

PENGGUNAAN KLINIS TRAMADOL DENGAN BERBAGAI ASPEKNYA

Hiralius Bima Ardika Putra, Anas Subarnas

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
Jalan Raya Bandung-Sumedang Km 21 Jatinangor 45363

hiraliusbima@gmail.com

Diserahkan 28/06/2019, diterima 01/08/2019

ABSTRAK

Tramadol merupakan salah satu obat analgesik yang memiliki efek seperti narkotik, biasanya obat ini diminum setelah pasca operasi untuk menghilangkan rasa nyeri. Obat ini memiliki efek ketergantungan serta meningkatnya jumlah dosis yang digunakan (adiksi). Banyak masyarakat yang tidak mengetahui bahayanya penggunaan obat ini dan menyalahgunakan penggunaannya. Oleh sebab itu, diperlukannya edukasi mengenai penggunaan obat ini. Tramadol memiliki struktur trans-2 (dimethylaminomethyl)-1-(m-methoxyphenyl) - cyclohexanol hydrochloride. Selain sebagai analgesik, tramadol memiliki fungsi sebagai penghambat transporter norepinefrin di sel medula Barium adrenal. Pada umumnya setelah mengkonsumsi obat ini, akan timbul beberapa efek samping seperti rasa mual, muntah, berkeringat, dan mulut kering

Kata Kunci : Tramadol, Adiktif, Farmakologi obat

ABSTRACT

Tramadol is a analgesic drug which has narcotic-like effect, usually it is taken postsurgery to relieve pain. This drug can cause addiction along with the increase of doses given. Many people do not know the adverse effect of this drugs and misuse it. Therefore, education about this drug is necessary before using it. Tramadol has trans-2 (dimethylaminomethyl)-1-(m-methoxyphenyl) - cyclohexanol hydrochloride structure. Aside from being an anesthetic, it can inhibit the transporter of norepinefrine at medulla Barium Adrenal. Generally, after using this drug will cause some adverse effect like nausea, gag, sweating and dry mouth.

Keywords : Tramadol, Addictive, Drug Pharmacology

PENDAHULUAN

Di Indonesia banyak jenis obat pereda nyeri pasca operasi yang digunakan oleh rumah sakit setelah melakukan operasi, salah satunya adalah Tramadol. Obat ini memiliki efek agonis opioid dimana memiliki sifat yang sama dengan golongan narkotika, serta efek analgesiknya bekerja sentral. (Indra, 2013). Kandungan obat ini terdiri dari dua isomer, salah satunya *analgesic opiate*. Senyawa inilah yang memiliki efek mirip morfin, dengan menghambat

pengambilan kembali noradrenergic dan serotonin neurotransmission. (Driessen, et al., 2005)

Obat ini banyak dipasarkan di Indonesia, mulai dari obat generik hingga obat patennya. Beberapa obat yang mengandung tramadol dijual bebas di apotik, sehingga masyarakat dapat membeli bebas tanpa memerlukan resep dokter. Akan tetapi, karena minimnya informasi dan pengetahuan banyak masyarakat yang menyalahgunakan obat ini sebagai rekreasional. Seperti yang terjadi pada

remaja di Kabupaten Bima, pemicu mereka mengkonsumsi tramadol karena dikenalkan dari teman sebaya, mereka tidak bisa menolak karena itu pemberian dari teman serta ingin menjaga kesetiaan pertemanan. (Fardin & Asrina, 2019) Selain itu ada kasus yang terjadi di Pergudangan Parangloe Indah Kota Makassar, semua buruh yang bekerja kurang lebih mengkonsumsi tramadol semua, hingga beberapa sudah tidak bisa lepas lagi dari obat ini. Jika mereka sehari tidak makan obat ini maka badan akan lemas dan tidak bertenaga. (Thaha, et al., 2016)

