

FARMAKOLOGI TRAMADOL

Imai Indra

Abstrak. Untuk mengurangi rasa sakit, banyak digunakan obat analgetik narkotik dan nonnarkotik. Obat golongan narkotik salah satunya tramadol. Narkotik adalah bahan atau zat yang punya efek mirip morfin yang menimbulkan efek narkotik. Secara farmakodinamik, tramadol bekerja secara sinergis yaitu agonis opioit yang lemah dan penghambat pengambilan kembali neuro transmitter monoamin. Secara farmakokinetik, onset tramadol 15-45 menit setelah pemberian oral. Bioavailabilitas oral 68-90%. (JKS 2013; 1: 50-54)

Kata kunci : Analgetik, narkotik, farmakodinamik, agonis, farmakokinetik, bioavailabilitas

Abstract. For purpose for reducing pain, commonly using of analgetic narcotic and non narcotic. Tramadol is a put is narcotic. Narcotic is material or moeity that has efect like morfin that can doing narcotic effects. As lik farmakodinamic, tramadol working sinergic as weak agonis opioit and prevent re uptake monoamine neurotransmitter. Though farmakokinetic, onset of tramadol 15-45 second after given orally. Oral bioavailibility about 68-90%. (JKS 2013; 1: 50-54)

Key words : analgetic, narcotic, farmakodinamic, agonist, farmakokinetic, bioavailibility

Pendahuluan

Banyak obat-obat yang beredar di pasar Indonesia untuk mengurangi atau menghilangkan rasa nyeri tersebut yang lazim kita sebut dengan analgesik. Obat analgesik beragam macamnya diantaranya obat analgesic narkotik (opioit) dan obat analgesik non narkotik (non-opioit). Obat analgesik narkotik contohnya morfin sedangkan contoh obat analgesik non-narkotik adalah parasetamol, aspirin, dan masih banyak yang lain. Dalam penggunaan obat analgesik narkotik harus mempertimbangkan banyak hal, karena obat analgesik narkotik memiliki banyak efek samping yang tidak diinginkan, misalnya depresi pernafasan, dan adiksi (ketagihan). Akan tetapi obat analgesik golongan narkotik memiliki kemampuan analgesik yang cukup kuat untuk mengurangi atau menghilangkan nyeri derajat sedang ke atas.¹

Obat analgesik adalah obat yang mempunyai efek menghilangkan atau mengurangi nyeri tanpa disertai hilangnya kesadaran atau fungsi sensorik lainnya.

Obat analgesik bekerja dengan meningkatkan ambang nyeri, mempengaruhi emosi (sehingga mempengaruhi persepsi nyeri), Menimbulkan sedasi atau sopor (sehingga nilai ambang nyeri naik) atau mengubah persepsi modalitas nyeri. Pada dasarnya obat analgesik dapat digolongkan kedalam analgetik golongan narkotik dan analgesik non-narkotik.²

Narkotik adalah bahan atau zat yang punya efek mirip morfin yang menimbulkan efek narkosis (keadaan seperti tidur).¹

Analgesik opiat adalah obat yang mempunyai efek analgesic kuat tetapi tidak menimbulkan efek narcosis dan adiksi sebagaimana morfin, maka nama analgesic narkotik kurang tepat. Analgesik opiate meliputi obat analgesik yang berasal dari opium, senyawa semisintetik mirip morfin, dan senyawa sintetik dengan efek mirip morfin. Morfin diperoleh dari pemurnian opium (candu) yaitu getah kering yang diperoleh dari kulit buah muda tanaman *Papaver somniferum*. Selain morfin (9-17%), dari getah opium juga dapat diperoleh kodein (0,3-4%), tebain (0,2%), papaverin (1%), dan noskapin (2-8%). Morfin merupakan analgetika kuat yang bekerja secara sentral (di otak) dengan

Imai Indra adalah Dosen Bagian Anestesiologi Fakultas Kedokteran Universitas Syiah Kuala/RSUD dr. Zainoel Abidin Banda Aceh

meninggikan nilai ambang nyeri, mempengaruhi emosi (sehingga dapat merubah respon pada nyeri) dan menimbulkan keadaan seperti tidur (sehingga tidak mudah terangsang nyeri).³

Dalam hal ini perkembangan dalam bidang farmasi terutama untuk mendapatkan obat analgesik yang ideal masih terus berlanjut, dikatakan ideal apabila mempunyai efek samping yang sedikit, dalam jumlah dosis yang sedikit mempunyai kemampuan analgesik yang cukup kuat dan aman serta harganya murah.

