

PENGARUH PEMBERIAN ANALGESIK KOMBINASI PARASETAMOL DAN TRAMADOL TERHADAP KADAR SERUM GLUTAMAT PIRUVAT TRANSAMINASE

Peggy Rahmat Syahputra¹, Taufik Eko Nugroho²

¹ Mahasiswa Program Studi S-1 Ilmu Kedokteran Umum, Fakultas Kedokteran, Universitas Diponegoro

² Staf Pengajar Ilmu Anestesi, 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 dalam penanganan nyeri. Dibalik keunggulan tersebut, obat ini juga memiliki potensi efek samping pada tubuh dalam pemakaiannya, salah satunya terhadap hati.

Tujuan : Mengetahui pengaruh pemberian analgesik kombinasi parasetamol dan tramadol terhadap kadar SGPT tikus wistar.

Metode : Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental dengan desain *Post Test Only Control Group Design*. Sampel adalah 20 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 SGPT. Uji statistik menggunakan uji ANOVA dan *Post-Hoc*.

Hasil : Hasil penelitian diperoleh dari uji statistik dimana tidak didapatkan perbedaan kadar SGPT yang bermakna pada tikus wistar yang mendapat pemberian parasetamol dibandingkan kelompok kontrol ($p = 0,651$), kelompok pemberian tramadol dibandingkan kelompok kontrol ($p = 0,283$), kelompok yang mendapat pemberian kombinasi parasetamol dan tramadol dibandingkan kelompok kontrol ($p = 0,804$), kelompok pemberian parasetamol dibandingkan kelompok pemberian tramadol ($p = 0,124$), kelompok pemberian parasetamol dibandingkan kelompok pemberian kombinasi parasetamol dan tramadol ($p = 0,798$), kelompok pemberian tramadol dibandingkan kelompok pemberian kombinasi parasetamol dan tramadol ($p = 0,192$).

Simpulan : Tidak terdapat perbedaan kadar SGPT yang bermakna antara pemberian kombinasi parasetamol dan tramadol dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Kata kunci : Parasetamol, tramadol, SGPT, nyeri

ABSTRACT

EFFECT OF PARACETAMOL AND TRAMADOL ANALGESIC COMBINATION FOR SERUM GLUTAMATE PYRUVATE TRANSAMINASE LEVELS IN WISTAR RATS

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 on the body in use, one of them against the liver.

Aim : To determine the effect of paracetamol and tramadol combination on SGPT Wistar rats.

Methods : This study is an experimental study using Post Test Only Control Group Design. The samples were 20 Wistar rats, randomized divided into 4 groups: control group, a group receiving paracetamol 9 mg, a group receiving tramadol 0.9 mg, and a group receiving combination of paracetamol 9 mg and 0.9 mg. Administered 3 times a day orally using gastric sonde for 14 days. At 15th day, blood is collected from retroorbita vessel to measure SGPT levels. Statistical analysis was conducted using ANOVA Test and Post-Hoc.

Results : Obtained from the statistical analysis where there is no significant differences of SGPT levels in wistar rats that received paracetamol compared to the control group ($p = 0.651$), the group that received tramadol compared to the control group ($p = 0.283$), the group that received paracetamol and tramadol combination compared to the control group ($p = 0.804$), group that received paracetamol than compared to the group that received tramadol ($p = 0.124$), group that received paracetamol compared to the group that received paracetamol and tramadol combination ($p = 0.798$), group that received tramadol compared to the group given paracetamol and tramadol combination ($p = 0.192$).

Conclusion : There is no significant differences in SGPT levels between administration of paracetamol and tramadol combination compared to the control group.