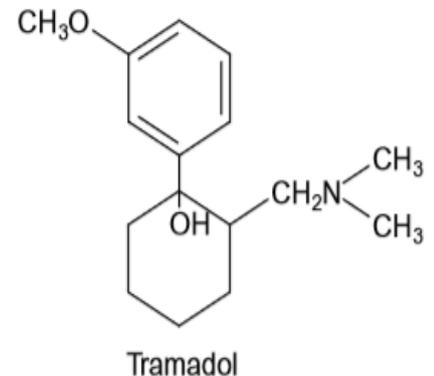
Persebaran Tramadol dan golongan narkotika sudah diatur dan diawasi oleh BPOM, sesuai dengan peraturan No 7 tahun 2016. Akan tetapi masih banyak apotek yang memperjual belikan secara bebas, dan alhasil apoteker penanggung jawab apotek tersebut harus memberikan keterangan kepada Balai Besar POM untuk kemudian ditindak lanjuti. (Wulandari & Mustarichie, 2017) Untuk masyarakat yang ikut mengedarkan dan menyalahgunakan obat tramadol, maka akan di tindak lanjuti juga.

Tidak hanya di Indonesia saja, di luar negeri tepatnya Amerika Serikat. Organisasi FDA memberikan peringatan kepada para dokter disana, untuk tidak meresepkan tramadol kepada pasien yang cenderung memiliki pemikiran untuk bunuh diri, peminum alkohol, memiliki kelainan mental, dan menggunakan obat penenang. (Vitale, et al., 2013)

TINJAUAN KIMIA

Tramadol merupakan sintesis analgesik opioid yang memiliki fungsi sebagai

analgesik sentral dan penghilang rasa sakit kronik maupun akut, strukturnya yaitu trans-2-(dimethylaminomethyl)-1-(m-methoxyphenyl) - cyclohexanol hydrochloride. (Upadhyay, et al., 2006) senyawa ini tersedia dalam bentuk kristal berwarna putih, pahit, dan tidak berbau. Untuk kelarutannya, Tramadol stabil dalam air dan etanol serta memiliki harga pKa 9,14. Beberapa kelompok dimetilaminometil tramadol adalah nitrogen ring code dan morfin yang dimetilasi untuk mengikat MOR. Tramadol mengikuti aturan Lipinski lima dengan berat molekul – 263,19, donor ikatan hydrogen – 1, akseptor ikatan hydrogen – 2, refraktilitas molar – 1,55 dan koefisien partisi 2,88. (Subedi, et al., 2018)



Gambar 1 : Struktur Tramadol. (Lesley & Caroline, 2000)

AKTIVITAS FARMAKOLOGI

Tramadol memiliki efek dual analgesik dimana bertindak secara sinergis sebagai agonis opioid dan inhibitor reuptake serotonin dan norepinephrin secara monoaminergik. Tramadol memiliki 2 pusat kiral dan digunakan sebagai campuran rasemat

1 : 1 diastereomer enansiomer, R, R – enansiomer ([+] – Tramadol) yang merupakan inhibitor reuptake serotonin yang paling poten dan S, S – enansiomer ([-] – Tramadol) yang paling kuat adalah norepinephrin dan inhibitor reuptake serotonin, sehingga ketika mereka bekerja sama akan meningkatkan aktivitas noradrenergik dan serotonergik untuk menghasilkan efek analgesic system saraf pusat. (Subedi, et al., 2018)

Tramadol diubah oleh enzim CYP450 3A4 dan 2D6 menjadi 3 metabolit utama, 2 diantaranya metabolit aktif. (+) – Tramadol dan (+) – M1 metabolit keduanya berikatan dengan reseptor μ -opioid untuk menghasilkan sebagian besar efek analgesik. Akan tetapi, (+) – m1 merupakan ligan afinitas tinggi dan menghasilkan efek analgesik yang lebih kuat daripada senyawa utama yang merupakan agonis opioid afinitas rendah. Terdapat perbedaan potensi dalam 2 enansiomer M1 dengan konfigurasi (+) – O – desmethyltramadol hingga 100 kali lebih baik daripada konfigurasi (-). Metabolit yang kedua, N, O – desmethyltramadol metabolite, yang aktif dan memiliki efek analgesik dengan afinitas tinggi dari (+) – M1 untuk reseptor μ -opioid. (Armstrong, et al., 2009)

CYP2D6 bertanggung jawab atas demetilasi-O yang mengarah pada produksi metabolit M1 di hati. M2 (N-desmethyltramadol) diproduksi melalui N-demethylation yang diturunkan oleh CYP3A4 dan CYP2B6. (Wu, et al., 2001) M1 dan M2 dapat dimetabolisme lebih lanjut untuk membuat tiga metabolit sekunder tambahan yaitu N N-didesmethyltramadol (M3), N, N,

