008;4(1):2-6.
12. Elkhateeb A, Khishin I El, Megahed O, Mazen F. Effect of Nigella sativa Linn oil on tramadol-induced hepato- and nephrotoxicity in adult male albino rats. *Toxicol Reports.* 2015;2:512-519.
13. Skandari GUE, Ral UGURO. Liver and kidney toxicity in chronic use of opioids : An experimental long term treatment model. 2005;30(April 2002):245-252.