Keywords : Paracetamol, tramadol, SGPT, pain

PENDAHULUAN

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.¹

Berdasarkan *Three Step analgesik Ladder* WHO, penanganan nyeri dibedakan atas intensitasnya.² Analgesik kombinasi parasetamol dan tramadol efektif untuk menangani nyeri dengan derajat sedang sampai berat. Kombinasi parasetamol dan tramadol merupakan analgesik langkah kedua dalam tangga analgesik WHO.³

Hati merupakan pusat utama metabolisme tubuh.⁴ Peranan hati dalam memetabolisme obat dapat menyebabkan kerusakan pada hati.⁵ 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.⁶ Tanda dini dari hepatotoksik adalah peningkatan enzim-enzim transaminase dalam serum yang terdiri dari Serum Glutamat Piruvat Transaminase (SGPT) serta Serum Glutamat Oxaloasetat Transaminase (SGOT).⁴

Dari latar belakang permasalahan tersebut, peneliti ingin melakukan penelitian tentang pengaruh pemberian analgesik kombinasi parasetamol dan tramadol terhadap kadar SGPT serum yang mana penelitian tentang kombinasi obat ini masih jarang dilakukan.

METODE PENELITIAN

Sampel dan Perlakuan

Penelitian ini menggunakan bentuk penelitian eksperimental dengan pendekatan *Post-Test Only Control Group Design* yang menggunakan 20 ekor tikus wistar jantan sebagai objek penelitian yang diberi perlakuan selama 14 hari dan dibagi menjadi 4 kelompok (Tabel 1) dimana masing-masing kelompok berjumlah 5 ekor tikus dengan kriteria:

- Kriteria inklusi : (1) Tikus wistar jantan, (2) Berat badan 200 – 250 gram, (3) Umur 2-3 bulan, (4) Tikus dalam keadaan sehat dan aktif bergerak, (5) Tidak terdapat kelainan anatomi.
- Kriteria eksklusi : (1) Tikus yang mati saat adaptasi dan perlakuan.

Tabel 1. Pembagian kelompok

| Kelompok | Perlakuan |
|----------------------|--|
| K₁ | Tikus diberi makanan dan minuman standar |
| P₁ | Tikus diberi makanan dan minuman standar serta mendapat parasetamol dosis 9 mg per oral 3 kali sehari selama 14 hari |
| P₂ | Tikus diberi makanan dan minuman standar serta mendapat tramadol dosis 0,9 mg per oral 3 kali sehari selama 14 hari |
| P₃ | Tikus diberi makanan dan minuman standar serta mendapat kombinasi parasetamol dosis 9 mg dan tramadol dosis 0,9 mg per oral 3 kali sehari selama 14 hari |

Seluruh tikus wistar diaklimatisasi dengan dikandangkan dan diberi makan standar dan minum yang sama selama 1 minggu secara *ad libitum*. Setelah itu, masing-masing kelompok tikus wistar diberikan perlakuan sesuai dengan yang sudah disebutkan sebelumnya selama 14 hari. Selanjutnya, tikus wistar diambil darahnya melalui pembuluh darah retroorbita pada hari ke 15. Kemudian, darah diukur kadar serum glutamat piruvat transaminase di laboratorium Patologi Klinik.

Analisis Data

Data yang diperoleh dari 4 kelompok sampel diolah dengan program komputer. Data tersebut diuji normalitasnya dengan uji Saphiro-Wilk. Jika data normal, dilakukan uji beda menggunakan uji statistik parametrik ANOVA. Lalu dilanjutkan dengan uji statistik Post Hoc.

Namun jika didapatkan distribusi yang tidak normal, dilakukan uji statistik non parametrik Kruskal Wallis dan dilanjutkan dengan uji statistik Mann-Whitney.