Otridesmethyltramadol (M4), dan N, O-desmethyltramadol (M5). Metabolit O-demethylated (M1, M4, dan M5) selanjutnya dikonjugasikan menjadi glukuronida dan sulfat (reaksi Tahap II). M1 dan konjugatnya, M5 dan konjugatnya, dan M2 adalah metabolit utama sedangkan M3 dan M4 dan konjugatnya hanya terbentuk dalam jumlah kecil. Sebanyak 11 metabolit diproduksi di seluruh reaksi Fase I, sementara 12 metabolit diproduksi oleh Fase II. Di antara semua metabolit, M1 adalah metabolit aktif utama; M5 juga aktif, tetapi dengan aktivitas analgesik yang lebih lemah dibandingkan dengan M1. (García-Quetglas, et al., 2007)

Selain itu, tramadol memiliki fungsi sebagai penghambat transpoter norepinephrin di sel medula Barium adrenal, hal ini ditunjukkan dengan adanya pengikatan spesifik dengan K_d $18,1 \pm 2,4 \mu M$. Akan tetapi tidak semua tramadol mengikat, hanya sebesar 40%. Hal ini disebabkan karena terdapat tempat pengikatan lain yang memiliki afinitas dengan NET. Dapat disimpulkan bahwa dengan dosis yang tepat tramadol dapat menghambat fungsi NET dengan memblokir daerah desipramine. (Sagata, et al., 2002)

Aktivitas MU dari tramadol sekitar 10 kali lipat lebih sedikit dari kodein dengan metabolit M1 300 kali lebih daripada afinitas reseptor MU dibandingkan dengan senyawa induknya. (Grond & Sablotzki, 2004)

Pemberian Tramadol secara oral lebih efektif dari pada parental, karena konsentrasi M1, Metabolit aktif jauh lebih tinggi setelah pemberian oral sehingga efek agonis lebih besar. (Babalonis, 2012)

EFEK SAMPING DAN TOKSISITAS

Tramadol sementara ini sangat direkomendasikan untuk penanganan pada nyeri sedang hingga berat pada pasien tidak responsif terhadap terapi oral yang sebelumnya tidak memiliki kontraindikasi dengan inhibitor cox 2 selektif. Obat ini memiliki resiko kecanduan seperti opiat lainnya. Pada umumnya setelah mengkonsumsi obat ini akan timbul rasa mual, muntah, berkering, lelah, sedasi dan mulut kering. Yang paling parah dapat timbul angiodema, peningkatan antikogulan dan toksisitas serotonin. Dari beberapa efek samping yang disebabkan obat ini, yang sangat merugikan yaitu kejang dan sindrom serotonin. (Grond & Sablotzki, 2004) Menurut (Rahmani, et al., 2016) tingkat kejang pria lebih tinggi dari wanita (80,5% : 19,5%) dan usia umum antara 15 hingga 30 tahun. Sedangkan menurut (Lanier, et al., 2010) penyesuaian dosis kontinu pada tramadol dan akumulasi M1 ini yang mungkin disebabkan oleh karakteristik adaptasi saraf, sementara rejimen dosis akut seperti tidak cukup untuk menghasilkan efek mirip opioid. Dengan pemberian 800 mg/ hari tramadol dapat menghasilkan tingkat ketergantungan opioid yang sama dengan morfin 60 mg / hari. Sedangkan pada peresepan dosis harian tramadol sebesar 200 mg / hari, hal ini dapat memungkinkan timbul efek kecanduan.

