

## STUDI LITERATUR: INDIKASI *OFF-LABEL* TRAMADOL PADA PENYAKIT TERTENTU

Kirka Dwi Apriali\*, Sri Adi Sumiwi

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

kirka18001@mail.unpad.ac.id

diserahkan 27/12/2022, diterima 05/06/2023

### ABSTRAK

Tramadol menjadi salah satu analgesik opioid sistem saraf pusat (SSP) yang paling sering diresepkan untuk mengobati nyeri sedang hingga berat. Selain aksi opioidnya, tramadol juga dapat menghambat *reuptake* serotonin dan noradrenalin yang diresepkan secara *off-label*. Tujuan dari artikel review ini adalah membahas indikasi *off-label* dari obat tramadol untuk memberikan informasi mengenai penggunaan alternatif terhadap penyakit tertentu. Metode pencarian literatur yang dilakukan berasal dari database berupa PubMed, Sciencedirect, dan Google Scholar dengan kata kunci *indication of tramadol, off-label of tramadol, reseptor opioid, serotonin, dan noradrenalin*. Dari analisis studi literatur, tramadol terbukti dapat mengatasi kecemasan, depresi, sindrom kaki gelisah dan ejakulasi dini.

Kata kunci: tramadol, depresi, sindrom kaki gelisah, ejakulasi dini, off-label

### ABSTRACT

*Tramadol is one of the most frequently prescribed central nervous system (CNS) opioid analgesics to treat moderate to severe pain. In addition to its opioid action, tramadol can also inhibit serotonin and noradrenaline reuptake. The purpose of this review article is to discuss off-label indications of the drug tramadol to provide information regarding alternative uses for certain diseases. The literature search method was carried out from databases in the form of PubMed, Sciencedirect, and Google Scholar with the keywords tramadol indications, off-label tramadol, opioid receptors, serotonin, and noradrenaline. From an analysis of literature studies, tramadol has been shown to be able to treat anxiety, depression, restless leg syndrome and premature ejaculation.*

*Keywords: tramadol, off-label, depression, restless leg syndrome, premature ejaculation*

### PENDAHULUAN

Tramadol ditemukan dan disintesis pada tahun 1962 untuk pertama kalinya oleh perusahaan Jerman dan dipasarkan dengan nama 'Tramal' pada tahun 1977 untuk pengobatan nyeri (Patterson, 2018). Tramadol menjadi salah satu analgesik opioid sistem saraf pusat (SSP) yang paling sering diresepkan. Secara global, diresepkan untuk mengobati nyeri sedang hingga berat. Tramadol dan metabolit utamanya O-desmetiltramadol (M1) memiliki efek seperti opioid karena berikatan dengan reseptor  $\mu$ -opioid

yang didistribusikan ke seluruh sistem saraf pusat (SSP) (Beakley *et al.*, 2015). Tramadol dipasarkan sebagai garam hidroklorida dan tersedia dalam berbagai formulasi farmasi untuk pemberian oral (tablet, kapsul), sublingual (tetes), intranasal, rektal (supositoria), intravena, subkutan dan intramuskular (WHO, 2019).

Penggunaan obat diluar indikasi yang telah disetujui oleh lembaga berwenang seperti Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) dan *Food and Drug Administration* (FDA), dikenal sebagai obat *off-label* (Wittich *et al.*, 2012). Selain sebagai

agen analgesik, tramadol dapat menghambat *reuptake* reseptor serotonin dan noradrenalin yang diresepkan secara *off-label*. Tramadol dapat mengobati *restless legs syndrome* (RLS) / sindrom kaki gelisah dan dilaporkan efektif atau sangat efektif oleh 94,6% pasien (123/130) untuk mengobati depresi (Bumpus, 2020; Lauerma & Markkula, 1999). Dosis rendah tramadol (25 dan 50 mg) efektif, aman, dan dapat ditoleransi dalam mengobati ejakulasi dini (Eassa & El-Shazly, 2013). Oleh karena itu, tujuan dari artikel review ini adalah membahas indikasi *off-label* dari obat tramadol untuk memberikan informasi mengenai penggunaan alternatif terhadap penyakit tertentu.