HASIL PENELITIAN

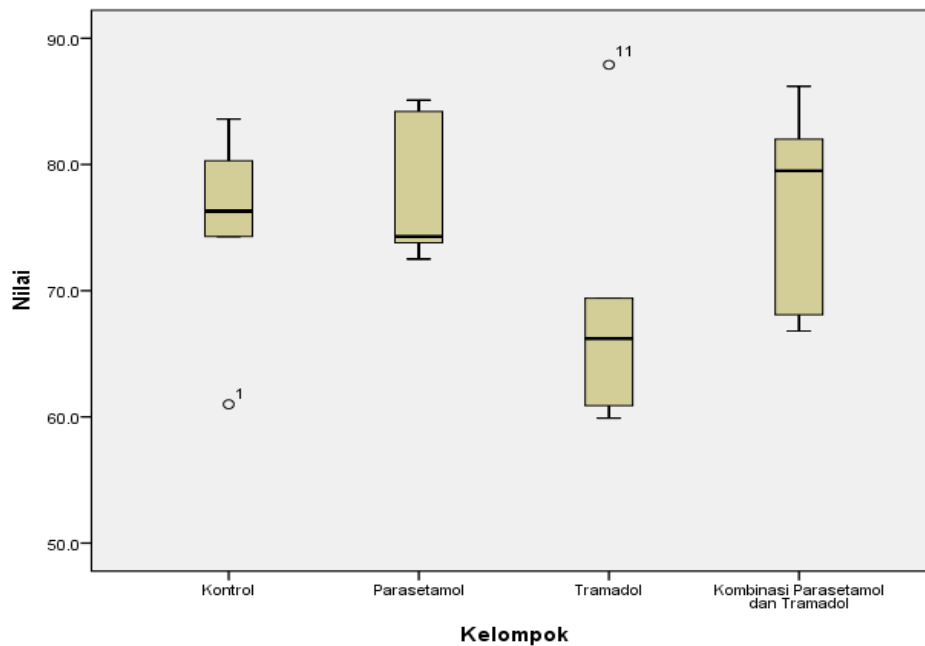
Kadar Serum Glutamat Piruvat Transaminase

Hasil pengukuran SGPT tikus didapat rerata tertinggi kadar serum glutamat transaminase terdapat pada kelompok perlakuan 1 (77,98 U/L), sedangkan rerata terendah terdapat pada kelompok perlakuan 2 (68,86 U/L) dapat dilihat pada tabel 2. Sedangkan hasil uji statistik *One way ANOVA* didapatkan hasil $p = 0,410$ ($p > 0,05$). Hal ini menunjukkan tidak adanya perbedaan serum glutamat piruvat transaminase yang bermakna pada kelompok yang diberikan perlakuan dengan kelompok kontrol.

Tabel 2. Kadar SGPT (mean ± SD) pada kelompok kontrol dan perlakuan

| Kelompok | | Kadar SGPT (mean ± SD; U/L) | Nilai p |
|----------|--------------------------|-----------------------------|---------|
| K1 | Kontrol | 75,10 ± 8,66 | 0,410 |
| P1 | Parasetamol | 77,98 ± 6,13 | |
| P2 | Tramadol | 68,86 ± 11,33 | |
| P3 | Parasetamol dan tramadol | 76,52 ± 8,63 | |

*.Perbedaan bermakna ($p < 0,05$) uji *one way ANOVA*



Gambar 1. Grafik perbandingan rata – rata kadar SGPT kelompok perlakuan dengan kelompok kontrol.

Selanjutnya untuk mengetahui antara kelompok mana yang terdapat perbedaan bermakna maka dilanjutkan dengan uji analisis *Post Hoc*.

Tabel 3. Nilai p Uji Statistik *Post Hoc* kadar kolesterol LDL serum

| Kelompok | Kontrol | Perlakuan 1 | Perlakuan 2 |
|-------------|---------|-------------|-------------|
| Perlakuan 1 | 0,651 | | |
| Perlakuan 2 | 0,283 | 0,124 | |
| Perlakuan 3 | 0,804 | 0,798 | 0,192 |

Pada uji *Post-Hoc* didapatkan seluruh kelompok memiliki kadar serum glutamat piruvat transaminase tidak bermakna dengan nilai $p > 0,05$ pada seluruh kelompok.

PEMBAHASAN

Hasil penelitian yang telah dilakukan menunjukkan tidak adanya perbedaan kadar serum glutamat piruvat transaminase yang signifikan pada kelompok perlakuan 1, kelompok perlakuan 2, kelompok perlakuan 3 dibandingkan dengan kelompok kontrol.