INDIKASI

Menurut beberapa petinggi peneliti di Australia, sebagian besar interaksi antara obat kebanyakan disebabkan oleh Tramadol. Obat ini dapat berinteraksi dengan

antidepresan, beberapa psikotropika seperti antipsikotik dan antikovulsan. (Lehoux, et al., 2007) Oleh sebab itu seharusnya obat ini tidak digunakan bersamaan dengan beberapa obat seperti : carbamazepine karena dapat mengurangi efektifitas tramadol dalam menginduksi metabolisme. Warfarin dapat meningkatkan resiko pendarahan jika dikonsumsi dengan obat ini. Amitriptyline dan promethazine dapat meningkatkan kejang apabila digunakan bersamaan dengan tramadol, untuk mekanisme terjadinya kejang masih belum diketahui. Obat ini menurut FDA termasuk dalam golongan C. (Kumar, 2012)

KONTRAINDIKASI

Tramadol memiliki potensi analgesik seperti petrokina, 1/5 dari nalbuphine, 1/1000 dari fentanyl dan 1/10 morfin. Tramadol kurang efektif dalam menghilangkan rasa sakit daripada morfin. Pasien yang sedang menerima monoamine oxidase inhibitor dikontraindikasi dengan Tramadol, jika terjadi peningkatan transmisi monominergik. Untuk pasien epilepsi sangat dianjurkan ketika menggunakan obat ini. Selain itu, obat ini tidak direkomendasikan untuk anak – anak. (D Angelo R, et al., 1997) selain itu tramadol dikontraindikasikan terhadap pasien yang memiliki hipersensitivitas yang tinggi terhadap alkohol dan keracunan akut terhadap alkohol, hipnotik, analgesik yang bekerja sentral, opioid. Untuk ibu hamil tramadol tidak disarankan, meskipun dapat digunakan pada ibu hamil dan menyusui jika diberikan dosis tunggal. (Lesley & Caroline, 2000)

PENGGUNAAN KLINIS

Tramadol direkomendasikan untuk menanganani rasa nyeri yang parah hingga berat. Obat ini dapat diberikan secara oral, rektal atau parenteral (intravena, intramuskuler dan subkutan). Untuk pemberian secara parenteral hanya melibatkan intravena dan intramuskular. Dosis yang dianjurkan dalam pengobatan untuk umur <75 tahun dosis oral atau parenteral sebanyak 50 mg, 100 mg dengan rentang 4 hingga 6 jam sesuai kebutuhan (dosis maksimum 400 mg / hari), untuk anak – anak bervariasi tergantung setiap negara; misal di Amerika Serikat tramadol tidak direkomendasikan pada anak – anak berusia < 12 tahun, sedangkan di Jerman dapat digunakan pada anak – anak berusia lebih dari 1 tahun. Pada pasien pasca operasi dosis yang digunakan 100 mg i.v kemudian 50 mg setiap 10 – 20 menit hingga maksimal 250 mg di jam pertama dan 600 mg selama 24 jam. Tramadol dikontraindikasikan dalam pasien yang sebelumnya menunjukkan hipersensitivitas terhadapnya dan dalam kasus keracunan akut dengan alkohol, hipnotik, analgesik yang bekerja sentral, opioid atau obat psikotropika. Tidak direkomendasikan untuk pasien yang menerima inhibitor monoamine oksidase atau dalam waktu 2 minggu dari penarikan obat tersebut. Tidak ada penyesuaian dosis yang digunakan saat bersamaan simetidin. Dalam penelitian pada hewan, uji mutagenisitas menunjukkan bahwa tramadol tidak memiliki potensi genotoksik pada manusia (Lesley & Caroline, 2000).

PENYALAHGUNAAN

Di Indonesia, Tramadol banyak disalah gunakan oleh masyarakat. Mulai dari remaja hingga orang tua. Alasan setiap orang berbeda – beda dalam mengkonsumsi tramadol. Di kalangan remaja, obat ini digunakan untuk penenang serta sebagai pemberi efek perasaan senang berlebihan (euphoria). (Fardin & Asrina, 2019) Sedangkan pada kalangan orang dewasa obat ini menjadi alternatif untuk menghilangkan stress dari penatnya bekerja. Dosis yang digunakan meningkat dengan seiringnya waktu, sehingga timbul ketergantungan serta perasaan aneh jika tidak mengkonsumsi tramadol. (Thaha, et al., 2016)

KESIMPULAN

Tramadol merupakan sintesis analgesik opioid yang memiliki fungsi sebagai analgesik sentral dan penghilang rasa sakit kronik maupun akut, strukturnya yaitu trans-2 (dimethylaminomethyl)-1-(m-methoxyphenyl) - cyclohexanol hydrochloride. Selain sebagai analgesik , tramadol dapat digunakan sebagai penghambat transpoter norepinefin di sel medula Barium adrenal. Tramadol sementara masih disarankan untuk penderita yang memiliki kontraindikasi dengan inhibitor cox 2 selektif, serta menurut FDA keamanan obat ini untuk ibu hamil tergolong dalam katategori C. Efek samping tramadol secara umum timbul rasa mual , muntah, berkeringat, lelah, sedasi dan mulut kering.