Salah satu analgesik yang banyak beredar dan dipergunakan untuk mengurangi atau menghilangkan nyeri derajat sedang ke atas adalah tramadol. Tramadol merupakan obat analgesik yang bekerja secara sentral, bersifat agonis opioid (memiliki sifat seperti opium/morfin), dapat diberikan peroral, parenteral, intravena, intramuscular, dalam beberapa penelitian menunjukkan efek samping yang ditimbulkan oleh karena pemberian tramadol secara bolus intravena diantaranya adalah mual, muntah, pusing, gatal, sesak nafas, mulut kering dan berkerengat, selain itu tramadol menunjukkan penggunaannya lebih aman bila dibandingkan dengan obat analgesik jenis morfin yang lain.¹

Dalam perkembangan untuk untuk mendapatkan analgesik yang ideal, tramadol menjadi *drug of choice* sebagai analgesik, tramadol adalah campuran rasemik dari dua isomer, salah satu obat analgesic opiate (mirip morfin), termasuk golongan aminocyclohexanol, yang bekerja secara sentral pada penghambat pengambilan kembali noradrenergic dan serotonin neurotransmission, dapat diberikan peroral, parenteral, intravena, intramuscular.⁴

Sifat Farmakodinamik

Tramadol mempunyai 2 mekanisme yang berbeda pada manajemen nyeri yang keduanya bekerja secara sinergis yaitu : agonis opioid yang lemah dan penghambat

pengambilan kembali monoamine neurotransmitter.⁵ Tramadol mempunyai bioavailabilitas 70% sampai 90% pada pemberian peroral, serta dengan pemberian dua kali sehari dapat mengendalikan nyeri secara efektif.⁶ Tramadol mempunyai efek merugikan yang paling lazim dalam penggunaan pada waktu yang singkat dan biasanya hanya pada awal penggunaannya saja yaitu pusing, mual, sedasi, mulut kering, berkerengat dengan insidensi berkisar antara 2,5 sampai 6,5%. Tidak dilaporkan adanya depresi pernafasan yang secara klinis relevan setelah dosis obat yang di rekomendasikan. Depresi pernafasan telah ditunjukkan hanya pada beberapa pasien yang diberikan tramadol sebagai kombinasi dengan anastesi, sehingga membutuhkan nalokson pada sedikit pasien. Pada pemberian tramadol pada nyeri waktu proses kelahiran, tramadol intravena tidak menyebabkan depresi pernafasan pada neonates.⁷

Sifat Farmakokinetik

Setelah pemakaian secara oral seperti dalam bentuk kapsul atau tablet, tramadol akan muncul di dalam plasma selama 15 sampai 45 menit, mempunyai onset setelah 1 jam yang mencapai konsentrasi plasma pada mean selama 2 jam. *Absolute oral bioavailability* tramadol kira-kira sebesar 68% setelah satu dosis dan kemudian meningkat menjadi 90 hingga 100% pada banyak pemakaian (*multiple administration*).⁸

Tramadol mengalami metabolisme hepatic, secara cepat dapat diserap pada traktus gastrointestinal, 20% mengalami *first-pass metabolism* di dalam hati dengan hampir 85% dosis oral yang metabolisir pada relawan muda yang sehat. Hanya 1 metabolit, O-demethyl tramadol, yang secara farmakologis aktif. *Mean elimination half-life* dari tramadol setelah pemakaian secara oral atau pemakaian secara intravena yakni 5 hingga 6 jam. Hampir 90% dari suatu dosis oral diekskresi melalui ginjal. *Elimination half-*

life meningkat sekitar dua kali lipat pada pasien yang mengalami gangguan fungsi hepatic atau renal. Pada co-administration (pemakaian bersama-sama) dengan carbamazepine untuk mempengaruhi enzim hepatic, *elimination half-life* dari tramadol merosot.⁸