Pada kelompok perlakuan 1, pemberian parasetamol dengan dosis 9 mg per oral pada tikus wistar dan dilakukan uji *One-Way* ANOVA didapatkan hasil yang tidak signifikan $p = 0,410$ ($p > 0,05$) yang berarti tidak didapatkan perbedaan kadar SGPT yang bermakna dibandingkan kelompok kontrol selama 14 hari. Hasil penelitian ini dapat dihubungkan dengan beberapa penelitian terdahulu yang pernah dilakukan yaitu penggunaan parasetamol dengan dosis terapi yang dianjurkan dan relatif aman dengan efek samping yang rendah.⁷ Pada penelitian lain juga didapatkan hasil penggunaan parasetamol sebagai analgesik relatif lebih aman dibandingkan dengan penggunaan NSAIDs.⁸ Di dalam buku *clinical pharmacokinetics of paracetamol* yang ditulis oleh John A, et al. mengatakan bahwa penggunaan parasetamol dengan dosis terapi merupakan terapi analgesik yang aman.⁹ Pada penelitian yang dilakukan oleh Eric J, et al., tentang kerusakan hati pada anak yang mengkonsumsi parasetamol dengan dosis $< 0,75$ mg/hari tidak ditemukan anak yang terkena efek hepatotoksik akibat penggunaan parasetamol.¹⁰ Dari pernyataan di atas dapat disimpulkan pemakaian parasetamol dengan dosis terapi relatif aman dan tidak menyebabkan kerusakan hati yang ditandai dengan peningkatan kadar SGPT.

Pada kelompok perlakuan 2, pemberian tramadol dengan dosis 0,9 mg per oral pada tikus wistar lalu dilakukan uji *One-Way* ANOVA didapatkan hasil $p = 0,410$ ($p > 0,05$) yang berarti tidak terdapat perbedaan kadar SGPT yang bermakna antara kelompok perlakuan 2

dengan kelompok kontrol. Hasil penelitian ini dapat dihubungkan dengan beberapa penelitian sebelumnya yaitu penelitian dengan memberikan tramadol dengan dosis 5mg/kg IV pada domba dengan waktu 5 hari tidak menyebabkan efek toksik pada hati domba.¹¹ Di dalam penelitian lain mengenai efek tramadol dalam penanganan nyeri terbukti aman dan memiliki potensi efek samping yang sangat rendah.¹² Namun pada penelitian terhadap kelinci yang di beri tramadol dengan dosis 40mg/kg selama 10, 20, dan 30 hari tramadol menunjukkan efek toksik dengan terjadinya peningkatan enzim hati dengan pemakaian yang lama dan dengan dosis yang tinggi.¹³ Jadi dari penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa pemberian tramadol dengan dosis yang rendah dan pemakaian yang singkat terbukti aman dan tidak menyebabkan hepatotoksik.

Hasil penelitian yang didapatkan dari kelompok perlakuan 3 pemberian kombinasi parasetamol dan tramadol dengan dosis masing-masing 9 mg dan 0,9 mg per oral pada tikus wistar lalu dilakukan uji *One-Way ANOVA* didapatkan hasil $p = 0,410$ ($p > 0,05$) ini membuktikan bahwa penggunaan parasetamol dan tramadol secara bersamaan terbukti tidak menyebabkan perubahan kadar SGPT yang bermakna. Hal ini sama seperti penelitian yang dilakukan oleh Cossio, et al., mengenai efek tablet kombinasi parasetamol dan tramadol dalam penanganan nyeri kronik yang dilakukan 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 mengeluh adanya efek samping dari obat.¹⁴ Oleh karena itu dapat disimpulkan penggunaan obat kombinasi parasetamol dan tramadol ini aman digunakan terkait efek sampingnya terhadap hati.

Peningkatan kadar SGPT yang disebabkan oleh pemakaian obat-obatan yang dapat menginduksi kerusakan hati namun terdapat beberapa hal yang juga dapat meningkatkan kadar SGPT salah satu diantaranya adalah riwayat mengkonsumsi alkohol ataupun infeksi pada hati yang juga dapat menginduksi terjadinya kerusakan pada hati.