## METODE

Metode yang digunakan adalah dengan mengumpulkan data dan informasi dari database berupa PubMed, Sciencedirect, dan Google Scholar dengan kata kunci tramadol, *depression*, *restless legs syndrome* dan *premature ejaculation*. Kriteria yang digunakan antara lain literatur nasional dan internasional yang membahas terkait tramadol dengan kata kunci *indication of tramadol*, *off-label of tramadol*, reseptor opioid, serotonin, dan noradrenalin.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

Tramadol adalah campuran rasemat dari 2 enansiomer yang memiliki efek analgesik sinergis pada sistem saraf pusat. Enansiomer (+) tramadol bertindak sebagai agonis reseptor  $\mu$  opioid (MOR) dan dengan menghambat *reuptake* serotonin, sedangkan enantiomer (-) menghambat *reuptake* noradrenalin (Dayer *et al.*, 1997). Efek samping tramadol yang dilaporkan terdiri dari gatal, mual dan sembelit. Untuk efek samping serius terdiri dari kejang, sindrom serotonin, penurunan kewaspadaan dan ketergantungan. Saat dikonsumsi secara oral dengan dosis tinggi,

tramadol dapat menghasilkan sensasi euforia (INCB, 2018).

Penyalahgunaan tramadol terjadi ketika individu merasakan peningkatan suasana hati sehingga obat tersebut dikonsumsi dengan dosis yang lebih tinggi dan lebih sering daripada yang telah diresepkan. Penggunaan tramadol untuk waktu yang lama dapat menyebabkan ketergantungan psikologis atau fisik serta meningkatkan potensi risiko overdosis (WHO, 2019). Sehingga tramadol diresepkan secara *off-label* sebagai antidepresan. Tujuan klinis pemulihan jangka panjang dari depresi yaitu, peningkatan suasana hati. Penggunaan tramadol pada dosis terapeutik rendah (25–150 mg/hari) umumnya aman, efektif, dan bekerja cepat untuk menghilangkan depresi (Bumpus, 2020).

Tramadol *Patient-controlled intravenous analgesia* (PCIA) efektif dalam mengurangi risiko PPD pada 4 minggu setelah operasi caesar, mengurangi rasa sakit, meningkatkan kualitas hidup dan kualitas tidur pasien (Wu *et al.*, 2021). Skor *hospital anxiety and depression scale* (HADS) pada pasien wanita setelah melahirkan caesar untuk kelompok tramadol (1,9) lebih rendah dibandingkan kelompok hidromorfon (3,6) (Duan *et al.*, 2019). Selain itu, tramadol dapat menangani depresi dan kualitas tidur pada wanita yang menjalani operasi endoskopi perut. (Fu *et al.*, 2022). Pada pasien yang resisten terhadap pengobatan depresi, tramadol dapat menjadi terapi tambahan dengan menunjukkan perbaikan nilai *hamilton rating scale for depression* (HAM D) : 8 (pada minggu ke 14) (Bhusri *et al.*, 2018).

Penggunaan tramadol untuk *restless legs syndrome* (RLS) / sindrom kaki gelisah diresepkan secara *off-label*. Terdapat penelitian retrospektif yang menunjukkan bahwa tramadol dapat mengurangi gejala RLS dengan dosis 50-150 mg (Lauerma & Markkula, 1999). Namun

Tabel 1. Indikasi Off-label Obat Tramadol.