Pada wanita hamil dan menyusui, tramadol dapat melintasi plasenta dan tidak merugikan janin bila digunakan jauh sebelum partus, hanya 0,1% yang masuk dalam air susu ibu, meskipun demikian tramadol tidak dianjurkan selama masa kehamilan dan laktasi. Walau memiliki sifat adiksi ringan, namun dalam praktek ternyata risikonya praktis nihil, sehingga tidak termasuk dalam daftar narkotika di kebanyakan negara termasuk Indonesia.⁸

Efikasi Terapi

Sebuah studi melaporkan bahwa pada manajemen nyeri akibat melahirkan tramadol 100 mg intramuscular sama efektifnya dengan 75 mg petidin intramuscular, 50 mg tramadol tidak efektif untuk nyeri karena melahirkan, meskipun demikian keamanan penggunaan tramadol lebih aman dibanding dengan 75 mg petidin, lebih dari 2/3 pasien yang mendapatkan terapi tramadol tidak mendapatkan efek yang tidak diinginkan, sebaliknya lebih dari 1/3 pasien yang mendapatkan terapi petidin mendapatkan efek yang tidak diinginkan. Tramadol dapat dikombinasikan dengan NSAIDs, karena mekanisme kerjanya tidak saling tumpang tindih, dosis yang dianjurkan untuk dewasa adalah 50-100 mg setiap 4-6 jam dan maksimal 400 mg/hari, efek samping dapat dikurangi dengan pengurangan dosisnya serta dengan pemberian yang perlahan pada intravascular atau intramuscular.⁹

Pada pasien dengan nyeri derajat sedang sampai berat pasca operasi, tramadol yang diberikan intravena atau intravascular mempunyai kemampuan sama dengan petidin (meperidine), namun secara klinis dengan dosis yang sama tramadol lebih

efektif sepuluh kali bila dibandingkan dengan petidin,(10) 1-5% sama dengan nalbuphine, intravena tramadol 50-150 mg pada pasien dengan nyeri pasca operasi mempunyai potensi analgesik sama dengan morfin 5-15 mg, tetapi apabila tramadol diberikan pada epidural, 1-13% sama kemampuannya dengan morfin, dalam beberapa studi tramadol telah menunjukkan efikasinya pada waktu yang singkat pada nyeri kronis yang beragam macamnya. Dosis harian tramadol 250 mg sampai 600 mg yang diberikan secara oral ternyata merupakan analgesic efektif pada langkah kedua menurut panduan *World Health Organization* untuk pengobatan pasien yang mengalami nyeri kanker.⁹

Dosis

Tramadol tersedia untuk pemakaian oral. Parenteral, intramuscular, rectal dan subkutan. Dosis tramadol hendaknya dititiasi menurut intensitas rasa nyeri dan respon masing-masing pasien dengan 50 sampai 100 mg 4 kali sehari biasanya untuk memberikan penghilangan rasa nyeri yang memadai. Total dosis harian sebanyak 4000 mg biasanya cukup. Suntikan intravena harus diberikan secara perlahan-lahan guna mengurangi potensi kejadian yang merugikan, terutama rasa mual. Berdasarkan data farmakokinetik, perlu hati-hati pada pasien dengan disfungsi ginjal atau hepatic karena potensi tertundanya eliminasi dan akumulasi obat yang ada. Pada sejumlah pasien ini, interval dosis harus diperpanjang. Tramadol dapat digunakan pada anak-anak dengan dosis sebesar 1 hingga 2 mg/kgBB.⁹

Penyerapan dan Distribusi

Setelah pemakaian secara oral dosis tunggal tramadol sebanyak 100 mg dalam kapsul atau tablet pada relawan muda yang sehat, konsentrasi plasma dapat dideteksi dalam waktu sekitar 15 sampai 45 menit, dan puncak konsentrasi plasma obat (C_{max}) sebesar 280 sampai 308 ug/L

tercapai pada 1,6 hingga 2 jam pasca dosis (tmax). Mean Bioavailabilitas tramadol oral setelah pemakaian morfin, petidin dan pentazocine, yang semuanya ini cenderung memiliki bioavailabilitas rendah dan variable/berubah-ubah. Setelah beberapa pemakaian secara oral tramadol 100 mg 4 kali sehari selama 7 hari, Cmax 16% lebih tinggi dan di bawah kurva waktu konsentrasi plasma (AUC) 36% lebih tinggi setelah satu dosis tunggal sebanyak 100 mg. yang menunjukkan bahwa bioavailabilitas oral meningkat sekitar 90 hingga 100% terhadap beberapa kali pemakaian (*multiple application*) secara oral yang kemungkinan karena hepatic metabolisme jenuh first-pass. Mean bioavailabilitas mutlak setelah pemakaian intramuscular yaitu sebesar 100% dan setelah pemakaian rectal sebesar 78%.¹