DAFTAR PUSTAKA

- A. S. C., W. G. & S. N., 2009. Pharmacokinetic drug interactions of synthetic opiate Analgesic. *Psychosomatics*, Volume 2, pp. 169 - 176.
- Babalonis, S., 2012. Abuse liability and Reinforcing Efficacy of oral Tramadol in Humans. *Drug and alcohol dependence*.
- D. C. et al., 2007. Refractory shock and asystole related to tramadol overdose. *Clinical Toxicol*.
- Driessen, W, R. & H, G., 2005. Effect Of The Central Analgesik Tramadol On The Uptake And Release OF Noradrenaline And Dopamine In Vitro. *Journal Pharmacol*, pp. 806 - 811.
- Fardin & Asrina, A., 2019. Penyalahgunaan Tramadol dan Komix pada Remaja di Kabupaten Bima. *Patria Artha Journal Of Nursing Science*, Volume 3.
- García-Quetglas, E., J. A. & B. S., 2007. Pharmacokinetics of tramadol enantiomers and their respective phase I metabolites in relation to CYP2D6 phenotype. *Pharmacological Research*, Volume 55, pp. 122 - 130.
- G. S. & S., 2004. Clinical pharmacology of Tramadol. *Clin Pharmacokinet*, Volume 13, pp. 879 - 923.
- Indra, I., 2013. Farmakologi Tramadol. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala*, Volume 13.
- Kumar, 2012. Seizures after intravenous tramadol given as premedication. *Indian J Anaesth*, Volume 1, pp. 55 - 57.
- K., Vitale, M. G., Tresgallo, M. E. & Saroyan, J. M., 2013. Undetected Ultracet Dependence in an Adolescent With Nonmalignant Back Pain. *Journal Of Opioid Management*, Volume 9, pp. 225 - 230.
- Lanier, R. et al., 2010. Physical dependence potential of daily tramadol dosing in humans. *Psychopharmacology*, Volume 4, pp. 457 - 466.
- Lesley, S. J. & Caroline, P. M., 2000. Tramadol. *Adis Drug Evaluation*, pp. 140 - 170.
- Rahmani, A. H., Jamshidi, F. & Bayat, N., 2016. Tramadol Poisoning and Prevalence of Common Side Effect. *Journal Pharma Res Health*, Volume 4, pp. 1429 - 1432.
- Sagata, K. et al., 2002. Tramadol Inhibits Norepinephrine transporter Function at Desipramine - Binding Sites In Cultured. *Anesthesia & Analgesia*, Volume 94.
- Subedi, M., S. B. & M. K., 2018. An Overview of tramadol and its usage in pain management and future perspective. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, Volume 111, pp. 443 - 451.
- Thaha, R. M., Baharuddin, N. & Syafar, M., 2016. Penyalahgunaan Obat Keras Oleh Buruh Bangunan Di Pergudangan Parangloe Indah Kota Makassar. *Jurnal MKMI*, Volume 12.
- Upadhyay, D. K., Palaian, S. & Mishra, P., 2006. Drug Review Tramadol. *Journal Of the Institute of Medicine*, Volume 28, pp. 57 - 61.
- Wulandari, S. & Mustarichie, R., 2017. Upaya Pengawasan BBPOM Di Bandung Dalam Kejadian Potensi Penyalahgunaan Obat. *Jurnal Farmaka*, Volume 15.
- W. W. et al., 2001. Metabolism of analgesic, tramadol hydrochloride, in rat and dog. *Xenobiotica*, Volume 31.
- Y. J. et al., 1997. A Comparison of remifentanil and morphine sulfate for acute postoperative analgesia after total intravenous anesthesia with remifentanil and propofol. *Anesthesiology*, pp. 235 - 243.