Referensi	Indikasi Off-Label	Subjek	Dosis	Durasi	Hasil
(Fu et al., 2022)	Antidepresan, kualitas tidur	W a n i t a usia 18-65 tahun yang menjalani operasi endoskopi perut	PCIA tramadol 7,5 mg/kg diberikan 2 mL/jam	Periode lockout 15 menit selama 3 hari setelah operasi	Menangani depresi dan kualitas tidur
(Wu et al., 2021)	<i>Postpartum depression (PPD)</i>	Wanita usia 20-40 tahun, hamil tunggal dengan operasi caesar	Patient-controlled intravenous analgesia (PCIA) tramadol 4 mg/ml diberikan 4 mL/jam	Periode lockout 15 menit, dan durasi pemeliharaan 48 jam	Mengurangi risiko PPD pada periode postpartum awal, mengurangi rasa sakit, dan meningkatkan kualitas hidup dan kualitas tidur pasien pasca operasi.
(Duan et al., 2019)	Antiansietas, antidepresan	W a n i t a usia 20-40 tahun yang sebelumnya melahirkan sesar	PCIA tramadol 4 mg/kg diberikan 2 mL/jam	P e r i o d e l o c k o u t 15 menit, dalam 48 jam setelah operasi	Skor hospital anxiety and depression scale (HADS) untuk kelompok tramadol (1,9) lebih rendah dibandingkan kelompok hidromorfon (3,6)
(Bhusri et al., 2018)	Terapi tambahan depresi yang resisten terhadap pengobatan	Pria 24 tahun didiagnosis depresi berat tanpa gejala psikotik	50 mg	14 minggu	Pasien menunjukkan peningkatan pada HAM D: 8 (pada minggu ke 14)
(Lauerma & Markkula, 1999)	Restless legs syndrome (RLS) / sindrom kaki gelisah	12 pasien yang m e m e n u h i kriteria diagnostik minimal RLS	50 - 150 mg	15-24 bulan	10 pasien melaporkan perbaikan yang jelas, 1 pasien melaporkan sedikit perbaikan gejala, sementara 1 pasien melaporkan tidak ada efek.
(Hamidi-Madani et al., 2018)	Ejakulasi dini	Pria sehat dengan keluhan ejakulasi dini seumur hidup	50 mg, 2-3 jam sebelum berhubungan intim	12 minggu	Peningkatan skor rata-rata IELT dan PEP pada kelompok tramadol secara signifikan lebih tinggi dibandingkan kelompok paroxetine dan placebo
(Gholam Rezaei et al., 2015)	Ejakulasi dini	Pria sehat dengan ejakulasi dini primer, 22-62 tahun	50 mg, 3-6 jam sebelum berhubungan intim	12 minggu	Khasiat tramadol dan fluoxetine 20 mg pada pria ejakulasi dini sama dan keduanya efektif
(Kurkar et al., 2015)	Ejakulasi dini	Pria heteroseksual sehat dengan ejakulasi dini, 20-55 tahun	50 mg; 100 mg, 2-3 jam sebelum berhubungan intim	2 bulan	Tramadol 50 mg ejakulasi dini secara signifikan dengan efek samping ringan. Pasien dengan IELT dasar <60 detik, tramadol 100 mg biasanya diperlukan.

Referensi	Indikasi Off-Label	Subjek	Dosis	Durasi	Hasil
(Gameel et al., 2013)	Ejakulasi dini	Pria sehat yang aktif secara seksual dengan ejakulasi dini, 26-39 tahun	50 mg, 2 jam sebelum berhubungan	4 minggu	Pasien yang diobati dengan tramadol memiliki rata-rata intravaginal ejaculatory latency time (IELT) yang jauh lebih lama dibandingkan kelompok lain (sildenafil; paroxetine; lidocaine gel 2,5%; plasebo dan pil multivitamin)
(Khan & Rasaily, 2013)	Ejakulasi dini	Pria heteroseksual sehat yang aktif secara seksual, 20-45 tahun	100 mg/hari selama 4 minggu, kemudian 2 atau 8 jam sebelum berhubungan intim selama 4 minggu	8 minggu	Peningkatan kualitas kehidupan seksual pasien dan peningkatan frekuensi hubungan intim
(Eassa & El-Shazly, 2013)	Ejakulasi dini	Pria heteroseksual mengeluhkan ejakulasi dini, 25-50 tahun	25 mg; 50 mg; 100 mg 2-3 jam sebelum berhubungan intim	24 minggu	Menggunakan tramadol hidroklorida sesuai permintaan dengan dosis kecil (25 dan 50 mg) untuk pengobatan ejakulasi dini dapat diterima untuk penatalaksanaan karena efektif, aman, dan dapat ditoleransi, dengan efek samping yang tidak serius

penggunaan tramadol dalam pengobatan RLS jangka panjang tidak memiliki bukti yang cukup (Garcia-Borreguero *et al.*, 2013). Beberapa kasus dilaporkan bahwa gejala RLS muncul kembali ketika pengobatan tramadol dihentikan. Oleh karena itu direkomendasikan pengobatan intermiten dan pemantauan hati-hati dari pemberhentian pengobatan tramadol (Earley & Allen, 2006; Park *et al.*, 2014; Vetrugno *et al.*, 2007).