SIMPULAN DAN SARAN

Simpulan

Pemberian analgesik kombinasi parasetamol 9 mg dan tramadol 0,9 mg 3 kali sehari selama 14 hari secara peroral tidak memberikan pengaruh yang signifikan terhadap kadar serum glutamat piruvat transaminase serta terbukti aman digunakan dan tidak menimbulkan efek samping terhadap hati.

Saran

- 1) Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai pengaruh pemberian kombinasi parasetamol dan tramadol menggunakan dosis serta lama paparan yang bervariasi
- 2) Perlu dilakukan penelitian perbandingan mengenai pengaruh kombinasi parasetamol dan tramadol dengan dosis serta lama paparan yang bervariasi terhadap gambaran histopatologi hati.
- 3) Perlu dilakukan studi epidemiologi mengenai dosis aman kombinasi parasetamol dan tramadol dalam penggunaan sebagai analgesik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Fajarini A, Kumaat L, Laihad M. Perbandingan Efektivitas Tramadol Dengan Kombinasi Tramadol+ Ketolorac Pada Penanganan Nyeri Pasca Seksio Sesarea. *E-Clinic*. 2014;2(1).
2. Levy M. Adverse Reactions to Over The Counter Analgesics: An Epidemiological Evaluation. *Agents and Actions. Supplements*. 1987;25:21-31.
3. Cahaya N, Safitri Ar. Evaluasi Obat-Obatan Berpotensi Hepatotoksik pada Pasien Dengan Gangguan Fungsi Hepar di Ruang Rawat Inap Rsud Ulin Banjarmasin. *Jurnal Pharmascience*. 2015;1(2).
4. Nuryawan I. Perbedaan pengaruh pemberian tiopental dan propofol terhadap kadar serum aminotransferase pada induksi anestesi umum. 2009.
5. Depkes Ri. *Pharmaceutical Care Untuk Penyakit Hati*. Jakarta: Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan Klinik Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2007.
6. Goenarwo E, Chodidjah, Alimi Ms, Primanandika W, Muttaqien A. Pengaruh Air Perasan Kunyit Terhadap Kadar Serum Glutamic Oxaloacetic Transaminase (Sgot), Serum Glutamic Pyruvic Transaminase (Sgpt), dan Bilirubin Total Serum. *Sains Med*. 2009;1(1):16-23.
7. Ibrahim T, Agnihotri S, Agnihotri AK. Paracetamol Toxicity-An Overview. *Emergency Medicine: Open Access*.2013.
8. Chou R, Qaseem A, Snow V, Casey D, Cross Jr JT, Shekelle P, Owens DK. American College of Physicians; American Pain Society Low Back Pain Guidelines Panel. *Ann Intern Med*. 2007;147(7):478-91.

9. Forrest JA, Clements JA, Prescott LF. Clinical Pharmacokinetics of Paracetamol. *Clinical Pharmacokinetics*. 1982;7(2):93-107.
10. Lavonas EJ, Reynolds KM, Dart RC. Therapeutic Acetaminophen is not Associated With Liver Injury in Children: A Systematic Review. *Pediatrics*. 2010;126(6):E1430-44.
11. Dehkordi SH, Sadegh AB, Abaspour E, Brojeni NB, Aali E, Sadeghi E. Intravenous Administration of Tramadol Hydrochloride in Sheep: A Haematological And Biochemical Study. *Comparative Clinical Pathology*. 2012;21(3):289-93.
12. Klotz U. Tramadol The Impact of Its Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Properties on the Clinical Management of Pain. *Arzneimittelforschung*. 2003;53(10):681-7.
13. Elyazji NR, Abdel-Aziz I, Aldalou A, Shahwan O. The Effects of Tramadol Hydrochloride Administration on the Hematological and Biochemical Profiles of Domestic Male Rabbits. *IUG Journal of Natural Studies*. 2015;21 (2).
14. Cossio M, Giesen L, Araya G. Effect of Tramadol/Acetaminophen Combination Tablets in The Treatment of Chronic Pain. 2012;XXXIII:81-7.