Tramadol terdistribusi dengan cepat setelah pemakaian intravena dengan distribusi waktu paruh (half-life) pada fase awal selama 6 menit setelah fase distribusi yang lebih lambat dengan waktu paruh selama 1,7 jam. Volume distribusi (Vd) menyusul pemakaian secara oral dan intravena pada relawan muda yang sehat sebesar 306 dan 203 L, secara berturut-turut, yang menunjukkan bahwa tramadol memiliki *high tissue afinitas* jaringan yang tinggi. Pengikatan protein plasma sebanyak 20% tramadol memasuki plasenta dengan konsentrasi serum pada *umbilical vein* (pusar) yang menjadi 80% pada *maternal vein*.¹

Metabolisme dan Pengurangan (Eliminasi)

Pada hakikatnya, tramadol dimetabolisasi oleh liver dan diekskresi melalui ginjal. Setelah pemakaian secara oral tramadol pada manusia, sekitar 90% tramadol diekskresi melalui ginjal dengan 10% yang muncul pada feses. Ekskresi tramadol yang tidak berubah pada relawan sehat yakni sebesar 16% setelah pemakaian intravena dan sebesar 13% setelah pemakaian secara oral, yang menunjukkan bahwa sekitar

85% dosis mengalami metabolisme. Ekskresi ginjal secara kumulatif pada relawan sehat yang muda sekitar 7,5%. Hanya 0,1% dosis tramadol didapati terekskresi pada ASI wanita, suatu jumlah yang tidak mungkin menghasilkan efek signifikan pada bayi.¹

Kesimpulan

Anti nyeri atau analgetik terdiri atas golongan nonnarkotik dan golongan narkotik. Tramadol merupakan salah satu analgetik golongan narkotik. Tramadol bekerja sebagai agonis opioid yang lemah dan penghambat pengambilan kembali neurotransmitter monoamine.

Absorpsi oral tramadol antara 15-40 menit dengan bioavailabilitas oral untuk pemberian pertama sekitar 68% dan untuk pemberian berulang bioavailabilitas mencapai 100%. Kadar puncak plasma dapat dicapai dalam waktu 1,6-2 jam. Efektivitas tramadol 100mg intramuskular (IM) sebagai analgetik hampir sama efektifnya dengan pethidin 75mg IM.

Daftar Pustaka

1. Anonymus. Tramadol. 2006.
2. Harris. Tramadol. 2007.
3. Driessen B, Reimann W, Giertz H. Effects Of The Central Analgesic Tramadol On The Uptake And Release Of Noradrenaline And Dopamine *In Vitro*. *Br. J. Pharmacol.* 2005. 108 : 806-811.
4. Duggan A.W, Hall J.G., Headley P.M.. Suppression Of Transmission Of Nociceptive Impulses By Morphine : Selective Effect Of Morphine Administered In The Region Of The Substantia Gelatinosa. *Br. J. Pharmacol.* 2004. 61 : 65-76.
5. Faull R.L.M, Villiger J.W. Opiate Receptors In The Human Spinal Cord : A Detailed Anatomical Study Comparing The Autoradiographic Localization Of Diprenorphine Binding Sites With The Laminar Pattern Of Substance P, Myelin And Nissl Staining. *Neuroscience.* 1998. 20: 395-407.
6. Akiko Koga, et al. Tramadol produces outward currents by activating μ -opioid

- receptors in adult rat substantia gelatinosa neurons. *British Journal of Pharmacology*. 2005. 145. 602-607.
7. Raffa. Basic pharmacology relevant to drug abuse assessment : tramadol as example. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 2008. 33. 101-108.
 8. Grond, Stefan, Sablotzki, armin Cllinical Pharmacology of Tramadol. Dalam *Clinical Pharmacokinetics*. 2004. 43(13) : 879-923.
 9. Anonymous. Parmacology of Tramadol. 2004.
 10. Dayer P, Desmeules J, Collart L. Pharmacology of tramadol. Dalam *Drugs*. 1997 : 53 Suppl. 2 : 18-24.