Stimulasi reseptor  $\mu$  opioid dan penghambatan *reuptake* norepinefrin dan serotonin pada tramadol, mungkin menjadi alasan utama dalam menangani ejakulasi dini (Marcou *et al.*, 2005). Tramadol meningkatkan nilai *intra-vaginal ejaculatory latency time* (IELT), meningkatkan kontrol ejakulasi, kepuasan

pribadi dan peningkatan frekuensi hubungan intim. Dosis rata-rata tramadol yang digunakan untuk menangani ejakulasi dini yaitu 25-100 mg tergantung nilai IELT (Eassa & El-Shazly, 2013; Gameel *et al.*, 2013; Gholam Rezaei *et al.*, 2015; Hamidi-Madani *et al.*, 2018; Khan & Rasaily, 2013; Kurkar *et al.*, 2015).

## SIMPULAN

Tramadol merupakan obat golongan opioid yang diresepkan sebagai analgesik atau pereda nyeri. Para peneliti telah mempelajari indikasi *off-label* dari tramadol, antara lain berperan dalam mengatasi kecemasan, depresi, *restless leg syndrome* (RLS) / sindrom kaki gelisah dan ejakulasi dini.

**UCAPAN TERIMA KASIH**

Penulis mengucapkan terima kasih kepada pihak yang terlibat secara langsung maupun tidak langsung dalam penyusunan jurnal ini.

**DAFTAR PUSTAKA**

- Beakley, B. D., Kaye, A. M., & Kaye, A. D. (2015). Tramadol, pharmacology, side effects, and serotonin syndrome: A review. *Pain Physician*, 18(4), 395–400. <https://doi.org/10.36076/ppj.2015/18/395>
- Bhusri, L., Bathla, M., Gupta, P., & Singh, A. H. (2018). Role of Tramadol as an Augmenting Agent in Treatment Resistant Depression. *J Mental Health Hum Behav*, 23, 137–138. <https://doi.org/10.4103/jmhbb.jmhbb>
- Bumpus, J. A. (2020). Low-Dose Tramadol as an Off-Label Antidepressant: A Data Mining Analysis from the Patients' Perspective. *ACS Pharmacology and Translational Science*, 3(6), 1293–1303. <https://doi.org/10.1021/acsptsci.0c00132>
- Dayer, P., Desmeules, J., & Callart, L. (1997). Pharmacologie du tramadol. *Drugs*, 53(2), 18–24.
- Duan, G., Bao, X., Yang, G., Peng, J., Wu, Z., Zhao, P., Zuo, Z., & Li, H. (2019). Patient-controlled intravenous tramadol versus patient-controlled intravenous hydromorphone for analgesia after secondary cesarean delivery: A randomized controlled trial to compare analgesic, anti-anxiety and anti-depression effects. *Journal of Pain Research*, 12, 49–59. <https://doi.org/10.2147/JPR.S184782>
- Earley, C. J., & Allen, R. P. (2006). Restless legs syndrome augmentation associated with tramadol. *Sleep Medicine*, 7(7), 529–593.
- Eassa, B. I., & El-Shazly, M. A. (2013). Safety and efficacy of tramadol hydrochloride on treatment of premature ejaculation. *Asian Journal of Andrology*, 15(1), 138–142. <https://doi.org/10.1038/aja.2012.96>
- Fu, M., Chen, S., Xu, R., Chen, J., Chen, X., Gan, W., Huang, H., & Duan, G. (2022). Effects of Intravenous Analgesia Using Tramadol on Postoperative Depression State and Sleep Quality in Women Undergoing Abdominal Endoscopic Surgery: A Randomized Controlled Trial. *Drug Design, Development and Therapy*, 16(May), 1289–1300. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S357773>
- Gameel, T. A., Tawfik, A. M., Abou-Farha, M. O., Bastawisy, M. G., El-Bendary, M. A., & El-Gamasy, A. E. N. (2013). On-demand use of tramadol, sildenafil, paroxetine and local anaesthetics for the management of premature ejaculation: A randomised placebo-controlled clinical trial. *Arab Journal of Urology*, 11(4), 392–397. <https://doi.org/10.1016/j.aju.2013.05.003>
- Garcia-Borreguero, D., Kohonen, R., Silber, M. H., Winkelman, J. W., Earley, C. J., Högl, B., Manconi, M., Montplaisir, J., Inoue, Y., & Allen, R. P. (2013). The long-term treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease: Evidence-based guidelines and clinical consensus best practice guidance: A report from the International Restless Legs Syndrome Study Group. *Sleep Medicine*, 14(7), 675–684. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.05.016>
- Gholam Rezaei, H., Shahverdi, E., Ebrahimi, S., & Dehghani, K. (2015). The Therapeutic Effects of Tramadol and Fluoxetine in Premature Ejaculation: A Randomized Clinical Trial. *Thrita*, 4(3). <https://doi.org/10.5812/thrita.28811>
- Hamidi-Madani, A., Motiee, R., Mokhtari, G.,

- Nasseh, H., Esmaeili, S., & Kazemnezhad, E. (2018). The efficacy and safety of on-demand tramadol and paroxetine use in treatment of life long premature ejaculation: A randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Journal of Reproduction and Infertility*, 19(1), 10–15.
- INCB. (2018). Tramadol, Review of the Global Situation. [https://www.incb.org/documents/News/Alerts/Alert7\\_on\\_Control\\_of\\_Psychotropic\\_Substances\\_June\\_2018.pdf](https://www.incb.org/documents/News/Alerts/Alert7_on_Control_of_Psychotropic_Substances_June_2018.pdf)<https://www.incb.org/incb/search.html?q=tramadol>
- Khan, A. H., & Rasaily, D. (2013). Tramadol use in premature ejaculation: Daily versus sporadic treatment. *Indian Journal of Psychological Medicine*, 35(3), 256–259. <https://doi.org/10.4103/0253-7176.119477>
- Kurkar, A., Elderwy, A. A., Abulsour, S., Awad, S. M., Safwat, A. S., & Altaher, A. (2015). A randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover trial of «on-demand» tramadol for treatment of premature ejaculation. *Urology Annals*, 7(2), 205–210. <https://doi.org/10.4103/0974-7796.150481>
- Lauerma, H., & Markkula, J. (1999). Treatment of restless legs syndrome with tramadol: an open study. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 60(4), 241–244.
- Lu, Y., Zhou, Z., Zhang, X., Cui, Y., Zhang, Y., & Wang, Y. (2021). The Influence of Tramadol on Intravaginal Ejaculatory Latency Time and Sexual Satisfaction Score in Treating Patients With Premature Ejaculation: A Network Meta-Analysis. *American Journal of Men's Health*, 15(6). <https://doi.org/10.1177/15579883211057713>
- Marcou, T. A., Marque, S., Mazoit, J. X., & Benhamou, D. (2005). The median effective dose of tramadol and morphine for postoperative patients: A study of interactions. *Anesthesia and Analgesia*, 100(2), 469–474. <https://doi.org/10.1213/01.ANE.0000142121.24052.25>
- Park, Y. M., Park, H. K., Kim, L., Lee, H. J., & Kang, S. G. (2014). Acute-withdrawal restless legs syndrome following abrupt cessation of short-term tramadol. *Psychiatry Investigation*, 11(2), 204–206. <https://doi.org/10.4306/pi.2014.11.2.204>
- Patterson, E. (2018). Tramadol Facts, History and Statistics. <https://drugabuse.com/opioids/tramadol/history-statistics/>
- Vetrugno, R., la Morgia, C., D'Angelo, R., Loi, D., Provini, F., Plazzi, G., & Montagna, P. (2007). Augmentation of restless legs syndrome with long-term tramadol treatment. *Movement Disorders : Official Journal of the Movement Disorder Society*, 22(3), 424–427.
- WHO. (2019). WHO expert committee on drug dependence. In World Health Organization - Technical Report Series.
- Wittich, C. M., Burkle, C. M., & Lanier, W. L. (2012). Ten common questions (and their answers) about off-label drug use. *Mayo Clinic Proceedings*, 87(10), 982–990. <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2012.04.017>
- Wu, Z., Zhao, P., Peng, J., Fang, L., Ding, J., Yan, G., Wang, Y., Zhu, J., Wang, D., Li, Y., Chen, Z., Zhang, Q., Deng, Q., Duan, G., Zuo, Z., & Li, H. (2021). A Patient-Controlled Intravenous Analgesia With Tramadol Ameliorates Postpartum Depression in High-Risk Woman After Cesarean Section: A Randomized Controlled Trial. *Frontiers in Medicine*, 8(May), 1–14. <https://doi.org/10.3389/fmed.2021.679159>